

Aus dem
CharitéCentrum für Chirurgische Medizin (CC 8)
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Martin E. Kreis

Habilitationsschrift

Evaluation von Einflussfaktoren auf die Radiofrequenzablation kolorektaler Lebermetastasen zur Steigerung der onkologischen Sicherheit des Therapieverfahrens

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

von

Dr. med. Urte Kunz-Zurbuchen

| | |
|------------------|----------------------------------|
| Eingereicht: | November 2016 |
| Dekan: | Prof. Dr. med. Axel R. Pries |
| 1. Gutachter/in: | Prof. Dr. Tobias Keck, Lübeck |
| 2. Gutachter/in: | Prof. Dr. Christiane Bruns, Köln |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 4 |
| 1.1. Stellenwert der Radiofrequenzablation in der onkologischen Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen und klinische Relevanz..... | 4 |
| 1.2. Prinzip der Radiofrequenzablation und technische Grundlagen..... | 6 |
| 1.3. Problemstellung und Zielsetzung..... | 8 |
| 2. Eigene Arbeiten | 13 |
| 2.1. Evaluation eines bipolaren Applikationskonzeptes für die Radiofrequenzablation (Originalarbeit 1) | 14 |
| 2.2. Untersuchung der Kühleffekte von Lebergefäßen und deren Einflüsse auf die Radiofrequenzablation (Originalarbeit 2) | 22 |
| 2.3. Untersuchung zur Bestimmung der Untergrenze für Kühleffekte intrahepatischer Gefäße mit Einfluss auf die Ablationszone (Originalarbeit 3) | 31 |
| 2.4. Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe als Voraussetzung zur Erzeugung reproduzierbarer Thermonekrosen mit Radiofrequenzablation (Originalarbeit 4) | 42 |
| 2.5. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen in der für die Radiofrequenzablation relevanten Frequenz (Originalarbeit 5) | 52 |
| 3. Diskussion | 60 |
| 3.1. Evaluation eines bipolaren Applikationskonzeptes für die Radiofrequenzablation..... | 60 |
| 3.2. Untersuchung der Kühleffekte von Lebergefäßen und deren Einflüsse auf die Radiofrequenzablation..... | 62 |
| 3.3. Untersuchung zur Bestimmung der Untergrenze für Kühleffekte intrahepatischer Gefäße mit Einfluss auf die Ablationszone..... | 63 |
| 3.4. Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe als Voraussetzung zur Erzeugung reproduzierbarer Thermonekrosen mit Radiofrequenzablation..... | 65 |
| 3.5. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen in der für die Radiofrequenzablation relevanten Frequenz..... | 66 |
| 4. Zusammenfassung | 69 |
| 5. Literaturangaben | 70 |
| 6. Danksagung | 77 |
| 7. Erklärung | 78 |

Abkürzungen

| | |
|------------|----------------------------------|
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RF- | Radiofrequenz- |
| HAI | Hepatic arterial Infusion |
| SIRT | Selektive Interne Radio-Therapie |
| r_{diff} | Thermoläsionsradius |
| L_{diff} | Thermoläsionsfläche |
| Min | Minimum |
| Max | Maximum |
| S/m | Siemens pro Meter |

1. Einleitung

1.1. Stellenwert der Radiofrequenzablation in der onkologischen Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen und klinische Relevanz

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein lokal ablatives Therapieverfahren für die Behandlung von Lebertumoren. Bei diesem Verfahren wird im Tumor ein oder mehrere Applikatoren platziert und durch hochfrequenten Wechselstrom eine Koagulation des Tumorgewebes mit Sicherheitsabstand erzeugt. Die RFA ist heutzutage eine häufig angewandte Therapieoption bei primären und sekundären Lebertumoren (1–3).

Kolorektale Lebermetastasen sind mit knapp 50 % die häufigsten sekundären Lebertumore (4), auch wenn in den letzten Jahrzehnten ein leichter Rückgang der Inzidenz zu verzeichnen war. Synchroner Metastasen bei Diagnosestellung in den 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts waren bei 20,2 – 24,5% der Patienten nachweisbar (5,6), in den 80iger und 90iger Jahren bei 14,5 % der Patienten (7). Auch für das Auftreten von metachronen Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom konnten Daten aus dem französischen Krebsregister eine Abnahme zum Ende des letzten Jahrhunderts zeigen: die kumulative Fünfjahresinzidenz betrug zwischen 1976 und 1980 19,8 % und zwischen 1996 und 2000 12,2 % (7). Bei einer vom Robert-Koch-Institut für 2016 prognostizierten Neuerkrankungsrate für das kolorektale Karzinom mit 61 000 Fällen in Deutschland (8) spielen sie jedoch weiterhin eine wesentliche Rolle für die onkologische Behandlung, da sie die Prognose der Patienten entscheidend beeinflussen. Unbehandelt ist die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit synchronen Metastasen mit 3,3 % und für metachrone Metastasen mit 6,1 % ausgesprochen schlecht (7). Nach heutiger Datenlage ist die chirurgische Resektion von kolorektalen Lebermetastasen die einzige gesicherte kurative Therapieoption (9–11). Dabei hat eine Leberresektion eine Mortalität von 3,0 - 8,0 % (12–14) und eine Gesamtkomplikationsrate je nach Zentrum von 19,6 - 33 % (12,14,15). Chirurgische Leberresektionen unter kurativem Aspekt erzielen Fünfjahresüberlebensraten von 25,1 – 62 % (13–15). Problematisch aus onkologischer Sicht ist jedoch, dass bei Diagnosestellung der Lebermetastasierung nur 6,1 – 15 % der Patienten für eine chirurgische Leberresektion in Frage kommen (16,17). Trotz heutigem hohem Standard in der Leberchirurgie und angestrebter Kuration werden R0-Resektionen nur bei 71,9 – 80 % der Patienten erreicht (14,15). Dabei ist der tumorfreie Resektionsrand ein entscheidender prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Die

Fünfjahresüberlebensraten für Patienten mit nicht-tumorfremem Resektionsrand sind mit 14,6 – 40 % deutlich geringer als bei erreichter R0-Resektion mit 46,7 – 55 % in den untersuchten Kohorten (18–20). Und auch die Rezidivraten in der Leber nach chirurgischer Resektion mit 71 – 75 % (20,21) spielen für die meisten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen eine wichtige Rolle in ihrer weiteren onkologischen Behandlung.

Alle genannten Faktoren machen deutlich, dass in der Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen die Notwendigkeit für alternative bzw. ergänzende, parenchym sparende und wiederholbare Therapieoptionen besteht.

Mehrere verschiedene lokoregionäre ablativ Therapieoptionen haben sich in den letzten drei Jahrzehnten als alternative Behandlungsoptionen zur Behandlung von Lebertumoren entwickelt.

Auch bei der Behandlung von Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom als primärer Lebertumor findet die RFA neben der chirurgischen Leberresektion und der Lebertransplantation Verwendung (22). Die hier vorgestellte Arbeit hat ihren Fokus in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen. Daher wird im Folgenden der klinische Bezug zu diesen sekundären Lebertumoren hergestellt.

Bislang hat die RFA ihren Stellenwert in der palliativen Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen. Hier erzielt sie Fünfjahresüberlebensraten in retrospektiven Kohorten oder Observationsstudien zwischen 27 – 49 % (2,23–26). Auch unter kurativem Ansatz wurde die RFA bei resektablen Lebermetastasen in nichtrandomisierten Studien eingesetzt. Hier waren die Ergebnisse der chirurgischen Resektion jedoch insgesamt besser, so dass die chirurgische Resektion weiterhin Goldstandard in der Behandlung resektabler Lebermetastasen unter kurativem Ansatz bleibt (27–29). Für solitäre Metastasen mit einem Durchmesser < 3 cm zeigten sich jedoch zur chirurgischen Resektion vergleichbare Ergebnisse. Eine vergleichende Observationsstudie zeigte ein rezidivfreies Fünfjahresüberleben von 33,6 % nach RF 1.A und 31,6 % nach chirurgischer Resektion (24). Bei Metastasen > 3 cm war das Outcome der Patienten mit RFA mit 23,1 % vs. 36,6 % nach chirurgischer Resektion signifikant schlechter (24). Insbesondere für die Therapie von Rezidiven in der Leber findet die RFA, alleine oder in Kombination mit erneuter Resektion zunehmend Verwendung. Unter dem Gesichtspunkt der hohen Rezidivraten in der Leber nach

Resektionen, wird durch engmaschige Patientennachsorge und durch zum Teil auch häufige Re-Interventionen mit RFA das onkologische Outcome der Patienten mit hepatischen Tumorrezidiven verbessert. Hierdurch können Fünfjahresüberlebensraten von ca. 50 % erreicht werden (30).

Neben dem parenchymsparenden Aspekt hat die RFA einen deutlichen Vorteil in der geringen Komplikationsrate. Ein aktuelles systematisches Review konnte bei insgesamt 13 044 Patienten nach RFA eine gepoolte Mortalitätsrate von 0,15 % und eine Rate für Major-Komplikationen von 4,1 % zeigen (31).

Zusammenfassend für den klinischen Einsatz lässt sich sagen, dass mit der derzeitigen Evidenzlage die RFA ihre Indikation bei technisch oder medizinisch nicht resektablen Lebermetastasen oder in Kombination mit einer chirurgischen Leberresektion hat (32). Dabei findet die RFA ihre Anwendung offen chirurgisch während einer Laparotomie, minimal-invasiv laparoskopisch oder perkutan (33,34).

1.2. Prinzip der Radiofrequenzablation und technische Grundlagen

Prinzip aller hyperthermen ablativen Therapieverfahren ist die interstitielle Tumordestruktion. Bei der RFA werden ein oder mehrere Applikatoren in den Tumor eingebracht (Abbildung 1). Die Applikatoren fungieren als Nadelelektroden. Ein Generator erzeugt hochfrequenten Wechselstrom mit einer Frequenz von 470 kHz. Dies führt zu einer Ionenbewegung im Gewebe in Applikatornähe, wodurch Wärme im Zielgewebe erzeugt wird. Lencioni et al. fasste die Wirkungsweise der Wärmeeinwirkung im Zielgewebe im Rahmen eines Reviews zusammen (35): für die durch die RFA erzeugte Thermonekrose ist neben der Gewebetemperatur auch die Dauer der Temperatureinwirkung entscheidend. Eine Gewebeerwärmung auf 50 - 55 °C für 4 - 6 Minuten (min) bewirkt einen irreversiblen Zellschaden. Eine Temperatur von 60 – 100 °C führt zu einer Gewebekoagulation mit irreversibler Zerstörung der Mitochondrien und der zytosolischen Enzyme der Zelle. Ab einer Temperatur von 100 – 110 °C kommt es zu einer Gewebevaporisation und -karbonisation. Die optimale Temperatur im Zielgewebe sollte 50 – 100 °C über eine Dauer von 10 - 30 min sein, um einen sicheren Zelltod im Tumor zu erzielen (35). Da bei Anwendung der RFA der behandelte Tumor in-situ verbleibt, kann eine histologische Untersuchung mit Nachweis einer vollständigen R0-Resektion nicht erfolgen. Daher wird in der klinischen

Anwendung ein Sicherheitsabstand von 1 cm zirkulär um den Tumor gefordert, um eine vollständige Ablation zu erreichen (36).

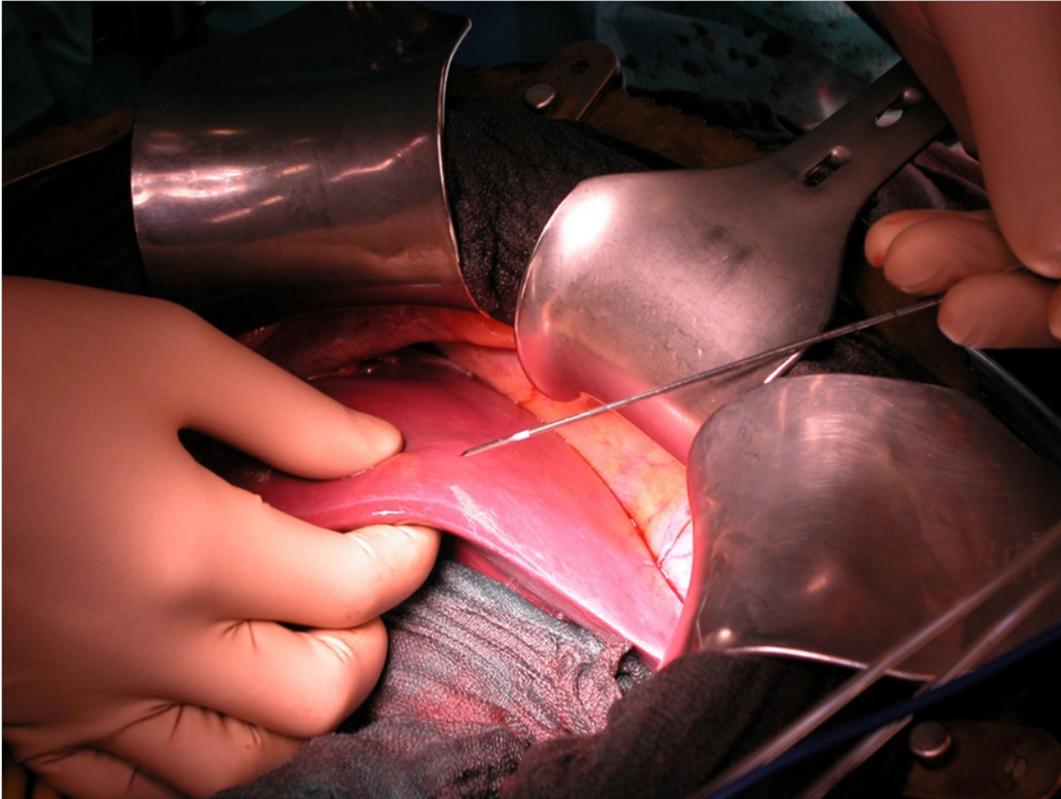


Abbildung 1: offen-chirurgische Radiofrequenzablation (RFA). Dargestellt ist die Punktion mit einem bipolaren Applikator in das Leberparenchym unter digitaler Kontrolle.

Die ersten RFA-Systeme arbeiteten in monopolarer Technik. Dabei wird durch den hochfrequenten Wechselstrom ein elektrisches Feld zwischen dem in den Tumor eingestochenen Applikator und einer großflächigen Klebeelektrode auf der Haut des Patienten erzeugt. Durch die begrenzte Eindringtiefe der Radiofrequenzenergie entsteht eine Destruktionszone um die Spitze des Applikators und eine Wärmeausbreitung im Gewebe durch Konduktion und Konvektion (37). Die Wärmeausbreitung ist von der erreichten Energieeinbringung und von gewebespezifischen Faktoren abhängig. Daher ist eine Thermonekrose mittels monopolarer RFA nur ungenau vorhersagbar und zumeist zu klein, um eine vollständige Tumordestruktion mit ausreichendem Sicherheitsaum zu erzeugen. Des Weiteren können thermische Schäden bis hin zu Gewebenekrosen im Verlauf des Stromflusses von der aktiven Elektrode zur Neutralelektrode auf der Haut entstehen (38). Die Probleme der monopolarer RFA bewirkten eine technische Weiterentwicklung zur bipolaren RFA-Technik. Ein bipolarer Radiofrequenz (RF)-

Applikator trägt beide aktiven Elektroden, durch einen isolierten Bereich voneinander getrennt, auf der Applikatorspitze. Der Stromfluss findet zwischen diesen beiden Elektroden statt, so dass die Energieeinbringung auf ein bestimmtes Gewebeareal fokussiert wird und dadurch genauer kontrolliert werden kann (39,40). Um größere Ablationsvolumina zu erzeugen, können bipolare Applikatoren in einem multipolaren Ablationskonzept verwendet werden. In der Regel werden hierfür drei Applikatoren in den Tumor platziert, so dass sechs aktive Elektroden zur Energieeinbringung zur Verfügung stehen. Diese werden alternierend hintereinander durch den Generator verschaltet, so dass eine große, zwischen den Applikatoren konfluierende Thermonekrose entstehen kann (39,41).

1.3. Problemstellung und Zielsetzung

Seit dem ersten Einsatz der RFA besteht ein hoher Anspruch an die Qualität der onkologischen Ergebnisse. Als wichtiges onkologisches Qualitätskriterium dient die Rate lokaler Tumorrezidive an der Ablationszone, welche in den verschiedenen Studien zwischen 11 – 36 % nach RFA liegt (2). Eine systematische Metaanalyse von 95 unabhängigen Studien bei insgesamt 5224 mittels RFA behandelten Lebermetastasen identifizierte verschiedene Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate (38). Tumorgröße, Tumorlokalisierung im Leberparenchym und Gefäßnähe sind entscheidend für die Lokalrezidivrate an den Ablationszonen. Diese Einflussfaktoren kommen in Abhängigkeit von der Größe der erzeugten Thermonekrose zum Tragen. Daher ist die Voraussetzung für eine vollständige Tumordestruktion eine ausreichend große Thermonekrose. Die erzielbare Größe der Thermonekrose wird von folgenden für diese Arbeit wichtigen Parametern beeinflusst, welche im Folgenden beschrieben werden.

Applikationsmodus der RFA:

Wie unter 1.2. beschrieben, lassen sich mittels monopolarer RFA nur kleine und schwer vorhersagbare Thermonekrosen im Leberparenchym erzeugen. Grund hierfür ist, dass durch den technischen Aufbau mit aktiver Elektrode im Tumor und Neutralelektrode auf der Haut des Patienten die Destruktionszone um die Applikatorspitze entsteht. Die hierdurch erzeugte Gewebeerwärmung führt rasch zur Gewebedehydratation mit kontinuierlichem Anstieg des Gewebewiderstandes. Dadurch wird eine weitere Energieeinbringung ins Gewebe verhindert und es resultieren kleine, zumeist unzureichend große Thermonekrosen. Die Verwendung

von intern gekühlten RF-Applikatoren verhinderte die rasche Dehydratation, so dass längere RF-Applikationszeiten und höhere Energieeinbringungen möglich wurden (42,43). Auch die Verwendung von bipolaren Applikatoren erzeugt größere Thermonekrosen im Vergleich zur monopolaren Applikationstechnik (44,45). Im Gegensatz zur monopolaren Technik wird das Gewebe um beide aktive Elektroden des bipolaren Applikators erwärmt, wodurch ein größeres Nekroseareal entsteht (46). Eine weitere Strategie zur Optimierung der Energieapplikation ins Gewebe kann durch eine gepulste Energieabgabe erreicht werden. Dabei wird durch schnellen, periodischen Anstieg und Abfall von hoher Energie eine zu starke Erwärmung in direkter Applikatornähe erzeugt, ohne dass es zu einem Temperaturverlust peripher im Gewebe kommt. Dadurch können deutlich längere Applikationszeiten mit hoher Energie erreicht werden, so dass die induzierte Wärme tiefer ins Gewebe eindringen kann (46). Auch eine Kombination dieser technischen Aspekte ist möglich, um größere Thermonekrosen zu ermöglichen (47).

Kühleffekte von Lebergefäßen:

Größe und Form einer Thermoablation werden entscheidend durch Kühleffekte der Leberperfusion beeinflusst. Durch die Energieeinbringung kommt es zu einer Gewebeerwärmung um den Applikator. Der Blutfluss in einem Gefäß, welches in der Ablationszone liegt, transportiert die Wärme kontinuierlich ab. Dadurch liegt anhaltend ein Temperaturgradient zwischen Gewebe und angrenzendem Gefäß vor und es kommt zu einem Energieverlust durch den Abtransport des Blutes. Dieses Phänomen wird auch als „heat-sink effect“ bezeichnet (48). Dies führt zu einer Ausparung der Koagulationszone in Gefäßnähe und nachweislich erhaltenen vitalen Tumorzellen (49). Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass ein Kranz unabladierten Gewebes zu 100 % bei Gefäßdurchmessern > 5 mm, zu 29 % bei Gefäßdurchmessern von 3 bis 5 mm und zu 3 % bei Gefäßdurchmessern < 3 mm verbleibt (50). In der klinischen Anwendung zeigte sich residuales Tumorgewebe zu 100 % bei einer Ablation in Nähe der Vena cava, zu 57 % in Nähe von Portalvene und zu 33 % bei Tumoren in Nähe von Lebervenen (38). Da man auch bei sehr kleinen Gefäßen Kühleffekte nachgewiesen hat, ist davon auszugehen, dass nicht nur der Gefäßdurchmesser, sondern die Flusseigenschaften im Gefäß das Ausmaß der Kühleffekte bestimmen (51). Diese Kühleffekte spiegeln sich auch in den onkologischen Ergebnissen der RFA wieder. In verschiedenen Fallserien zeigten Ablationen mit einer vollständigen Blutflussunterbrechung (Pringle-Manöver) während der Ablation Lokalrezidivraten von

4 – 9 % an den Ablationsrändern im Vergleich zu 30 – 60 % bei Ablationen mit erhaltener Leberperfusion (52). Bei einem Pringle-Manöver werden die Strukturen im Ligamentum hepatoduodenale temporär komprimiert, so dass eine vollständige Blutflussunterbrechung resultiert (53).

Gewebeeigenschaften:

Die Entstehung einer Koagulationsnekrose mittels RFA wird neben der Energieabgabe und dem Wärmeverlust durch den „heat-sink effect“ von Wechselwirkungen mit dem Gewebe beeinflusst. Biophysikalisch wird dieser Prozess durch die Bio-Heat-Gleichung beschrieben, welche für die Anwendung der RFA vereinfacht dargestellt werden kann:

Koagulationsnekrose = Energieabgabe ins Gewebe x Gewebewechselwirkungen – Wärmeverlust (54).

Bei der Abgabe von Radiowellen entstehen elektromagnetische Felder und Wellen. Die Wechselwirkung elektromagnetischer Wellen mit Geweben hängt von ihrer Frequenz ab. Zur Beschreibung von biologischen Gewebeeigenschaften ist die spezifische elektrische Leitfähigkeit σ (Einheit S/m) ein häufig verwendeter Parameter (55,56). Die elektrische Leitfähigkeit ist das Reziproke zum elektrischen Widerstand und gibt die Fähigkeit eines Gewebes an, elektrischen Strom zu leiten (57). Es ist bekannt, dass biologische Gewebe eine höhere elektrische Leitfähigkeit bei höheren Frequenzen haben (58). Diese Veränderungen der Leitfähigkeit im Bereich der RFA ist auf den Aufbau der Zellmembranen als Doppelmembranen zurückzuführen (56). Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass Tumorgewebe eine höhere elektrische Leitfähigkeit als gesundes Gewebe hat (55,59). Des Weiteren ist bekannt, dass die spezifische elektrische Leitfähigkeit eines Gewebes temperaturabhängig ist. Daher spielen die Veränderungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit während des Koagulationsprozesses durch die RFA eine entscheidende Rolle für die Energieabgabe in das Gewebe.

Der klinische Einsatz der RFA wurde bisher durch die zum Teil noch nicht zufriedenstellenden onkologischen Ergebnisse limitiert. Die onkologische Anforderung an eine RF-Ablation ist die vollständige Koagulation des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Unter dieser Voraussetzung kann die RFA eine effektive und komplikationsarme Therapieoption für die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen darstellen. Anwendung kann sie dabei unter palliativem Konzept

bzw. in Kombination mit einer chirurgischen Resektion und in der Rezidivbehandlung darstellen. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass eine ausreichend große Thermonekrose durch die RFA bei der Behandlung einer Metastase erzeugt wird. Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren auf eine RFA müssen daher folgende Punkte Beachtung finden:

- Die Kenntnis über die Größe erzeugbarer Läsionsvolumina durch die bipolare RFA für verschiedene Applikatorgrößen, über optimale Geräte-Voreinstellungen in diesem Applikationsmodus und über die effektivste Applikationsdauer.
- Das exakte Wissen über den Einfluss von Kühleffekten auf die Konfiguration und Größe der erzeugten Koagulationsnekrose in Abhängigkeit von Flussraten, Gefäßdurchmessern und Applikator-Gefäßabständen.
- Grundlegende Informationen zu den Gewebeeigenschaften, insbesondere zur spezifischen elektrischen Leitfähigkeit des zu therapierenden Lebergewebes. Besondere Berücksichtigung müssen hierbei die Veränderungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit während des Koagulationsprozesses der RFA finden. Des Weiteren ist die Unterscheidung in gesundes Lebergewebe und Tumorgewebe bei kolorektalen Lebermetastasen von besonderer Bedeutung.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die umfassende Evaluation der Einflussfaktoren auf die erzeugbare Größe einer Koagulationsnekrose zur Verbesserung bzw. Steigerung der Sicherheit für die onkologische Qualität der RFA bei der Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Spezifische Ziele waren hierbei:

- Die systematische Erhebung der optimalen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die bipolare RFA mit intern gekühlter Elektrode für verschiedene Applikatorgrößen, um die Größe der maximal induzierbaren Koagulationsnekrose prätherapeutisch in der klinischen Anwendung abschätzen zu können.
- Differenzierte Untersuchungen der Kühleffekte von Lebergefäßen auf die Größe und Konfiguration von Koagulationsnekrosen der RFA mit besonderem Augenmerk auf Gefäßdurchmesser, Flussraten und Applikator-Gefäßabstand. Die Bestimmung der Untergrenze für Kühleffekte intrahepatischer Gefäße und deren Einfluss auf die Konfiguration von Koagulationsnekrosen, um für die klinische Anwendung das therapeutische Vorgehen der RFA so wählen zu

können, dass Kühleffekte das onkologische Ergebnis nicht negativ beeinflussen können.

- Die Bestimmung der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe, in den für die RFA wichtigen biologischen Zuständen: während des Koagulationsprozesses und der Abkühlphase nach RFA, in humanen kolorektalen Lebermetastasen, in gesunder humaner Leber und in perfundiertem Lebergewebe. Mit Hilfe dieses Wissens kann die klinische Anwendung der RFA individualisiert und dadurch optimiert werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse optimieren die klinische Anwendung der RFA in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen und verbessern dadurch die onkologische Qualität dieser Behandlungsmethode.

2. Eigene Arbeiten

Die hier vorgestellte Arbeit basiert auf folgenden Originalpublikationen:

1. **Zurbuchen U**, Frericks B, Roggan A, Lehmann K, Bössenroth D, Buhr HJ, Ritz JP. Ex vivo evaluation of a bipolar application concept for radiofrequency ablation. *Anticancer Research*, April/ 2009, 1309-14, 29(4)
2. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, **Zurbuchen U**, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbeck's Archives of Surgery*, Mai/ 2009, 475-81, 394(3)
3. Lehmann KS, Poch FG, Rieder C, Schenk A, Stroux A, Frericks BB, Gemeinhardt O, Holmer C, Kreis ME, Ritz JP, **Zurbuchen U**. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, August/ 2016, 508-16, 23(8)
4. **Zurbuchen U**, Holmer C, Lehmann KS, Stein T, Roggan A, Seifarth C, Buhr HJ, Ritz JP. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *International Journal of Hyperthermia*, Februar/ 2010, 26-33, 26(1)
5. **Zurbuchen U**, Poch F, Gemeinhardt O, Kreis ME, Niehues SM, Vahldieck JL, Lehmann KS. Determination of the electrical conductivity of human livermetastases: impact on therapy planning in the radiofrequency ablation of liver tumors. *Acta Radiologica*. April/ 2016, [Epub ahead of print]

2.1. Evaluation eines bipolaren Applikationskonzeptes für die Radiofrequenzablation (Originalarbeit 1)

Initial wurde die RFA häufig als monopoles Applikationssystem verwendet. Hierfür wurde eine einfache aktive Elektrode in den Tumor eingebracht und der eingebrachte Strom zirkulierte von der aktiven Elektrode zur kutan geklebten Neutralelektrode. Dies brachte folgende Probleme mit sich: 1.) Durch den monopolen Strom können Gewebenekrosen im Verlauf des Stromflusses von der aktiven Elektrode zur Neutralelektrode entstehen. 2.) Als wichtiger onkologischer Faktor resultiert eine unzureichende Größe der erzeugten Thermonekrose mit sicherer Koagulation des zu behandelnden Tumors und einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Ursächlich hierfür ist eine rasche Dehydratation des Gewebes durch die Koagulation mit Anstieg des Gewebewiderstandes, was eine weitere Energieeinbringung ins Gewebe verhindert. Aufgrund dieser Probleme kam es zu einer Weiterentwicklung der RFA zu bipolaren Applikationssystemen mit interner Kühlung der Elektroden.

Ziel dieser Arbeit war es, für die bipolare RFA mit intern gekühlter Elektrode die optimale Dosis-Wirkungs-Beziehung systematisch zu evaluieren.

Verwendet wurde ein bipolares Radiofrequenzablationssystem und bipolare, intern gekühlte Applikatoren. Bei einem bipolaren Applikator befinden sich beide aktiven Elektroden, durch einen isolierten Bereich getrennt, auf einer Sonde. Verwendung finden aktive Elektroden unterschiedlicher Länge. In dieser Arbeit wurden Sonden mit folgenden aktiven Längen verwendet: 20, 30 und 40 mm. Der verwendete RF-Generator arbeitete nach folgendem Algorithmus: wenn eine Gewebedehydratation durch Anstieg des Gewebewiderstandes detektiert wird, so wird die Energieapplikation automatisch für 2,5 s unterbrochen, damit eine Rehydrierung des Gewebes erfolgen kann. Erreicht der Gewebewiderstand 500Ω , wurde die Radiofrequenzablation automatisch beendet. Als Testgewebe wurde Rinderleber ex-vivo mit einer Gewebetemperatur von $20 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ verwendet. Nach Applikatorplatzierung erfolgte eine RFA des Gewebes mit anschließender Ausmessung der erzeugten Thermoläsion und Errechnung der Läsionsvolumina. Es erfolgten systematische Reihen-Untersuchungen mit je 5 Untersuchungen für alle 3 Applikatoren mit folgenden Ausgangsleistungen: 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 Watt.

Die Untersuchungen zeigten, dass für den 20 mm Applikator die beste Ausgangsleistung 15 W und für den 30 mm und 40 mm Applikator 20 W darstellten. Mit diesen Ausgangsleistungen ließen sich jeweils die längsten axialen

Läsionsdurchmesser und die größten Läsionsvolumina erzeugen. Höhere Ausgangsleistungen erzeugten kleinere Läsionsvolumina. Insgesamt zeigten sich mit einem Effektivitätsindex von $8,56 \text{ cm}^3/10 \text{ kJ}$ für den 40 mm Applikator die größten Läsionsvolumina bei gleicher Ausgangsleistung im Vergleich zu den anderen untersuchten Applikatoren (Effektivitätsindex $3,73 \text{ cm}^3/10 \text{ kJ}$ für den 20 mm Applikator und $6,05 \text{ cm}^3/10 \text{ kJ}$ für den 30 mm Applikator). Außerdem konnte während der Reihenuntersuchungen beobachtet werden, dass die mögliche Ablationsdauer umso kürzer war, je höher die Ausgangsleistung war. Ursächlich war, dass bei einem Anstieg des Gewebewiderstandes auf 500Ω ein weiterer Energieeintrag in das Gewebe aufgrund von Karbonisation nicht möglich war. Kurze Ablationszeiten wiederum erzeugten nur kleine Koagulationsnekrosen.

Diese systematische Reihenuntersuchung zur Dosis-Wirkungs-Beziehung der Applikatoren bei Verwendung der bipolaren Radiofrequenzablation stellte eine wichtige Grundlage für die Evaluation der Einflussfaktoren auf die Ablationsgröße der Radiofrequenzablation von Lebergewebe basierend auf den Geräteeigenschaften dar.

Ex Vivo Evaluation of a Bipolar Application Concept for Radiofrequency Ablation

URTE ZURBUCHEN¹, BERND FRERICKS², ANDRÉ ROGGAN¹, KAI LEHMANN¹, DANIELA BÖSSENROTH¹, HEINZ-J. BUHR¹ and JÖRG-PETER RITZ¹

¹Department of General, Vascular and Thoracic Surgery, and

²Department of Radiology and Nuclear Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Germany

Abstract. *Background: Bipolar radiofrequency ablation (RFA) can avoid complications such as thermal tissue damage, a possible consequence of monopolar RFA. However, basic studies about the dosage/effect relationship of bipolar systems are missing. This is systematic research on ex vivo beef livers to find which capacity parameters produce high energy in the tissue and achieve large lesion volumes. Materials and Methods: The active lengths 20, 30 and 40 mm of a bipolar, internally cooled applicator were studied. The tissue was fresh ex vivo beef liver. Five measurements each for each active applicator with a power between 10 and 50 W were conducted. Results: The best power for the 20 mm applicator was 15 W, since the highest achieved volume was $5,599 \pm 1,760 \text{ mm}^3$ and the highest amount of energy introduced to the tissue was $15 \pm 3 \text{ kJ}$. The best power for the 30 mm applicator was 20 W (volume $14,538 \pm 1,220 \text{ mm}^3$, energy $24 \pm 1 \text{ kJ}$). For the 40 mm applicator, the best power was 20 W, (volume $20,562 \pm 896 \text{ mm}^3$, energy $24 \pm 0 \text{ kJ}$). Conclusion: The results of this study help clinicians determine which active length is required for the applicator and which presetting should be selected to achieve a defined coagulation volume size.*

During the past few years, local *in situ* ablation procedures have become quite popular for the treatment of malignant liver tumors. Radiofrequency ablation (RFA), in particular, is a system that is frequently used for these patients (1-7). Usually, monopolar application systems are used. In this technique, the active electrode is inserted into the tumor. The electric circuit is closed by attaching a large-surface,

Correspondence to: Urte Zurbuchen, MD, Department of General, Vascular and Thoracic Surgery, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany. Tel: +4930 84452543, Fax: +4930 84452740, e-mail: urte.zurbuchen@charite.de

Key Words: Radiofrequency induced thermotherapy, bipolar, liver metastases.

cutaneous neutral electrode. Aside from causing tissue necrosis around the active electrode, the current also flows from its location through the patient to the neutral electrode. This can cause thermal tissue damage along the current's path from the active zone to the neutral electrode (8, 9). Bipolar radiofrequency systems with both electrodes located on one applicator prevent these problems inherent to monopolar radiofrequency ablation.

Aside from the risk of thermal damage, the induction of sufficiently large coagulation volumes with a thermal safety corridor around the tumor is another basic problem of RFA. The problem occurs because heating the tissue also leads to its dehydration. Consequently, the tissue impedance increases, limiting the amount of current that can be introduced. The amount of power that accelerates or delays this process has not yet been studied. In the past, internally cooled applicators were used to reduce the problem of small lesion sizes (10, 11). This cooling process cooled the tissue close to the active electrode to delay tissue dehydration and the resulting increase in impedance. As a result, it became possible to achieve longer application times, to apply more current to the tissue and to achieve larger necroses (10-12).

Some clinical pilot studies were able to show that bipolar RFA with internal cooling can be conducted on patients in a safe and uncomplicated manner (13). What is still missing, however, is a thorough study of this system's dosage/effect relationship so as to obtain an overview of the inducible lesion sizes with defined capacity parameters while preparing for RFA.

The goal of this experimental study was to research for the first time, in *ex vivo* beef livers, which powers are ideally suited for bipolar RFA with an internal cooling function to introduce the highest possible capacity into the tissue and thus achieve large lesion volumes.

Materials and Methods

Radiofrequency ablation system/trial structure. A bipolar RFA system (Celon AG und Medical Instruments, Teltow, Germany) that

uses a sinus-shaped high frequency current around 470 kHz, providing a maximum power of 250 W was used along with a bipolar, internally-cooled, rigid coagulation applicator (Celon Pro Surge, Celon AG) with a diameter of 1.8 mm and a shaft length of 15 cm. The bipolar applicator principle is based on the fact that both active electrodes are located on this applicator and separated by an isolator. The active lengths of the applicators varied. The tests were conducted with active lengths of 20, 30 and 40 mm. This coaxial electrode design allowed for a high frequency flow of current that started between the two ends closest to the isolator and then spread symmetrically around the electrodes. As a result, the tissue surrounding the electrodes was heated. The cooling fluid was pumped through a central tube to the tip of the applicator and flowed along the electrodes back to the proximal end of the applicator. A peristaltic pump with three pump rotators was used for all tests (Celon Aquaflo). The fluid delivery rate was preset at 30 mL/min per rotor for all tests. The cooling medium was demineralized water at a temperature of 20°C±5°C. All relevant parameters were recorded.

During the introduction of the high frequency current, the high frequency generator was controlled by an algorithm. The energy introduction was automatically interrupted for 2.5 seconds when tissue dehydration and the associated impedance increase set in, and reactivated once the tissue was sufficiently hydrated again. If an impedance of 500 Ω was reached during the application, the device automatically shut off.

Beef livers were used for this trial. The livers had a postmortem age of approx. 24 hours. The organs were procured from the meat wholesale market. Before starting the test, the livers were brought to a temperature of ca. 20±5°C by placing them in a water bath in a closed polyethylene bag. Immediately prior to each measurement, the liver was removed from the bag and placed on a plastic board. The positioning of the coagulation electrodes was chosen in such a manner that the uncoagulated liver tissue was evenly distributed around the electrodes. In addition, coagulation areas that had very few vessels were preferred.

Application. The application was automatically stopped by the device when the impedance increased to over 500 Ω. This was acoustically indicated through a beep. If the application duration exceeded 20 minutes, the device was turned off manually.

For each of the three examined applicator lengths (20, 30 and 40 mm), 5 measurements were taken with a current power of 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, and 50 W. Each power was repeated 5 times in a rotation process. Preliminary tests with the active lengths 30 and 40 mm showed that a power of 10 W did not result in complete coagulation. Therefore, this power was not further researched for these applicator lengths.

The applicators were removed after each test and the lesion opened parallel to the applicator axis. To calculate the volume, a macroscopic measurement of the coagulation area was conducted. The color change from a grayish pink to dark red at the edge of the coagulation constituted the area to which coagulation was measured (Figure 7). To determine the volume, a ruler was used to measure the macroscopically visible diameter of the tissue change in an axial (D_A) and longitudinal direction (D_R) to the applicator. From this, the volumes of the thermally produced coagulation were calculated. The following formula was used to calculate the volume (V=ellipsoid: $V=1/6 \pi (Pi) \times D_A \times D_R^2$). To draw a comparison, we also calculated the effectivity index (induced thermal lesion volume in cm³/10 kJ of applied energy) (14) of the mean values for the

Table I. Parameters for active applicator with a length of 20 mm.

| Initial power (W) | Breaking time (s) | Introduced energy (kJ) | Axial diameter (mm) | Longitudinal diameter (mm) | Volume (mm ³) |
|-------------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| 10 | 1200±0 | 12±0 | 20±0 | 22±0 | 4348±281 |
| 15 | 1186±29 | 15±3 | 21±2 | 24±2 | 5599±1760 |
| 20 | 1013±66 | 11±0 | 18±1 | 24±1 | 4008±629 |
| 25 | 341±152 | 5±1 | 15±0 | 23±1 | 2637±138 |
| 30 | 157±24 | 3±0 | 14±1 | 21±1 | 1985±217 |
| 35 | 108±11 | 2±0 | 12±1 | 21±1 | 1760±413 |
| 40 | 44±8 | 1±0 | 12±2 | 23±1 | 1824±543 |
| 45 | 37±8 | 1±0 | 11±1 | 22±1 | 1462±391 |
| 50 | 29±3 | 1±0 | 10±1 | 22±1 | 1186±141 |

adjustments that generated the biggest volumes was calculated for each of the three applicator lengths.

Statistical evaluation. All measured parameters of the individual tests were loaded onto a database of the statistics program SPSS 11.5 for Windows 2000. For the descriptive evaluation, the mean group values and the standard deviations of the means were calculated. The tables below show a summary of the results for each of the different applicator lengths. A chart illustrating the means and standard deviations of the parameters of the achieved coagulation volumes and the used current was generated.

Results

Applicator length 20 mm. Table I summarizes the determined parameters for the applicator with an active length of 20 mm in association with the power. The data show that it was only possible to introduce current to the tissue for a time period of 20 minutes, if the power was 10 W. The possible application time shortened as the power increased, because a tissue impedance of 500 Ω was reached. The longitudinal diameter of the coagulation necrosis for the 20 mm applicator was mainly influenced by the length of the active applicator and was not influenced by varying powers. The longest axial diameter of 24±2 mm was reached with a power of 15 W. The maximum possible volume of 5,599±1,760 mm³ was also achieved with a power of 15 W. As the power increased, both the axial diameter as well as the inducible volume gradually decreased (Figure 1). The optimal power for the active applicator length 20 mm was, accordingly, 15 W. This was also confirmed by the fact that the maximum introduced energy was 15±3 kJ (Figure 2).

Applicator length 30 mm. Table II summarizes the determined parameters for the applicator with an active length of 30 mm in association with the power. Since it was not possible to achieve complete coagulation with a power of 10 W, this power was not investigated further. It was possible to use the active applicator length of 30 mm up to a power of 30 W until

Table II. Parameters for active applicator with a length of 30 mm.

| Initial power (W) | Breaking time (s) | Introduced energy (kJ) | Axial diameter (mm) | Longitudinal diameter (mm) | Volume (mm ³) |
|-------------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| 15 | 1200±0 | 18±0 | 25±2 | 32±1 | 10549±1960 |
| 20 | 1200±0 | 24±1 | 28±1 | 35±1 | 14538±1224 |
| 25 | 1200±0 | 20±4 | 23±4 | 36±1 | 10525±3982 |
| 30 | 1200±0 | 17±1 | 21±2 | 35±1 | 8390±2340 |
| 35 | 1129±126 | 16±2 | 19±1 | 34±1 | 6611±593 |
| 40 | 267±39 | 8±2 | 18±2 | 35±2 | 6294±1467 |
| 45 | 214±84 | 8±2 | 18±2 | 36±1 | 6524±2035 |
| 50 | 179±44 | 7±2 | 18±4 | 35±0 | 6445±2646 |

Table III. Parameters for active applicator with a length of 40 mm.

| Initial power (W) | Breaking time (s) | Introduced energy (kJ) | Axial diameter (mm) | Longitudinal diameter (mm) | Volume (mm ³) |
|-------------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| 15 | 1200±0 | 19±1 | 26±0 | 41±0 | 14512±0 |
| 20 | 1200±0 | 24±0 | 30±0 | 45±0 | 20562±896 |
| 25 | 1164±80 | 24±2 | 28±1 | 45±0 | 19220±1988 |
| 30 | 1085±145 | 21±2 | 27±3 | 46±0 | 17822±3734 |
| 35 | 529±395 | 12±3 | 21±2 | 44±0 | 10450±1665 |
| 40 | 184±184 | 16±7 | 22±5 | 47±2 | 12855±6382 |
| 45 | 663±493 | 15±6 | 21±2 | 45±2 | 10885±2200 |
| 50 | 368±90 | 15±3 | 24±3 | 45±0 | 14314±3874 |

the test was manually stopped after 20 minutes. Only when using a higher power did the possible application periods decrease. The tests conducted with the 30 mm applicator also showed that the longitudinal diameter of the coagulation necrosis is determined by the active length of the applicator and that they were almost the same, regardless of the power used. The axial diameter of the coagulation necrosis was significantly influenced by the power. The maximum of 28±1 mm was reached with a power of 20 W. Accordingly, also the maximum volume of 14,538±1,224 mm³ was reached with a capacity of 20 W. As the capacity increased, both the axial diameter as well as the coagulation volume continuously decreased (Figure 3). The optimal power for the active applicator length 30 mm was, accordingly, 20 W. This was also confirmed by the fact that the maximum introduced energy was 24±1 kJ (Figure 4).

Applicator length 40 mm. Table III summarizes the determined parameters for the applicator with an active length of 40 mm in association with the preset power. It was possible to continuously apply powers of 15 and 20 W until the test was manually stopped after 20 minutes. Even though it was not possible, with regard to the 40 mm applicator, to observe a gradual shortening of the applicator time as the power increased, these tests also confirmed that the application time decreased as the power increased. The longitudinal diameter of the coagulation necrosis for the 40 mm applicator was also influenced by the length of the active applicator, not by the power. The axial diameter clearly depended on the power and reached its maximum of 30±0 mm at a capacity of 20 W. The maximum achievable coagulation volume of 20,562±896 mm³ was also reached at 20 W (Figure 5). The maximum of the applied power was around 20 and 25 W (24±0 and 24±2kJ) (Figure 6). The optimal power seems to be around 20 W, since in addition to achieving the largest axial diameter and volume, it was also possible to apply current continuously until the test was terminated manually.

Discussion

Currently, surgical resection is considered the curative 'gold standard' therapy for patients with primary or secondary malignant liver tumors. This procedure, associated with a significant morbidity, is only an option for 20-30% of all patients concerned (15-19). In recent years, so-called *in situ* ablation procedures used to destroy the tumor locally have become quite popular for the treatment of primary and secondary liver tumors.

In particular, RFA is a procedure commonly used for patients (1-7). The currently most frequently used monopolar application systems, however, have several potential disadvantages. The electric circuit in monopolar applications is closed through an active electrode in the tumor and a cutaneous skin electrode. This can lead to thermal damage as the current travels from the active zone to the neutral electrode. Aside from local cutaneous burns, capacitive leakage current can lead to thermal damage in other organs (*e.g.* the intestines). An additional problem is insufficient lesion size. Larger tumors cannot be reached with a sufficient safety distance (6).

Bipolar ablation systems offer an alternative to the monopolar RFA systems. Both active electrodes of these bipolar applicators are located on one applicator and separated by an isolator. Therefore, the current only flows between the two active electrodes and only heats the directly surrounding tissue. Lee *et al.* have already conducted *ex vivo* tests with this system by using beef livers and were able to show that the bipolar technology can achieve significantly bigger lesion sizes than the monopolar technique (20, 21).

A big problem of RFA is, however, the lack of predictability of the inducible lesion size. This, however, is a significant parameter, since it is important to know before starting the treatment which power should be introduced to induce a sufficiently large lesion that also incorporates the entire tumor and a safety corridor. The volume of the created

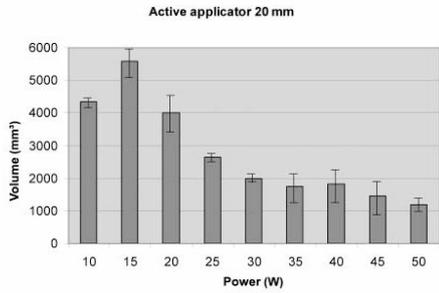


Figure 1. Coagulation volume depending on initial power for active applicator 20 mm.

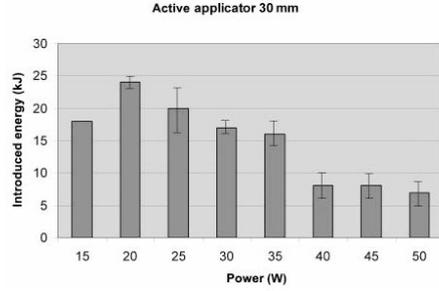


Figure 4. Introduced energy depending on initial power for active applicator 30 mm.

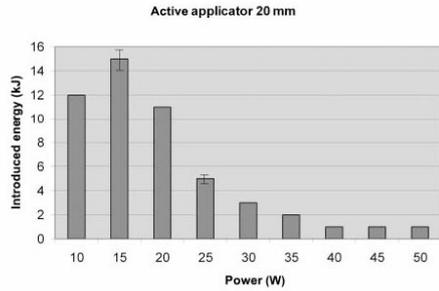


Figure 2. Introduced energy depending on initial power for active applicator 20 mm.

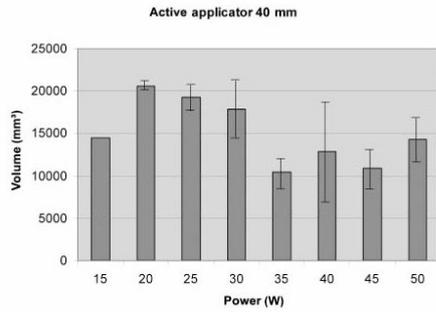


Figure 5. Coagulation volume depending on initial power for active applicator 40 mm.

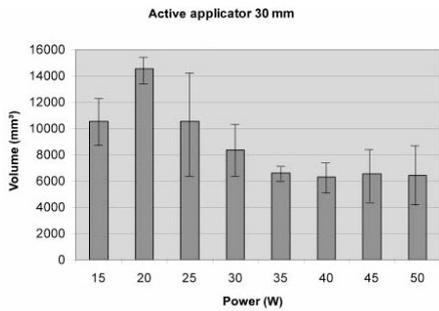


Figure 3. Coagulation volume depending on initial power for active applicator 30 mm.

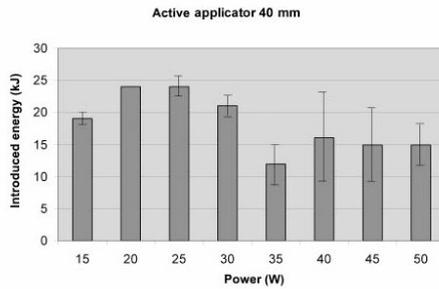


Figure 6. Introduced energy depending on initial power for active applicator 40 mm.

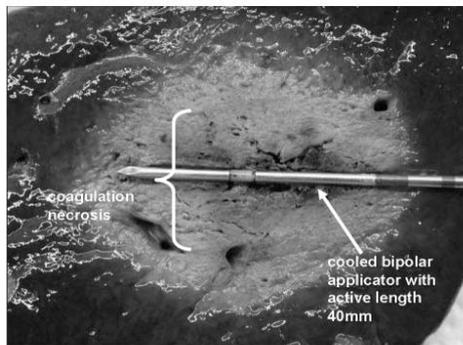


Figure 7. Example for sliced coagulation necrosis with applicator.

lesion is calculated by using the axial and longitudinal diameter and depends on the amount of current introduced to the tissue.

Therefore, it is important to have information about the parameters needed to apply the optimum amount of current to the tissue and to thereby reach the highest possible coagulation volumes.

This is the first study that systematically examines which power parameters are the best to produce the highest possible coagulation volumes for 3 bipolar applicators with different applicator lengths. In addition, this study examines which parameters impact the achieved coagulation diameters and volumes in order to evaluate which applicator and which device settings need to be used to achieve a required coagulation volume.

The best power for the 20 mm applicator was 15 W, and for both the 30 mm and 40 mm applicator also 20 W. These powers achieved the largest axial diameters of the coagulation necroses and therefore also the largest coagulation volumes. Higher powers reduced the axial coagulation diameters of all researched applicators. The longitudinal diameter of the coagulation necrosis did not change with varying powers, since the length of the coagulation necrosis was predominantly determined by the length of the active applicator. The coagulation sizes were influenced by the power that was used. The higher the current applied to the tissue, the higher the coagulation volumes.

As expected, depending on the length of used applicator the effectivity index was 3.73 cm³/10 kJ for the 20 mm applicator, 6.05 cm³/10 kJ for the 30 mm applicator and 8.56 cm³/10 kJ for the 40 mm applicator. This means that the 40 mm applicator was able to induce the largest lesion volume under same power input in comparison to the other applicators and therefore had the highest efficacy.

Another parameter impacting the coagulation volumes and the introduced current was the duration of the application. In this study, an application system was used that was subject to a control algorithm which automatically stopped the current going to the tissue for a short period of time when the impedance increased and resumed its operation after 2.5 seconds. When the impedance exceeded 500 Ω , the device turned itself off completely. Studies of the application times showed that the device turned itself off relatively quickly when a high amount of current was applied, despite the control algorithm. Very short application times were partly related to the active length of the applicator. The higher the power, the lower the possible ablation time and thus also the current power into the tissue during the ablation. This led to smaller coagulation volumes since the tissue dehydrated faster, leading to a carbonization of the tissue.

Due to the design of the study that had been planned as an *ex vivo* trial with beef livers and an initial tissue temperature of 20°C, the achieved coagulation sizes and volumes were small, as expected, and cannot be compared to other published coagulation sizes and volumes. The displayed results only serve as a comparison to the different applicator lengths studied in this trial and the researched current capacities.

The goal of this study was to evaluate the dosage/effect relationship of a bipolar application system to the radio frequency ablation of liver metastases. This ablation system makes it possible to avoid complications such as cutaneous burns or capacitive leakage current, inherent in monopolar ablation systems. It is therefore important to know which power settings can achieve the largest axial coagulation necrosis diameter and which power leads to a decrease of the coagulation volume. In addition, it is important to be able to predict which power can achieve the largest coagulation volume. In order to avoid tissue impedance from increasing power too quickly, it is also important to know which power only allows for a brief application time due to a rapid impedance increase. This *ex vivo* research on beef livers with an initial tissue temperature of 20°C showed that the optimal power, depending on the applicator length, is between 15 and 20 W. These powers achieved the largest axial diameters of the coagulation necroses, and therefore also the largest coagulation volumes. Higher powers led to smaller axial diameters and a shorter ablation times due to a quick impedance increase. In addition, these power parameters allowed for a maximum power into the tissue.

The results of this study help clinicians determine within the context of individualized treatment plans which active length is required for the applicator and which presetting should be selected to achieve a defined coagulation volume size.

References

- 1 Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, Kunstlinger F, Castaing D and Bismuth H: A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 137: 1332-1339, discussion 1340, 2002.
- 2 Lam CM, Ng KK, Poon RT, Ai V, Yuen J and Fan ST: Impact of radiofrequency ablation on the management of patients with hepatocellular carcinoma in a specialized centre. *Br J Surg* 91: 334-338, 2004.
- 3 Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR and Taylor I: Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 90: 1240-1243, 2003.
- 4 Erce C and Parks RW: Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg* 90: 272-289, 2003.
- 5 Decadt B and Siriwardena AK: Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol* 5: 550-560, 2004.
- 6 Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G and Michel L: Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 242: 158-171, 2005.
- 7 Isbert C, Buhr HJ, Ritz JP, Hohenberger W and Germer CT: Curative *in situ* ablation of colorectal liver metastases-experimental and clinical implementation. *Int J Colorectal Dis* 22: 705-715, 2007.
- 8 Steinke K, King J, Glenn D and Morris DL: Radiologic appearance and complications of percutaneous computed tomography-guided radiofrequency-ablated pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 27: 750-757, 2003.
- 9 Tucker RD and Ferguson S: Do surgical gloves protect staff during electrosurgical procedures? *Surgery* 110: 892-895, 1991.
- 10 Miao Y, Ni Y, Mulier S, Wang K, Hoey MF, Mulier P, Penninckx F, Yu J, De Scheerder I, Baert AL and Marchal G: *Ex vivo* experiment on radiofrequency liver ablation with saline infusion through a screw-tip cannulated electrode. *J Surg Res* 71: 19-24, 1997.
- 11 Miao Y, Ni Y, Yu J and Marchal G: A comparative study on validation of a novel cooled-wet electrode for radiofrequency liver ablation. *Invest Radiol* 35: 438-444, 2000.
- 12 de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, Menu Y and Roche A: Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled *versus* expandable systems. *AJR Am J Roentgenol* 176: 187-192, 2001.
- 13 Ritz JP, Lehmann KS, Isbert C, Reissfelder C, Albrecht T, Stein T and Buhr HJ: *In vivo* evaluation of a novel bipolar radiofrequency device for interstitial thermotherapy of liver tumors during normal and interrupted hepatic perfusion. *J Surg Res* 133: 176-184, 2006.
- 14 Ritz JP, Lehmann KS, Zurbuchen U, Wacker F, Brehm F, Isbert C, Germer CT, Buhr HJ and Holmer C: Improving laser-induced thermotherapy of liver metastases – effects of arterial microembolization and complete blood flow occlusion. *Eur J Surg Oncol* 33: 608-615, 2007.
- 15 Kooby DA and Jarnagin WR: Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest* 22: 283-303, 2004.
- 16 Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, Cassini D and Bettelli E: Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *Int J Colorectal Dis* 19: 580-585, 2004.
- 17 Allendorf J, Ippagunta N and Emond J: Management of liver metastases: new horizons for biologically based therapy. *J Surg Res* 117: 144-153, 2004.
- 18 Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A and Paul M: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- 19 You YT, Changchien CR, Huang JS and Ng KK: Combining systemic chemotherapy with chemoembolization in the treatment of unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 21: 33-37, 2006.
- 20 Lee JM, Han JK and Kim SH: Bipolar radiofrequency ablation using wet-cooled electrodes: an *in vitro* experimental study in bovine liver. *AJR Am J Roentgenol* 184: 391-397, 2005.
- 21 Lee JM, Han JK and Kim SH: A comparative experimental study of the *in vitro* efficiency of hypertonic saline-enhanced hepatic bipolar and monopolar radiofrequency ablation. *Korean J Radiol* 4: 163-169, 2003.

Received August 18, 2008

Revised January 5, 2009

Accepted January 19, 2009

2.2. Untersuchung der Kühleffekte von Lebergefäßen und deren Einflüsse auf die Radiofrequenzablation (Originalarbeit 2)

Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, **Zurbuchen U**, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. Langenbecks Arch Surg. 2009 May; 394(3):475-81.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0480-1>

Ein wichtiger Faktor, der sowohl die Größe als auch die Konfiguration einer Thermoläsion beeinflusst, ist der Blutfluss im zu behandelnden Gewebe bzw. Organ. Durch das aus dem Gewebe abfließende Blut wird Wärme, welche durch die RFA in das Gewebe eingebracht wurde, kontinuierlich abtransportiert. Dies wird als Kühleffekt bezeichnet. Man unterscheidet hierbei zum einen den kapillären Blutfluss, der eine diffuse Gewebekühlung bei einer Radiofrequenzablation erzeugt und insgesamt zu einem geringeren Läsionsvolumen führt, jedoch die Läsionskonfiguration nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu beeinflussen größere Lebergefäße die Läsionskonfiguration mit Aussparung der Koagulationszone in unmittelbarer Gefäßnähe, was zu einer unvollständigen Tumorzelldestruktion im Gewebe mit konsekutiv hohem Lokalrezidivrisiko führen kann.

Ziel dieser Arbeit war, die Kühleffekte von großen Lebergefäßen systematisch in einem experimentellen Ex-situ-Modell zu untersuchen. Das Hauptaugenmerk lag bei dieser Untersuchung auf dem Applikator-Gefäß-Abstand, dem Gefäßdurchmesser und dem Blutfluss im Gefäß.

Das verwendete Ex-situ-Modell sah wie folgt aus: verwendet wurde Schlachthaus-Schweineleber; es erfolgten standardisierte Radiofrequenzablationen (Impedanzkontrollierte bipolare Applikationen, intern gekühlte Koagulationsapplikatoren mit einer aktiven Applikatorlänge von 30 mm, Ausgangsleistung 30 W); zur Simulation von Lebergefäßen wurden Glasröhren mit Außendurchmessern von 5, 8 und 10 mm verwendet; als Applikator-Gefäß-Abstände wurden 5 und 10 mm untersucht; analysierte Flussvolumina in den Glasröhren waren 250, 500, 1000, 1500 und 1800 ml/ min. Nach der Ablation erfolgte eine Planimetrie und eine software-gestützte Analyse der erzeugten Thermoläsionen mit Bestimmungen der Reduktion des Thermoläsionsradius (r_{diff}) und der Thermoläsionsfläche (L_{diff}), jeweils in %, als Ausdruck für den Kühleffekt.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein nicht durchflossenes Gefäß keinen Kühleffekt hat, unabhängig vom Gefäßdurchmesser und vom Applikator-Gefäßabstand. Im Vergleich von allen Untersuchungen mit und ohne Blutfluss zeigten sich signifikante Unterschiede von r_{diff} (ohne Blutfluss 10,8 % und mit Blutfluss 50,6 %, $p < 0,001$) und L_{diff} (10 % vs. 29,2 %, $p < 0,001$). Ein Applikator-Gefäßabstand von 5 mm zeigte einen signifikant stärkeren Kühleffekt als ein Applikator-Gefäßabstand von 10 mm (r_{diff} 66,7% bei 5 mm vs. 34,4 % bei 10 mm, $p < 0,001$). Jede Untersuchung mit Blutfluss zeigte einen deutlichen Kühleffekt auf die Thermoläsion, ein signifikanter Unterschied zwischen 250 - 1800 ml/ min bestand jedoch nicht. Ein Unterschied für den Gefäßdurchmesser ließ sich nicht nachweisen.

Diese systematische Untersuchung zum Einfluss von Kühleffekten auf die erzeugte Thermoläsion in Lebergewebe bestätigte, dass jede Gefäßdurchblutung ≥ 250 ml/min einen Kühleffekt nach sich zieht. Diese Kühleffekte sind umso stärker, je dichter der Applikator am Gefäß platziert wurde. Sie sind jedoch unabhängig vom Durchmesser des Gefäßes und vom Flussvolumen im Gefäß.

Diese Erkenntnisse waren essentiell für die klinische Anwendung der Radiofrequenzablation: Kühleffekte müssen bei der Planung einer Radiofrequenzablation berücksichtigt werden. Bei Vorliegen eines Gefäßes im Abstand von 10 mm zum Tumor bzw. zur geplanten Ablationszone sollte, unabhängig von der Stärke des Blutflusses oder dem Gefäßdurchmesser eine offen-chirurgische Radiofrequenzablation mit temporärer Blutflussunterbrechung überlegt werden, wodurch sich Kühleffekte sicher vermeiden lassen.

2.3. Untersuchung zur Bestimmung der Untergrenze für Kühleffekte intrahepatischer Gefäße mit Einfluss auf die Ablationszone (Originalarbeit 3)

Lehmann KS, Poch FG, Rieder C, Schenk A, Stroux A, Frericks BB, Gemeinhardt O, Holmer C, Kreis ME, Ritz JP, **Zurbuchen U**. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Aug; 23 (8): 508-16.

DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.370>

Wie in der experimentellen Untersuchung unter 2.2. gezeigt werden konnte, üben intrahepatische Gefäße starke Kühleffekte auf die entstehende Thermonekrose während einer Radiofrequenzablation aus. Dabei waren die erzeugten Kühleffekte unabhängig vom Gefäßdurchmesser. Entscheidend jedoch war, ob die Gefäße durchflossen wurden, oder nicht. Die Stärke des Kühleffektes war ab einem Blutfluss von 250 ml/ min oder höher gleich stark ausgeprägt.

Ziel dieser Arbeit war es nun, Blutflüsse kleiner als 250 ml/ min in Lebergefäßen zu untersuchen, um die mögliche Untergrenze des Kühleffektes in Bezug auf das Flussvolumen zu definieren. Die untersuchten Parameter waren Blutflussvolumen, Applikator-Gefäß-Abstand und die Temperatur des Lebergewebes.

Der experimentelle Versuchsaufbau ist unter 2.2. bereits beschrieben. Die in dieser Arbeit untersuchten Blutflussvolumina lagen zwischen 0 und 1500 ml/ min und die Applikator-Gefäß-Abstände bei 5 und 10 mm. Zusätzlich zu Untersuchungen bei Raumtemperatur erfolgten Untersuchungen bei 37 °C Körpertemperatur. Hierfür wurde das verwendete Lebergewebe mit einem Inkubator für Neugeborene auf 37 °C erwärmt und die Gefäße wurden mit Kochsalzlösung mit einer Temperatur von 37 °C perfundiert. Die Thermonekrose wurde mittels bipolarer Radiofrequenzablation und einem intern gekühlten Applikator mit 30 mm aktiver Länge erzeugt. Die verwendete Ausgangsleistung betrug 30 W.

Zur Auswertung erfolgte eine Planimetrie der Thermoläsionen mit der Bestimmung von r_{diff} bzw. L_{diff} zur Beschreibung der prozentualen Reduktion des Thermoläsionsradius bzw. der Thermoläsionsfläche durch den Kühleffekt. Um auch kleinste Unterschiede der Kühleffekte zu erkennen, erfolgte außerdem eine Sektoren-Planimetrie. Hierfür wurden alle Thermoläsionen in acht Sektoren zwischen dem Läsionsmittelpunkt und dem Läsionsrand eingeteilt. Für jeden Sektor wurde die wirklich abladierte Fläche mit der idealen, erwarteten Ablationsfläche kalkuliert und als Sektorenplot dargestellt. Als Referenz für alle verwendeten Blutvolumina wurde eine Thermoläsion mit einem

flüssigkeitsgefüllten Gefäß, jedoch ohne Perfusion verwendet. Dieser Plot wurde als Ausgangswert verwendet. Hierdurch konnte die wirklich ablatierte Fläche prozentual zur idealen Fläche ermittelt werden.

Diese systematischen Untersuchungen zeigten, dass unabhängig vom Applikator-Gefäß-Abstand bereits Flussraten von 1 und 2 ml/ min einen signifikanten Kühleffekt im Vergleich zum Ausgangswert erzeugen ($p \leq 0,001$ zwischen Flussrate 0 ml/ min und 1 ml/ min bei den Applikator-Gefäß-Abständen 5 und 10 mm). Flussraten von ≥ 5 ml/ min verursachten signifikant stärkere Kühleffekte, verglichen mit 1 und 2 ml/ min ($p = 0,013$ für den Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm und $p = 0,031$ für den Applikator-Gefäß-Abstand von 10 mm zwischen Flussrate 2 ml/ min und 5 ml/ min). Alle Flussraten größer als 5 ml/ min zeigten vergleichbar starke Kühleffekte ohne signifikante Unterschiede bei höheren Flussvolumina ($p = 0,448$ für Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm und $p = 0,963$ für Applikator-Gefäß-Abstand von 10 mm). Die Untersuchungen bei Körpertemperatur 37 °C zeigten für alle Flussraten ≥ 1 ml/ min in der Sektorenplanimetrie geringere Kühleffekte für die Sektoren 1 bis 5 verglichen mit den Untersuchungen bei Raumtemperatur ($p \leq 0,001$ für den Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm). Insgesamt bestanden jedoch die gleichen starken Kühleffekte mit signifikanten Unterschieden für die Flussraten zwischen 0 und 10 ml/ min ($p = 0,013$ zwischen 0 und 1 ml/ min; $p = 0,003$ zwischen 1 und 2 ml/ min; $p \leq 0,001$ zwischen 2 und 5 ml/ min; $p = 0,006$ zwischen 5 und 10 ml/ min. Jeweils für den Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm). Alle Flussvolumina ≥ 10 ml/ min zeigten gleichstarke Kühleffekte ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,500$ für den Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm).

Diese Arbeit bestätigte, dass bereits bei einem Blutfluss von 1 ml/ min in Lebergefäßen starke Kühleffekte während einer Radiofrequenzablation erzeugt werden. Bereits bei einem Flussvolumen von 10 ml/ min liegen maximale Kühleffekte vor, die auch bei höheren Flussvolumina bis 1500 ml/ min gleichbleiben.

2.4. Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe als Voraussetzung zur Erzeugung reproduzierbarer Thermonekrosen mit Radiofrequenzablation (Originalarbeit 4)

Zurbuchen U, Holmer C, Lehmann KS, Stein T, Roggan A, Seifarth C, Buhr HJ, Ritz JP. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *Int J Hyperthermia*. 2010 Feb;26(1):26-33.

DOI: <https://doi.org/10.3109/02656730903436442>

Neben dem Blutfluss spielt die spezifische elektrische Leitfähigkeit des Gewebes eine entscheidende Rolle für die Eindringtiefe der mittels Radiofrequenzablation abgegebene Energie in das Gewebe. Hierdurch wird die Größe der Thermoläsion beeinflusst. Es war bekannt, dass verschiedene Gewebe unterschiedliche spezifische elektrische Leitfähigkeiten besitzen. Auch die spezifische elektrische Leitfähigkeit von Lebergewebe wurde bereits vereinzelt untersucht. Da es jedoch während einer Radiofrequenzablation zu einer zunehmenden Gewebekoagulation kommt, ändert sich auch die spezifische elektrische Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Gewebetemperatur. Durch die sich ändernde spezifische elektrische Leitfähigkeit während des Koagulationsprozesses, wird auch die Eindringtiefe der Wärme durch die Radiofrequenzablation beeinflusst.

Ziel dieser Studie war es, die spezifische elektrische Leitfähigkeit während des Koagulationsprozesses und der anschließenden Abkühlphase in Lebergewebe kontinuierlich zu messen, um die temperaturabhängigen Änderungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit im Temperaturbereich einer Radiofrequenzablation zu definieren.

Die Untersuchung erfolgte mittels standardisiertem Ex-vivo Modell in frischer Schweineleber (6 – 8 h nach Schlachtung). Zur Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit wurde eine 4-Nadel-Elektrode, welche an eine Messbrücke (LCR HiTESTER 3532-50, Hioki Corporation, Ueda, Nagano, Japan) angeschlossen wurde, verwendet. Mit Hilfe dieses gut evaluierten Messsystems für Gewebeleitfähigkeiten konnte nach Kalibrierung mit Kochsalz die spezifische elektrische Leitfähigkeit abgelesen werden. Die Schweineleber (n = 25) wurde in einem Wasserbad platziert, die 4-Nadel-Sonde und Temperatursonden im Gewebe platziert. Anschließend

erfolgte zur Simulation des kontinuierlichen Temperaturanstiegs (27 – 90 °C) eine langsame Erwärmung des Wasserbads mit anschließender Abkühlung. Kontinuierlich wurden die spezifische elektrische Leitfähigkeit und die Temperatur dokumentiert. Des Weiteren erfolgten im Rahmen dieser Arbeit bereits Vorversuche an einer humanen Lebermetastase und gesundem humanem Lebergewebe in einem Operationspräparat eines Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastase. Zur Beurteilung des Einflusses der Leberperfusion auf die elektrische Leitfähigkeit erfolgten außerdem drei Messungen in perfundierter Schweineleber eines 30 kg schweren Schweins.

Die Ergebnisse der ex-vivo Untersuchungen an Schweinelebern zeigten, dass bei Körpertemperatur von 37 °C der Median der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit bei 0,41 S/m (0,32 S/m – 0,52 S/m) lag. Unter Erwärmung kam es dann zu einem gleichmäßigen, kontinuierlichen Anstieg der Leitfähigkeit bis zu einer Temperatur von 77 °C. Die maximale spezifische elektrische Leitfähigkeit war mit 0,79 S/m (0,70 S/m – 0,87 S/m) bei einer Temperatur von 80 °C erreicht. Anschließend wurde trotz weiterer Erwärmung ein Plateau erreicht und ab 86 °C kam es bereits zu einer Abnahme der Leitfähigkeit trotz weiterer Erwärmung bis auf maximal 90 °C. In der Abkühlphase nahm die spezifische elektrische Leitfähigkeit kontinuierlich ab, lag jedoch bei jeder Temperatur unter der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit der Erwärmungsphase. Die gleiche Leitfähigkeit wurde erst wieder bei der Ausgangstemperatur von 27 °C erreicht. Für die Beurteilung des Einflusses der Perfusion auf die elektrische Leitfähigkeit erfolgten in vivo Messungen in perfundierter Schweineleber. Die spezifische elektrische Leitfähigkeit in gesunder Schweineleber bei 37 °C war im Median 0,55 S/m. Die exemplarischen Bestimmungen der elektrischen Leitfähigkeit in humanem Lebergewebe erfolgten an einem Operationspräparat. Hierbei konnte für Tumorgewebe in zwei einzelnen Messungen eine spezifische elektrische Leitfähigkeit von 0,76 S/m bzw. 0,75 S/m bei 31,5 °C bzw. 31,2 °C erhoben werden. Die Leitfähigkeit in gesundem humanem Lebergewebe lag bei 0,25 S/m bei 29,3 °C.

Das Wissen über die Änderungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe während des Koagulationsprozesses ist wichtiges Grundlagenwissen der Radiofrequenzablation. Die deutlich höhere spezifische Leitfähigkeit in humanem Tumorgewebe und auch in perfundierter Leber sollte während einer RFA Beachtung finden.

2.5. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen in der für die Radiofrequenzablation relevanten Frequenz (Originalarbeit 5)

Zurbuchen U, Poch F, Gemeinhardt O, Kreis ME, Niehues SM, Vahldieck JL, Lehmann KS. Determination of the electrical conductivity of human liver metastases: impact on therapy planning in the radiofrequency ablation of liver tumors. *Acta Radiol.* 2017 Feb;58(2):164-169.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185116639765>

Im Rahmen der experimentellen Untersuchung unter 2.4. waren neben der systematischen Untersuchung der temperaturabhängigen Leitfähigkeitsänderungen bereits exemplarische Messungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit von humanen Lebermetastasen als Vorversuche erfolgt. Die spezifische elektrische Leitfähigkeit des zu therapierenden Gewebes beeinflusst die Eindringtiefe der mittels Radiofrequenzablation abgegebene Energie in das Gewebe. Als gewebetypische Eigenschaft spielt sie dadurch eine entscheidende Rolle für die Größe der möglichen Thermoläsion.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten nun die spezifischen elektrischen Leitfähigkeiten humaner Lebertumore und gesunden humanen Lebergewebes an Operationspräparaten untersucht werden.

Verwendet wurden Operationspräparate von Patienten mit resektablen kolorektalen Lebermetastasen mit einem minimalen Tumordurchmesser von 30 mm für die einzelne Metastase. Die Messungen erfolgten noch im Operationssaal. Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit erfolgte mittels 4-Nadel-Elektrode und standardisierter LCR-Messbrücke (LCR HiTESTER 3532-50, Hioki Corporation, Ueda, Nagano, Japan). Die jeweilige Gewebetemperatur wurde ebenfalls erhoben.

Insgesamt wurden acht Metastasen gemessen. Die mediane spezifische elektrische Leitfähigkeit aller Metastasen war 0,57 S/m bei einer medianen Temperatur von 35,1 °C. In gesundem Lebergewebe betrug die elektrische Leitfähigkeit im Median 0,35 S/m bei einer medianen Temperatur von 34,9 °C. Die elektrische Leitfähigkeit war in Tumorgewebe signifikant höher als in tumorfreiem Lebergewebe ($p = 0,005$, Mann-Whitney-U-Test). In dieser Untersuchung zeigte sich keine lineare Korrelation zwischen Temperatur und elektrischer Leitfähigkeit (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $p = 0,985$ für Lebergewebe und $p = 0,880$ für tumorfreies Lebergewebe).

Diese Arbeit bestätigte, dass die elektrische Leitfähigkeit in Tumorgewebe und gesundem Lebergewebe deutlich unterschiedlich ist. Dies beeinflusst die mögliche Wärme- und Energieeinbringung ins Gewebe durch die RFA. Diese Erkenntnisse sollten in der klinischen Anwendung der RFA berücksichtigt werden, um Ablationszonen zu erzeugen, die den Tumor mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand destruieren und damit aus onkologischer Sicht die Lokalrezidivrate senken können.

3. Diskussion

Die RFA ist ein lokal ablatives Therapieverfahren in der Behandlung maligner Lebertumore. Prinzip dieses Verfahrens ist es, dass ein oder mehrere Applikatoren in einem Lebertumor platziert werden und nachfolgend durch hochfrequenten Wechselstrom eine Koagulationsnekrose des Tumorgewebes mit ausreichendem Sicherheitsabstand erzeugt wird. Die onkologische Sicherheit dieses Verfahrens zeigte in der klinischen Anwendung insgesamt schlechtere Ergebnisse als die chirurgische Resektion, so dass die RFA ihren Stellenwert in der palliativen Behandlung oder in kombinierten Therapieverfahren mit chirurgischer Resektion findet. Differenzierte Analysen der Literatur zeigten jedoch, dass die Qualität der onkologischen Ergebnisse der RFA von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig ist. Voraussetzung für eine vollständige Tumordestruktion ist die ausreichende Größe der erzeugten Koagulationsnekrose. Ziel dieser hier vorliegenden Arbeit ist die Evaluation von Einflussfaktoren auf die Größe einer Koagulationsnekrose während einer RFA, um die klinische Anwendbarkeit des Verfahrens zu optimieren und dadurch die onkologische Qualität dieser Behandlungsmethode zu verbessern.

3.1. Evaluation eines bipolaren Applikationskonzeptes für die Radiofrequenzablation

Bereits 2003 forderten Mulier et al., dass zu allen RF-Geräten und –Applikatoren ein genaues Wissen über die erzeugbaren Größen und Konfigurationen von Thermonekrosen zugänglich sein muss, um in der klinischen Anwendung Lokalrezidive verhindern zu können (52).

Initial wurde die RFA als monopolarer Applikationssystem verwendet. Dabei zirkuliert der applizierte Strom zwischen der in den Tumor eingebrachten aktiven Elektrode und einer großflächigen kutan geklebten Neutralelektrode. Dieser Systemaufbau birgt neben dem Problem von möglichen Verbrennungen bzw. thermischen Gewebenekrosen vor allem das Risiko von unzureichend großen Koagulationsnekrosen, die den zu therapierenden Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand vollständig erfassen. Ein monopolarer Applikationsmodus führt zu einer raschen Gewebedehydratation, welche die Größe der Koagulationsnekrose limitiert. Bei der bipolaren RFA werden Applikatoren verwendet, die beide aktiven Elektroden isoliert von einander auf sich tragen. Durch den Stromfluss zwischen diesen beiden Elektroden entsteht ein größeres Nekroseareal. Lee et al. konnten in

experimentellen Untersuchungen mit Rinderleber zeigen, dass die bipolare Technik im Vergleich zur monopolarer Technik signifikant größere Läsionen erzeugt (45,60). Ein großes Problem der RFA ist das Fehlen der Vorhersagbarkeit der erzeugbaren Thermonekrose. Dabei ist das Wissen über die optimale Geräteeinstellung in der klinischen Anwendung essentiell, um den zu therapierenden Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand vollständig abladieren zu können. In diesem ersten Teilprojekt der vorliegenden Arbeit wurde systematisch untersucht, welche Leistungsparameter des RF-Gerätes das größtmögliche Koagulationsvolumen für 3 bipolare Applikatoren mit verschiedenen aktiven Applikatorlängen (20, 30 und 40 mm) erzeugen. Dabei wurde im Speziellen geprüft, welche Geräteeinstellungen Durchmesser und Volumen der erzeugten Thermonekrose beeinflussen. In dieser Arbeit wurden intern gekühlte RF-Applikatoren verwendet, da bekannt war, dass diese eine schnelle Gewebedehydratation verhindern (42,43). Auch die Tatsache, dass eine gepulste Energieabgabe eine höhere Energieeinbringung ins Gewebe ermöglicht (46) wurde für diese Arbeit berücksichtigt. Es wurde ein RF-Generator verwendet, bei dem in Abhängigkeit von der Gewebedehydratation die Energieabgabe für 2,5 s entsprechend eines vorgegebenen Algorithmus unterbrochen wurde.

Die für diese Arbeit durchgeführten Reihenuntersuchungen zeigten, dass für den 20 mm Applikator die optimale Ausgangsleistung 15 W und für den 30 und 40 mm langen Applikator die beste Ausgangsleistung 20 W ist. Mit diesen Geräteeinstellungen wird jeweils der größtmögliche Querdurchmesser der Koagulationsnekrose erreicht und damit auch das größte Koagulationsvolumen. Der Längsdurchmesser der Koagulationsnekrose wird nicht von der Geräteeinstellung, sondern von der Applikatorlänge bestimmt. Für den 20 mm Applikator liegt der Effektivitätsindex bei $3,73 \text{ cm}^3 / 10 \text{ kJ}$, für den 30 mm Applikator bei $6,05 \text{ cm}^3 / 10 \text{ kJ}$ und für den 40 mm Applikator bei $8,56 \text{ cm}^3 / 10 \text{ kJ}$. Dies bedeutet, dass der 40 mm Applikator das größte Koagulationsvolumen im Vergleich zu den anderen Applikatorlängen bei gleicher Ausgangsleistung erzeugt.

Mit dieser experimentellen Untersuchung wurde erstmals systematisch eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die bipolare RFA erhoben. Dabei wurden alle technischen Aspekte für eine maximale Energieeinbringung ins Gewebe, wie intern gekühlte Applikatoren und gepulste Energieabgabe, berücksichtigt. Dieses grundlegende Wissen über die Geräteeinstellungen in der Anwendung der RFA hilft in der klinischen Anwendung bei der individuellen Therapieplanung, so dass die notwendige Größe der

Thermonekrose für die zu behandelnde Lebermetastase prätherapeutisch berücksichtigt werden kann. Dadurch können Applikatorlänge und Geräteeinstellungen so gewählt werden, dass eine vollständige Tumordestruktion mit Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes erreicht wird.

3.2. Untersuchung der Kühleffekte von Lebergefäßen und deren Einflüsse auf die Radiofrequenzablation

Der Einfluss von Kühleffekten durch perfundierte Lebergefäße auf Größe und Form einer Koagulationsnekrose während einer RFA sind bekannt (49). Wie unter 1.3. erläutert, verursachen Kühleffekte ein hohes Risiko für eine unvollständige Tumordestruktion (38,50,51). In der klinischen Anwendung führte dies zur Anwendung des Pringle-Manövers, welches sich in geringeren Lokalrezidivraten widerspiegelte (52,61). Es existieren nur wenige systematische Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen zum Einfluss von Kühleffekten auf die RFA (49,50)

Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, die Kühleffekte systematisch für die in der klinischen Anwendung relevanten Aspekte des Applikator-Gefäß-Abstandes, des Gefäßdurchmessers und des Blutflusses im Gefäß zu evaluieren.

Es konnte gezeigt werden, dass ein nicht durchflossenes Gefäß unabhängig vom Gefäßdurchmesser und vom Applikator-Gefäß-Abstand keinen Kühleffekt hat und Größe und Konfiguration der Thermonekrose unbeeinflusst bleiben. Jeder Blutfluss wiederum erzeugte einen signifikanten Kühleffekt mit deutlicher Verringerung des Läsionsradius und des Läsionsvolumens. Interessanterweise war der Kühleffekt unabhängig von der Stärke des in dieser Arbeit untersuchten Blutflusses von 250-1800 ml/min gleich stark ausgeprägt. Signifikant stärkere Kühleffekte konnten bei einem Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm im Vergleich zu 10 mm gezeigt werden. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass der Kühleffekt umso stärker ist, je dichter das Gefäß am Applikator bzw. Tumor gelegen ist. Der Gefäßdurchmesser hat jedoch keinen Einfluss auf die Stärke von Kühleffekten.

Diese experimentelle Arbeit bestätigt den klinisch beobachteten, onkologisch wichtigen Aspekt von Kühleffekten durch die Leberperfusion während einer RFA. Es konnte erstmals systematisch die Ausprägung von Kühleffekten durch die Leberperfusion quantitativ dargestellt werden.

3.3. Untersuchung zur Bestimmung der Untergrenze für Kühleffekte intrahepatischer Gefäße mit Einfluss auf die Ablationszone

Die vorangegangene experimentelle Arbeit zu den Kühleffekten beschränkte sich auf die Untersuchung von Flussvolumina zwischen 250-1800 ml/min. Es konnte gezeigt werden, dass jedes dieser Flussvolumina unabhängig vom Gefäßdurchmesser einen gleich starken Kühleffekt bewirkt. Lediglich ein nicht perfundiertes Gefäß verursachte keinen Kühleffekt, so dass Größe und Konfiguration der Thermoläsion unbeeinflusst blieben. Diese Ergebnisse waren zunächst unerwartet, da wir ursprünglich vermuteten, dass mit steigenden Flussraten auch die Kühleffekte stärker sein würden. Bei genauerer Betrachtung lässt sich die Erklärung jedoch in der Wärmekapazität von Gefäßen finden. Wie unter 1.3. erläutert, entstehen Kühleffekte durch den kontinuierlichen Wärmeabtransport über den Blutfluss im Gefäß, was durch den persistierenden Temperaturgradienten einen Energieverlust nach sich zieht. In der vorangegangenen Arbeit war die kleinste untersuchte Flussrate 250 ml/min in einem 5 mm durchmessenden Gefäß. Dies entspricht einer Flussgeschwindigkeit von 459 mm/s. Für eine Thermonekrose mit einer Größe < 40 mm bedeutet das, dass die Flüssigkeit im Gefäß 12-mal pro Sekunde entlang der Längsachse der Ablationszone ausgetauscht wird. Dies verdeutlicht, dass bereits eine Flussrate von 250 ml/min maximale Kühleffekte verursacht und durch höhere Flussraten keine stärkeren Kühleffekte erzeugt werden können.

Es blieb jedoch die Frage offen, welches das geringste Flussvolumen eines intrahepatischen Gefäßes ist, das einen Kühleffekt erzeugt. In der klinischen Anwendung während einer RFA muss vor allem mit kleineren Flussvolumina, z.B. in peripheren Lebergefäßen gerechnet werden. Daher ist es klinisch bedeutsam die Untergrenze für Kühleffekte zu bestimmen. In der Literatur existierten hierzu keine Daten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Schwelle der geringsten Flussrate zu ermitteln, die einen Kühleffekt bewirkt. Die Untersuchungen erfolgten in einem standardisierten Versuchsaufbau. Zur Auswertung erfolgte neben einer Planimetrie der Thermonekrose eine Sektoren-Planimetrie, um auch kleinstmögliche Einflüsse auf die Ablationszone durch Kühleffekte erkennen zu können.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bereits Flussraten von 1 und 2 ml/min einen signifikanten Kühleffekt im Vergleich zum nicht perfundiertem Gefäß erzeugen. Alle Flussraten größer als 10 ml/min erzeugen maximale Kühleffekte ohne

Unterschiede. Eine Flussrate von 1 ml/min in einem Gefäß mit 5 mm Außendurchmesser erzeugt eine Flussgeschwindigkeit von 1,8 mm/s. Dies bedeutet, dass bei einer Thermonekrose von 35 mm Längsdurchmesser alle 20 s die Flüssigkeit im Gefäß ausgetauscht wird. Bei einer Flussrate von 10 mm/s findet ein Flüssigkeitsaustausch bereits alle 2 s statt, wodurch ein persistierender Temperaturgradient aufrechterhalten wird.

Kritisch ist bei beiden experimentellen Untersuchungen zu den Kühleffekten anzumerken, dass es sich um Ex-situ Modelle handelt, welche die kapilläre Leberperfusion nicht berücksichtigen. Des Weiteren wurde gesundes Leberparenchym und kein Tumormodell verwendet, was den klinischen Alltag in der Behandlung von Lebertumoren nicht exakt widerspiegeln kann.

In beiden Versuchsaufbauten wurde die bipolare RFA verwendet. Experimentelle Arbeiten anderer Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die bipolare RFA im Vergleich zu monopolarer RFA weniger durch Kühleffekte beeinflusst wird (62,63). Bipolare Applikatoren können in einem multipolaren Ablationskonzept verwendet werden. Hierfür werden in der Regel drei Applikatoren im Tumor platziert und alternierend miteinander verschaltet, so dass größere Ablationsvolumina erreicht werden können. Multipolare Ablationen finden in den letzten Jahren zunehmend Anwendung im klinischen Alltag (64–67).

Die Erkenntnisse dieser experimentellen Arbeiten zu den Kühleffekten liefern ein fundiertes Grundlagenwissen zu einem entscheidenden negativen Einflussfaktor auf die Größe einer RF-Ablationszone. Kühleffekte und deren Einfluss auf Radius und Volumen einer Koagulationsnekrose müssen Berücksichtigung bei der klinischen Anwendung einer RFA am Patienten finden, um eine vollständige Tumordestruktion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erzielen zu können. Eine sinnvolle therapeutische Konsequenz ist die Durchführung einer hepatischen Blutflussunterbrechung, z.B. eines Pringle Manövers während der RFA bei zu erwartenden Kühleffekten durch tumornahe Lebergefäße. Klinische Daten bestätigen die besseren onkologischen Ergebnisse für die RFA mit Pringle Manöver bei offener chirurgischer RFA (38) und bei Okklusion der zuführenden Tumorarterie bei perkutaner RFA (61). Und auch in-vivo Untersuchungen an Schweinelebern bestätigen die Vermeidung von Kühleffekten durch ein intraoperatives Pringle Manöver (68).

3.4. Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe als Voraussetzung zur Erzeugung reproduzierbarer Thermonekrosen mit Radiofrequenzablation

Neben den geräteabhängigen Faktoren, wie monopolarer bzw. bipolarer Applikationsmodus, Ausgangsleistung oder Applikatorlänge spielen vor allem die gewebeabhängigen Faktoren eine entscheidende Rolle für die Erzeugung einer ausreichend großen Thermoläsion. Die Bedeutung von Kühleffekten als gewebespezifischem Einflussfaktor wurde in den experimentellen Arbeiten unter 2.2. und 2.3. grundlegend evaluiert. Ein weiterer entscheidender Einflussfaktor auf die Wärmeausbreitung im Gewebe stellt die spezifische elektrische Leitfähigkeit des Zielgewebes dar. Es existieren Studien, die die Gewebeleitfähigkeit von Lebergewebe bei verschiedenen Frequenzen bestimmt haben (58,59). Es ist jedoch bekannt, dass die spezifische elektrische Leitfähigkeit nicht nur frequenzabhängig, sondern auch temperaturabhängig ist. Die bisher durchgeführten Studien waren jedoch auf kleine Temperaturbereiche beschränkt. Um die Eindringtiefe der applizierten Energie abschätzen zu können, ist es jedoch essentiell die Veränderungen der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe im gesamten Temperaturspektrum der RFA zu kennen. Ziel dieser experimentellen Arbeit war es, die spezifische elektrische Leitfähigkeit kontinuierlich während des Koagulationsprozesses und der anschließenden Abkühlphase zu messen. Wir verwendeten eine etablierte 4-Nadel-Elektrode, deren Vorteil in der Vermeidung von Messfehlern durch Polarisierungseffekte und Streukapazität liegt (69).

Mit dieser experimentellen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es während der Koagulation zu einem kontinuierlichen Anstieg der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit bis zu einer Temperatur von 80 °C kommt. Bei weiterem Temperaturanstieg wird ein Plateau erreicht und ab 86 °C kam es bereits zu einer Abnahme der Leitfähigkeit. Während der Abkühlphase nahm die Leitfähigkeit kontinuierlich ab, blieb jedoch bei jeder Temperatur unter den Werten der Koagulationsphase. Der Anstieg der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit während der Koagulationsphase lässt sich über eine erhöhte Ionenleitfähigkeit erklären. Die Plateauphase während der Koagulation über 80 °C und die niedrigeren Leitwerte bei Abkühlung spiegeln die verringerte Ionenleitfähigkeit durch die Gewebedehydratation wieder.

Neben dieser Reihenuntersuchung erfolgten außerdem exemplarisch Leitfähigkeitsmessungen in perfundierter Schweineleber, die bei 37 °C im Mittel 0,55 S/m war.

Dieses Grundlagenwissen zu den Gewebeparametern von Lebergewebe ist essentiell für eine individuelle Therapieplanung. Für die Anwendung der RFA sollte die maximal erreichbare Leitfähigkeit bei 80 °C Berücksichtigung finden. Temperaturen über 80 °C fördern mutmaßlich die Gewebedehydratation, so dass das Prinzip des „slow cooking“ mit Aufrechterhalten einer Temperatur von 80 °C über eine gewisse Zeitspanne eine bessere Energieapplikation ins Gewebe bewirken kann.

Mehrere Autoren konnten in der Vergangenheit bereits zeigen, dass durch eine Änderung der Gewebeeigenschaften, z.B. durch Kochsalzinjektionen ins Zielgewebe, größere Koagulationsnekrosen erzeugt werden können (70–72). Diese Beobachtungen führten zur Einführung von intern gekühlten Elektroden.

Auch im technischen Setting der RFA findet das Wissen um die gewebespezifischen Eigenschaften wie die elektrische Leitfähigkeit, deren Kehrwert spezifischer Widerstand und die mathematisch ermittelte komplexe Größe Impedanz (73) des Zielgewebes zunehmend Bedeutung. So konnte in einer prospektiv randomisierten Studie zum Vergleich konventioneller RFA mit einer Impedanz kontrollierten Applikation signifikant größere Läsionsdurchmesser bei kürzerer Ablationsdauer für die Impedanz kontrollierte Ablation nachgewiesen werden (74).

3.5. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen in der für die Radiofrequenzablation relevanten Frequenz

In der vorhergehenden Arbeit zur elektrischen Leitfähigkeit konnten die temperaturabhängigen Veränderungen im Temperaturspektrum einer RFA gezeigt werden. Des Weiteren interessant und bisher nur unzureichend beschrieben waren die Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit für humane kolorektale Lebermetastasen und gesundem humanem Lebergewebe. Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts konnte nachgewiesen werden, dass Tumorgewebe eine höhere elektrische Leitfähigkeit hat, als das umliegende Gewebe (75). Dieses Wissen wurde damals zur diagnostischen Differenzierung genutzt. Der Unterschied in der elektrischen Leitfähigkeit zwischen malignem und gesundem Gewebe bei verschiedenen Frequenzen konnte auch bereits in verschiedenen Tier-Tumormodellen

nachgewiesen werden (55,76,77). Die Evidenz zur elektrischen Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen und gesundem Lebergewebe in der Literatur war jedoch unzureichend. Haemmerich et al untersuchten in einer Arbeit Operationspräparate mit kolorektalen Lebermetastasen bei verschiedenen Frequenzen (58) und konnten bestätigen, dass Tumorgewebe eine höhere Leitfähigkeit hat als gesundes Lebergewebe. Kritisch muss man dieser Arbeit jedoch anmerken, dass alle Messungen erst 30-60 min nach Resektion durchgeführt wurden, so dass bereits von deutlichen zellulären Schäden mit veränderter Ionenleitfähigkeit und dadurch veränderter elektrischer Leitfähigkeit ausgegangen werden muss.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die spezifische elektrische Leitfähigkeit von humanen kolorektalen Lebermetastasen und gesundem Lebergewebe in der für die RFA interessanten Frequenz von 470 kHz zu bestimmen. Um ischämiebedingte Veränderungen der Leitfähigkeit zu vermeiden, erfolgten unsere Untersuchungen noch im OP-Saal drei bis fünf Minuten nach Resektion unter Dokumentation der Gewebetemperatur zum Messzeitpunkt. Die mediane spezifische elektrische Leitfähigkeit aller Metastasen war mit 0,57 S/m bei einer medianen Temperatur von 35,1 °C signifikant höher als im gesunden Lebergewebe (mediane spezifische Leitfähigkeit 0,35 S/m bei einer medianen Temperatur von 34,9 °C). Die Ursache für die höhere Leitfähigkeit von der kolorektalen Lebermetastasen liegt vermutlich in der Inhomogenität von Tumorgewebe mit Nekrosearealen. Intakte Zellmembranen von lebenden Zellen wirken als elektrische Isolatoren, was in nekrotischem Gewebe verloren geht (58). Bei fehlenden Daten in der Literatur gibt es keine Vergleichsmöglichkeit. Ein Vergleich mit den oben erwähnten Ergebnissen aus der Arbeit von Haemmerich et al zeigt höhere Werte in unseren Messungen, was mutmaßlich auf die Ischämie bedingten Zellschäden in Haemmerichs Proben zurückzuführen ist.

Die Kenntnis um die spezifische elektrische Leitfähigkeit des Zielgewebes und die temperaturabhängigen Veränderungen stellt wichtiges Grundlagenwissen für die Anwendung einer RFA dar. Neben der Einführung von impedanzkontrollierten RF-Generatoren, sollen Simulationsprogramme zunehmend Hilfestellung bei der Therapieplanung und -optimierung geben (78,79). Grundlage dieser Simulationsprogramme ist die Anwendung mathematischer Algorithmen unter Einbeziehung elektrischer Gewebeparameter.

Neben den optimalen Geräteeinstellungen und der prätherapeutischen Berücksichtigung von Kühleffekten spielen Gewebeeigenschaften wie die spezifische elektrische Leitfähigkeit eine entscheidende Rolle für die Erzeugung ausreichend großer Koagulationsnekrosen durch die RFA. Das Wissen um die unterschiedlichen Leitfähigkeiten von Tumorgewebe und gesundem Gewebe und deren temperaturabhängige Veränderungen während der RFA optimiert die klinische Sicherheit des Verfahrens und verbessert damit die onkologischen Ergebnisse.

4. Zusammenfassung

Die chirurgische Leberresektion ist nach aktueller Datenlage Goldstandard in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen unter kurativer Intention. Problematisch ist jedoch, dass nur ein geringer Teil der Patienten mit Lebermetastasen für eine chirurgische Resektion in Frage kommen. Von großer onkologischer Bedeutung ist außerdem, dass kolorektale Lebermetastasen eine hohe Rezidiv Wahrscheinlichkeit haben. Die RFA hat sich als alternatives, wiederholbares und komplikationsarmes hyperthermes ablatives Therapieverfahren zur interstitiellen Tumordestruktion in den letzten Jahren etabliert. Da bei diesem Verfahren die koagulierte Metastase in situ verbleibt, entfällt die therapeutische Erfolgskontrolle durch histologische Bestätigung einer R0-Resektion. Aus diesem Grund hat die individuelle prätherapeutische Planung mit evidenter Vorhersagbarkeit der erzeugbaren Thermonekrose eine besondere Bedeutung für dieses Verfahren. Klinische Daten zeigten in der Vergangenheit, dass die onkologischen Ergebnisse der RFA von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig sind. Diese Einflussfaktoren kommen in Abhängigkeit von der Größe der erzeugten Thermonekrose zum Tragen.

Ziel dieser Habilitationsarbeit war es, die Einflussfaktoren auf die erzeugbare Größe einer Thermonekrose umfassend zu evaluieren, um zukünftig prätherapeutisch und während der Anwendung der RFA optimale Voraussetzungen zur Erzeugung ausreichend großer Thermonekrosen zu schaffen und damit die Sicherheit der onkologischen Qualität der RFA zu verbessern.

Als Ergebnis des Projektes gelang mit den experimentellen Untersuchungen eine umfangreiche Evaluation negativer Einflussfaktoren auf die erzeugbare Größe einer Thermonekrose während einer RFA. Neben der Erhebung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für die bipolare RFA als geräteabhängiger Einflussfaktor liegen nun auch umfassende Informationen zu Kühleffekten durch die Leberperfusion und der spezifischen elektrischen Leitfähigkeit des Zielgewebes als gewebeabhängige Parameter vor.

Die Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse in der technischen Umsetzung, bei der individuellen prätherapeutischen Planung und der klinischen Anwendung verbessert die onkologische Sicherheit der RFA bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.

5. Literaturangaben

1. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D, u. a. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg.* November 2014;260(5):822-827-828.
2. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, u. a. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD006317.
3. Guo W, He X, Li Z, Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on Survival Outcome of Early Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology.* Mai 2015;62(139):710–4.
4. de Ridder J, de Wilt J, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget.* 13. Juli 2016;
5. Almersjö O, Bengmark S, Hafström L. Liver metastases found by follow-up of patients operated on for colorectal cancer. *Cancer.* März 1976;37(3):1454–7.
6. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer.* Januar 1969;23(1):198–202.
7. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* August 2006;244(2):254–9.
8. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Darm - C18-21 [Internet]. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). [zitiert 3. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c18_c21_darm.pdf?__blob=publicationFile
9. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB.* März 2016;18(3):209–20.
10. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB.* Juni 2016;18(6):485–93.
11. Alvarez FA, Sanchez Claria R, Oggero S, de Santibañes E. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World J Gastrointest Surg.* 27. Juni 2016;8(6):407–23.
12. Grąt M, Hołówko W, Lewandowski Z, Kornasiewicz O, Barski K, Skalski M, u. a. Early post-operative prediction of morbidity and mortality after a major liver resection for colorectal metastases. *HPB.* Mai 2013;15(5):352–8.

13. Baltatzis M, Chan AKC, Jegatheeswaran S, Mason JM, Siriwardena AK. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Februar 2016;42(2):159–65.
14. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, u. a. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*. April 2013;216(4):707-716-718.
15. Karagkounis G, Akyuz M, Guerron AD, Yazici P, Aucejo FN, Quintini C, u. a. Perioperative and oncologic outcomes of minimally invasive liver resection for colorectal metastases: A case-control study of 130 patients. *Surgery*. 30. Juli 2016;
16. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 15. Februar 2007;109(4):718–26.
17. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. November 1990;77(11):1241–6.
18. John SKP, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, u. a. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2013;30(4–6):293–301.
19. Lemke J, Cammerer G, Ganser J, Scheele J, Xu P, Sander S, u. a. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer*. 7. Mai 2016;
20. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Ballardur P, Lefevre LB, Svrcek M, u. a. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg*. November 2013;37(11):2647–54.
21. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M, u. a. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery*. Februar 2016;159(2):632–40.
22. S3-Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms - 032-053OLk_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf [Internet]. [zitiert 6. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLk_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf
23. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. November 2008;12(11):1967–72.

24. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, u. a. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc.* Juli 2011;81(1):25–34.
25. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* März 2009;13(3):486–91.
26. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg.* Mai 2010;251(5):796–803.
27. He N, Jin Q-N, Wang D, Yang Y-M, Liu Y-L, Wang G-B, u. a. Radiofrequency ablation vs. hepatic resection for resectable colorectal liver metastases. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban.* August 2016;36(4):514–8.
28. Bai H, Huangz X, Jing L, Zeng Q, Han L. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* April 2015;62(138):373–7.
29. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo H-I. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 14. Januar 2014;20(2):525–31.
30. Hof J, Wertenbroek MWJL a. E, Peeters PMJG, Widder J, Sieders E, de Jong KP. Outcomes after resection and/or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* Juli 2016;103(8):1055–62.
31. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, u. a. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* Oktober 2014;3(5):317–23.
32. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom - 021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf [Internet]. [zitiert 18. August 2016]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf
33. Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ. [Surgical treatment of liver metastases]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen.* Juni 2010;81(6):533–41.
34. Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* Juli 2011;18(7):1947–54.
35. Lencioni R, Crocetti L, Pina MCD, Cioni D. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of liver tumors. *Abdom Imaging.* Oktober 2009;34(5):547–56.
36. Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol.* Oktober 2001;177(4):777–82.

37. Helmberger T. [Interventional procedures for hepatic metastases]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*. Juni 2010;81(6):542–50.
38. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. August 2005;242(2):158–71.
39. Ritz J-P, Lehmann KS, Isbert C, Reissfelder C, Albrecht T, Stein T, u. a. In-vivo evaluation of a novel bipolar radiofrequency device for interstitial thermotherapy of liver tumors during normal and interrupted hepatic perfusion. *J Surg Res*. 15. Juni 2006;133(2):176–84.
40. Meijerink MR, van den Tol P, van Tilborg AAJM, van Waesberghe JHTM, Meijer S, van Kuijk C. Radiofrequency ablation of large size liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur J Radiol*. Januar 2011;77(1):167–71.
41. Clasen S, Rempp H, Schmidt D, Schraml C, Hoffmann R, Claussen CD, u. a. Multipolar radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver: correlation between volume of coagulation and amount of applied energy. *Eur J Radiol*. Januar 2012;81(1):111–3.
42. Ni Y, Miao Y, Mulier S, Yu J, Baert AL, Marchal G. A novel „cooled-wet“ electrode for radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2000;10(5):852–4.
43. Miao Y, Ni Y, Yu J, Marchal G. A comparative study on validation of a novel cooled-wet electrode for radiofrequency liver ablation. *Invest Radiol*. Juli 2000;35(7):438–44.
44. Lee JM, Han JK, Kim SH, Han CJ, An SK, Lee JY, u. a. Wet radio-frequency ablation using multiple electrodes: comparative study of bipolar versus monopolar modes in the bovine liver. *Eur J Radiol*. Juni 2005;54(3):408–17.
45. Lee JM, Han JK, Kim SH, Sohn KL, Lee KH, Ah SK, u. a. A comparative experimental study of the in-vitro efficiency of hypertonic saline-enhanced hepatic bipolar and monopolar radiofrequency ablation. *Korean J Radiol*. September 2003;4(3):163–9.
46. Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D. [Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges]. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Nukl*. Januar 2003;175(1):20–7.
47. Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB, Clouse ME. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. August 1999;10(7):907–16.
48. Steele G. Cryoablation in hepatic surgery. *Semin Liver Dis*. Mai 1994;14(2):120–5.

49. Tamaki K, Shimizu I, Oshio A, Fukuno H, Inoue H, Tsutsui A, u. a. Influence of large intrahepatic blood vessels on the gross and histological characteristics of lesions produced by radiofrequency ablation in a pig liver model. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Dezember 2004;24(6):696–701.
50. Lu DSK, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the „heat sink“ effect. *AJR Am J Roentgenol*. Januar 2002;178(1):47–51.
51. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf K-J, u. a. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol*. April 2008;43(4):211–8.
52. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosière A, Khoury A, Marchal G, u. a. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Dezember 2003;29(10):867–78.
53. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. Oktober 1908;48(4):541–9.
54. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2000;174(2):323–31.
55. Haemmerich D, Staelin ST, Tsai JZ, Tungjitkusolmun S, Mahvi DM, Webster JG. In vivo electrical conductivity of hepatic tumours. *Physiol Meas*. Mai 2003;24(2):251–60.
56. Foster KR, Schwan HP. Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *Crit Rev Biomed Eng*. 1989;17(1):25–104.
57. Electrical resistivity and conductivity - Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. [zitiert 14. September 2016]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Electrical_resistivity_and_conductivity&oldid=736418946
58. Haemmerich D, Schutt DJ, Wright AW, Webster JG, Mahvi DM. Electrical conductivity measurement of excised human metastatic liver tumours before and after thermal ablation. *Physiol Meas*. Mai 2009;30(5):459–66.
59. O'Rourke AP, Lazebnik M, Bertram JM, Converse MC, Hagness SC, Webster JG, u. a. Dielectric properties of human normal, malignant and cirrhotic liver tissue: in vivo and ex vivo measurements from 0.5 to 20 GHz using a precision open-ended coaxial probe. *Phys Med Biol*. 7. August 2007;52(15):4707–19.
60. Lee JM, Han JK, Kim SH, Choi SH, An SK, Han CJ, u. a. Bipolar radiofrequency ablation using wet-cooled electrodes: an in vitro experimental study in bovine liver. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2005;184(2):391–7.
61. Hou Y-B, Chen M-H, Yan K, Wu J-Y, Yang W. Adjuvant percutaneous radiofrequency ablation of feeding artery of hepatocellular carcinoma before treatment. *World J Gastroenterol*. 7. Juni 2009;15(21):2638–43.

62. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I, u. a. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (Baltimore)*. März 2015;94(9):e580.
63. Al-Alem I, Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL. Heat sink phenomenon of bipolar and monopolar radiofrequency ablation observed using polypropylene tubes for vessel simulation. *Surg Innov*. Juni 2014;21(3):269–76.
64. Ritz J-P, Lehmann KS, Reissfelder C, Albrecht T, Frericks B, Zurbuchen U, u. a. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept. *Int J Colorectal Dis*. Januar 2006;21(1):25–32.
65. Snoeren N, Nijkamp MW, Berendsen T, Govaert KM, van Kessel CS, Borel Rinkes IHM, u. a. Multipolar radiofrequency ablation for colorectal liver metastases close to major hepatic vessels. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. April 2015;13(2):77–82.
66. Hocquelet A, Balageas P, Laurent C, Blanc J-F, Frulio N, Salut C, u. a. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients. *Int J Hypertherm Oncol North Am Hypertherm Group*. 2015;31(7):749–57.
67. Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, Ajavon Y, Barrucand C, Ganne N, u. a. Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology*. Juli 2008;248(1):288–96.
68. Vahldiek JL, Lehmann KS, Poch F, Zurbuchen U, Kreis ME, Gemeinhardt O, u. a. Measuring and optimizing results in multipolar RFA: Techniques and early findings in an experimental setting. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(1):77–87.
69. Tsai J-Z, Will JA, Hubbard-Van Stelle S, Cao H, Tungjitkusolmun S, Choy YB, u. a. Error analysis of tissue resistivity measurement. *IEEE Trans Biomed Eng*. Mai 2002;49(5):484–94.
70. Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, Kruskal JB, Huertas JC, Halpern EF, u. a. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology*. April 2001;219(1):157–65.
71. Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, Kruskal JB, Gazelle GS, Halpern EF, u. a. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. Juli 2002;13(7):717–24.
72. Miao Y, Ni Y, Mulier S, Wang K, Hoey MF, Mulier P, u. a. Ex vivo experiment on radiofrequency liver ablation with saline infusion through a screw-tip cannulated electrode. *J Surg Res*. 15. Juli 1997;71(1):19–24.
73. Tim Gerald Berner. Untersuchungen zur elektrischen Leitfähigkeit und zur Leitfähigkeitsrelaxation komplexer Oxide mittels Impedanzspektroskopie -

Dissertation_Tim_Berner_2012.pdf;jsessionid=80195C6603849A17B96A51AD0479C312 [Internet]. [zitiert 26. September 2016]. Verfügbar unter: http://digisrv-1.biblio.etc.tu-bs.de:8080/docportal/servlets/MCRFileNodeServlet/DocPortal_derivate_00022092/Dissertation_Tim_Berner_2012.pdf;jsessionid=80195C6603849A17B96A51AD0479C312

74. Fukushima T, Ikeda K, Kawamura Y, Sorin Y, Hosaka T, Kobayashi M, u. a. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Impedance Control and Temperature Control of Radiofrequency Interstitial Thermal Ablation for Treating Small Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2015;89(1):47–52.

75. Fricke H and Morse S. The electric capacity of tumours of the breast. *J Cancer Res*. 1926;10:340–76.

76. Swarup A, Stuchly SS, Surowiec A. Dielectric properties of mouse MCA1 fibrosarcoma at different stages of development. *Bioelectromagnetics*. 1991;12(1):1–8.

77. Surowiec AJ, Stuchly SS, Barr JB, Swarup A. Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*. April 1988;35(4):257–63.

78. Ahmed M, Liu Z, Humphries S, Goldberg SN. Computer modeling of the combined effects of perfusion, electrical conductivity, and thermal conductivity on tissue heating patterns in radiofrequency tumor ablation. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. November 2008;24(7):577–88.

79. Lobo SM, Liu Z-J, Yu NC, Humphries S, Ahmed M, Cosman ER, u. a. RF tumour ablation: computer simulation and mathematical modelling of the effects of electrical and thermal conductivity. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. Mai 2005;21(3):199–213.

Danksagung

Für die elektronische Version entfernt.

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 Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift