

Aus dem
CharitéCentrum 06 für Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie und Nuklearmedizin
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Karl-Jürgen Wolf)

Habilitationsschrift

Neue Strategien in Planung und Durchführung von Thermoablationen in der Leber

Zur Erlangung der venia legendi
für das Fach
Diagnostische Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Bernd Benedikt Julius Frericks
geboren am 16.08.1971 in Meppen/Ems

Eingereicht: März 2009
Dekanin: Prof. Dr. Annette Grütters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, Heidelberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hirner, Bonn

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung	5
Methodenbeschreibung	10
Tierexperimentelle Ex-vivo-Untersuchungsmethoden	10
CT-basierte Lebervolumetrie	10
Tierexperimentelle In-vivo-Untersuchungsmethoden	11
CT-basierte Gefäßanalyse	11
CT-gesteuerte Laserablation und Evaluation der Ablationszonen.....	12
Klinische Untersuchungsmethoden	13
CT-basierte Gefäßanalyse und Lebervolumetrie.....	13
Bi- und multipolare Radiofrequenzablation	14
Ergebnisse – Eigene Arbeiten	16
Teil 1: Experimentelle Untersuchungen zur semiautomatischen Volumetrie der Leber	16
1. <i>Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende. Fortschr Röntgenstr 2004; 176:252-257.</i>	
Teil 2: Experimentelle In-vivo-Untersuchungen zur semiautomatischen Segmentierung intrahepatischer Gefäße.....	24
2. <i>Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Portal Vein Segmentation of a 3D-Planning System for Liver Surgery – In vivo Evaluation in a Porcine Model. Ann Surg Oncol 2008; 15(7):1899-907.</i>	

Teil 3: Untersuchungen zur klinischen Berechnung von Leberteilvolumina.....	35
---	----

3. Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, Shin HO, Schenk A, Selle D, Spindler W, Klempnauer J, Peitgen HO, Galanski M. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *Eur Radiol* 2004; 14:326-333.

4. Frericks BB, Kirchhoff TD, Shin HO, Stamm G, Merkesdal S, Abe T, Schenk A, Peitgen HO, Klempnauer J, Galanski M, Nashan B. Preoperative volume calculation of the hepatic venous draining areas with multi-detector row CT in adult living donor liver transplantation: Impact on surgical procedure. *Eur Radiol* 2006; 16:2803-2810.

Teil 4: Untersuchungen zu den Kühleffekten intrahepatischer Gefäße auf Thermoablationszonen in der Leber.....	53
---	----

5. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, Lehmann K. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol* 2008; 43:211-218.

Teil 5: Untersuchungen zur bi- und multipolaren RF-Ablation der Leber.....	63
--	----

6. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 2005; 237:1056-1062.

Diskussion	71
Zusammenfassung.....	78
Literatur	81
Danksagung	94
Erklärung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomografie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EGFR	Epidermal growth factor receptor
F	French
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin
FOLFOX(IRI)	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
Nd:YAG	Neodym-dotiertes Yttrium-Aluminium-Granat
RF	Radiofrequenz
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
W	Watt

Einleitung

Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren treten in Deutschland mit einer Inzidenz von über 50/100 000 Einwohner auf. Das häufigste primäre Lebermalignom ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). In Deutschland liegt seine Inzidenz mit ca. 5/100 000 deutlich unter dem globalen Durchschnitt (Gomaa *et al.* 2008). Metastasen des kolorektalen Karzinoms (colorectal cancer, CRC) stellen die häufigsten sekundären Lebermalignome dar. Sie werden bei ca. 15–25 % der am Primärtumor erkrankten Patienten bereits bei Erstdiagnose (Manfredi *et al.* 2006; Mantke *et al.* 2006) und bei weiteren 25–35 % im weiteren Krankheitsverlauf (Landis *et al.* 1999) beobachtet. Von den in Deutschland jährlich über 70 000 Neuerkrankten entwickeln somit etwa die Hälfte neue kolorektale Lebermetastasen.

Die Leberteileresektion gilt als die Therapie der Wahl bei primären und sekundären malignen Lebertumoren, da sie die größten Heilungsraten erzielt. Abhängig vom klinischen Stadium werden für Patienten mit kleinen HCC 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von bis zu 72 % erreicht (Arii *et al.* 2000). Für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen betragen die 5-Jahres-Überlebensraten nach Leberteileresektion zwischen 26 und 51 % (Stangl *et al.* 1994; Scheele *et al.* 1995; Lehnert und Golling 2001). Allerdings ist bei nur etwa 10–37 % der Patienten mit HCC (Fong *et al.* 1999) und bei etwa 10–20 % der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung des kolorektalen Karzinoms (Kune *et al.* 1990; Sjovall *et al.* 2004; Leporrier *et al.* 2006; Manfredi *et al.* 2006; Mantke *et al.* 2006) eine primäre Leberteileresektion möglich. Zu den allgemein akzeptierten Kriterien der Irresektabilität zählen eine Leberinsuffizienz oder Leberzirrhose (Child B und C), schwerwiegende Begleiterkrankungen (allgemeine Inoperabilität) und ein ausgedehnter Leberbefall (> 6 Lebersegmente, > 70 % des Leberparenchyms, Befall aller drei Lebervenen) (Poston *et al.* 2005). Bei vollständigem Ausschöpfen dieser weit gefassten Resektionskriterien und entsprechend ausgedehnten Operationen steigt die perioperative Mortalität erheblich an. So weist die Standardhepatektomie (\leq 4 Segmente) mit unter 3 % eine deutlich geringere Mortalität auf als die komplexe oder bilobäre Hepatektomie mit 8–25 % (Bechstein und Golling 2005).

Im fortgeschrittenen, nicht resektablen Stadium wird bei Patienten mit HCC und gering eingeschränkter Leberfunktion häufig die transarterielle Chemoembolisation (TACE) empfohlen. Sie kann partielle Ansprechraten von über 50 % erzielen (Llovet und Bruix 2003; Llovet *et al.* 2003) und den Tumorprogress sowie die Makrogefäßinvasion verzögern (Llovet *et al.* 2002). Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, welches Chemotherapeutikum verwendet werden sollte. Die Ergebnisse der systemischen Chemotherapie beim HCC waren lange limitiert; erst kürzlich konnte für die Behandlung mit Sorafenib ein gegenüber Placebogabe um 3 Monate verlängertes medianes Überleben gezeigt werden (Llovet *et al.* 2008). Bei primär irresektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms sollte nach aktuellen evidenzbasierten Protokollen eine neoadjuvante systemische Chemotherapie nach dem FOLFOX(IRI)-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan) oder – bei entsprechender Antigenexpression – FOLFIRI in Kombination mit einem spezifischen Angiogeneseinhibitor (Bevacizumab) oder einem Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR, Cetuximab) durchgeführt werden, um eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (Grundmann *et al.* 2008; Schmiegel *et al.* 2008). Aufgrund des nicht unerheblichen Nebenwirkungsspektrums dieser Chemotherapieregime kommen aber nicht alle Patienten in Frage. Und selbst unter Berücksichtigung der Ansprechraten von bis zu 60–80 % (Folprecht *et al.* 2006) können schließlich nur 20–40 % der Patienten mit ausschließlicher Lebermetastasierung einer dann sekundären Leberteileresektion zugeführt werden (Bismuth *et al.* 1996; Giacchetti *et al.* 1999; Figueras *et al.* 2007; Grundmann *et al.* 2008). Während die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit sekundär resektablen Metastasen mit gut 30 % geringfügig niedriger sind als die der Patienten mit primär resektablen Metastasen (Adam *et al.* 2004; Abdalla *et al.* 2006), wurde eine von 1,6 % auf 14,7 % deutlich erhöhte 90-Tages-Letalität nach neoadjuvanter Irinotecan-haltiger Chemotherapie beobachtet (Hamady *et al.* 2006). Nach palliativer systemischer Chemotherapie allein werden selbst bei Einsatz der modernen Kombinationsschemata mediane Überlebenszeiten von 20 bis max. 30 Monaten berichtet.

Lokale Ablationsverfahren bieten den Patienten eine Therapiealternative, bei denen operative Verfahren aufgrund von Komorbidität oder kritischer intrahepatischer Tumorlokalisation und -verteilung nicht indiziert sind (McGahan und Dodd 2001). Am

häufigsten werden die hyperthermen Ablationsverfahren, und hier die Laser- und die Radiofrequenz-(RF-)Ablation eingesetzt. Grundlage aller hyperthermen Ablationsverfahren ist eine Temperaturerhöhung im Zielgewebe auf mehr als 60 °C, ab der es zur Koagulation des Gewebes mit Zellnekrose und Zelltod kommt. Während der Ablation sollte die Temperatur zwischen 70 °C und 100 °C betragen. Erste Berichte zur Laser- bzw. RF-Ablation von Lebertumoren stammen aus der Mitte der 1980er Jahre (Bown 1983; Gewiese *et al.* 1994) bzw. aus dem Jahr 1990 (McGahan *et al.* 1990; Rossi *et al.* 1990). Bei der Laserablation wird Licht im optischen oder nahinfraroten Frequenzbereich von einer Laserfaser in das umgebende Gewebe eingestrahlt und in Wärmeenergie umgewandelt. Seit Anfang der 1990er Jahre werden wassergekühlte Nd:YAG-Laser (Wellenlänge: 1064 nm) eingesetzt (Nolsoe *et al.* 1993). Bei der RF-Ablation werden Ionenbewegungen durch elektromagnetische Energie eines in das Gewebe eingebrachten Hochfrequenz-Wechselstroms (375 bis 500 kHz) induziert. Durch die resultierende Reibungsenergie kommt es zu einer Wärmeentwicklung im Zielgewebe.

Die Komplikationsrate der lokal ablativen Verfahren ist gering (Curley *et al.* 2004). Für die Behandlung sehr kleiner („very early“; solitärer Tumor unter 2 cm Größe) und kleiner („early“; maximal 3 Tumoren von jeweils unter 3 cm Größe) HCC in kompensierter Leberzirrhose ist die lokale Ablation integraler Bestandteil etablierter Therapieregime und als kuratives Verfahren akzeptiert (Bruix und Sherman 2005). Hintergrund sind mit der Leberteilresektion vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 33 und 55 % (Rossi *et al.* 1990; Lencioni *et al.* 2005; Raut *et al.* 2005; Tateishi *et al.* 2005), die nach kombinierter TACE und RF-Ablation bei kleinen HCC bis auf 75 % gesteigert werden können (Yamakado *et al.* 2008). In einer großen retrospektiven Studie bei Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion wies die RF-Ablation sogar signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensraten auf als die Resektion (Yamagiwa *et al.* 2008). Grund hierfür ist der geringere Verlust an Leberparenchym. Bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen werden lokal ablativ Verfahren nach aktuellem Konsensus dann empfohlen, wenn die Resektion einen zu großen Parenchymverlust zur Folge hätte (Grundmann *et al.* 2008). Typische Indikationen sind tief gelegene Metastasen in einem Leberlappen bei Indikation zur Resektion des kontralateralen Leberlappens, zentrale Rezidivmetastasen (Elias *et al.* 2002) sowie kleinere Metastasen bei eingeschränkter

Operationsfähigkeit. Derzeit gibt es keine prospektiv vergleichenden Studien der RF-Ablation und der Resektion bei potenziell kurativ resektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten nach RF-Ablation nicht resektabler kolorektaler Lebermetastasen betragen 14–40 % (Gillams und Lees 2004, 2008). Letztlich gehen die Empfehlungen derzeit dahin, das therapeutische Vorgehen in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Internistischen Onkologen und Radiologen patientenindividuell unter Berücksichtigung des zu erwartenden Restleberparenchyms und der Lokalisation des Tumors in Bezug zu großen hepatischen Gefäßen festzulegen (Garden *et al.* 2006).

Wie bei der Leberteilresektion muss bei den thermischen Ablationsverfahren eine möglichst parenchymsparende, vollständige Ablation des Tumors mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Lebergewebe von mindestens 5–10 mm angestrebt werden, um das Risiko lokaler Tumorrezidive zu minimieren (Mulier *et al.* 2005). Der Effekt aller hyperthermen Ablationsverfahren wird aber durch Kühleffekte benachbarter Gefäße limitiert (Goldberg *et al.* 1998; Patterson *et al.* 1998; Chinn *et al.* 2001; Wacker *et al.* 2001). Daher ist eine individuelle Behandlungsplanung von großer Bedeutung. Insbesondere bei zentraler Tumorage oder bei mehreren Lebertumoren sollten der zu erwartende Parenchymverlust sowie potenziell gefährdete benachbarte Strukturen abgeschätzt werden können. Darüber hinaus sollten die individuelle intrahepatische Gefäßanatomie und die genauen Einflüsse der verschiedenen Gefäßsysteme vor der Ablation bekannt sein. Schließlich sind Weiterentwicklungen der RF-Ablationssysteme wünschenswert, um die theoretischen Nachteile bisheriger Systeme, wie die heterogene Energieverteilung, auch im nicht zu abladierenden Gewebe, zu minimieren und die Ablationsvolumina zu vergrößern.

Ziele dieser Arbeit waren daher eine verbesserte prätherapeutische Planung von Thermoablationen der Leber sowie die klinische Evaluation eines neuartigen bi- und multipolaren RF-Ablationssystems. Es sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Evaluation eines bildbasierten computergestützten Analyseverfahrens zur Bestimmung des Lebervolumens und der intrahepatischen Gefäßanatomie:

- 1.1 Wie genau ist die Bestimmung des Lebervolumens?
 - 1.2 Wie genau ist die Segmentierung der intrahepatischen Gefäße?
 - 1.3 Wie genau ist die Berechnung von Leberteilvolumina (portalvenöse Perfusionsgebiete und lebervenöse Drainagegebiete) auf der Basis der Segmentierungsergebnisse?
2. Quantitative und qualitative Untersuchung des Kühleffektes unterschiedlicher intrahepatischer Gefäße auf Größe und Form von Thermoablationszonen:
- 2.1 Gibt es unterschiedliche Einflüsse der verschiedenen intrahepatischen Gefäßsysteme (Lebervenen, Portalfelder)?
 - 2.2 Wenn ja, wie unterscheiden sie sich
 - a) qualitativ?
 - b) quantitativ?
3. Klinische Evaluation eines neuartigen bi- und multipolaren RF-Ablationssystems in Hinblick auf Praktikabilität, Größe und Form der Ablationszonen sowie klinische Effektivität und potenzielle Komplikationen.

Methodenbeschreibung

Tierexperimentelle Ex-vivo-Untersuchungsmethoden

CT-basierte Lebervolumetrie

Für die Ex-vivo-Untersuchungen wurden Lebern von 20 weiblichen Hausschweinen mit einem mittleren Gewicht von $27 \text{ kg} \pm 9 \text{ kg}$ untersucht. Die Organentnahme erfolgte bei voll heparinisierten Tieren im unmittelbaren Anschluss an einen kardiochirurgischen Eingriff. Dabei wurde streng darauf geachtet, nicht die Kapsel oder das Parenchym zu verletzen. Nach hilusnaher Ligatur der Leberarterie wurden Ballonkatheter in die Vena portae und die Vena cava eingelegt und blockiert. Um restliche Blutbestandteile und mögliche Lufteinschlüsse zu beseitigen, wurden die Lebern mit heparinisierte physiologischer Kochsalzlösung gespült. Unmittelbar nach ihrer Entnahme wurden die Lebern im nicht perfundierten Zustand gewogen und die Volumina mit der Wasserverdrängungsmethode bestimmt. Anschließend wurde über den Katheter in der Vena portae auf $4 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte, heparinisierte physiologische Kochsalzlösung mit einer Flussrate von 8 ml/s appliziert, bis an der Vena cava inferior ein Druck von 4 cm Wassersäule gemessen wurde. In diesem perfundierten Zustand wurden die Lebern erneut gewogen und ihre Volumina bestimmt. Ergänzend wurden die Lebern im nicht perfundierten und im perfundierten Zustand an einem Mehrzeilen-Computertomografen (CT) (Lightspeed QXI multislice Scanner, GE Medical Systems, USA) mit einer rekonstruierten Schichtdicke von 2 mm untersucht. Die DICOM-Datensätze wurden auf eine Workstation (Octane, Silicon Graphics Inc., USA) übertragen und mit Hilfe der Analysesoftware Hepavision, Mevis, Bremen bearbeitet (Selle *et al.* 2002). Hierbei wird die Leberkontur mit Hilfe des sogenannten Live-wire-Verfahrens nach Definition einzelner Stützpunkte auf jeder fünften Schicht semiautomatisch detektiert (Barrett und Mortensen 1997; Schenk *et al.* 2001). Die Volumina der Lebern wurden nach der „sum-of-area technique“ (Heymsfield *et al.* 1979) berechnet und mit den Wasserverdrängungsvolumina und den Gewichten verglichen (Bland und Altman 1986).

Tierexperimentelle In-vivo-Untersuchungsmethoden

Alle vorliegenden Studien wurden im Einvernehmen mit dem Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit (LAGetSi, Anzeigenummer G 0115/08) durchgeführt.

CT-basierte Gefäßanalyse

Für die Versuche wurden männliche Hausschweine mit einem Gewicht von 35 bis 55 kg verwendet. Diese wurden in Intubationsnarkose nach intramuskulärer Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 46,2 mg/kg KG Ketaminhydrochlorid (Ketavet, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) und 0,7 mg/kg KG Xylazinhydrochlorid (Rompun, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) zur Narkoseinduktion und einer kontinuierlichen intravenösen Injektion von 28,8 mg/kg KG/h Esketaminhydrochlorid (Ketanest S, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) und 0,47 mg/kg KG/h Xylazinhydrochlorid zur Narkoseerhaltung in Rückenlage auf einem Standardoperationstisch fixiert. Nach subcostaler transversaler Laparotomie wurde ein 5F-Angiografiekatheter über eine Phlebotomie der Vena lienalis mit seiner Katheterspitze bis in die Vena portae positioniert, hier fixiert und über eine Stichinzision nach extrakorporal ausgeleitet. Zentral der Katheterspitze, d. h. in Richtung Konfluens, wurde ein Ligaturfaden um die Vena portae gelegt und über die Querlaparotomie nach extrakorporal ausgeleitet. Anschließend erfolgte eine Kontrastmittel-(KM-)verstärkte, mehrphasige Mehrzeilen-CT der Leber (Sensation 16, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer rekonstruierten Schichtdicke von 1 mm. Hierzu wurde das nichtionische Kontrastmittel Iopromid (Ultravist 300, Bayer-Schering Healthcare, Berlin, Deutschland) mit einer Flussrate von 4 ml/s intravenös appliziert. Die CT-Untersuchungen erfolgten in der arteriellen Phase 4 Sekunden nach Bolustriggerung (Schwelle: $\Delta 150$ Hounsfield-Einheiten, HE) in der Aorta abdominalis sowie jeweils 5, 10 und weitere 10 Sekunden nach Beendigung des vorausgegangenen Scans. Alle Bilddaten wurden in Atemstillstand nach Injektion von 0,4 mg/kg KG Rocuroniumbromid (Esmeron, Essex Pharma, Oberschleißheim, Deutschland) akquiriert.

Nach Tötung der Tiere durch intravenöse Bolusinjektion einer Kombination aus Embutramid, Mebezoniumjodid und Tetracainhydrochlorid (40 mg/kg KG; 10 mg/kg KG; 1 mg/kg KG; T61, Intervet, Unterschleißheim, Deutschland) wurde die Pfortader

mit Hilfe eines laparoskopischen Knotenschiebers über den vorgelegten Ligaturfaden ligiert. Anschließend wurden sechs Liter einer heparinisierten Kochsalzlösung über den Angiografiekatheter appliziert, um das Pfortadersystem vollständig blutfrei zu spülen. Blut und Flüssigkeit wurden über einen großlumigen Katheter in der rechten Iliakalvene drainiert. Anschließend wurden 25–40 ml eines verdünnten Acrylharzes (Technovit 7143, Heraeus, Deutschland) über den Pfortaderkatheter injiziert. Um eine der CT-Untersuchung in vivo vergleichbare Anordnung des Ausgusspräparates zu erhalten, erfolgte die Polymerisation über 60 Minuten in unveränderter Position in situ. Anschließend wurde die Leber entnommen und das Leberparenchym mit Hilfe von 30%igem Kaliumhydroxid korrodiert. Die entstandenen Ausgusspräparate wurden im Mehrzeilen-CT mit identischem Untersuchungsprotokoll untersucht. Alle CT-Datensätze wurden an eine Workstation transferiert und mit Hilfe der oben beschriebenen Analysesoftware (Hepavision, Mevis, Bremen) nachbearbeitet. Die Segmentierung der intrahepatischen Gefäße erfolgte mit Hilfe eines schwellenwertbasierten Region-growing-Algorithmus. Hierbei werden zunächst ein oder mehrere Saatpunkte im Gefäßbaum definiert. Ausgehend von diesen Saatpunkten werden diejenigen benachbarten Voxel in die Segmentierung eingeschlossen, deren Dichtewerte zwischen einem Maximum und einem vordefinierten Schwellenwert liegen. Dieser Prozess wird in Echtzeit und unter ständiger Verringerung des Schwellenwertes automatisch wiederholt, bis das System einen idealen Schwellenwert vorschlägt. So können Leberarterien, Lebervenen und das Pfortadersystem segmentiert werden. Auf der Basis weiterer Analysen der Gefäßhierarchie und Gefäßverzweigung werden Leberarterien, Lebervenen und Pfortaderäste mit Hilfe eines Skeletonisierungsalgorithmus automatisch separiert.

Auf der Grundlage des realen Ausgusspräparates als Goldstandard wurden Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der CT-basierten Gefäßsegmentierungen des Ausgusspräparates und der KM-verstärkten CT der Leber bestimmt. Hierbei orientierte sich die Nomenklatur der Pfortaderäste an der menschlichen Leber. Darüber hinaus wurde das Auftreten sogenannter Kurzschlüsse zwischen den Pfortaderästen und anderen hepatischen Gefäßen ermittelt.

CT-gesteuerte Laserablation und Evaluation der Ablationszonen

Bei männlichen Hausschweinen mit einem Gewicht von 25 bis 50 kg wurden CT-gesteuerte perkutane Laserablationen der Leber mit einem Nd:YAG-Laser

(Wellenlänge 1064 nm; Trumpf Medical Systems, Umkirch, Deutschland) in Vollnarkose durchgeführt. Planungsbasis der Ablationen waren KM-verstärkte Mehrzeilen-CT (Sensation 16, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) in der portalvenösen Phase unter Zuhilfenahme eindeutiger anatomischer Landmarken. Die Ablationen erfolgten in unmittelbarer Nachbarschaft zu in der CT visualisierbaren Lebervenen und/oder Pfortaderästen, um den Einfluss der verschiedenen Gefäßsysteme auf die Ablationszonen untersuchen zu können. Nach Positionierung der Laserapplikatoren und nach Laserablation bei 28 W über 20 Minuten (applizierte Energie: 33,6 kJ) wurden die Mehrzeilen-CT in identischer Technik wiederholt. Nach Tötung der Tiere wurden die Lebern explantiert, für 24 Stunden in 70%iger Glukoselösung bei 4 °C saturiert, bei –20 °C gelagert und schließlich in 2-mm-Scheiben senkrecht zur Laserapplikatorachse geschnitten. Anhand von digitalen Aufnahmen der Schnitte wurden Radien, Durchmesser, Form und Volumen der Ablationszonen sowie Art (Lebervene versus Portalfeld), Abstand und Durchmesser benachbarter Gefäße bestimmt. Zur Bestimmung des Ablationsvolumens wurde eine nichtkommerziell erhältliche Software (CoaguZone; Laser- und Medizin-Technologie GmbH, Berlin, Deutschland) zur Segmentierung der Ablationszonen verwendet.

Klinische Untersuchungsmethoden

Die vorliegenden Studien wurden im Einvernehmen mit der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover sowie der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

CT-basierte Gefäßanalyse und Lebervolumetrie

Zur CT-basierten Lebervolumetrie und Gefäßanalyse wurden CT-Untersuchungen des Oberbauches von potenziellen Spendern vor einer Leberlebenspende an einem Mehrzeilen-CT (Lightspeed QXI multislice Scanner, GE Medical Systems, USA) mit einer rekonstruierten Schichtdicke von 2 mm durchgeführt. Dieses Kollektiv wurde gewählt, um das System an einem verlässlichen Goldstandard zur Bestimmung des Lebervolumens (Transplantatgewicht) zu überprüfen. Nach intravenöser Applikation von 150 ml eines nichtionischen Kontrastmittels (300 mg Jod/ml; Ultravist, Bayer-Schering Healthcare, Deutschland) erfolgten die KM-verstärkten CT 5 s nach Bolustriggerung in der Aorta abdominalis (arterielle Phase) und 70 s nach Beginn der Kontrastmittelinjektion (portalvenöse Phase). Nach Übertragung der DICOM-

Datensätze auf eine Workstation (Octane, Silicon Graphics Inc., USA) wurden die Daten mit Hilfe der Analysesoftware Hepavision (Mevis, Bremen) nachbearbeitet. Zunächst wurden das Leberparenchym und die intrahepatischen Gefäße segmentiert. Durch die Kombination der Informationen aus Gefäßbaumanalyse und Leberparenchymsegmentierung wurden portalvenöse Versorgungs- und lebervenöse Drainagegebiete berechnet. Die Resultate der Gefäßsegmentierung wurden mit den intraoperativen Befunden verglichen. Darüber hinaus wurden die berechneten Volumina unter Annahme eines spezifischen Lebergewichtes von 1 g/ml mit den Gewichten der entnommenen Lebersegmente (Leberteiltransplantate) verglichen (Van Thiel *et al.* 1985).

Bi- und multipolare Radiofrequenzablation

Für die RF-Ablation wurde ein multipolares System (CelonLab POWER, Celon AG medical instruments, Teltow, Deutschland) verwendet, bei dem bis zu drei intern gekühlte bipolare Ablationssonden (Durchmesser: 1,8 mm) mit einer aktiven Elektrodenlänge von 20, 30 oder 40 mm mit einem Abstand zwischen 5 und 30 mm in oder um den zu abladierenden Tumor positioniert werden können. Bei der Verwendung von nur einer Ablationssonde arbeitet das System im bipolaren Modus, bei dem der Strom zwischen zwei Elektroden auf der aktiven Spitze der Sonde fließt. Werden zwei oder mehr Ablationssonden verwendet, arbeitet das System im multipolaren Modus. Hier fließt der Strom, kontrolliert über den elektrischen Gewebewiderstand, automatisch wechselnd zwischen 15 möglichen Elektrodenpaaren. Eine Erdungselektrode, wie beim Einsatz der weit verbreiteten monopolen RF-Systeme erforderlich, ist hier nicht notwendig. Abhängig von der Lage (Gefäßnähe, andere angrenzende Strukturen) und der Größe der zu behandelnden Tumoren wurden die Ablationen entweder perkutan, dann ultraschall- oder CT-gesteuert, oder im Rahmen einer offenen Laparotomie gegebenenfalls mit temporärer vollständiger Unterbrechung des Blutflusses in den Lebergefäßen (Pringle-Manöver) durchgeführt. Der Ablationserfolg wurde entweder mittels KM-verstärkter (RR1, SonoVue, Bracco, Mailand, Italien) Sonografie (Acuson, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) oder KM-verstärkter Mehrzeilen-CT kontrolliert. Die vierteljährlichen Verlaufsuntersuchungen zur Beurteilung des onkologischen Erfolges der Thermoablation erfolgten an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomografen (MR-)Tomografen (Somatom Vision, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland)

mit Hilfe von T2-gewichteten Turbospinecho-Sequenzen und dynamischen KM-verstärkten (Gd-BOPTA, Multihance, Bracco, Mailand, Italien) dreidimensionalen T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenzen. Volumen und Form der Ablationszonen wurden durch Segmentierung in der portalvenösen Phase der initialen MR-Untersuchung mit Hilfe der bereits beschriebenen bildbasierten Analysesoftware ermittelt.

Ergebnisse – Eigene Arbeiten

Teil 1: Experimentelle Untersuchungen zur semiautomatischen Volumetrie der Leber

1. Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebenspende. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176:252-257.

Die Bestimmung des Lebervolumens vor ausgedehnten chirurgischen und komplexen interventionell radiologischen Eingriffen ist essenziell, um das Risiko eines nicht ausreichenden posttherapeutischen Restleberparenchyms (relative Restleberinsuffizienz) besser abschätzen zu können. Versuche, das Lebervolumen anhand von Körpergröße und -oberfläche zu ermitteln, zeigten hohe Ungenauigkeiten, so dass früh mit der softwareunterstützten Volumetrie auf Basis individueller Bilddaten begonnen wurde (Heymsfield *et al.* 1979). Ein bei der Überprüfung der Ergebnisse zu berücksichtigender Faktor ist dabei aber der Perfusionszustand parenchymatöser Organe. Insbesondere bei der Leber als stark durchblutetem Organ sind erhebliche Unterschiede zwischen intravital gemessenem Volumen und Volumen des Resektates (Teilorgans) zu erwarten. So erfolgt die präoperative Volumenbestimmung der Leber anhand von Bilddaten im physiologisch durchbluteten Zustand, während die Resektate im nicht perfundierten Zustand gewogen werden. Daher reicht zur Abschätzung der Genauigkeit einer bildbasierten Volumetrie der Leber der einfache Vergleich mit Resektatgewichten nicht aus. Ziel war es, mit Hilfe eines tierexperimentellen Ex-vivo-Modells einerseits den Einfluss des Durchblutungszustandes der Leber auf das Lebervolumen abzuschätzen und andererseits die Genauigkeit der bildbasierten computergestützten Analyse des Lebervolumens verlässlich zu bestimmen.

In unserer Studie mit 20 Schweinelebern betrug das mittlere Lebervolumen im nicht perfundierten Zustand $740 \text{ ml} \pm 210 \text{ ml}$ (Standardabweichung) und im perfundierten Zustand $1070 \text{ ml} \pm 310 \text{ ml}$. Daraus resultierte eine Volumendifferenz zwischen den beiden Perfusionszuständen von $330 \text{ ml} \pm 150 \text{ ml}$ oder $31 \% \pm 9 \%$. Die relative

Abweichung zwischen computertomografisch berechneten Volumina und Wasserverdrängungsvolumina betrug bei den Lebern im nicht perfundierten Zustand $5 \pm 5 \%$ und im perfundierten Zustand $3 \pm 5 \%$. Obwohl die Volumina der Lebern geringfügig unterschätzt wurden, konnten wir zeigen, dass die bildbasierte Volumetrie der Leber unabhängig von der Organgröße und dem Perfusionszustand eine hohe Genauigkeit erreicht und damit für eine Risikoabschätzung vor komplexen Leberteilresektionen oder Thermoablationen geeignet ist.

Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende. Fortschr Röntgenstr 2004; 176:252-257.

Teil 2: Experimentelle In-vivo-Untersuchungen zur semiautomatischen Segmentierung intrahepatischer Gefäße

2. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Portal Vein Segmentation of a 3D-Planning System for Liver Surgery – In vivo Evaluation in a Porcine Model. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7):1899-907.

Kühleffekte benachbarter intrahepatischer Gefäße haben erheblichen negativen Einfluss auf die Größe von Thermoablationszonen (Goldberg *et al.* 1998; Patterson *et al.* 1998) und können so den Erfolg von Thermoablationen dramatisch einschränken. Für eine adäquate Thermoablation ist daher die genaue Kenntnis der individuellen Lebergefäßanatomie erforderlich, um notwendige ergänzende Maßnahmen, wie z. B. eine vorübergehende Unterbrechung der hepatischen Blutzufuhr, bereits prätherapeutisch berücksichtigen zu können. Bei der Planung von Thermoablationen wäre insbesondere eine dreidimensionale Darstellung der intrahepatischen Gefäßanatomie zur besseren räumlichen Orientierung vorteilhaft, was eine genaue Gefäßsegmentierung voraussetzt. Verifizierbare Daten zur Genauigkeit einer bildbasierten Segmentierung intrahepatischer Gefäße lagen bislang nicht vor. Ziel war es daher, die Genauigkeit einer bildbasierten computergestützten Analyse und Darstellung der intrahepatischen Pfortaderäste zur Planung von Thermoablationen zu ermitteln. Die Ergebnisse wurden auf der Basis des Durchmessers und der Verzweigungsordnung der Pfortaderäste ausgewertet.

In dieser Planungsstudie an fünf Schweinen wurden 1834 Pfortaderäste mit Durchmessern zwischen $< 0,5$ mm und 12 mm identifiziert und analysiert. Unter den optimalen Untersuchungsbedingungen des Ausgusspräparates (vollständiger Ausschluss von Bewegungsartefakten, optimaler Kontrast) erreichte die CT-basierte Gefäßsegmentierung Sensitivitäten zwischen 73 % für Pfortaderäste bis 1 mm Durchmesser und 100 % für Pfortaderäste ≥ 3 mm im Durchmesser. Pfortaderäste 1. Ordnung wurden mit einer Sensitivität von 100 % detektiert; die Sensitivität betrug 93 % für Pfortaderäste 2. Ordnung und 72 % für Pfortaderäste 6. Ordnung. Unter In-vivo-Bedingungen betrug die Sensitivität für die Gefäßsegmentierung 82 % für Pfortaderäste zwischen 3 und 4 mm im Durchmesser und 100 % für Pfortaderäste ≥ 5 mm im Durchmesser. Pfortaderäste 1. Ordnung wurden mit einer Sensitivität von 100 % detektiert, Pfortaderäste 2. Ordnung mit Sensitivitäten von 73 % (Durchmesser ≥ 2 mm) und 100 % (Durchmesser ≥ 4 mm). Segmentierungsbedingte

Kurzschlüsse zwischen den unterschiedlichen Gefäßsystemen wurden nie beobachtet; die Häufigkeit von Segmentierungskurzschlüssen innerhalb des Pfortadersystems betrug max. 3 %.

Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Portal Vein Segmentation of a 3D-Planning System for Liver Surgery – In vivo Evaluation in a Porcine Model. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7):1899-907.

Teil 3: Untersuchungen zur klinischen Berechnung von Leberteilvolumina

3. *Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, Shin HO, Schenk A, Selle D, Spindler W, Klempnauer J, Peitgen HO, Galanski M. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. Eur Radiol 2004; 14:326-333.*

4. *Frericks BB, Kirchhoff TD, Shin HO, Stamm G, Merkesdal S, Abe T, Schenk A, Peitgen HO, Klempnauer J, Galanski M, Nashan B. Preoperative volume calculation of the hepatic venous draining areas with multi-detector row CT in adult living donor liver transplantation: Impact on surgical procedure. Eur Radiol 2006; 16:2803-2810.*

Neben der allgemeinen Betrachtung von Gesamtvolumen und Gefäßversorgung der Leber ist die exakte Bestimmung von Leberteilvolumina (Segmentvolumina, Volumina der anatomischen Leberlappen, Volumina venöser Drainagegebiete) von großer Bedeutung. Diese Informationen sind einerseits entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität und können andererseits das Ausmaß potenziell gefährdeter Bezirke bei komplizierten Thermoablationen skizzieren. Die Evaluation der semiautomatischen Gefäß- und Parenchymsegmentierung sollte klären, ob diese Methode eine klinisch hinreichend genaue Volumenbestimmung von Leberteilterritorien zur Vorbereitung operativer bzw. interventionell radiologischer Verfahren liefert. In unseren Studien mit 27 bzw. 28 Spendern vor Leberlebensdonation stimmte die präoperativ ermittelte Lebergefäßanatomie mit den intraoperativen Befunden sehr gut überein; lediglich bei einem Patienten wurde eine akzessorische inferiore rechte Lebervene mit einem Durchmesser von 1 mm nicht detektiert. Die präoperativ anhand der portalvenösen Versorgungsgebiete ermittelten Leberteilvolumina korrelierten sehr gut mit den Gewichten der Lebeteilresektate (Transplantate) ($r = 0,98$; $P < 0,0001$), jedoch mit Volumenüberschätzungen für Resektate mit einem Volumen von über 500 ml. In der zweiten Studie zeigten 23 der 28 Spender 56 anatomische Varianten der lebervenösen Drainage. Hierzu zählten insbesondere akzessorische inferiore rechte Lebervenen sowie atypisch in die mittlere Lebervene drainierende Venen aus den Lebersegmenten 5 und 8. Bei atypischer venöser Drainage betrug das so atypisch drainierte Lebervolumen 28 ± 16 % des Volumens des rechten Leberlappens. Die anhand der lebervenösen Drainagegebiete ermittelten Leberteilvolumina korrelierten

gut mit den Gewichten der Leberteileresektate (Transplantate) ($r = 0,85$; $P < 0,001$), jedoch mit den zu erwartenden typischen Volumenüberschätzungen für große Resektate. Neben einer adäquaten Visualisierung der intrahepatischen Gefäßanatomie ermöglichte die semiautomatische Gefäß- und Parenchymsegmentierung eine exakte Volumenbestimmung unterschiedlicher portalvenöser Versorgungs- und lebervenöser Drainagegebiete. Die gewonnenen Informationen sollten die Risikoabschätzung und Planung größerer leberchirurgischer Eingriffe und interventioneller Thermoablationen erleichtern.

Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, Shin HO, Schenk A, Selle D, Spindler W, Klempnauer J, Peitgen HO, Galanski M. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *Eur Radiol* 2004; 14:326-333.

Frericks BB, Kirchhoff TD, Shin HO, Stamm G, Merkesdal S, Abe T, Schenk A, Peitgen HO, Klempnauer J, Galanski M, Nashan B. Preoperative volume calculation of the hepatic venous draining areas with multi-detector row CT in adult living donor liver transplantation: Impact on surgical procedure. *Eur Radiol* 2006; 16:2803-2810.

Teil 4: Untersuchungen zu den Kühleffekten intrahepatischer Gefäße auf Thermoablationszonen in der Leber

5. *Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, Lehmann K. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. Invest Radiol 2008; 43:211-218.*

Für eine adäquate Behandlung muss der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von ca. 10 mm ablatiert werden, um das Risiko eines lokalen Tumorrezidives zu senken (Mulier *et al.* 2005). Andererseits müssen benachbarte Strukturen, wie z. B. zentrale Gallengänge, von der Thermodestruktion ausgespart sein. Um eine adaptierte Thermoablation durchführen zu können, d. h. energetische Unter- und Überversorgungen zu vermeiden, bedarf es exakter Kenntnisse nicht nur der individuellen Lebergefäßanatomie, sondern auch des genauen Ausmaßes der Kühleffekte benachbarter hepatischer Gefäße. Bisher wurden die verschiedenen Lebergefäßsysteme hinsichtlich ihres Kühleffektes nicht differenziert betrachtet; vielmehr wurde ein für intrahepatische Gefäße allgemein geltender minimaler Durchmesser von 3 mm angegeben, ab dem Kühleffekte beobachtet wurden (Lu *et al.* 2002). Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der unterschiedlichen intrahepatischen Gefäßsysteme (Lebervenen und Portalfelder) in Abhängigkeit von ihrem Durchmesser und ihrem Abstand von der Thermoablationssonde quantitativ und qualitativ zu ermitteln. In dieser experimentellen Studie mit 18 hepatischen Ablationszonen in 10 Schweinen führten der Ablationssonde benachbarte Gefäße zu einer Reduktion des idealen Ablationsvolumens (ohne Einfluss durch Gefäße) um 27 %. 63 % der Lebervenen und 90 % der Portalfelder in einem Radius von bis zu 20 mm um die aktive Sondenspitze führten zu einer Formveränderung und einer Volumenminderung der Ablationszonen. Gegenüber den Lebervenen hatten Portalfelder auch in signifikant größerer Entfernung zur Sondenspitze noch einen negativen Einfluss auf die Ablationszonen. Wenn Lebervenen einen Kühleffekt ausübten, dann immer umschrieben in unmittelbarer Nähe; Lebervenen wurden zum Teil vollständig von der Ablationszone umgeben. Portalfelder dagegen führten bei Beeinflussung immer zu einer breiten Abflachung der Ablationszonen; eine vollständige Umgebung eines Portalfeldes von der Thermoablationszone wurde nie beobachtet. Der Gefäßdurchmesser hatte keinen unabhängigen Einfluss auf das

Ausmaß der Formveränderung oder der Volumenminderung der Ablationszonen; auch Gefäße mit einem Durchmesser von 1 mm führten noch zu Größen- und Formveränderungen der Ablationszonen. Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen als Basis für die Planung von Thermoablationen und unterstreichen die Bedeutung der temporären Blutflussmodulation, wenn die zu behandelnden Tumore in der Nähe hepatischer Gefäße, insbesondere in der Nähe von Portalfeldern, gelegen sind.

Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, Lehmann K. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol* 2008; 43:211-218.

Teil 5: Untersuchungen zur bi- und multipolaren RF-Ablation der Leber

6. *Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. Radiology 2005; 237:1056-1062.*

Ziel jeder Thermoablation ist die Ablation des gesamten Tumors einschließlich eines Sicherheitsabstandes von ca. 10 mm. Die üblichen monopolaren RF-Systeme ermöglichen bis zu 5 cm große Ablationszonen, so dass bei einfacher Punktion und Ablation maximal 3 cm große Tumoren behandelt werden können. Bei der bi- und multipolaren RF-Ablation können dagegen drei und neuerdings bis zu sechs Ablationssonden gleichzeitig verwendet werden. Hierdurch können theoretisch größere Ablationsvolumina erzielt werden. Ziel dieser Pilotstudie mit zwölf Patienten war es, die Praktikabilität der bi- und multipolaren RF-Ablation einschließlich der technischen Effektivität und der potenziellen Komplikationen sowie die mit dieser Methode erzielten Volumina und Formen der Ablationszonen zu untersuchen. Das Volumen der Ablationszonen stieg mit der applizierten Energiemenge ($R^2 = 0,8816$) und der Anzahl an Ablationssonden. Bei der Verwendung von drei Ablationssonden betrug das mittlere Ablationsvolumen 56 ± 32 ml bei einer mittleren applizierten Energie von $139,8 \pm 59$ kJ. Die maximale Größe der Ablationszonen betrug $91 \times 62 \times 79$ mm (110 ml) bei perkutanem Vorgehen und $73 \times 98 \times 74$ mm (195 ml) bei intraoperativer Ablation. In dieser Pilotstudie konfluieren die Einzelablationen bei zwei Ablationen (11 %) nicht, so dass exzentrische Ablationszonen resultierten. Die technische Effektivität, d. h. die Rate vollständiger Ablationen an der Gesamtzahl der Ablationen, betrug 95 %. Letztlich konnten bei guter, d. h. gegenüber den üblichen Ablationssystemen vergleichbarer Praktikabilität große Ablationszonen erzielt werden. Es kann daher erwartet werden, dass das Indikationsspektrum für die RF-Ablation hinsichtlich der Tumorgöße erweitert werden kann.

Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 2005; 237:1056-1062.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit neuen Strategien in der Planung und Durchführung von Thermoablationen in der Leber. Es konnte gezeigt werden,

- dass die prätherapeutische bildbasierte computergestützte Volumenbestimmung der Leber sehr genau ist, dass aber bei der Korrelation des in vivo gemessenen Lebervolumens mit dem Goldstandard, dem Leberentnahmegewicht, ein Korrekturfaktor von ca. 30 % aufgrund des unterschiedlichen Durchblutungszustandes des Lebergewebes berücksichtigt werden muss;
- dass bei geeigneten Untersuchungsparametern eine zuverlässige bildbasierte Segmentierung der intrahepatischen Gefäße möglich ist;
- dass Leberteilvolumina, d. h. portalvenöse Perfusionsgebiete und lebervenöse Drainagegebiete, bildbasiert hinreichend genau berechnet werden können;
- dass sich die Kühleffekte intrahepatischer Lebervenen und Portalfelder signifikant und klinisch relevant unterscheiden und
- dass die bi- und multipolare RF-Ablation klinisch sinnvoll eingesetzt werden kann und effektive, individuell planbare Thermoablationen ermöglicht.

Für die Planung und Durchführung von Thermoablationen in der Leber sind genaue Kenntnisse der individuellen Leberanatomie von entscheidender Bedeutung. Neben dem Lebervolumen muss die individuelle intrahepatische Gefäßanatomie bekannt sein, insbesondere die des Pfortadersystems und der Lebervenen. Denn diese Gefäßstrukturen definieren einerseits wichtige Leberteilvolumina, andererseits spielen sie eine entscheidende Rolle bei den die Thermoablation limitierenden Kühleffekten (Patterson *et al.* 1998; Aschoff *et al.* 2001; Chinn *et al.* 2001; Lu *et al.* 2002; Lu *et al.* 2003). Daher sollte eine der Planung dienende präablative Segmentierung des Leberparenchyms und der Lebergefäße sehr genau sein. Um das Risiko größerer chirurgischer Resektionen sowie ausgedehnter Thermoablationen weiter abschätzen zu können, müssen Ausgangslebervolumen und verbleibendes Lebervolumen nach der Behandlung (Resektion bzw. Thermoablation) verlässlich abgeschätzt werden können (Lang *et al.* 2005;

Grundmann *et al.* 2008). Die einfache Lebervolumenabschätzung anhand von Körpergewicht und -oberfläche (DeLand und North 1968; Urata *et al.* 1995) ist mit einem Fehler von bis zu 70 % behaftet (Kamel *et al.* 2001). Daher wird das Volumen der Leber zunehmend auf der Basis von Bilddaten (Volumendaten) berechnet (Lamade *et al.* 2000; Kamel *et al.* 2001). Die gewonnenen Ergebnisse wurden aber häufig nicht überprüft, und bisherige Abschätzungen der Genauigkeit der Lebervolumenberechnungen basierten auf dem Vergleich des in vivo bestimmten bildbasierten Volumens der Leber mit dem Gewicht von Leberteileresektaten (Schiano *et al.* 2000; Schroeder *et al.* 2002). Derartige Vergleiche sind aber nur bedingt verwendbar, da es sich bei der Leber um ein nicht form- und volumenkonstantes Organ handelt und physiologische zirkadiane Volumenschwankungen von bis zu 17 % beobachtet werden (Rasmussen 1978; Leung *et al.* 1986). Insbesondere der Blutverlust aus der Leber während und nach der Resektion lässt darüber hinaus erhebliche Volumenabweichungen erwarten (Lemke *et al.* 1997), so dass Diskrepanzen zwischen berechnetem Volumen und Resektatgewicht auftreten können. In einer ersten experimentellen Arbeit an Ex-vivo-Schweinelebern sollte untersucht werden, wie genau eine bildbasierte Segmentierung des Leberparenchyms und eine darauf aufbauende Volumenberechnung der Leber sind. Außerdem wurde untersucht, wie groß der Volumenunterschied der Leber in einem perfundierten gegenüber einem nicht perfundierten Zustand ist. Um diese Fragen zu beantworten, wurden explantierte Schweinelebern vor und nach Perfusion mit heparinisierte Kochsalzlösung bis zu einem zentralvenösen Druck von 4 cm Wassersäule in einem Mehrzeilen-CT untersucht und eine bildbasierte computergestützte Volumenberechnung durchgeführt. Die Abweichung des kalkulierten Volumens vom Wasserverdrängungsvolumen betrug $4 \pm 5 \%$. Als Ursachen für die Tendenz zur Volumenunterschätzung kamen in Betracht: 1. Bei nicht idealer Definition von Grauwerten und Grauwertdifferenzen zwischen Leberparenchym und umgebenden Strukturen könnte über Partialvolumeneffekte ein zu kleines Volumen ermittelt worden sein. 2. Einzelne, der Leber anhängende Strukturen könnten mit in die Volumetrie nach der Wasserverdrängungsmethode einbezogen worden sein, die bei der semiautomatischen Konturdetektion der CT-Volumetrie nicht mit einbezogen wurden. Es zeigte sich eine deutliche Volumendifferenz zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem Zustand der Schweinelebern: So betrug das Volumen der Lebern im nicht perfundierten Zustand

durchschnittlich nur 67 % des Volumens der Lebern im perfundierten Zustand. Dieser Faktor muss bei einem direkten Vergleich von berechnetem und reseziertem Lebervolumen berücksichtigt werden. Aus Kostengründen wurde in dieser Ex-vivo-Untersuchung auf die Verwendung teurer Perfusionslösungen verzichtet und heparinisierte physiologische Kochsalzlösung zur Organperfusion verwendet. Diese wird in zahlreichen Perfusionsexperimenten eingesetzt, ohne dass volumenrelevante Ödeme beobachtet worden wären. Schließlich wurde die zur Entwicklung eines relevanten Ödems erforderliche kalte Ischämiezeit von 12–24 Stunden sicher unterschritten. Die Arbeit konnte zeigen, dass die bildbasierte Volumenbestimmung der Leber bei geeigneter Untersuchungs- und Auswertetechnik sehr genau ist und daher als Basis für die Planung chirurgischer Resektionen und ausgedehnter Ablationen eingesetzt werden kann.

Die intrahepatische Gefäßanatomie weist große individuelle Unterschiede auf (Erbay *et al.* 2003; Covey *et al.* 2004). Sie sollte vor der Durchführung von Thermoablationen bekannt sein, um limitierende Kühleffekte in die Ablationsplanung einzubeziehen. In einer zweiten experimentellen In-vivo-Arbeit an Schweinelebern sollte überprüft werden, wie genau sich das intrahepatische Pfortadersystem bildbasiert segmentieren lässt. Hierzu wurden die Segmentierungsergebnisse des Pfortadersystems auf der Basis von in vivo angefertigten KM-verstärkten Mehrzeilen-CT-Datensätzen mit korrespondierenden Pfortaderausgusspräparaten bei fünf Schweinen verglichen. Es zeigten sich Sensitivitäten von 100 % für Pfortaderäste 1. Ordnung und von 80 % bzw. 100 % für Pfortaderäste 2. Ordnung mit einem Durchmesser von mindestens 3 bzw. mindestens 4 mm. Intervasale Kurzschlüsse wurden in maximal 3 % zwischen einzelnen Pfortaderästen, nie aber zwischen unterschiedlichen Gefäßsystemen beobachtet. Aus technischen Gründen wurde auf die Herstellung von Ausgusspräparaten des arteriellen und lebervenösen Gefäßbaums verzichtet. Arterielle Ausgusspräparate sind häufig sehr empfindlich, und ihre Segmentierung ist aufgrund des Verlaufes entlang des portalvenösen Gefäßbaumes limitiert. Die Herstellung adäquater lebervenöser Ausgusspräparate ist häufig durch die große Kapazität der unteren Hohlvene und die daraus resultierende insuffiziente Füllung kleiner venöser Äste kompromittiert. Die Ergebnisse zeigen aber, dass die bildbasierte Pfortadersegmentierung zuverlässig zur Planung chirurgischer Resektionen und komplexer Thermoablationen verwendet werden kann.

Neben der reinen Gefäßanatomie der Leber sind Konfiguration und Volumina der abhängigen Leberterritorien für die Planung größerer Leberteilresektionen und komplexer Thermoablationen sowie für die Abwägung zwischen Operation und Thermoablation von Bedeutung. In zwei klinischen Studien wurde daher überprüft, inwieweit eine bildbasierte Berechnung des Volumens unterschiedlicher Leberterritorien, d. h. portalvenöser Versorgungs- und lebervenöser Drainagegebiete, möglich ist. Hierzu wurden 27 bzw. 28 Spender vor einer Leberlebensdonation untersucht. Die Ergebnisse der Segmentierung wurden mit der intraoperativ erhobenen Gefäßanatomie sowie den Resektatgewichten verglichen. Es zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung der präoperativ ermittelten Lebergefäßanatomie mit den intraoperativen Befunden. Hierbei fanden sich bei bis zu 36 % der Spender Varianten des arteriellen Gefäßsystems, eine portalvenöse Trifurkation bei bis zu 10 % und bei bis zu 82 % der Spender Varianten des lebervenösen Gefäßsystems. Darüber hinaus korrelierten die präoperativ anhand der portalvenösen Versorgungsgebiete bzw. der lebervenösen Drainagegebiete ermittelten Leberteilvolumina ausgezeichnet mit den Gewichten der Leberteilresektate. Es wurden aber, wie erwartet, Volumenüberschätzungen für große Resektate mit einem Volumen von über 500 ml beobachtet, was gut mit dem in der ersten experimentellen Studie ermittelten Blutfüllungsvolumen der Leber von über 30 % des Lebergewichtes erklärt werden kann. Andere bildbasierte Systeme zur Berechnung von Leberteilvolumina ergaben ebenfalls gute Übereinstimmungen mit intraoperativ erhobenen Befunden (Van Thiel *et al.* 1985; Schiano *et al.* 2000). Allerdings bedarf es bei diesen einer untersucherabhängigen, willkürlichen Festlegung der Grenzen zwischen den Leberteilvolumina, die sich an anatomischen Strukturen wie der Gallenblase, dem Ligamentum falciforme und den Lebervenen orientiert (Kamel *et al.* 2001). Daher können Planungsfehler nicht ausgeschlossen werden, und große Varianzen der Ergebnisse wurden berichtet (Schiano *et al.* 2000). Insgesamt kann die hier vorgestellte bildbasierte Bestimmung von Leber(teil)volumina und intrahepatischer Gefäßanatomie als hinreichend genau für die Planung von komplexen leberchirurgischen Eingriffen oder ausgedehnten Thermoablationen betrachtet werden.

Neben den anatomischen Betrachtungen sind für eine adäquate Thermoablation die genauen quantitativen und qualitativen Effekte der individuellen intrahepatischen Gefäßsysteme auf Thermoablationen von Bedeutung. Denn mit zunehmender Verbesserung der Ablationstechniken und durch eine gute interdisziplinäre Kooperation kann auf das Vorhandensein spezifischer kühlender benachbarter Gefäße bei rechtzeitiger Kenntnis schon vor der Ablation reagiert werden: So kann z. B. der Zugang, offen chirurgisch vs. perkutan, angepasst ausgewählt werden. Darüber hinaus können blutflusslimitierende Techniken eingesetzt werden (z. B. das Pringle-Manöver oder eine vorübergehende transarterielle Gefäßembolisation mit abbaubaren Mikro-Stärkepartikeln u. a.), und schließlich können grundsätzlich einfache, im Einzelfall aber komplex variierbare Parameter, wie z. B. die Größe der aktiven Spitze der Ablationselektroden oder die Menge der zu applizierenden Energie, im Vorfeld genauer berechnet werden. So können durch eine genaue Planung das Risiko einer unvollständigen Ablation als Ursache lokaler Tumorrezidive, aber auch das Risiko einer zu ausgedehnten Ablation mit zu großem Parenchymverlust oder gar Schädigungen benachbarter Organe reduziert werden.

In einer weiteren experimentellen In-vivo-Arbeit wurde daher der spezifische Einfluss unterschiedlicher intrahepatischer Gefäße auf Größe und Form von Thermoablationszonen an 10 Schweinen untersucht. Hierbei zeigten sich quantitativ und qualitativ signifikant unterschiedliche Effekte für Lebervenen und Portalfelder auf die Ablationszonen. Während Lebervenen bei engem Kontakt zum Applikator von der Ablationszone „ummauert“ werden konnten, trat dies für Portalfelder nie ein. Darüber hinaus führten Lebervenen, wenn sie einen Effekt auf die Ablationszone hatten, immer zu umschriebenen Einziehungen, während beeinflussende Portalfelder immer zu einer ausgedehnten Abflachung der Ablationszonen führten. Allgemein stärkere Kühleffekte von Portalfeldern gegenüber Lebervenen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Bangard *et al.* 2006), auf die unterschiedlichen Einflüsse auf die Form der Ablationszonen wurde aber bisher nicht eingegangen. Mögliche Ursachen der unterschiedlichen Effekte von Portalfeldern und Lebervenen auf die Ablationszonen könnten unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten in den Gefäßsystemen sein. Darüber hinaus werden unterschiedliche Flussprofile der Gefäßsysteme diskutiert: So weisen Lebervenen bei insgesamt geringem Fluss variierende, zum Teil negative Flussraten auf, während Portalfelder einen nahezu kontinuierlichen positiven Fluss zeigen (Taylor *et al.* 1985). Anders als in

vorausgegangenen Arbeiten angegeben (Lu *et al.* 2002; Lu *et al.* 2003; Bitsch *et al.* 2006), zeigte sich in unserer Studie, dass auch Gefäße mit einem Durchmesser von unter 3 mm einen Kühleffekt auf benachbarte Ablationszonen haben. Auch konnten wir keine inverse Korrelation zwischen Gefäßdurchmesser und Ausmaß des Kühleffektes feststellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind von großer Bedeutung für zukünftige Ablationsprotokolle von Tumoren in der Nachbarschaft sichtbarer Lebervenen und Portalfelder, da bei kritischen Lagebeziehungen aggressivere Behandlungsstrategien für Tumoren in der Nachbarschaft von Portalfeldern gewählt werden müssen, um das Auftreten von lokalen Tumorpersistenzen und -rezidiven zu minimieren.

Neben einer verbesserten Ablationsplanung konnten die Ergebnisse der Thermoablation auch durch die Weiterentwicklung der Ablationssysteme verbessert werden (Goldberg und Gazelle 2001). Einige Nachteile der üblicherweise eingesetzten monopolen RF-Ablation blieben aber bestehen, so z. B. der nur eingeschränkt vorhersagbare Fluss des elektrischen Stroms zwischen der kleinflächigen Ablations- und der großflächigen Erdungselektrode und eine damit verbundene heterogene Energieverteilung, auch im nicht zu abladierenden Gewebe. Schädigungen benachbarter Gewebe, Interaktionen mit Herzschrittmachern (Lu *et al.* 2005) und Verbrennungen der Haut an der Erdungselektrode wurden berichtet (Goette *et al.* 2001). Darüber hinaus sind die mit den monopolen RF-Systemen erzielten Ablationszonen trotz zahlreicher Weiterentwicklungen wie der gepulsten Energieabgabe (Goldberg *et al.* 1999), intern gekühlten oder offen perfundierten Sondensystemen (Livraghi *et al.* 1997; Goldberg *et al.* 2001) sowie Schirmchen- und Mehrfachsonden-Systemen (Goldberg *et al.* 1995; Goldberg *et al.* 2000; Goldberg und Gazelle 2001) auf einen maximalen Durchmesser von 5 cm limitiert. Daher können mit diesen Systemen bei einfacher Ablation selbst bei idealer Punktion nur maximal 3 cm große Tumoren behandelt werden, um einen ausreichenden Sicherheitsabstand in alle Richtungen zu erzielen (Brieger *et al.* 2003). Bislang mussten daher zur Behandlung größerer Tumoren zahlreiche überlappende Ablationen durchgeführt werden (Dodd *et al.* 2001; Chen *et al.* 2004). Bei derartigem Vorgehen können aber schon kleine Abweichungen von der idealen Punktionsposition zu einer unvollständigen Ablation des Tumors führen (Khajanchee *et al.* 2004). Eine entscheidende Weiterentwicklung war die bi- und multipolare RF-

Ablation, bei der beide Elektroden im Tumorgebiet positioniert werden. Einige der theoretischen Vorteile gegenüber den monopolen Systemen sind synergistische Hitzediffusionseffekte der benachbarten RF-Ablationssonden und eine thermische Abschirmung der einzelnen Sonden untereinander (McGahan *et al.* 1996; Haemmerich *et al.* 2001; Burdio *et al.* 2003; Lee *et al.* 2003). In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die homogenere Energieverteilung im Zielgewebe eine höhere Energieeffizienz mit größeren Ablationszonen (Haemmerich *et al.* 2001; Lee *et al.* 2007) bei geringerem Risiko einer heterotopen Energieabgabe ermöglicht.

In unserer Pilotstudie an 12 Patienten zur Bestätigung der vielversprechenden experimentellen Ergebnisse konnten wir zeigen, dass die bi- und multipolare RF-Ablation trotz der überwiegenden Verwendung von mehr als einer Ablationssonde technisch einfach durchzuführen war; die ultraschall- oder CT-gesteuerte Platzierung der Sonden gelang problemlos in akzeptabler Zeit, und es kam nicht zu vermehrten punktionsbedingten Komplikationen. Das verwendete RF-System kombiniert die Vorteile der bi- und multipolaren RF-Ablation mit den bisherigen Errungenschaften der monopolen RF-Ablation, wie der gepulsten Energieabgabe und den intern gekühlten Ablationssonden (Goldberg und Gazelle 2001; Brieger *et al.* 2003; Schmidt *et al.* 2003). Die technische Effektivität, d. h. der Anteil vollständiger Ablationen an der Gesamtzahl der Ablationen, war hoch, und die Ablationsvolumina waren größer als für monopolare RF-Ablationssysteme berichtet (Denys *et al.* 2003), so dass gegen Ende der Studie auch Patienten mit größeren Lebertumoren eingeschlossen werden konnten. In unserer Arbeit wurden die thermischen Ablationszonen erstmals vollständig segmentiert, volumetriert und hinsichtlich ihrer Konfiguration bewertet. Hierbei zeigten sich einerseits zwei technisch bedingte unvollständig konfluierende Ablationszonen durch eine zu geringe Energiemenge bei relativ großem Sondenabstand. Andererseits bestätigte sich auch unter diesen klinischen Bedingungen der prominente Kühleffekt benachbarter Gefäße in 11 % der Ablationen.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Arbeit den Schluss nahe, dass mit Hilfe einer adäquaten bildbasierten Therapieplanung und durch den Einsatz neuartiger Ablationssysteme eine effiziente und patienten- und tumorindividuell adaptierte Thermoablation von Lebertumoren möglich ist.

Zusammenfassung

Allein in Deutschland erkranken jährlich über 40 000 Menschen neu an primären oder sekundären malignen Lebertumoren. Nach wie vor gilt die Leberteilresektion als die Therapie der Wahl, da sie die größten Heilungsraten erzielt. Allerdings können primär nur bis maximal ein Drittel der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und nur ein Viertel der Patienten mit ausschließlicher hepatischer Filiarisierung des kolorektalen Karzinoms einer Operation zugeführt werden. Durch den Einsatz kombinierter neoadjuvanter Chemotherapieschemata konnte die Resektabilität von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms auf 20–40 % gesteigert werden; beim HCC erreichen die lokale und neuerdings die systemische Chemotherapie als palliative Verfahren eine Verlängerung des medianen Überlebens um bis zu 3 Monate.

Bei Komorbidität der Patienten oder kritischer intrahepatischer Tumorlokalisation und -verteilung stellen Ablationsverfahren eine Therapiealternative dar. Um adäquate klinische Ergebnisse zu erzielen, müssen die Tumoren mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5–10 mm abladiert werden. Bei allen hyperthermen Ablationsverfahren – mit ihren Hauptvertretern Laser- und Radiofrequenzablation – werden Temperaturen im Zielgewebe zwischen 70 und 100 °C angestrebt. Durch Kühleffekte benachbarter Gefäße werden die Effekte der Thermoablation allerdings limitiert. Für eine adäquate Thermoablation sind daher einerseits eine individuelle Behandlungsplanung auch unter Berücksichtigung der individuellen Gefäßanatomie und andererseits eine Weiterentwicklung der Ablationssysteme wünschenswert.

Wesentliche Bestandteile einer präoperativen und präablativen Planung sind die Bestimmung des Lebervolumens sowie die Berechnung von Leberteilvolumina. In bisherigen Protokollen wurden zur Ermittlung der Genauigkeit der In-situ-Lebervolumenberechnung häufig Leberresektatgewichte als Goldstandard herangezogen, was aber aufgrund der zu erwartenden unterschiedlichen Perfusionszustände der Leber problematisch ist. Mit Hilfe eines tierexperimentellen Ex-vivo-Modells untersuchten wir daher zunächst den Einfluss des Durchblutungszustandes der Leber auf das Lebervolumen sowie die Genauigkeit einer bildbasierten computergestützten Berechnung des Lebervolumens. Hierbei zeigte sich, dass das Volumen der Lebern im nicht perfundierten Zustand

durchschnittlich nur 67 % des Volumens der Lebern im perfundierten Zustand beträgt. Die computergestützte Berechnung des Lebervolumens hingegen arbeitete mit einer Genauigkeit von 4 ± 5 %, so dass sie geeignet ist, in der Planung verlässlich eingesetzt zu werden.

Aufgrund der limitierenden Kühleffekte benachbarter intrahepatischer Gefäße sollte ihre individuelle Anatomie vor einer Thermoablation bekannt sein. Dreidimensionale Darstellungen erleichtern die räumliche Orientierung und die prätherapeutische Planung. Die hierfür erforderliche Segmentierungsgenauigkeit einer bildbasierten computergestützten Gefäßanalyse untersuchten wir für das Pfortadersystem in einem In-vivo-Schweinemodell mit portalvenösen Ausgusspräparaten als Goldstandard. Für die Gefäßsegmentierung der In-vivo-Datensätze wurden Sensitivitäten von 82 % bzw. 100 % für Pfortaderäste mit einem Durchmesser von 3–4 mm bzw. ≥ 5 mm erreicht. Für die Segmentierung der Ausgusspräparate ergaben sich Sensitivitäten von 73 % für Pfortaderäste bis 1 mm Durchmesser und 100 % für Pfortaderäste ≥ 3 mm Durchmesser. Daher kann das System als hinreichend genau für die Planung von Thermoablationen betrachtet werden.

In zwei weiteren Arbeiten zur bilddatenbasierten semiautomatischen Gefäß- und Parenchymsegmentierung bei 27 bzw. 28 Spendern vor einer Leberlebendtransplantation konnten wir ebenfalls sehr hohe Genauigkeiten bei der Segmentierung der individuellen lebervenösen und portalvenösen Gefäßanatomie zeigen. Anschließend wurden die Informationen aus Gefäßbaumanalyse und Leberparenchymsegmentierung kombiniert. Die auf dieser Kombination aufbauenden semiautomatischen Berechnungen von portalvenösen Perfusions- und lebervenösen Drainagegebieten korrelierten sehr gut mit den Gewichten der Leberteilresektate.

Ergänzend zu anatomischen Gefäßbetrachtungen sollte das genaue Ausmaß der Kühleffekte einer Thermoablation benachbarter hepatischer Gefäße bekannt sein. Bisher wurden die verschiedenen Lebergefäßsysteme hinsichtlich ihres Kühleffektes nicht differenziert betrachtet. In einer experimentellen In-vivo-Studie zur quantitativen und qualitativen Bestimmung der Kühleffekte beobachteten wir signifikant unterschiedliche Kühleffekte von Lebervenen und Portalfeldern. So waren die Kühleffekte der Lebervenen stets umschrieben in unmittelbarer Gefäßnähe, während Portalfelder zu breiten Abflachungen der Ablationszonen auch in größerem Abstand zur Ablationssonde führten. Diese unterschiedlichen Effekte von Lebervenen und

Portalfeldern sowie die individuelle Lebergefäßanatomie sollten bei der Planung von Thermoablationen von Tumoren in Gefäßnähe Berücksichtigung finden.

Auch durch die Weiterentwicklung der Ablationssysteme konnten die Ergebnisse der Thermoablation verbessert werden. Allerdings blieben einige Nachteile der monopolaren RF-Ablation, wie z. B. die heterogene Energieverteilung sowie die auf maximal 5 cm im Durchmesser limitierte Größe der Ablationszonen, bestehen. In einer Pilotstudie untersuchten wir die Praktikabilität, die technische Effektivität, potenzielle Komplikationen sowie Größe und Form der Ablationszonen der bi- und multipolaren RF-Ablation. Diese ermöglichte gegenüber den bisher verwendeten Ablationssystemen größere Ablationszonen bei vergleichbarer Praktikabilität, so dass eine Erweiterung des Indikationsspektrums auch auf größere Tumoren für die RF-Ablation zu erwarten ist.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeiten, dass bei einer adäquaten bildbasierten Therapieplanung und bei Einsatz neuartiger Ablationssysteme eine effiziente und individuell adaptierte Thermoablation von Lebertumoren möglich ist.

Literatur

- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN und Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1271-1280.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F und Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-657; discussion 657-648.
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K und Yamada R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-1229.
- Aschoff AJ, Merkle EM, Wong V, Zhang Q, Mendez MM, Duerk JL und Lewin JS. How does alteration of hepatic blood flow affect liver perfusion and radiofrequency-induced thermal lesion size in rabbit liver? *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:57-63.
- Bangard C, Gossmann A, Kasper HU, Hellmich M, Fischer JH, Holscher A, Lackner K und Stippel DL. Experimental radiofrequency ablation near the portal and the hepatic veins in pigs: differences in efficacy of a monopolar ablation system. *J Surg Res* 2006; 135:113-119.
- Barrett WA und Mortensen EN. Interactive live-wire boundary extraction. *Med Image Anal* 1997; 1:331-341.
- Bechstein WO und Golling M. Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Was ist Standard? *Chirurg* 2005; 76:543-551.

- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P und Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224:509-520; discussion 520-502.
- Bitsch RG, Dux M, Helmberger T und Lubienski A. Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. *Invest Radiol* 2006; 41:422-427.
- Bland JM und Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-310.
- Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg* 1983; 7:700-709.
- Brieger J, Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, Krober SM, Schmidt D, Aube C, Claussen CD und Schick F. In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems: a comparative experimental study in pig liver. *Invest Radiol* 2003; 38:609-616.
- Bruix J und Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
- Burdio F, Guemes A, Burdio JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O und Lozano R. Bipolar saline-enhanced electrode for radiofrequency ablation: results of experimental study of in vivo porcine liver. *Radiology* 2003; 229:447-456.
- Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB und Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004; 232:260-271.

- Chinn SB, Lee FT, Jr., Kennedy GD, Chinn C, Johnson CD, Winter TC, 3rd, Warner TF und Mahvi DM. Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:789-795.
- Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, Sofocleous CT und Brown KT. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1055-1064.
- Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, Scaife C, Raut C, Wolff R, Choi H, Loyer E, Vallone P, Fiore F, Scordino F, De Rosa V, Orlando R, Pignata S, Daniele B und Izzo F. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239:450-458.
- DeLand FH und North WA. Relationship between liver size and body size. *Radiology* 1968; 91:1195-1198.
- Denys AL, De Baere T, Kuoch V, Dupas B, Chevallier P, Madoff DC, Schnyder P und Doenz F. Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *Eur Radiol* 2003; 13:2346-2352.
- Dodd GD, 3rd, Frank MS, Aribandi M, Chopra S und Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:777-782.
- Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A und Lasser P. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002; 89:752-756.
- Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, Kamel IR und Kruskal JB. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:109-114.

- Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, Serrano T und Fabregat J. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:478-488.
- Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P und Kohne CH. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:450-456.
- Fong Y, Sun RL, Jarnagin W und Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229:790-799; discussion 799-800.
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN und Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 Suppl 3:iii1-8.
- Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Muller G, Bose-Landgraf J, Wolf KJ und Deimling M. Magnetic resonance imaging-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Invest Radiol* 1994; 29:345-351.
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL und Levi F. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10:663-669.
- Gillams AR und Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14:2261-2267.
- Gillams AR und Lees WR. Five-year Survival following Radiofrequency Ablation of Small, Solitary, Hepatic Colorectal Metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:712-717.

- Goette A, Reek S, Klein HU und Geller JC. Case report: severe skin burn at the site of the indifferent electrode after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5:337-340.
- Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, Kruskal JB, Huertas JC, Halpern EF, Oliver BS und Lenkinski RE. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology* 2001; 219:157-165.
- Goldberg SN und Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:359-367.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR und Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 1995; 2:670-674.
- Goldberg SN, Gazelle GS und Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:323-331.
- Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L und Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:101-111.
- Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB und Clouse ME. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:907-916.

Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I und Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4300-4308.

Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klemphauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Lohe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schafer AO, Schlitt HJ, Schon MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K und Vogl TJ. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome—Workflow. *Zentralbl Chir* 2008; 133:267-284.

Haemmerich D, Staelin ST, Tungjitkusolmun S, Lee FT, Jr., Mahvi DM und Webster JG. Hepatic bipolar radio-frequency ablation between separated multiprong electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48:1145-1152.

Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ und Lodge JP. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:557-563.

Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P und Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med* 1979; 90:185-187.

Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, Goldberg SN, Pomfret EA und Raptopoulos V. Accuracy of volumetric measurements after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:483-487.

Khajanchee YS, Streeter D, Swanstrom LL und Hansen PD. A mathematical model for preoperative planning of radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc* 2004; 18:696-701.

Kune GA, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R und Watson LF. Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:938-946.

Lamade W, Glombitza G, Fischer L, Chiu P, Cardenas CE, Sr., Thorn M, Meinzer HP, Grenacher L, Bauer H, Lehnert T und Herfarth C. The impact of 3-dimensional reconstructions on operation planning in liver surgery. *Arch Surg* 2000; 135:1256-1261.

Landis SH, Murray T, Bolden S und Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:8-31, 31.

Lang H, Radtke A, Hindennach M, Schroeder T, Fruhauf NR, Malago M, Bourquain H, Peitgen HO, Oldhafer KJ und Broelsch CE. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection. *Arch Surg* 2005; 140:629-638; discussion 638.

Lee JM, Han JK, Kim HC, Kim SH, Kim KW, Joo SM und Choi BI. Multiple-electrode radiofrequency ablation of in vivo porcine liver: comparative studies of consecutive monopolar, switching monopolar versus multipolar modes. *Invest Radiol* 2007; 42:676-683.

Lee JM, Han JK, Kim SH, Sohn KL, Lee KH, Ah SK und Choi BI. A comparative experimental study of the in-vitro efficiency of hypertonic saline-enhanced hepatic bipolar and monopolar radiofrequency ablation. *Korean J Radiol* 2003; 4:163-169.

Lehnert T und Golling M. Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 2001; 41:40-48.

- Lemke AJ, Hosten N, Neumann K, Muller B, Neuhaus P, Felix R und Langer R. CT-Volumetrie der Leber vor Transplantation. Fortschr Röntgenstr 1997; 166:18-23.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J und Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. Radiology 2005; 234:961-967.
- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P und Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2006; 93:465-474.
- Leung NW, Farrant P und Peters TJ. Liver volume measurement by ultrasonography in normal subjects and alcoholic patients. J Hepatol 1986; 2:157-164.
- Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, Pellicano S, Solbiati L und Gazelle GS. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. Radiology 1997; 202:205-210.
- Llovet JM und Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003; 37:429-442.
- Llovet JM, Burroughs A und Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362:1907-1917.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J und Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359:1734-1739.

- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D und Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
- Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R und Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1267-1274.
- Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J und Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:47-51.
- Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, Tong MJ, Amado RG und Busuttil RW. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234:954-960.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J und Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244:254-259.
- Mantke R, Niepmann D, Gastinger I, Lippert H, Koch K und Quehl A. Kurative und diagnostische Resektionen an der Leber: Datenanalyse des Tumorzentrums Brandenburg unter besonderer Berücksichtigung der Tumorentität kolorektales Karzinom. *Chirurg* 2006; 77:1135-1143.
- McGahan JP, Browning PD, Brock JM und Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25:267-270.
- McGahan JP und Dodd GD, 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:3-16.

- McGahan JP, Gu WZ, Brock JM, Tesluk H und Jones CD. Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery. *Acad Radiol* 1996; 3:418-422.
- Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G und Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005; 242:158-171.
- Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE, Olldag ES, Andersen PH, Karstrup S, Lorentzen T und et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology* 1993; 187:333-337.
- Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG und Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998; 227:559-565.
- Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y, Primrose J, Roh M, Rougier P, Ruers T, Schmoll HJ, Valls C, Vauthey NJ, Cornelis M und Kahan JP. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7125-7134.
- Rasmussen SN. Liver volume determination by ultrasonic scanning. *Dan Med Bull* 1978; 25:1-46.
- Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F, Vallone P, Mastro A, Fornage BD und Curley SA. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:616-628.
- Rossi S, Fornari F, Pathies C und Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76:54-57.

- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A und Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59-71.
- Schenk A, Prause G und Peitgen HO. Local cost computation for efficient segmentation of 3D objects with Live Wire. *Proceedings of SPIE* 2001; 4322:1357-1364.
- Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N und Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69:545-550.
- Schmidt D, Trubenbach J, König CW, Brieger J, Duda S, Claussen CD und Pereira PL. Radiofrequenzablation ex-vivo: Vergleich der Effektivität von impedance control mode versus manual control mode unter Verwendung einer geschlossen perfundierten Cluster-Ablationssonde. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175:967-972.
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I und Pox C. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ - Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46:799-840.
- Schroeder T, Nadalin S, Stattaus J, Debatin JF, Malago M und Ruehm SG. Potential living liver donors: evaluation with an all-in-one protocol with multi-detector row CT. *Radiology* 2002; 224:586-591.
- Selle D, Preim B, Schenk A und Peitgen HO. Analysis of vasculature for liver surgical planning. *IEEE Trans Med Imaging* 2002; 21:1344-1357.
- Sjovall A, Jarv V, Blomqvist L, Singnomklao T, Cedermark B, Glimelius B und Holm T. The potential for improved outcome in patients with hepatic metastases from colon cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:834-841.

- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM und Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343:1405-1410.
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T und Omata M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103:1201-1209.
- Taylor KJ, Burns PN, Woodcock JP und Wells PN. Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: ultrasonic pulsed-Doppler analysis. *Radiology* 1985; 154:487-493.
- Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A und Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:1317-1321.
- Van Thiel DH, Hagler NG, Schade RR, Skolnick ML, Heyl AP, Rosenblum E, Gavalier JS und Penkrot RJ. In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. Validation and a comparison of the two techniques. *Gastroenterology* 1985; 88:1812-1817.
- Wacker FK, Reither K, Ritz JP, Roggan A, Germer CT und Wolf KJ. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: technique and first clinical results in an open MR system. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:31-36.
- Yamagiwa K, Shiraki K, Yamakado K, Mizuno S, Hori T, Yagi S, Hamada T, Iida T, Nakamura I, Fujii K, Usui M, Isaji S, Ito K, Tagawa S, Takeda K, Yokoi H und Noguchi T. Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality treatments during a 10-year period in a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:482-490.

Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S und Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247:260-266.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg mit Rat und Tat hilfreich zur Seite gestanden und damit direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Chef, langjährigen radiologischen Lehrer und wissenschaftlichen Mentor Herrn Professor Wolf, der mir durch seine großzügige Unterstützung und Beratung die Möglichkeit eröffnete, diese Arbeit zu erstellen.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich bei meinen ehemaligen und derzeitigen Kollegen Herrn Professor Thomas Albrecht, Herrn Professor Frank Wacker und Herrn Dr. Bernhard Meyer bedanken. Ihr großes Engagement hat mich stets motiviert, und ihre konstruktiven Anregungen sowie die kritischen Auseinandersetzungen mit ihnen waren mir immer sehr wichtig.

Weiterhin danke ich allen Kooperationspartnern ganz herzlich. Besonders zu erwähnen ist die Arbeitsgruppe Thermoablation der Chirurgischen Klinik I: Herrn Professor Germer danke ich für die sehr gute Einführung und Herrn PD Dr. Jörg-Peter Ritz, dem jetzigen Arbeitsgruppenleiter, und Herrn Dr. Kai Lehmann für ihren stets kompetenten und hilfsbereiten Beitrag zum Gelingen der Experimente. Besonderer Dank gilt auch Frau Steffi Valdeig; ohne ihre überaus motivierte und kompetente Mitarbeit wären viele der Projekte nicht zu bewerkstelligen gewesen. Auch möchte ich mich bei Herrn Professor Buhr, Direktor der Chirurgischen Klinik I, für die zahlreichen konstruktiven Diskussionen bedanken. Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Professor Peitgen, Institutsleiter Fraunhofer MEVIS, und seiner Mitarbeiterin Frau Andrea Schenk für die hervorragende ideelle und personelle Kooperation.

Die ersten wissenschaftlichen Arbeiten zu dieser Habilitation entstanden am Institut für Radiologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. Daher möchte ich auch meinem ersten Chef, radiologischen Lehrer und Mentor Herrn Professor Galanski für

seine großzügige Unterstützung und die konstruktive Kritik zu Beginn meiner akademischen Laufbahn danken.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie, allen voran meiner Frau Kristina, für ihre liebevolle Unterstützung und verständnisvolle Geduld.

Erklärung

§ 4 Abs 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 03. März 2009

Dr. med. Bernd Frericks