

Aus der Chirurgischen Klinik und Hochschulambulanz
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Radiofrequenz - induzierte Thermotherapie (RFITT)
maligner Lebertumoren - in vitro
Evaluierung eines bipolaren/multipolaren Applikationskonzeptes**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Daniela Bössenrodt

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz
2. Priv.-Doz. Dr. med. G. Schumacher
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Pelz

Datum der Promotion: 19. September 2008

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG	6
1.1 Klinische Ausgangsanalyse.....	6
1.2 Therapieoptionen bei malignen Lebertumoren	7
1.2.1 Chirurgische Therapie.....	7
1.2.2 Mechanisch/chemische Therapieverfahren	9
1.2.3 Hypothermisches Therapieverfahren (Kryotherapie).....	10
1.2.4 Hyperthermische Therapieverfahren, Schwerpunkt Radiofrequenzablation	11
1.3 Monopolare und bipolare RFA-Systeme sowie Entwicklung und Testung eines bipolaren/multipolaren Leistungssteuerungsgerätes	14
1.3.1 Monopolare Radiofrequenzablation	14
1.3.2 Bipolare Radiofrequenzablation.....	16
1.3.3 Maximal erreichbare Koagulationsgrößen	17
1.3.4 Kühlung der Elektrode.....	18
1.3.5 Entwicklung und Testung eines bipolaren/multipolaren Leistungssteuerungsgerätes	18
1.4 Fragestellung	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1 Arbeitsplatz	20
2.1.1 Leistungssteuerungsgerät.....	20
2.1.2 Bipolare intern gekühlte starre Applikationselektrode.....	25
2.1.3 Punktionspositionierungsschablone.....	27
2.1.4 Peristaltikpumpe zur Dosierung und zum Transport der Kühlflüssigkeit	27
2.1.5 Software	27
2.2 Rinder- und Kalbslebergewebeproben; Vorbereitung und Präparation.....	28
2.2.1 Gewebeproben von Rinder- und Kalbslebern.....	28
2.2.2 Vorbereitung und Präparation	28
2.3 Versuchsgruppe I: Bipolare Versuchsreihe.....	29
2.3.1 Bipolarer Versuchsaufbau.....	29
2.3.2 Volumenbestimmung und Dokumentation der bipolar erzeugten Koagulationen.....	31
2.4 Versuchsgruppe II: Multipolare Versuchsreihe.....	32
2.4.1 Multipolarer Versuchsaufbau	32
2.4.2 Volumenbestimmung und Dokumentation der multipolar erzeugten Koagulation.....	33
2.5 Ausschlusskriterien.....	36
2.6 Histologie.....	36
2.6.1 Präparation der Gewebelöcke	36
2.6.2 Herstellung der Gefrierschnitte	36
2.6.3 Hämatoxylin–Eosin-Färbung der Gefrierschnitte	37
2.6.4 Beurteilung und Dokumentation.....	37
2.7 Statistische Analyse	37

3	VORVERSUCHE	39
3.1	Bestimmung der erforderlichen Spülraten	39
3.1.1	Messungen.....	39
3.1.2	Ergebnisse	39
3.2	Abschätzung von Abschaltzeiten bei multipolarer Applikation.....	41
3.2.1	Messungen.....	41
3.2.2	Ergebnisse	42
3.3	Vergleichstest der Applikationssysteme	43
3.3.1	Monopolares Applikationssystem Radionics Cooltip®	43
3.3.2	Monopolare versus bipolare Einzelelektrode	46
3.3.3	Bipolare versus multipolare Applikation	46
3.3.4	Monopolares versus multipolares System	47
3.4	Bipolare Vorversuche	48
3.4.1	Ein Generator/ein Applikator dreimal nacheinander punktiert, Modus 2	48
3.4.2	Drei separate Generatoren/dreimal ein Applikator	50
4	ERGEBNISSE.....	52
4.1	Versuchsgruppe I – Bipolare Versuchsreihe	53
4.1.1	Ein Generator/ein Applikator, Modus 1	53
4.1.2	Ein Generator/ein Applikator, Modus 2	61
4.2	Versuchsgruppe II – Multipolare Versuchsreihe	68
4.2.1	Abstand der Applikatoren zwei Zentimeter	69
4.2.2	Abstand der Applikatoren drei Zentimeter	71
4.2.3	Abstand der Applikatoren vier Zentimeter.....	72
4.2.4	Abstand der Applikatoren fünf Zentimeter	74
4.2.5	Vergleich der Punktionsabstände zwei, drei, vier, fünf Zentimeter.....	75
4.3	Histologie.....	77
5	DISKUSSION	78
5.1	Klinische Problematik.....	80
5.2	Problemstellung	81
5.3	Ergebnisse.....	83
5.3.1	Vorversuche	83
5.3.2	Versuchsgruppe I - Bipolare Versuchsreihe	84
5.3.3	Versuchsgruppe II - Multipolare Versuchsreihe.....	89
5.3.4	Vergleich der durch monopolare, bipolare und multipolare Applikation erzeugten maximalen Nekrosevolumina	93
5.4	Ex vivo-Versuch in klinischer Anwendung.....	96
5.5	Schlussfolgerung.....	97
6	ZUSAMMENFASSUNG	100

7	LITERATURVERZEICHNIS	104
8	DANKSAGUNG	110
9	LEBENS LAUF	111

1 Einleitung

1.1 Klinische Ausgangsanalyse

Zu den häufigsten primären malignen Lebertumoren zählen hepatozelluläre Karzinome (HCC) und cholangiozelluläre Karzinome (CCC). Das hepatozelluläre Karzinom ist die achthäufigste Tumorentität weltweit mit einer Erkrankungshäufigkeit von ca. einer Million pro Jahr und steigender Inzidenz [21, 19]. Die Prognose des unbehandelten HCC ist schlecht und wird durch die Größe des Tumors, die Anzahl der Tumorherde und den Schweregrad der Leberfunktionsstörung bestimmt. Die spontane Dreijahresüberlebensrate liegt für das kleine HCC (<5cm Durchmesser) bei noch guter Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) bei nur 20-25 Prozent. Nicht rechtzeitig therapierte Patienten mit HCC haben eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als zehn Monaten. Das gleiche gilt für Lebermetastasen maligner Tumoren. Vor allem beim kolorektalen Karzinom und seltener auch bei Mammakarzinomen und Melanomen hat die chirurgische Therapie bei resektablen Tumoren Einfluss auf die Fünfjahresüberlebensrate.

Die Therapie von Lebermetastasen ist eine interdisziplinäre Herausforderung im Komplex der chirurgischen und interventionellen Therapieverfahren. In dem Komplex der Therapieverfahren ist die Leberteilesektion die Methode der Wahl der Lebermetastastherapie, denn sie bietet bei R0-Resektion eine potenzielle Heilungschance [47]. Weil aber nur eine sehr kleine Menge, etwa zehn bis zwanzig Prozent aller Metastasenträger für eine Resektion in Betracht kommen [6, 10, 42, 43, 63], finden seit einigen Jahren lokale Therapieverfahren als Mono- oder Kombinationstherapie, zum Beispiel hypertherme Ablationsverfahren zunehmendes Interesse. Germer, Buhr und Isbert beschreiben die Möglichkeiten und Grenzen nichtoperativer Ablationsverfahren sowie klinische Ergebnisse im Hinblick auf die „R0-Ablation“ und das Langzeitüberleben in einer Übersichtsarbeit [29].

Unter den hyperthermen Ablationsverfahren hat die Radiofrequenzablation (RFA) aufgrund ihres höheren Wirkungsgrades gegenüber den anderen Hyperthermieverfahren zur Therapie maligner Lebertumoren die weiteste klinische Verbreitung gefunden [5, 31,

79], wobei Birth et al [8] Indikationsstellung und Durchführung der RFA als noch nicht ausreichend validiert betrachten.

1.2 Therapieoptionen bei malignen Lebertumoren

1.2.1 Chirurgische Therapie

Die Resektion maligner Lebertumoren ist Goldstandard in der Behandlung von Lebertumoren. Die Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome stellt bislang das einzige Behandlungsverfahren dar, dessen kurative Wirkung anhand eines ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraums erwiesen ist [44, 58, 61]. Entscheidend ist die Selektionierung geeigneter Patienten, d.h. die Indikationsstellung zur Operation in Abhängigkeit vom Risiko des Eingriffs und dem zu erwartenden prognostischen Gewinn. Unter Berücksichtigung prognoserelevanter Faktoren (siehe Tabelle 1) kommen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung maximal 30 Prozent der Patienten für eine chirurgische Resektionsbehandlung in Betracht [67] und nur zwischen 20 und maximal 25 Prozent aller Patienten sind technisch trotz stetiger Verbesserung der Bildgebung sowie schonenderer Operationstechniken im Sinne einer R0-Resektion operabel.

Tabelle 1

Signifikanzhäufigkeit der Prognoseparameter für das Patientenüberleben nach Resektion von Metastasen kolorektaler Karzinome [55]

Patient	%	Metastasen	%
Geschlecht	0	Uni-/bilateral	23
Alter	8	Resektionsverfahren	25
		Zahl	37
Primärtumor	14	Größe	43
Lokalisation	20	tumorfreier Resektionsgrad	55
Tumorfrees Intervall	29	Metastasen od. Infiltration	56
Präop. CEA	33	Inkomplette Tumorentfernung	86
syn./metachron	47	LK Metastasen	100

Die Morbidität der Leberresektion liegt bei 23 bis 37 Prozent, wobei das Ausmaß der Resektion sowie die Dauer des Eingriffs mit der Komplikationsrate korrelieren [15, 24, 56, 59, 77]. Die Operationsletalität der Leberresektion wird zwischen zwei und sechs Prozent angegeben [59, 67].

Als Alternativ- und/oder Kombinationstherapien zur chirurgischen Therapie kommen Verfahren zur Anwendung, die über unterschiedliche Wirkprinzipien eine Devitalisierung der Metastasen zum Ziel haben. Im Vordergrund stehen dabei die Erzielung einer Tumorzell-Nekrose bzw. -Apoptose sowie die Unterbrechung der Tumovaskularisation. Dabei erweisen sich die gute Zugänglichkeit der Leber und deren ausgeprägte Reservecapazität, die auch wiederholte Anwendungen ermöglicht, als vorteilhaft. Nach dem bestimmenden zytotoxischen Wirkprinzip werden mechanisch/chemische, radiogene und thermische Therapieformen unterschieden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Zytotoxisches Wirkprinzip u. lokoregionäre Therapieformen bei malignen Lebertumoren

Zytotoxisches Wirkprinzip		Lokoregionäre Therapieform
Mechanisch/Chemisch		<u>Lokoregionäre Chemotherapie</u> (Intratumorale Injektion von Ethanol, Essigsäure, heißem Kochsalz oder Zystostatika) <u>Transarterielle Chemo-Embolisation</u> (TACE)
Radiogen		Brachytherapie Perkutane stereotaktische Radiatio
Thermisch	<u>Hypotherm</u> <u>Hypertherm</u>	Kryotherapie Radiofrequenzablation Laserinduzierte Thermotherapie Mikrowellen-Therapie Fokussierter Ultraschall

Einige dieser palliativen Alternativen bzw. Ergänzungen zur chirurgischen Teilresektion sollen nachfolgend mit dem Schwerpunkt der Radiofrequenzablation erläutert werden.

1.2.2 Mechanisch/chemische Therapieverfahren

1.2.2.1 Palliative Chemotherapie

Die palliative Chemotherapie konnte in der Vergangenheit bei einzelnen Tumorentitäten die Überlebenszeit begrenzt verbessern [73, 52]. Neben der *systemischen* findet die *lokoregionäre Chemotherapie* Anwendung als therapeutisches Mittel. Bei der lokoregionären Chemotherapie wird ein Katheter in die Arteria hepatica eingelegt. Durch den Katheter gelangt das Chemotherapeutikum direkt an den Wirkungsort [45] und bewirkt einen Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen systemischer und lokoregionärer Chemotherapie. Die Überlebensraten sind signifikant höher als bei Nichtbehandlung und betragen nach einem Jahr 50 Prozent und nach zwei Jahren 20 Prozent der behandelten Patienten im Vergleich zu 31 bzw. acht Prozent der unbehandelten Patienten [73].

1.2.2.3 Perkutane Alkohol-Instillation

Bei der perkutanen Alkohol-Instillation wird mit einer Spinalnadel durch die Haut 95 prozentiger Ethylalkohol in den Tumorbereich appliziert [4,50]. Je nach der Größe des Tumors wird die Nadel pro Sitzung zwei- bis dreimal an unterschiedliche Tumorgrenzen positioniert; es erfolgen zwei bis drei Sitzungen pro Woche und insgesamt sechs bis zehn Behandlungen [70].

1.2.2.4 Transarterielle Chemo-Embolisation (TACE)

Die transarterielle Chemo-Embolisation kombiniert die intraarterielle Injektion von Chemotherapeutika mit der Embolisation der tumorversorgenden Gefäße mit dem Ziel, den Tumor von der Nährstoffversorgung abzutrennen und ausgedehnte Tumornekrosen zu

induzieren [43]. Zusätzlich werden Zytostatika wie Doxorubicin und Cisplatin eingesetzt [11]. Die A. hepatica propria wird verschlossen, indem nach Sondierung der Arterie über die Leistenarterie eine ölige Emulsion bestehend aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum (z. B. Mitomycin C oder Anthrazykline) injiziert wird. Die Kollateralenbildung erfolgt verzögert. Die Leberfunktion wird eingeschränkt. Die Methode ist wegen der Gefahr eines vollständigen Gefäßverschlusses nicht unbegrenzt wiederholbar. Gleichwohl gilt die TACE als ein etabliertes Verfahren zur palliativen Behandlung primärer und postoperativ rezidivierender hepatozellulärer Karzinome [1, 43, 76]. „Als palliative Behandlungsmethode inoperabler Tumore ist die transarterielle Chemoembolisation eine Methode, die sich selbst bei fortgeschrittenen Erkrankungssituationen als hocheffektiv und nebenwirkungsarm erwiesen hat.“ [81].

1.2.3 Hypothermisches Therapieverfahren (Kryotherapie)

Die Kryotherapie wurde 1845 von James Arnott zur Behandlung von Brust- und Zervixkarzinomen angewendet [60]. Sie gilt als das älteste ablativ Verfahren. Flüssiger Stickstoff, Siedepunkt -196°C , wird in der Form eines Eisballs mit bis zu -180°C appliziert [37] um die von Metastasen durchsetzten Gewebeabschnitte durch Kälte letal zu schädigen [13, 28]. Vorteilhaft sind die großen Ablationszonen bis zu zehn Zentimetern und die Möglichkeiten des Ultraschall- und MR-realtime-monitoring [12, 43]. Die Kryotherapie wird in Kombination mit einer Metastasenresektion in kurativer Intention eingesetzt. Hierbei konnten zusätzlich nicht-resektable Metastasen oder bei fehlendem oder marginalem Sicherheitsabstand der Resektionsrand vereist werden. In einer Serie von 25 Patienten, die unter dieser Intention zusätzlich kryotherapiert wurden, traten nur fünf lokale Tumorrezidive auf [20]. Das Langzeitüberleben dieser Patienten war ähnlich dem der konventionellen R0-Resektion [38].

In vivo- und in vitro-Untersuchungen von Haage und Tacke belegen, dass Kryotherapie perkutan grundsätzlich effektiv und sicher möglich ist [37]. Der apparativ-technische Aufwand für die Kryotherapie ist allerdings wegen der Sondengröße (drei bis zehn Millimeter) erheblich, so dass ein perkutaner Einsatz nicht indiziert ist.

Aufgrund der insgesamt noch nicht befriedigenden Ergebnisse der aktuellen Therapiemodalitäten ist der Bedarf an weiteren Therapieansätzen in der jüngeren Vergangenheit weiter gestiegen. In vergleichenden Studien [8, 9, 10, 43, 63] über den Komplex der

aktuellen chirurgischen und interventionellen HCC- und CCC-Therapieverfahren, speziell auch der minimal-invasiven werden die hyperthermischen Ablationsverfahren mit dem Schwerpunkt Radiofrequenzablation als zeitgemäße Behandlungsmodalität beschrieben.

1.2.4 Hyperthermische Therapieverfahren, Schwerpunkt Radiofrequenzablation

1.2.4.1 Klassische Hyperthermie

Dem Behandlungsprinzip der klassischen Hyperthermie liegt eine Temperaturerhöhung auf 42 bis 45°C zu Grunde [22, 40]. Faktoren wie pH-Wert und Sauerstoffgehalt bestimmen die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Wärmebehandlung. Sind beide Parameter erniedrigt, nimmt die Wärmeempfindlichkeit zu. Tumorgewebe zeigt in Abhängigkeit von Größe, Durchblutung und Wachstumsgeschwindigkeit einen erniedrigten pH-Wert und relative Hypoxie, was zu stärkerer Hitzeempfindlichkeit im Vergleich zu gesundem Gewebe führt. Der zytotoxische Effekt wird von der Dauer der Temperaturerhöhung beeinflusst [7, 53].

1.2.4.2 Interstitielle Thermotherapie

Ein weiterer Ansatz, Lebermetastasen zu behandeln, ist die interstitielle Thermotherapie. Sie macht sich den Effekt der Temperaturerhöhung zu nutze, nur liegen die erzielten Temperaturen hier deutlich höher, als bei der Hyperthermie, nämlich bis über 100° C. Zur Erzielung der erforderlichen Temperaturen werden unterschiedliche Energiequellen, zum Beispiel Laser und Hochfrequenzstrom genutzt.

Innerhalb der interventionellen Radiologie stellt die interstitielle Tumorthherapie ein noch junges, sich aber stetig weiterentwickelndes Verfahren dar. Potenzielle Vorteile gegenüber der chirurgischen Resektion liegen bei allen diesen Therapieformen in der geringen Morbidität und Mortalität, den geringen Kosten, der Möglichkeit des Therapiemonitorings durch bildgebende Verfahren, einer ambulanten Durchführung und der Möglichkeit der Therapie-Wiederholung [43, 49, 63, 69, 78, 79].

1.2.4.3 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Das Prinzip der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) besteht darin, mittels Laserenergie, über direkt in das Parenchym der Leber bzw. in den Tumor eingebrachte Lichtwellenleiter, thermisch eine Koagulation zu induzieren. Es werden Nd:YAG-Laser (Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat) mit einer Wellenlänge von 1064 Nanometer oder Diodenlaser im Wellenlängenbereich von 800–940 Nanometer als Energiequelle verwendet. Die Übertragung des Laserlichts wird durch einen Lichtwellenleiter ermöglicht. Der Kern des Lichtwellenleiters besteht aus Quarzglas, das einen größeren Brechungsindex hat als der Mantel des Lichtwellenleiters, der ebenfalls aus Quarz besteht. Durch Totalreflexion an der Grenzschicht wird die Ausbreitung der Strahlung in Längsachse der Faser gewährleistet. Die Strahlung wird in Form von Photonen abgegeben, deren Absorption im Gewebe Wärme erzeugt. Der Lichtwellenleiter kann mittels transkutaner Punktion oder während der Laparotomie platziert werden [2, 64].

Durch den gezielten lokalisierten Einsatz von Wärme ist auch bei nicht resektablen Metastasen die vollständige Vernichtung des Tumors zu erreichen. Bei Temperaturen über 60 Grad denaturieren intrazelluläre Proteine; Zellmembranen werden durch Erhitzungsprozesse zerstört. Es kommt zur direkten Zellschädigung und Koagulation [3]. Durch Zerstörung bzw. Thrombosierung kleinerer Gefäße wird darüber hinaus insbesondere im Randbereich eine Devitalisierung durch Ischämie erzielt. Es handelt sich um ein in-situ-Ablationsverfahren [68], bei dem der abladierte Tumoranteil im Körper verbleibt. Im Vergleich zur chirurgischen Resektion bestehen die Vorteile dieses Verfahrens im geringeren Trauma sowie im Verzicht auf die Entfernung großer Teile gesunden Leberparenchyms. Obwohl auf die eigentliche Entfernung des Tumors verzichtet wird, versucht man so, den Erfolgen der Tumorresektion möglichst nahe zu kommen. Ein solcher Eingriff lässt sich auch bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand durchführen, da die Leber durch transkutane Punktion erreicht werden kann.

1.2.4.4 Radiofrequenz-Ablation (RFA)

Bei der Radiofrequenz-Ablation (RFA) wird Radiofrequenzstrom von einem in situ positionierten aktiven Applikator in das umgebende Gewebe abgegeben und – elektrische

Leitfähigkeit vorausgesetzt - von einer großflächigen Neutralelektrode (monopolar) oder einem zweiten im Gewebe positionierten Applikator (bipolar) abgeleitet. Bereits 1911 setzte Clark erstmals hochfrequenten Strom zur Gewebekoagulation an der menschlichen Haut ein. Zwischen 1922 und 1928 erarbeiteten der Physiker W.T. Bovie und der Neurochirurg H. Cushing wesentliche technisch-physikalische Grundlagen um das Verfahren 1928 erstmals bei der Operation eines Hirntumors zur Blutstillung anzuwenden. Heutzutage sind die Anwendungsgebiete der Hochfrequenz-Technik in der Chirurgie breit gefächert [23, 18]; sie reichen vom Schneiden von Gewebe (Elektrotomie) über die Koagulation von Geweben zur Blutstillung durch Gerinnung oder Verkochung von benignem oder malignem Gewebe bis hin zur Austrocknung von Gewebebereichen (Desikkation) mittels Stich- und Tastelektroden sowie Verschorfung der Gewebeoberfläche durch Funkenüberschlag (Fulguration).

Schneidelektroden (Nadel-, Messer-, Spatel-, Schlingen- und Hakenelektroden, Papillotome und Polypektomieschlingen) finden in der Elektrotomie Anwendung. Kugel- und Plattenelektroden sind Koagulationselektroden. Pinzetten und Zangen können ebenfalls zur Koagulation eingesetzt werden. Zur Desikkation eignen sich so genannte Stich- und Tastelektroden [18].

Unter den hyperthermen Ablationsverfahren hat die Radiofrequenzablation aufgrund ihres höheren Wirkungsgrades gegenüber den anderen Hyperthermieverfahren zur Therapie maligner Lebertumoren die weiteste klinische Verbreitung gefunden [5, 31, 79]. Die RFA gilt als komplikationsarmes in situ-Therapieverfahren mit der Möglichkeit der wiederholten Applikation im Falle einer Rezidivmetastasierung und erfüllt - wie auch die perkutan laserinduzierte Thermotheapie (LITT) - die wesentlichen Prinzipien für die Behandlung von Lebermetastasen: komplette lokale Zerstörung, geringe Komplikationsrate/geringer Parenchymverlust und Wiederholbarkeit“ [63]. Schließlich ergeben sich durch die geringe Patientenbelastung bei nur kurzer Hospitalisierungsdauer günstige Kostenverhältnisse für das RFA-Therapieverfahren [69, 79].

RFA-Systeme bestehen aus einem Hochfrequenzstrom-Generator, Ablationselektroden mit aktiven Applikationsspitzen sowie einer oder mehrerer Neutralelektroden. Der Generator mit einer Ausgangsleistung zwischen 50 und 250 Watt erzeugt den Wechselstrom mit einer Frequenz zwischen 365 und 480 kHz. Der Strom wird über die nicht isolierte

Spitze der Ablationselektrode in den Tumor eingebracht und dort in abladierende Wärme im Temperaturbereich zwischen 60 und 110 °C umgewandelt. Die Hitze bewirkt die direkte Zellschädigung und Koagulation des Tumorgewebes unter weitgehender Schonung des umliegenden Parenchyms [5, 3, 10, 63]. Je nach Anwendung eines so genannten „monopolaren“ oder „bipolaren“ Applikationsprinzips wird die HF-Stromenergie auf unterschiedlichen Wegen abgeleitet. Während bipolare RF-Technik mit einer positiven und einer negativen Elektrode in situ arbeitet, so dass keine Neutralelektrode erforderlich ist, fließt monopolar applizierter Strom durch den Körper des Patienten über eine oder mehrere extern angebrachte Neutral-Elektroden ab. Dadurch können an anatomischen Engpässen des Stromflusses (Knochen, Fett, anderes wenig leitendes Gewebe) hohe Stromdichten entstehen. Diese - sowie kapazitive Leckströme - können Thermo-schäden/Verbrennungen bei Patienten und behandelndem Personal hervorrufen [80]. Die Gefahr aberrierender Energieflüsse ist ein limitierender Faktor der Radiofrequenztherapie [63]. Im wesentlichen Unterschied zur chirurgischen Resektion verbleibt das abladerte Gewebe am Ursprungsort (in situ). Daher bedarf die RFA, um eine „komplette R0-Ablation“ zu erzielen, präziser bildgebender Planung und Kontrolle des Therapieerfolges.

1.3 Monopolare und bipolare RFA-Systeme sowie Entwicklung und Testung eines bipolaren/multipolaren Leistungssteuerungsgerätes

1.3.1 Monopolare Radiofrequenzablation

Das Prinzip der monopolaren Radiofrequenzablation (RFA) ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Aktivelektrode wird direkt in den Tumor eingesetzt. Durch das Anlegen von großflächigen Neutralelektroden wird der Stromkreis geschlossen und ein Grossteil des Körpers des Patienten wird Bestandteil des elektrischen Stromkreises. Der Strom fließt von seinem Wirk-Ort durch den Körper des Patienten zur Neutralelektrode. Dieser Stromfluss ist ein Risiko monopolarer RFA-Systeme. Durch hohe Stromdichten auf dem Weg des Stromes von der aktiven Elektrode zur neutralen Elektrode kann es zu thermischen Schädigungen des Gewebes kommen; zusätzlich kann es zu Verbrennungen an der Neutralelektrode kommen, auch wenn diese korrekt angelegt ist, da lange Applikationszeiten mit hohen Leistungen die Neutral-Elektrode thermisch be-

lasten [75]. Des Weiteren können kapazitive Leckströme auftreten, die trotz instrumenteller Isolierung oder durch Isolierung durch OP-Handschuhe zu Verbrennungen an anderen Organen, zum Beispiel am Darm, oder auch zu Verbrennungen des Anwenders führen [80]. Insgesamt sind monopolare RFA-Systeme - außer den Komplikationen und Risiken unkontrollierter Stromflüsse und Impedanzanstiege sowie dementsprechender Läsionsgefahr an unerwünschten Stellen in ihrer Anwendbarkeit durch die zu geringen Ablationseffekte, das heißt zu geringe Größe der Nekrosen, limitiert [57]. Da das erzielbare Volumen der Koagulationen im Wesentlichen von der applizierten Energiemenge und deren in situ-Wirksamkeit wiederum von der Geeignetheit der verwendeten Ablationssonden abhängig ist, wird in bipolaren RFA-Verfahren eine Alternative gesehen, mittels derer ohne die Gefahr aberrierender Stromflüsse größere Nekrosen erzeugt werden können.

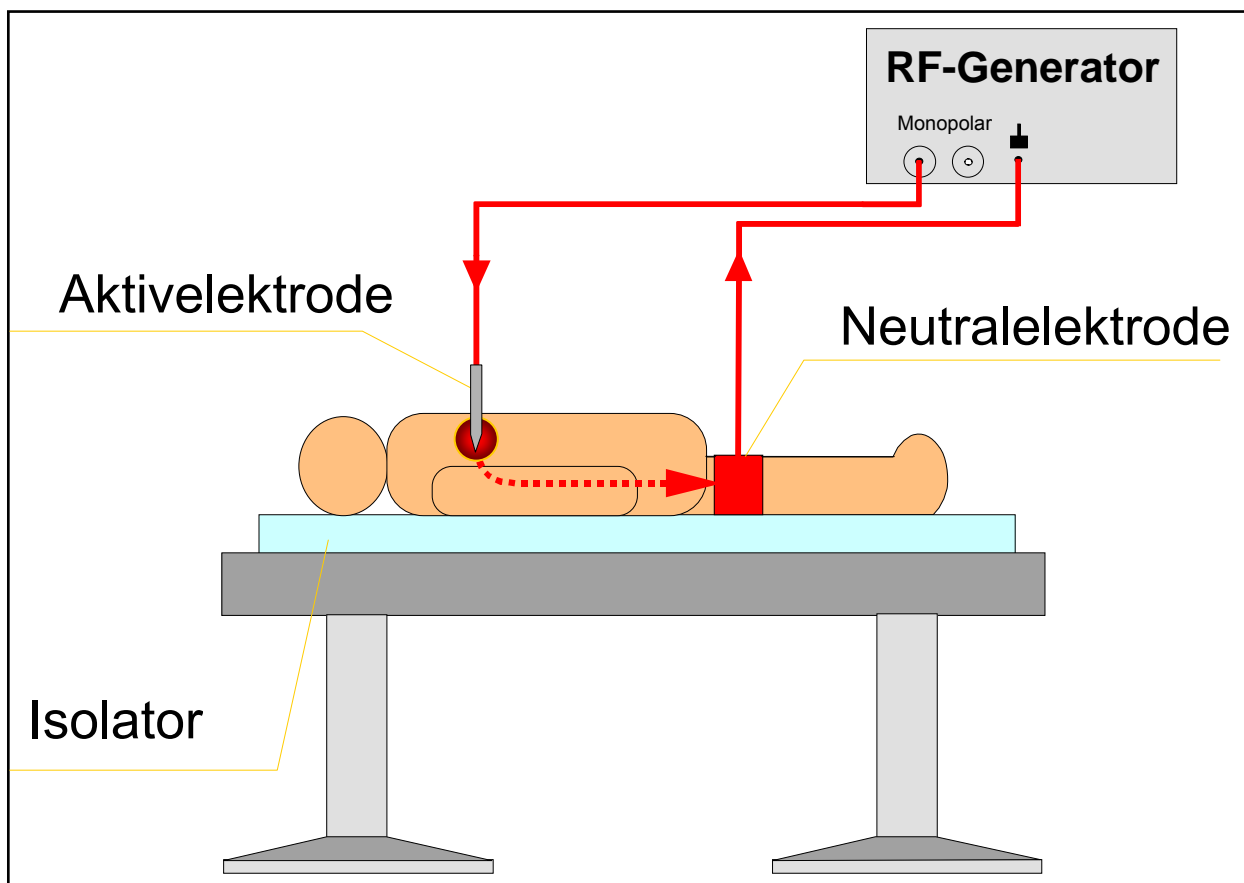


Abbildung 1

Schematische Darstellung der monopolen RFA-Technik am Patienten

1.3.2 Bipolare Radiofrequenzablation

Das Wirkprinzip der bipolaren RF-Applikation ist in der medizinischen Anwendung bekannt, zum Beispiel bei Koagulationspinzetten zur Blutstillung (hier fließt der Strom zwischen den beiden Branchen der Pinzette), der laproskopischen Chirurgie (bipolare Koagulationszangen) und bei Stich- und Tastelektroden zur Desikkation. Bei der bipolaren RFA-Therapie, die schematisch in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt ist, werden zwei aktive Applikationselektroden, eine positive und eine negative, im zu abladierenden Gewebe platziert; der Stromfluss wird auf das Anwendungsgebiet begrenzt und das Anlegen einer Neutralelektrode am Patienten und die damit verbundenen möglichen Komplikationen durch hohe Stromdichten an Engpässen und Neutralelektroden werden vermieden.

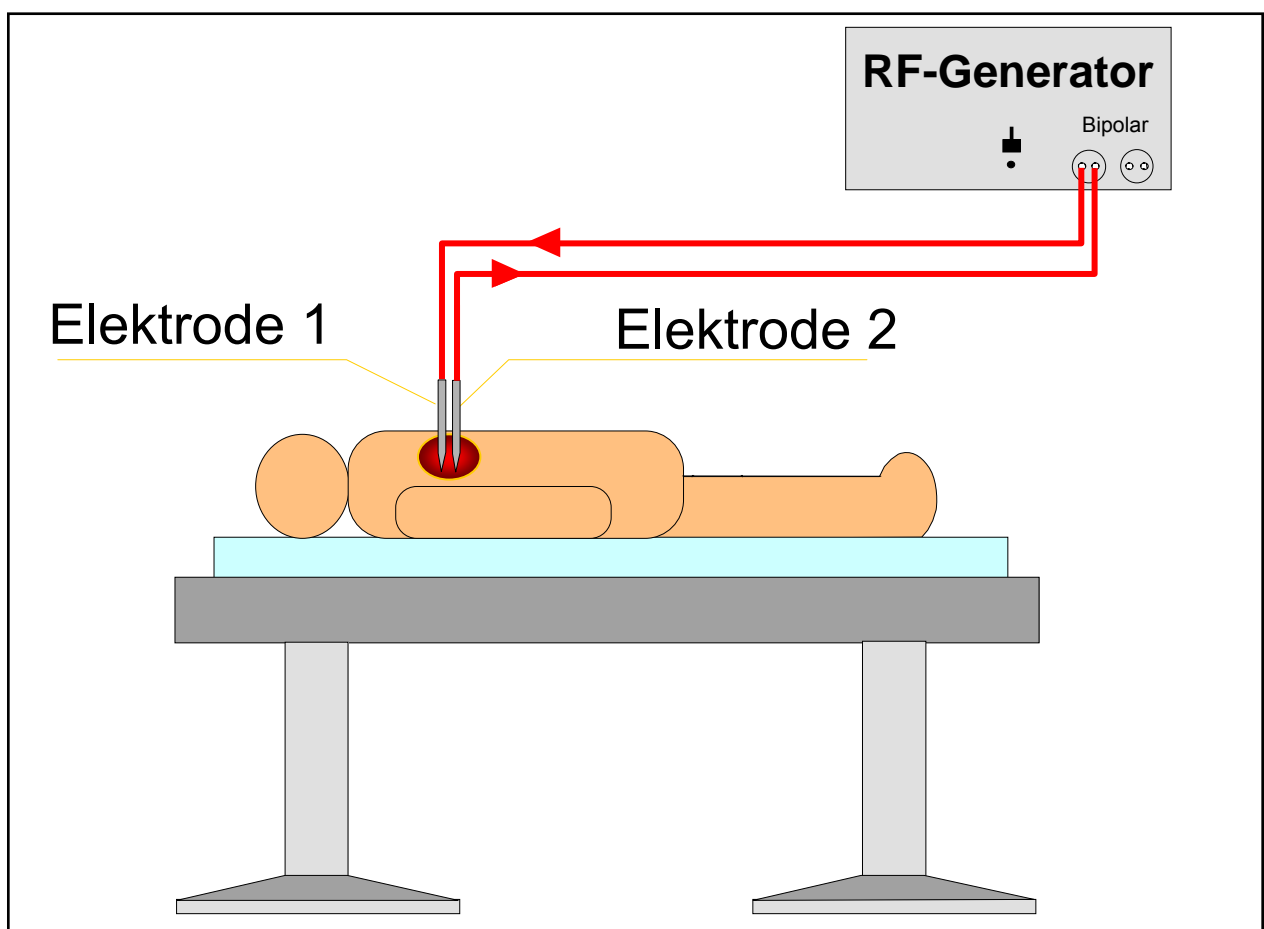


Abbildung 2

Schematische Darstellung der bipolaren RFA-Technik am Patienten

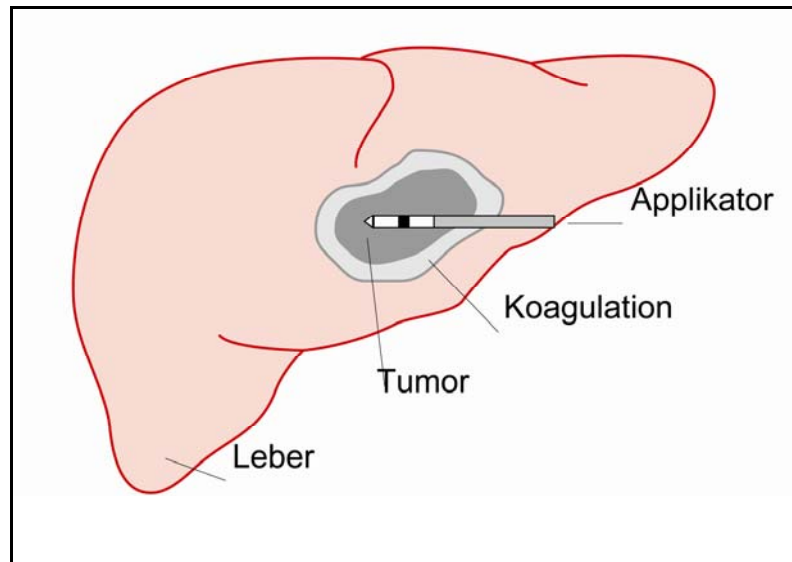


Abbildung 3

Skizze eines bipolaren Hochfrequenzstrom-Applikators im Tumorgewebe

1.3.3 Maximal erreichbare Koagulationsgrößen

Die Auswertung der Literatur zur Thermoablation von Lebermetastasen durch Applikation von Radiofrequenzenergie belegt, dass es derzeit keine optimale Möglichkeit gibt, Lebertumoren bzw. Lebermetastasen mit einem Durchmesser größer als drei Zentimeter plus ein Zentimeter Sicherheitssaum, das heißt Koagulationen mit einer Größe von mehr als fünf Zentimetern mit der interstitiellen RFA zu behandeln. Nach den Angaben von Denys et al. ist die maximal erreichbare Koagulationsgröße von der Elektroden-Geometrie, der Tumor-Entität und dem Blutfluss abhängig und aufgrund physikalischer Gegebenheiten auf ca. vier Zentimeter begrenzt (siehe nachfolgende Angaben).

	Berchtold*	Radionics*	RTC*	Rita*
Length / cm	5.4	5.6	4.4	5.9
Diameter / cm	4.6	4.7	4.5	4.6
Time / min	19	15	17	25
Volume / cm ³	67	66	55	68

*Denys et al. [17]

1.3.4 Kühlung der Elektrode

Die Kühlung der Elektrodenspitze bzw. die Temperatur der Kühlflüssigkeit ist von wesentlichem Einfluss auf die erreichbare Größe der Koagulationen. Die Kühlung im Bereich der aktiven Elektrode verhindert deren Überhitzung und damit eine frühzeitige Karbonisierung des behandelten Gewebes. Eine angemessene Temperatur der Elektrodenspitze ermöglicht folglich die Applikation höherer Energiemengen im Vergleich zu nicht perfundierten Elektroden [78]. De Baere und Mitarbeiter [16] untersuchten die zu erreichende Größe der Koagulationen in Abhängigkeit von der Kühltemperatur der Elektrode: Eine intern gekühlte Dreifach-Elektrode wurde mit einer nicht gekühlten expandierbaren Elektrode verglichen. Mit der gekühlten Elektrode wurden signifikant größere Koagulationen ($5.3 \pm 0.7\text{cm}$) gegenüber solchen mit expandierbaren Elektroden ($3.7 \pm 0.4\text{cm}$) erzielt, wobei die Koagulationen expandierbarer Applikationsnadeln reproduzierbarer und uniformer waren.

1.3.5 Entwicklung und Testung eines bipolaren/multipolaren Leistungssteuerungsgerätes

Da mit den herkömmlichen Konzepten Koagulationsdurchmesser ab etwa fünf Zentimetern als unmöglich erscheinen, muss – so der Ansatz der vorgelegten Studie - bei größeren Tumoren die Koagulationszone durch überlappende Applikationen erweitert werden. Dies erweist sich als technisch anspruchsvoll und zeitaufwendig.

Das multipolare Applikationskonzept bediente sich gleichzeitig mehrfach bipolarer Applikationselektroden (intern gekühlte starre Hochfrequenzstrom-Applikationselektroden), um mit deren Wirkung zusammenfließende Koagulationszonen zu erzeugen.

Um klinisch relevante Koagulationsvolumina mit einem Durchmesser größer als fünf Zentimeter durch multipolare Hochfrequenzstrom-Applikation erzeugen zu können, war die Entwicklung eines geeigneten Hochfrequenzstrom(HFS)-Generators erforderlich. Solch ein Generator ist in einer Arbeitsgruppe, bestehend aus Wissenschaftlern und Mitarbeitern des Instituts für Medizinische/Technische Physik und Lasermedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin sowie der (in der Folge

gegründeten) Firma Celon AG medical instruments (Teltow) entwickelt, gebaut und auf seine Eignung für die vorgelegte Arbeit getestet worden.

Der HF-Strom-Generator ist ein Leistungssteuerungsgerät, das ein bis drei bipolare Applikatoren separat oder gleichzeitig mit Hochfrequenz-Strom unterschiedlicher Applikationsleistung und -zeit versorgen kann. Durch die geregelte Aktivierung bzw. Überlappung mehrerer aktiver bipolarer Hochfrequenzstrom-Applikatoren – das so genannte „multipolare“ Applikationskonzept – können konfluierende Koagulationszonen und dadurch größere Koagulationen erzeugt werden.

1.4 Fragestellung

Das Hauptziel der vorgelegten ex vivo-Studie war es, die Möglichkeit der Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit einem Durchmesser von mehr als fünf Zentimetern unter Verwendung eines bipolaren/multipolaren Radiofrequenz-Leistungssteuerungsgerätes in Verbindung mit einer bipolaren intern gekühlten starren Hochfrequenzstromelektrode durch Untersuchungen an Lebergewebsproben von Rindern und Kälbern experimentell zu prüfen und zu evaluieren.

Folgende Fragestellungen der ex vivo-Studie sollten dabei geklärt werden:

- 1) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen eines bipolaren Applikators
- 2) Vergleich der widerstandsabhängigen Steuerungsalgorithmen bei der bipolaren Applikation des Hochfrequenzstromes im Modus 1 (ungeregelter Stromfluss) und Modus 2 (impedanzabhängig geregelter Stromfluss)
- 3) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei multipolarer Applikation des Hochfrequenzstromes, speziell der optimalen geometrischen Applikatorabstände in Abhängigkeit von der Leistungsstufe
- 4) Vergleich des Koagulationsvermögens des monopolaren Applikationssystems Radionics Cooltip[®] mit der bipolaren/multipolaren Konfiguration.

2 Material und Methoden

2.1 Arbeitsplatz

Für die vorliegende Studie wurde der nachfolgend abgebildete Arbeitsplatz eingerichtet (siehe Abbildung 4). Die Details des Arbeitsplatzes werden nachfolgend beschrieben.



Abbildung 4

Arbeitsplatz mit Laptop, Leistungssteuerungsgerät (CelonLabPower), Peristaltikpumpe (CelonAquaflow) sowie drei im Leber-Gewebe positionierten bipolaren Applikatoren (CelonProSurge)

2.1.1 Leistungssteuerungsgerät

Der für die Applikationsstudie entwickelte und erprobte Generator (CelonLabPower) ist ein Leistungssteuerungsgerät. Es lieferte einen Hochfrequenzstrom mit einer maxima-

len Ausgangsleistung bis zu 250 Watt (W), die sinusförmige Frequenz des Hochfrequenzstromes liegt bei 470 Kilohertz (kHz). An das Gerät konnten ein, zwei oder drei bipolare Applikatoren (Applikatorenbeschreibung siehe 2.1.2) gleichzeitig angeschlossen werden. Wenn *ein* bipolarer Applikator angeschlossen war, befand sich das Gerät im *bipolaren* Betriebszustand, der Hochfrequenzstrom floss ausschließlich zwischen den beiden Elektroden des bipolaren Applikators durch das zu behandelnde Gewebe. Stieg der Widerstand des behandelten Gewebes gegen den HF-Strom über einen spezifisch vorgegebenen Grenzwert (siehe Angaben in Tabelle 3), dann beendete das Gerät die Leistungsabgabe und damit den Koagulationsprozess im behandelten Gewebe. Dieser Zeitpunkt wurde durch ein akustisches Signal vom Generator angezeigt.

2.1.1.1 Bipolare Applikation

Prinzipiell bestanden zwei Modi, um den Hochfrequenz-Strom im bipolaren Betrieb in das zu behandelnde Gewebe zu applizieren bzw. die Leistungsabgabe und damit den Koagulationsprozess in dem behandelten Gewebe zu beenden.

Modus 1

Im Modus 1 der bipolaren Applikation erzeugte das Leistungssteuerungsgerät einen *ungetakteten dauerhaften* Hochfrequenz-Strom und applizierte diesen über die beiden Applikationselektroden in das zu behandelnde Gewebe bis zu einer Impedanz von 500 Ohm (Ω). Stieg die Impedanz über diesen Grenzwert hinaus an, so beendete der Generator die Leistungsabgabe in das behandelte Gewebe und zeigte diesen Zustand durch einen getakteten Ton an.

Modus 2

Bei Leistungseinstellungen von mehr als 25 Watt aktivierte das Leistungssteuerungsgerät im bipolaren Modus 2 einen *Regelalgorithmus*, der bei einsetzender Gewebe-Dehydrierung die Leistungsabgabe gemäß den Angaben in Tabelle 3 aussetzte und, nachdem sich in diesem Gewebe wieder genügend Flüssigkeit angesammelt hatte, die Leistungsabgabe fortsetzte. Die Endabschaltung der Leistungsabgabe erfolgte beim Überschreiten eines Widerstandsgrenzwertes (500 Ω).

2.1.1.2 Multipolare Applikation

An das Leistungssteuerungsgerät konnten bis zu drei bipolare Applikatoren angeschlossen werden. Wenn zwei oder drei bipolare Applikatoren angeschlossen waren, befand sich das Gerät im *multipolaren* Betriebszustand: Alle möglichen Applikatorpaarungen wurden nacheinander für ein Zeitintervall von jeweils 2 sec. aktiviert. Die Anzahl der angeschlossenen Applikatoren wurde vom Gerät erkannt und die entsprechende Sequenz automatisch eingestellt. Ein Mikroprozessor steuerte die Stromleistung der einzelnen Applikatoren in Abhängigkeit von der momentanen Gewebe-Impedanz, gemessen als Wirkwiderstand. Überstieg der Widerstand einer Elektrodenpaarung den Grenzwert von 500 Ω oder war ein festgelegtes Zeitintervall für die aktive Paarung abgelaufen, schaltete der Prozessor auf das nächste Elektrodenpaar weiter. Siehe dazu Tabelle 3.

Das Leistungssteuergerät beendete automatisch die Applikation und zeigte dies durch einen getakteten Signalton an, wenn der Widerstand aller möglichen Elektrodenpaarungen mindestens dreimal über dem genannten Grenzwert von 500 Ω lag. Im multipolaren Modus war der Signal-Ton widerstandsunabhängig.

Tabelle 3

Applikationsmodi, Elektrodenzahl, Leistungsregelung und Leistungsparameter

<u>Modus</u>	Elektrodenzahl	<u>Leistungsregelung</u>	Parameter
Bipolar 1	2	Beenden der Energieabgabe bei Überschreiten des maximalen Widerstandes	500 Ω
Bipolar 2	2	Vorübergehendes Beenden der Energieabgabe bei Überschreiten einer Widerstandsdifferenz	+50 Ω
		Energieabgabe nach Wartezeit	2,5 s
		Beenden der Energieabgabe bei Überschreiten des max. Widerstandes	500 Ω
Multipolar	3 bis 6	Aktivierung aller möglichen Elektrodenpaarungen für ein Zeitintervall	2 s
		Abbrechen/Auslassen von Elektrodenpaaren bei Überschreiten des maximalen Widerstandes	500 Ω
		Beenden der Applikation falls alle möglichen Elektrodenpaare den maximalen Widerstand 3x überschreiten	500 Ω

2.1.1.3 Steuerung der Leistungsabgabe/Applikationsdauer

Der Hochfrequenz-Strom floss sowohl im *bipolaren* als auch im *multipolaren* Modus ausschließlich zwischen den im zu behandelnden Gewebe platzierten Applikatoren. Eine Neutralelektrode war nicht erforderlich. Im multipolaren Modus wurde der Stromfluss

durch das Leistungssteuerungsgerät so gesteuert, dass der Strom abwechselnd zwischen allen möglichen Elektrodenkombinationen floss. Siehe Abbildung 5.

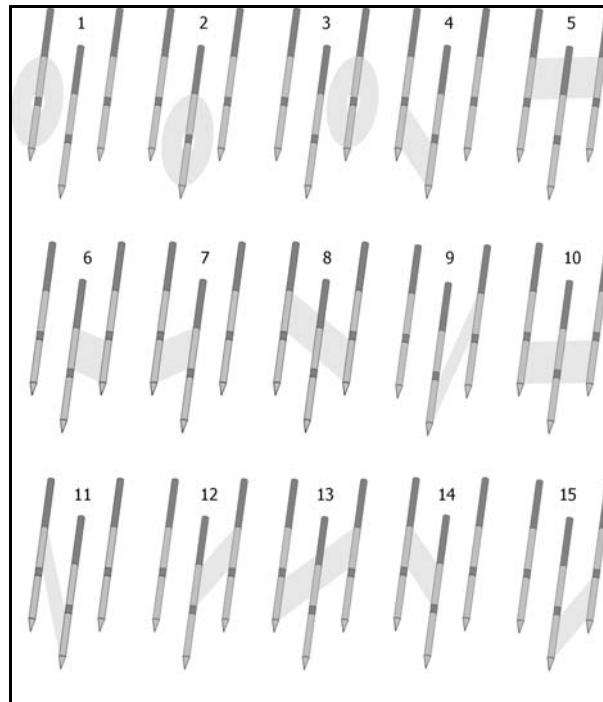


Abbildung 5

Stromfluss bei der multipolaren RFITT: Der Stromfluss wurde durch das Leistungssteuerungsgerät geregelt; der Strom floss abwechselnd zwischen allen möglichen Elektrodenkombinationen.

Zur Steuerung der Leistungsabgabe wertete das Leistungssteuerungsgerät die Erhöhung des Gewebe-Wirkwiderstandes aus und nicht die Gewebeimpedanz (die Impedanz ist das Maß für die absinkende Stromleitfähigkeit des Gewebes, gemessen in Ohm). Das heißt, die widerstandsabhängig gesteuerte Leistungsabgabe basierte auf der tatsächlich in das Gewebe eingebrachten Wirkleistung, die die Nekrotisierung bewirkte; Blindleistungsanteile wurden kompensiert. Die Leistungssteuerung war somit unabhängig von den verwendeten Kabeln und Applikatoren und erfolgte immer reproduzierbar. Am Gerät selbst konnte die Leistungsstufe gewählt und die Leistungsabgabe mit einem Fußschalter aktiviert werden. Die abgegebene Energiemenge sowie die Applikationsdauer wurden bei Aktivierung des Generators automatisch gemessen und am Gerät angezeigt.

2.1.2 Bipolare intern gekühlte starre Applikationselektrode

Sowohl in den bipolaren als auch in den multipolaren Versuchsaufbauten wurden bipolare intern gekühlte starre Applikationselektroden (CelonProSurge) verwendet. Den prinzipiellen Aufbau einer bipolaren gekühlten starren Applikationselektrode sowie eine dementsprechende Originalabbildung zeigen die Abbildungen 6 und 7.

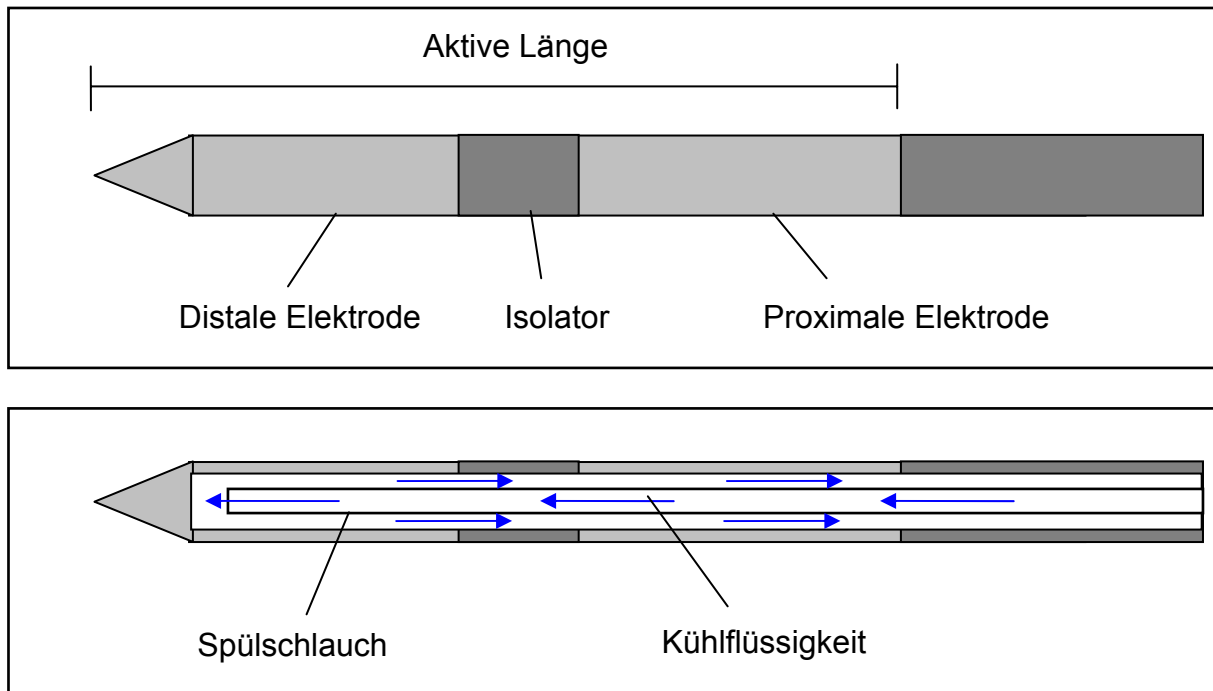


Abbildung 6

Schematische Darstellung einer bipolaren gekühlten starren Applikationselektrode (oben: Außenansicht, unten: Längsschnitt)

Die Durchmesser aller verwendeten Applikatoren betragen 1,8 Millimeter und die Schaftlängen 150 Millimeter. Dagegen variierten die aktiven Längen der Applikatoren: Es kamen aktive Längen von 20, 30 oder 40 Millimetern zum Einsatz. Die aktive Länge eines Applikators bemaß sich von der Spitze des Applikators bis zum Anfang der proximalen Elektrode bzw. dem Beginn des isolierten Schaftes. Die bipolare Konfiguration bestand aus zwei Edelstahlelektroden, die koaxial hintereinander angeordnet waren. Dazwischen befand sich ein Kunststoffisolator. Die Länge des Isolators betrug zehn Prozent der aktiven Länge. Zur internen Kühlung des Applikators wurde eine Kühlflüssigkeit durch ein zentrales Rohr bis an die Spitze des Applikators gepumpt, die von dort

an den Elektroden entlang wieder zurück zum proximalen Ende des Applikators strömte.



Abbildung 7

Bipolarer intern gekühlter starrer Applikator,
aktive Länge 40 Millimeter

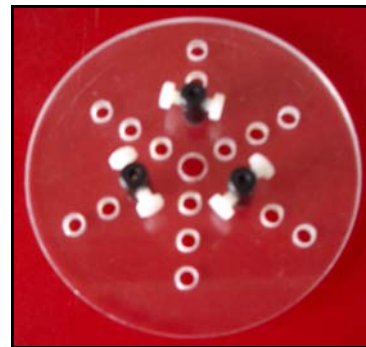


Abbildung 9

Punktionspositionierungsschablone

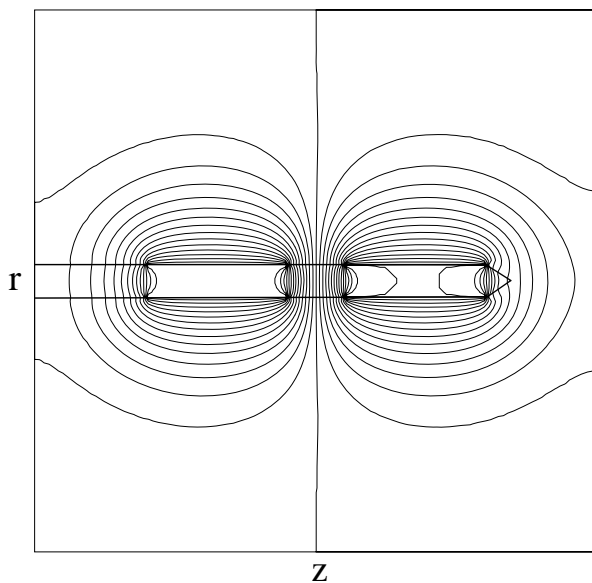


Abbildung 8

Schematische Darstellung elektrischer Äquipotenziallinien bei einem bipolaren HFITT-Applikator nach Stein et al. [74].

Die koaxiale Anordnung der Elektroden ermöglichte einen Hochfrequenzstromfluss, der zwischen den beiden isolatornahen Elektroden-Enden begann und sich dann symmetrisch um die Elektroden herum ausbreitete. Das die Elektroden umgebende Gewebe wurde dadurch erwärmt (siehe Schema in Abbildung 8).

2.1.3 Punktionspositionierungsschablone

Als Hilfsmittel zur genauen Positionierung der drei Applikatoren im multipolaren Modus wurde eine Punktionspositionierungsschablone angefertigt, die über jeweils drei Punktionskanäle in Abständen von zwei, drei, vier und fünf Zentimetern verfügte (siehe Abbildung 9). Die Punktionshilfe ermöglichte eine exakte Punktion und die genaue Einhaltung des Abstandes sowie eine Fixierung der Applikatoren.

2.1.4 Peristaltikpumpe zur Dosierung und zum Transport der Kühlflüssigkeit

Die in allen Versuchen zum Transport der Kühlflüssigkeit verwendete Peristaltikpumpe (CelonAquaflow) war eine Rollenpumpe mit drei Pumpenrotoren. Die Rollen der Pumpenrotoren okkludierten die eingelegten Schläuche, so dass sie die in den Schläuchen befindliche Flüssigkeit transportierten. Diese spezielle Schlauchpumpe ermöglichte den Transport flüssiger Medien, ohne dass diese in Kontakt mit der Pumpe kamen. Die Fördermenge der Kühlflüssigkeit pro Minute (Spülrate) war voreingestellt und betrug während der Hauptversuche 30 Milliliter je Minute pro Rotor, nach dem dieses Optimum in einem Vorversuch (siehe Kapitel 3.1) im Bereich von 15 bis 45 Millilitern je Minute und Rotor ermittelt worden war.

2.1.5 Software

Die für die Versuchsreihen verwendete Dokumentationssoftware wurde auf einem Laptop, der mittels einer seriellen Schnittstelle mit dem Hochfrequenzgenerator verbunden war, installiert, so dass alle für die Applikation des Hochfrequenzstromes relevanten Parameter mit dem Laptop aufgezeichnet und dargestellt werden konnten. Gemessen und gespeichert wurden Stromstärke, Spannung, Widerstand, Impedanz, Leistung, Gesamtenergie sowie die Energie pro Paarung.

2.2 Rinder- und Kalbslebergewebeproben; Vorbereitung und Präparation

2.2.1 Gewebeproben von Rinder- und Kalbslebern

Der histomorphologische Aufbau der Schweineleber ist dem der menschlichen sehr ähnlich. Da aber Schweinelebern nur in einer Größe von maximal 1,5 kg erhältlich waren, kamen sie aufgrund des mangelnden Volumens für unsere ex vivo-Versuche mit dem Ziel möglichst großer Ablationsvolumina nicht in Betracht. Die anstelle dessen für die Vorversuche und für die bipolaren Hauptversuche verwendeten Rinderlebern führten infolge starker Vaskularisierung besonders bei den multipolaren Applikationsversuchen mit den sehr großen Koagulationen zur Verfälschung der Messergebnisse. Deshalb wurden für die multipolaren Applikationsmessungen Gewebeproben von Kalbslebern verwendet. Die Kapseln der Organe wurden entfernt. Sie wurden vom Fleischgroßmarkt Berlin bezogen, waren postmortem ca. 28 Stunden alt und der Transport vom Großmarkt bis zum Laborarbeitsplatz erfolgte innerhalb von etwa 40 Minuten in Polyethylenbeuteln, die das Gewebe vor Austrocknung schützten.

2.2.2 Vorbereitung und Präparation

Im direkten Anschluss an den Transport wurden die Lebern in geschlossenen Polyethylenbeuteln auf ca. $20\pm 5^\circ\text{C}$ im Wasserbad temperiert. Nicht sofort verwendetes Material wurde in einem Kühlschrank für maximal 24 Stunden bei fünf bis acht Grad Celsius aufbewahrt und am nächsten Tag verbraucht. Unmittelbar vor jeder Messung wurden die Lebern dem Beutel entnommen und auf einem Kunststoffbrett gelagert. Äußerlich sichtbare Gefäße und Fettansammlungen am Hilus wurden vor Versuchsbeginn entfernt. Die Positionierung der Applikatoren wurde so ausgewählt, dass rings um die Elektroden stets ein gleichmäßig großer Vorrat an unkoagulierte Lebergewebe vorhanden war. Zusätzlich wurde darauf geachtet, möglichst wenige Gefäße im Koagulationsgebiet zu haben, um die Auswertbarkeit der Ergebnisse nicht zu erschweren.

2.3 Versuchsgruppe I: Bipolare Versuchsreihe

2.3.1 Bipolarer Versuchsaufbau

In der Abbildung 10 ist der bipolare Versuchsaufbau als Skizze dargestellt.

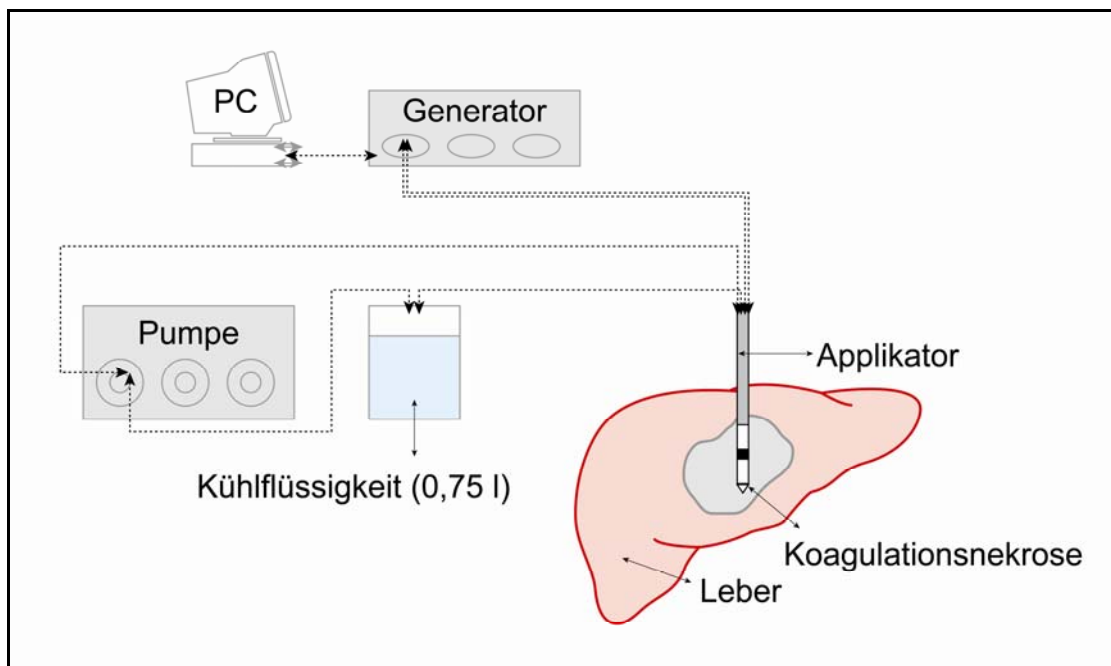


Abbildung 10

Skizze des bipolaren Versuchsaufbaus

Für alle bipolaren Versuche wurde der in Kapitel 2.1 beschriebene Arbeitsplatz verwendet, bestehend aus Laptop mit Dokumentationssoftware, Leistungssteuerungsgerät (Hochfrequenzstrom-Generator), bipolarem intern gekühltem starrem Applikator sowie der mit dem Schlauchsystem des Applikators verbundenen Peristaltikpumpe, die für die interne Kühlung des Applikators sorgte. Das Kühlwasser, demineralisiertes Wasser mit einer Temperatur von 20 Grad Celsius, durchlief einen entsprechenden Kreislauf mit Zwischenspeicher. Nach der Installation des Arbeitsplatzes wurden in jeweils getrennten Versuchsreihen die bipolaren Applikationselektroden mit einer aktiven Länge von 20, 30 oder 40 Millimetern in dem temperierten Lebergewebe positioniert. Die Lebern wurden so punktiert, dass eine zentrale intrahepatische Lage des Applikators mit mindestens zwei Zentimetern Eindringtiefe des Schaftes gewährleistet war. Vor der sich

anschließenden Applikation des Hochfrequenzstromes wurde die Ausgangstemperatur des Gewebes in der Nähe des Applikators nochmals überprüft. Die sich anschließende Applikation des Hochfrequenzstromes bei unterschiedlichen Leistungsstufen und Applikationsmodi erfolgte durch Auslösen eines Fußschalters am Leistungssteuerungsgerät. Beim Anstieg des Widerstandes oberhalb des vorgegebenen Grenzwertes beendete das Gerät die Applikation automatisch und zeigte das Ende der Applikation durch einen Signalton an. Bei Erreichen einer Applikationsdauer von maximal 20 Minuten wurde der Versuch manuell beendet. Nach dem Abschalten des Leistungssteuerungsgerätes und nach dem manuellen Abschalten der Kühlmittelpumpe wurde die Applikationselektrode zur Abkühlung 45 Sekunden in dem Gewebe belassen. Die Messungen für jede voreingestellte Leistungsstufe wurden im Applikationsmodus 1 – unter ungetaktetem dauerhaftem HF-Strom – und im Modus 2 – unter impedanzabhängiger Dosierung per computergesteuertem Regel-Algorithmus - jeweils fünfmal im Rotationsverfahren wiederholt, das heißt fünffache Serien-Messung (I bis V), beginnend mit der kleinsten geplanten Leistung (10 Watt) über alle Leistungsstufen hinweg bis zur höchsten Leistungsstufe (50 Watt). Die Messung der vom Generator abgegebenen Leistung erfolgte kontinuierlich für die gesamte Dauer der Applikation. Alle Ergebnisse über die zugeführten Energiemengen und den Gewebewiderstand wurden während der gesamten Versuchsdurchführung fortlaufend registriert. Die entstandene Koagulation wurde wie weiter unten im Punkt 2.3.2 beschrieben präpariert, gemessen und das angrenzende Lebergewebe eingehend untersucht. Die Einzelergebnisse jeder Messung wurden notiert und für die statistische Berechnung verwendet.

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über den Umfang und die Parameter der Versuchsgruppe I (Bipolare Versuchsreihe).

Tabelle 4

Umfang und Parameter der Versuchsgruppe I (Bipolare Versuchsreihe)

Modus	Aktive Applikatorlänge mm	Leistungsstufe Watt	Messungen (fünf je Leistungsstufe n
1	20	10/15/20/25/30/35/40/45/50	45
1	30	15/20/25/30/35/40/45	35
1	40	15/20/25/30/35/40/45/50	40
2	20	10/15/20/25/30/35/40/45/50	45
2	30	15/20/25/30/35/40/45/50	40
2	40	15/20/25/30/35/40/45/50	40

Der Versuchsplan der Versuchsgruppe I (bipolare Versuchsreihe) wurde mittels der Gerätekonstellationen „ein Generator/ein Applikator“ umgesetzt. Zusätzlich wurden die Konstellationen „ein Generator/ein Applikator dreimal nacheinander punktiert“ und „drei separate Generatoren/dreimal ein Applikator“ vergleichsweise getestet, allerdings in Abhängigkeit von den wenig erfolgreichen Koagulationseffekten nur im Umfang von $n=3$, (siehe Abschnitt 3.4).

2.3.2 Volumenbestimmung und Dokumentation der bipolar erzeugten Koagulationen

Nach Abschluss der bipolaren Hochfrequenzstrom-Applikation erfolgte eine makroskopische Beurteilung der Koagulation durch Sichtkontrolle. Die Grenze zum Ausmessen der Koagulation stellte der Farbumschlag am Rande der Koagulation von der Farbe eines gräulichen rosé zu dunkelrot dar. Das Lebergewebe wurde nun exakt durch den Einstichkanal aufgeschnitten. Die makroskopisch sichtbaren Durchmesser der Koagulationszone wurden mit einem Lineal in axialer Richtung (D_a = Länge) und radialer Richtung (D_r = Durchmesser; Diameter) zum Applikator ausgemessen (siehe [Abbildung 11](#)). Anschließend wurde eine Fotodokumentation erstellt. Aus den gewonnenen Daten für die Längen (D_a) und Durchmesser (D_r) wurden die Volumina der thermisch erzeugten Koagulationen mit Hilfe der Formel zur Bestimmung des Volumens (V) für Rotationsellipsoide ($V = 1/6 \pi D_a D_r^2$) berechnet.

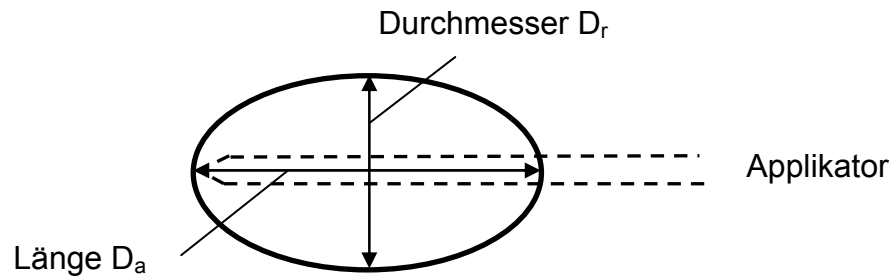


Abbildung 11

Graphische Darstellung der Maße für die Längen (D_a) und Durchmesser (D_r) als Eingangsdaten für die Formel $V = 1/6 \pi D_a D_r^2$ zur Berechnung der Volumina thermisch erzeugter Koagulate nach bipolarer Hochfrequenzstromapplikation

2.4 Versuchsgruppe II: Multipolare Versuchsreihe

2.4.1 Multipolarer Versuchsaufbau

An das Leistungssteuerungsgerät mit Laptop und Dokumentationssoftware wurden für die multipolaren Applikationsversuche drei bipolare Applikatoren mit einer aktiven Länge von 40 Millimetern angeschlossen. Die Kühlung der drei Applikationselektroden erfolgte über ein Schlauchsystem, das mit der Peristaltikpumpe verbunden und mit demineralisiertem Wasser mit einer Temperatur von 20 ± 5 Grad Celsius gefüllt war. Nach der vollständigen Installation aller Geräte erfolgte die Positionierung der Applikatoren im Lebergewebe mit Hilfe einer Punktionspositionierungsschablone in der Weise, dass die intrahepatische Lage aller drei Applikatoren in Abständen von zwei, drei, vier und fünf Zentimetern gesichert und eine Parenchym-Reserve von mindestens einer aktiven Länge der Applikatoren (40 Millimeter) plus 2,5 Zentimeter gewährleistet war. Die zentrale Lage der Applikatoren war notwendig, um „Randeffekte“ möglichst auszuschalten (eine kapselnahe Lage des Applikators kann einen Wärmestauereffekt und dieser wiederum eine Deformationen der Koagulation bzw. eine Änderung des Volumens bewirken). Nun wurde die Gewebeausgangstemperatur kontrolliert und Hochfrequenzstrom durch Betätigung eines Fußschalters am Leistungssteuerungsgerät appliziert. Über die gesamte Dauer der Versuchsdurchführung wurde für jede einzelne Applikation die vom Generator abgegebene Leistung kontinuierlich gemessen und registriert, desgleichen die zugeführte Energiemenge und der Gewebewiderstand. Die relative Austrocknung des Ge-

webes wurde kontrolliert. Jede Applikation wurde entweder durch automatisches Abschalten des Generators oder manuell nach einer in Vorversuchen ermittelten Zeit oder nach maximal 60 Minuten beendet. Zwecks Abkühlung wurden die Applikatoren nach Beendigung der Applikation 45 Sekunden im Gewebe belassen. Dann wurden sie entfernt, das angrenzende Lebergewebe wurde eingehend untersucht und die Größe der Koagulation ausgemessen. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über den Umfang und die Parameter der Versuchsgruppe II (Multipolare Versuchsreihe).

Tabelle 5

Umfang und Parameter der Versuchsgruppe II (multipolare Versuchsreihe)

Messreihe	Länge der aktiven Elektroden mm	Elektrodenabstände cm	Leistungsstufe Watt	Messungen (fünf je Leistungsstufe) n
I	3 x 40	2	75/100/125/150	20
II	3 x 40	3	75/100/125/150	20
III	3 x 40	4	75/100/125/150	20
IV	3 x 40	5	75/100/125/150	20

Alle Messungen der multipolaren Versuchsreihe wurden ausschließlich in der Gerätekonstellation „ein Generator/drei Applikatoren, 40 Millimeter Länge“ ausgeführt.

2.4.2 Volumenbestimmung und Dokumentation der multipolar erzeugten Koagulation

Nach Abschluss der Hochfrequenzstrom-Applikation sowie Entfernen der Applikatoren erfolgte eine makroskopische Beurteilung der Koagulationen durch Sichtkontrolle. Das Lebergewebe wurde waagrecht zu den bipolaren Applikatoren auf der (virtuellen) Höhe der Isolatoren aufgeschnitten, um die Durchmesser der Nekrosen (Diameter D_1 und D_2) auszumessen. Der Farbumschlag am Rande der Koagulation von gräulichem rosé zu dunkelrot stellte die Grenze zum Ausmessen der Koagulation dar. Diameter 1 verlief auf einer Geraden über zwei der von den drei Applikatoren hinterlassenen Einstiche und Diameter 2 senkrecht dazu durch den vom dritten Applikator hinterlassenen Ein-

stich (siehe Abbildung 12). Die durch den Schnitt freigelegte Koagulationszone wurde photodokumentiert. Um anschließend die Längsachse (L) der Koagulation messen zu können, wurden die vorher getrennten Gewebehälften wieder übereinander gelegt und es erfolgte nun ein senkrechter Schnitt entlang der Linie zwischen einer Einstichöffnung und dem Zentrum der Koagulation. Die Längsachsenmessung erfolgte durch das Zentrum der Koagulation parallel zum sichtbaren Abdruck des Applikatorschaftes (siehe dazu die Schnittebene 2 in der Abbildung 13). Nach der Längsachsenmessung erfolgte auch hier die Fotodokumentation.

Aus den gewonnenen Messwerten für die drei Parameter D_1 , D_2 und L wurden die Volumina V der Koagulationen mit Hilfe der Formel für Ellipsoide ($V = 1/6 \pi D_1 D_2 L$) berechnet.

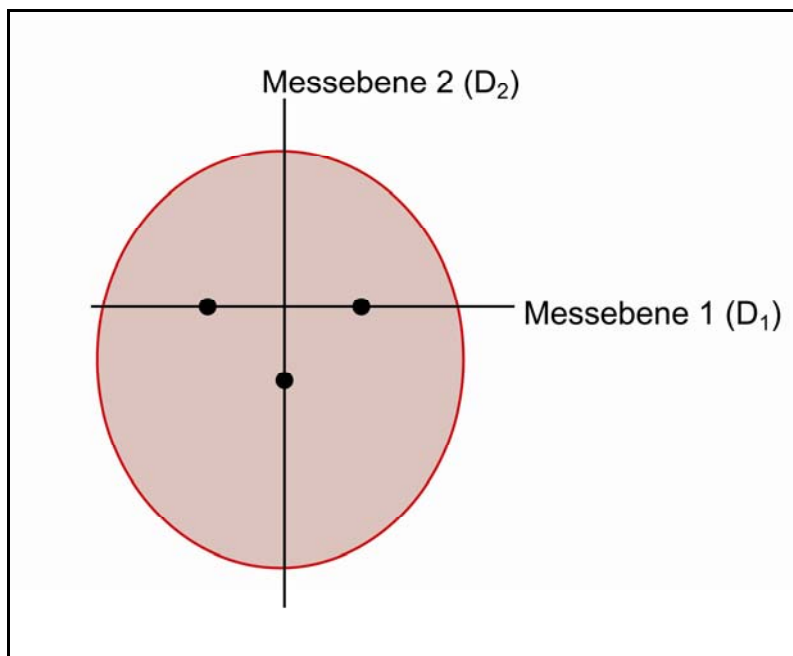


Abbildung 12 Draufsicht auf die
Schnittebene 1

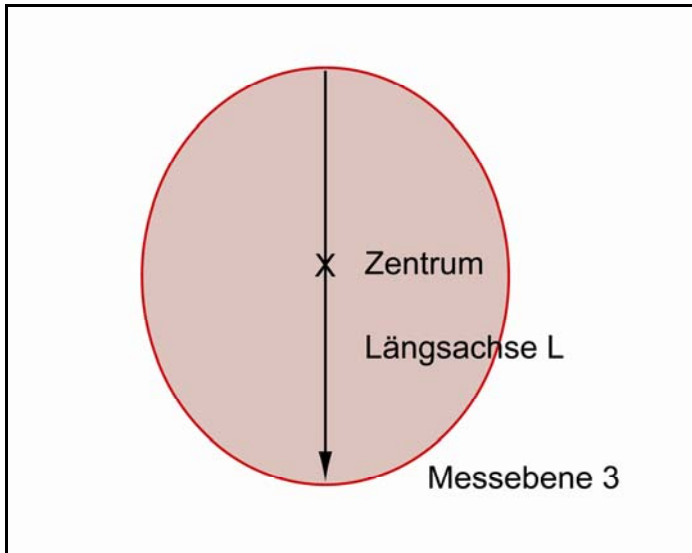
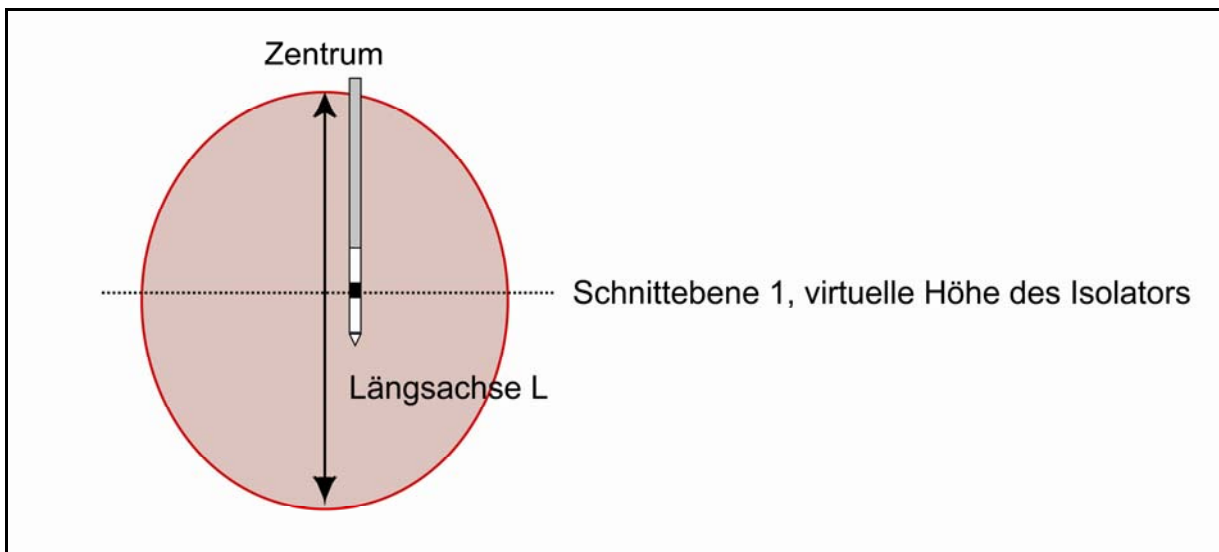


Abbildung 13 Darstellung der Schnittebene 2
(Messebene 3)



2.5 Ausschlusskriterien

Folgende fünf Gründe führen zum Ausschluss von Messergebnissen aus der Versuchsauswertung:

1. Unregelmäßigkeiten während der Applikation, zum Beispiel vorzeitiger Abbruch der Applikation
2. Nichteinhaltung der standardisierten Versuchsbedingungen, zum Beispiel bezüglich Temperatur des Gewebes oder der Kühlung sowie Einschaltung der Kühlung
3. Große Gefäße in der Mitte oder am Rand der Koagulation
4. Koagulation wird durch die Leberkapsel bzw. den Geweberand begrenzt
5. Nicht konfluierende Koagulationszonen.

2.6 Histologie

2.6.1 Präparation der Gewebeblöcke

Zur histologischen Beurteilung des Randbereiches wurden ein Kubikzentimeter große Gewebeblöcke aus dem Grenzbereich zwischen nativem Lebergewebe und der Koagulation entnommen. Die Schnittführung erfolgte orientierend am Einstichkanal der Applikatoren in radialer Achse für die Proben des Randbereiches. Die Probenentnahme für den zentralen Bereich erfolgte in axialer Richtung orientierend zum Einstichkanal.

2.6.2 Herstellung der Gefrierschnitte

Von den Gewebeproben wurden Gefrierschnitte hergestellt. Zur Anfertigung der Gefrierschnitte wurden die gewonnenen Gewebeproben in kleinen runden Plastikgefäßen in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Es wurde darauf geachtet, dass die makroskopischen Grenzen zwischen hyperthermischer Koagulation und intaktem Gewebe im Zentrum der Proben erfasst wurden. Die tiefgefrorenen Gewebeblöcke wurden auf einen Objektisch von 30 Millimetern Durchmesser übertragen, auf den zur Fixierung des Gewebes ein Gel (Tissue Tec der Firma Sakura, Zoeterwoude) aufgetragen war. In einem Mikrotom-Kryostat Modell HM 500 OM (Microm Laborgeräte GmbH, Walldorf) wurden bei minus 20 Grad Celsius Schnitte von fünf Mikrometer (μm) Dicke hergestellt. Jeder

Schnitt wurde durch Andrücken eines zimmerwarmen Objektträgers vom Mikrotom-Messer gelöst.

2.6.3 Hämatoxylin–Eosin-Färbung der Gefrierschnitte

Die Schnitte wurden zur Beurteilung mit der HE-Färbemethode behandelt. Durch die Anfärbung des Präparates erfolgt die Differenzierung verschiedener Gewebestrukturen. Dieses Farbstoffgemisch bringt acidophile und basophile Strukturen in biologischen Geweben zur Darstellung und es ist möglich, Kationen (zum Beispiel Proteine) und Anionen (zum Beispiel Nucleinsäuren) kenntlich zu machen.

2.6.4 Beurteilung und Dokumentation

Die mit Hämatoxylin-Eosin angefärbten Schnittpräparate wurden unter einem Lichtmikroskop betrachtet.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 für Windows 2000 am Institut für medizinische Statistik, Epidemiologie und Informatik und wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Martus nach Beratung durch die Herrn Dipl.-Soz. H. Orawa und N. Wolff erstellt. Die für die Auswertung verwendeten Einzeldaten mit den induzierten Volumina der Koagulationen aus den monopolaren, bipolaren und multipolaren ex vivo-Versuchsreihen sind tabellarisch für jeden einzelnen Versuch dokumentiert. Für die grafischen Darstellungen wurden die Gruppenmittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte berechnet. Die statistische Analyse der Messergebnisse der erzeugten Koagulationsvolumina in Abhängigkeit von den eingebrachten Energiemengen erfolgte mit Hilfe nichtparametrischer Tests und Regressionsanalysen. Für den statistischen Vergleich der bipolaren Daten der Koagulationsvolumina in Abhängigkeit von den eingebrachten Energiemengen und den verschiedenen Applikatorlängen 20, 30 und 40 Millimeter in den Modi 1 und 2 wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Für die Einzelauswertung der in den verschiedenen Versuchsreihen erzeugten Volumina in Abhängigkeit von den eingebrachten Energiemengen und den unter-

schiedlichen Elektrodenlängen in den Modi 1 und 2 wurden Regressionsanalysen durchgeführt, desgleichen für die Vergleiche der Ergebnisse der gemessenen Koagulationsvolumina bei verschiedenen Punktionsabständen der Applikatoren in den multipolaren Versuchsreihen in Abhängigkeit von den eingebrachten Energiemengen. Für den Vergleich der vier verschiedenen Punktionsabstände bei einer bestimmten Energiemenge in Bezug auf das entstandene Volumen wurde der Kruskal–Wallis–Test angewendet. Als signifikant wurde bei allen Ergebnissen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angesehen.

3 Vorversuche

Das allgemeine Ziel der Vorversuche war die sichere methodische Einarbeitung und Beherrschung der monopolen sowie bipolaren/multipolaren Applikationstechnik. Die speziellen Vorversuche zur Bestimmung der erforderlichen Spülraten sowie zur Abschätzung von Abschaltzeiten bei multipolarer Applikation dienten der Standardisierung der Hauptversuche. Die Vergleichstests der Applikationssysteme dienten zunächst der Bestätigung des bekannten Sachstandes über das monopolare Applikationssystem Radionics Cooltip® und danach der Gewinnung von Erkenntnissen über die Größenordnungen der Applikationsleistung der angewendeten Systeme unter gleichen personellen und labortechnischen Messbedingungen.

3.1 Bestimmung der erforderlichen Spülraten

3.1.1 Messungen

Zur Bestimmung der erforderlichen Spülraten (Kühlflüssigkeitsmenge in Millilitern je Minute) für die Applikatoren wurden Spülraten von 15, 30 und 45 Millilitern je Minute je Rotor im Modus 1 (ungetaktete Hochfrequenzstrom-Applikation) untersucht. Begonnen wurde mit fünfmaligen Messungen der Spülrate 45 Milliliter/Minute/Rotor mit einem bipolaren Applikator, aktive Länge 40 Millimeter sowie einer Applikationsleistung von 25 Watt. Die Abschaltung der Hochfrequenzstrom-Applikation erfolgte selbsttätig durch das Leistungssteuerungsgerät in Abhängigkeit von der Gewebeimpedanz. Unter denselben Messbedingungen schlossen sich je fünf Messungen mit Spülraten von 30 bzw. 15 Millilitern je Minute je Rotor an. Nach Abschluss der Hochfrequenzstrom-Applikation wurden die Koagulationszonen entlang dem Einstichkanal aufgeschnitten und axial und radial vermessen. Messgrößen waren die Abschaltzeiten und die Koagulationsgrößen; die eingebrachte HF-Energiemenge wurde ebenfalls in das Versuchsprotokoll eingetragen.

3.1.2 Ergebnisse

Die Messergebnisse des Vorversuches sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Messergebnisse eines Vorversuches zur Bestimmung der erforderlichen Spülrate für die Applikatoren. Vergleich der Ergebnisse mit Spülraten von 15, 30 und 45 ml/min

Spülrate ml/min	Applikations- zeit Minuten	Eingebrachte Energienmenge kJ	Nekrosen- Länge mm	Nekrosen- Durchmesser mm	Nekrose- Volumen ⁺ cm ³
1	2	3	4	5	6
15	15 ± 1	24 ± 2	45 ± 3	26 ± 4	16
30	20 ± 4	30 ± 7	48 ± 2	32 ± 3	25
45	23 ± 6	34 ± 9	49 ± 4	32 ± 5	27

⁺ für Vergleichszwecke aus den Mittelwerten in den Spalten 4 und 5 berechnet

Die Messungen mit einer Spülrate von 45 Millilitern je Minute ergaben eine mittlere Expositionszeit von 23 Minuten und eine mittlere eingebrachte Energiemenge von 34 Kilojoule sowie ein berechnetes mittleres Nekrosevolumen von 27 Kubikzentimetern; die gemessenen Mittelwerte betragen für die Länge 49 Millimeter und für den Durchmesser 32 Millimeter. Die Vergleichsmessung mit einer Spülrate von 30 Millilitern je Minute ergab eine mittlere Expositionszeit von 20 Minuten sowie eine mittlere eingebrachte Energiemenge von 30 Kilojoule. Gegenüber der Spülrate 45 Milliliter je Minute fanden wir ein annähernd gleich großes Nekrosevolumen von 25 Kubikzentimetern (Länge 48 mm; Durchmesser 32 mm). Eine Spülrate von 15 Millilitern je Minute führte zu einer deutlichen Verschlechterung aller Testergebnisse (Verkürzung der mittleren Applikationszeit auf 15 Minuten, der eingebrachten Energiemenge auf 24 Kilojoule sowie des mittleren Nekrosenvolumens auf 16 Kubikzentimeter [Länge 45 Millilitern, Durchmesser 26 Millilitern]), das heißt, bei einer Kühlflüssigkeitsmenge von 15 Millilitern pro Minute kam es zu einer schnelleren Austrocknung des behandelten Gewebes und infolge dessen zu einer geringeren Applikationszeit sowie Verminderung der eingebrachten Energiemenge und damit eines geringeren Nekrosevolumens. Dagegen unterschieden sich die Nekrosevolumina mit Spülraten von 45 und 30 Millilitern pro Minute nur unwesentlich, das heißt, oberhalb einer Spülrate von 30 Millilitern pro Minute haben die Differenzen der Kühlwassermengen offenbar keinen signifikanten Einfluss auf das Nekrosevolumen.

3.2 Abschätzung von Abschaltzeiten bei multipolarer Applikation

3.2.1 Messungen

Ziel dieses Vorversuches war es, innerhalb der Leistungsstufen 75/100/125/150 Watt die Zusammenhänge zwischen den Elektrodenabständen, Abschaltzeiten und Koagulationsvolumina für die Standardisierung der Hauptversuche zu gewinnen, um innerhalb der geplanten Messreihen möglichst einheitliche Energiemengen applizieren bzw. mittels der daraus gewonnenen Messwerte statistisch einwandfreie Mittelwerte berechnen zu können. Das Schema und die Parameter des Vorversuches sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Schema eines Vorversuches zur Ermittlung mittlerer Abschaltzeiten für die multipolare Applikation mit drei Elektroden von 40 Millimetern Länge und Elektrodenabständen von zwei bis fünf Zentimetern

Messreihe	Länge der aktiven Elektroden mm	Elektrodenabstand cm	Applizierte Leistung Watt	Messungen n
I	3 x 40	2	75/100/125/150	16
II	3 x 40	3	75/100/125/150	16
III	3 x 40	4	75/100/125/150	16
IV	3 x 40	5	75/100/125/150	16

Der Vorversuch wurde - wie die analog geplanten Hauptversuche - mit dem Leistungssteuerungsgerät und drei im Lebergewebe positionierten bipolaren Applikatoren (aktive Länge 40 Millimeter, Schaftlänge 150 Millimeter) in den Leistungsstufen 75, 100, 125 und 150 Watt sowie Sondenabständen von zwei, drei, vier und fünf Zentimetern durchgeführt. Die Positionierung der Applikatoren im Lebergewebe erfolgte mit Hilfe einer Punktionspositionierungsschablone. Die Spülrate betrug 30 Milliliter je Minute. Eine Messreihe bestand jeweils aus vier Messungen, insgesamt also 16 Messungen je Leis-

tungsstufe, durchgeführt für jeweils zwei, drei, vier und fünf Zentimeter Elektrodenabstand. Dabei applizierte der Generator so lange Hochfrequenzstrom, bis er aufgrund des Impedanzanstieges selbständig abschaltete, außer in der Leistungsstufe 75 Watt und bei zwei bzw. fünf Zentimeter Applikatorabständen, bei denen nach 60 Minuten manuell abgeschaltet wurde. Die Ergebnisse für die Applikationszeit und die eingebrachten Energiemengen wurden am Leistungssteuerungsgerät abgelesen und protokolliert.

3.2.2 Ergebnisse

Die Messergebnisse des multipolaren Vorversuches zur Ermittlung der mittleren Abschaltzeiten in Abhängigkeit von dem Abstand der Applikationselektroden und der Leistungsstufe sind in der Tabelle 8a und die Daten der damit korrespondierenden Koagulationsvolumina in der Tabelle 8b dargestellt.

Tabelle 8a

Multipolare Messergebnisse eines Vorversuches zur Ermittlung mittlerer Abschaltzeiten in Abhängigkeit von den Leistungsstufen und dem Abstand der Applikationselektroden

Leistungs- stufe Watt	<u>Abstand 2cm</u>	<u>Abstand 3cm</u>	<u>Abstand 4cm</u>	<u>Abstand 5cm</u>	<u>Mittel 2-5cm</u>
	Abschaltzeit Minuten	Abschaltzeit Minuten	Abschaltzeit Minuten	Abschaltzeit Minuten	Abschaltzeit ⁺ Minuten
1	2	3	4	5	6
75	60 ± 0	71 ± 27	68 ± 19	60 ± 0	65
100	41 ± 9	21 ± 2	27 ± 6	38 ± 11	32
125	16 ± 2	13 ± 2	13 ± 2	20 ± 4	16
150	8 ± 1	10 ± 0	8 ± 1	14 ± 1	10

⁺ für Vergleichszwecke aus den Mittelwerten in den Spalten 2 bis 5 berechnet

Tabelle 8b

Mittlere Koagulationsvolumina, korrespondierend mit den Messbedingungen und Ergebnissen der Tabelle 8a

Leistungs- stufe Watt	Abstand 2cm	Abstand 3cm	Abstand 4cm	Abstand 5cm	Mittel 2-5cm
	Volumen cm ³	Volumen cm ³	Volumen cm ³	Volumen cm ³	Volumen ⁺ cm ³
1	2	3	4	5	6
75	117 ± 4	120 ± 12	171 ± 20	242 ± 7	162
100	112 ± 21	90 ± 14	119 ± 17	227 ± 51	137
125	75 ± 10	88 ± 7	81 ± 16	161 ± 19	101
150	50 ± 7	74 ± 8	65 ± 3	127 ± 7	79

⁺ für Vergleichszwecke aus den Mittelwerten in den Spalten 2 bis 5 berechnet

Die maximalen Applikationszeiten sowie Nekrosenvolumina wurden in der Leistungsstufe 75 Watt sowie durchweg beim Abstand der Applikatoren von fünf Zentimetern erzielt. Für die Applikationsleistung von 75 Watt errechnet sich eine mittlere Abschaltzeit von 65 Minuten (Messbereich 60 bis 71 Minuten) und ein mittleres Nekrosenvolumen von 162 Kubikzentimetern (117-242 cm³). In der Leistungsstufe 100 Watt sanken die mittleren automatischen Abschaltzeiten auf 32 Minuten (21-42 min) und das mittlere Nekrosenvolumen auf 137 Kubikzentimeter (90 und 227 cm³) ab. Ansteigende Leistungsstufen führten zu einem Abfall der Applikationszeiten und der Nekrosenvolumina, zum Beispiel die Leistungsstufe 125 Watt zu Abschaltzeiten zwischen 13 und 20 Minuten sowie Nekrosenvolumina von 75 bis 161 Kubikzentimetern. Die höchste Leistungsstufe der Vorversuchsreihe (150 Watt) führte zu einem Rückgang der mittleren Abschaltzeit (10 Minuten) auf weniger als ein Sechstel sowie des Nekrosenvolumens (79 cm³) auf weniger als die Hälfte der mit 75 Watt erzielten Vergleichswerte.

3.3 Vergleichstest der Applikationssysteme

3.3.1 Monopolares Applikationssystem Radionics Cooltip®

Das monopolare Applikationssystem Radionics Cooltip® bestand aus dem Hochfrequenzstromgenerator (Radionics Cooltip® Generator), der Kühlflüssigkeitspumpe (Ra-

dionics Cooltip® RF System Pump) sowie monopolar perfundierten Elektroden (Radionics Cooltip® Single und Cluster) und Neutralelektroden. Der Generator hatte eine maximale Ausgangsleistung von 200 Watt. Er zeigte die Gewebe-Impedanz sowie die Temperatur am Ende der Elektrode an. Die Frequenz des Hochfrequenzstromes betrug 480 kHz (Herstellerangabe). Die Kühlflüssigkeitspumpe war eine Peristaltikpumpe, bestehend aus dem Pumpenkopf mit einer Sicherheitsabdeckung sowie rotierenden Pumpenrollen, die den Kühlmittelschlauch komprimierten und den Fluss des Kühlmediums mit einer voreingestellten Fördermenge von 80 bis 140 Millilitern je Minute in Gang hielten. Die Elektroden Radionics Cooltip® Single und Radionics Cooltip® Cluster verfügten über zwei innenliegende Lumina, die mit eisgekühltem Wasser über die oben genannte externe Pumpe perfundiert wurden; als Kühlmedium diente demineralisiertes eisgekühltes Wasser ($T = 0^{\circ}\text{C}$). Die Einzelelektrode Cooltip® Single hatte einen Durchmesser von 1,6 Millimetern und eine aktive Länge von 30 Millimeter. Die Cluster-Elektrode (1,6 Millimeter Durchmesser mit der aktiven Länge 25 Millimeter) bestand aus drei perfundierten Einzelelektroden, die in triangulärer Anordnung in einem Abstand von jeweils 5 Millimeter zueinander angeordnet waren. Die vom Hersteller empfohlene Ablationsdauer betrug zwölf Minuten.

3.3.1.1 Messungen

Getestet wurde sowohl die monopolar perfundierte Einzelelektrode „Single“, aktive Länge 30 Millimeter, als auch die Clusterelektrode (aktive Länge 25 Millimeter) mit jeweils zwei Neutralelektroden. Gemessen wurde über zwölf Minuten an einer in 0,9%iger Kochsalzlösung liegenden 20 Grad Celsius warmen Kalbsleber. Mit der Clusterelektrode erfolgten zusätzliche Messungen mit 15minütigen Applikationszeiten. Alle Messungen wurden je fünfmal durchgeführt.

Begonnen wurde mit der Einzelelektrode Radionics Cooltip® Single. Die Pumpenschläuche der Elektrode wurden in die Kühlflüssigkeitspumpe eingelegt. Die Neutralelektroden wurden an den rechten und linken Innenseiten eines 18x38x17 Zentimeter messenden Kunststoffbehälters, der mit 0,9%iger Kochsalzlösung gefüllt war, befestigt. Das Applikationsgerät wurde nach Herstellerangaben im Impedance Control Mode auf maximale Leistung eingestellt, so dass der Hochfrequenzstrom nicht dauerhaft, sondern Impedanz abhängig mit gesteuerten Pausen appliziert wurde. Dazu wurde die zu be-

handelnde Kalbsleber in der Mitte des Gefäßes positioniert ohne die Neutralelektroden zu berühren, die Elektrode intrahepatisch platziert und die Applikation des Hochfrequenzstromes gestartet. Für die interne Kühlung der Elektrode zirkulierte eisgekühltes Leitungswasser von Null Grad Celsius in einem Kreislauf mit Zwischenbehälter. Nach zwölf Minuten wurde die Applikation durch das Gerät beendet, ein Signal-Ton ertönte. Pumpe und Generator wurden ausgeschaltet. Das Lebergewebe mit punktierter Elektrode wurde aus der Kochsalzlösung herausgenommen und auf einem Kunststoffbrett abgelegt.

Der Test der monopolen Clusterelektrode unterschied sich von dem zuvor beschriebenen in der Verwendung der genannten monopolen intern gekühlten Dreifach-Elektrode Radionics Cooltip® Cluster. Zur Punktion wurde eine vom Hersteller empfohlene Punktionshilfe verwendet.

3.3.1.2 Ergebnisse

Mit der monopolen Einzelelektrode erzeugten wir Koagulationen mit mittleren Durchmessern von 29 Millimetern, mittleren Längen von 40 Millimetern sowie einem berechneten mittleren Volumen von 17 Kubikzentimetern.

Mit der monopolen Clusterelektrode, Applikationszeit zwölf Minuten, fanden wir mittlere Diameter von je 37 Millimetern, mittlere Längen von 44 Millimetern und mittlere Nekrosevolumina von 31 Kubikzentimetern. Da das monopole System die eingebrachte Energie nicht anzeigt, wurde der Wert von uns in einem dafür geführten Protokoll mit 78 Kilojoule berechnet. Die höheren Applikationszeiten von 15 Minuten führten auch zu deutlich größeren Nekrosen mit mittleren Diametern von 43 und 42 Millimetern, mittleren Längen von 47 Millimetern sowie berechneten mittleren Volumina von 44 Kubikzentimetern. Die hierfür ebenfalls protokollarisch berechnete eingebrachte Energie betrug 112 Kilojoule.

3.3.2 Monopolare versus bipolare Einzelelektrode

3.3.2.1 Messungen monopolar versus bipolar

Verglichen wurden eine monopolare und eine bipolare intern gekühlte starre Einzelelektrode mit einer aktiven Länge von 30 Millimetern. Die monopolare Messung dauerte zwölf Minuten im Impedance Control Mode. Alle am Gerät eingestellten Parameter entsprachen den Empfehlungen des Herstellers. Bei der bipolaren Vergleichselektrode erfolgte die interne Kühlung mit eisgekühltem Leitungswasser, die Vergleichsmessung dauerte zwölf Minuten. Das Kalbslebergewebe, in welchem die Vergleichselektroden platziert wurden, hatte eine Temperatur von 20 Grad Celsius.

3.3.2.2 Ergebnisse monopolar versus bipolar

Für die monopolare Einzelelektrode (maximale Ausgangsleistung 200 Watt; geschätzte eingebrachte Energie 25 Kilojoule) lag der mittlere Durchmesser der Koagulationen ($n=5$) bei je 37 Millimetern, die mittlere Länge bei 44 Millimetern und das Volumen bei 31 Kubikzentimetern. Für die bipolare Vergleichselektrode (20 Watt eingestellte Leistung; 12 Kilojoule eingebrachte Energie) fanden wir mittlere Durchmesser von 24 Millimetern, eine mittlere Länge von 36 Millimetern und ein Volumen von zehn Kubikzentimetern, das bedeutete, dass die monopolaren Vergleichswerte den bipolaren deutlich überlegen waren. Das Volumen der bipolar erzeugten Nekrose entsprach nur etwa einem Drittel der Größe der monopolar erzeugten Vergleichsnekrose. Allerdings wurde beim bipolaren Versuch auch nur zwölf Kilojoule an Energie eingebracht, wobei als Abschaltkriterium die Zeit (zwölf Minuten) genommen wurde.

3.3.3 Bipolare versus multipolare Applikation

3.3.3.1 Messungen

Verglichen wurde $n = 3$ Messungen der bipolaren Applikationsleistung von drei separaten Leistungssteuerungsgeräten (je eine bipolare Sonde, Länge 40 Millimeter, Punkti-

onsabstand vier Zentimeter; gleichzeitiger Start aller drei Generatoren mit der Leistungsstufe 25 Watt; Abschaltung bei einer eingebrachten Energiemenge von dreimal 25 Kilojoule nach 16:44 Minuten) mit der multipolaren Applikationsleistung eines einzelnen Generators mit drei bipolaren Applikatoren, Länge 40 Millimeter, Punktionsabstand vier Zentimeter, dessen multipolare Vergleichsmessung mit einer Leistung von 75 Watt startete und nach 15:47 Minuten bei einer eingebrachten Energiemenge von 75 Kilojoule endete.

3.3.3.2 Ergebnisse

Die Messungen bipolar versus multipolar ergaben folgende Ergebnisse: Die mittleren Durchmesser der bipolar erzeugten Koagulationen maßen 50 bzw. 55 Millimeter, die Längen 48 Millimeter und das daraus berechnete Volumen 69 Kubikzentimeter. Dagegen hatten die multipolar erzeugten Nekrosen Durchmesser von 60 bzw. 65 Millimetern, eine Länge von 60 Millimetern sowie ein berechnete mittleres Volumen von 122 Kubikzentimeter, das heißt, in den Vorversuchen für die ersten Vergleichsschätzungen hatte die multipolar erzeugte Nekrose ein etwa doppelt so großes Volumen wie die bipolar erzeugte Vergleichsnekrose. Die eingebrachte Energiemenge betrug in multipolar erzeugten Nekrosen 75 Kilojoule und im bipolaren Versuch mit drei separaten Leistungssteuerungsgeräten dreimal 25 Kilojoule, entsprechend 75 Kilojoule.

3.3.4 Monopolares versus multipolares System

3.3.4.1 Messungen

Zum Vergleich monopolar versus multipolar dienten die Ergebnisse der Messungen mit dem monopolaren System Radionics Cooltip[®] mit starrer Clusterelektrode mit drei fest fixierten Elektroden (Länge 25 Millimeter) und die Ergebnisse der Messungen des von uns getesteten multipolaren Leistungssteuerungsgerätes (CelonLabPower) mit Peristaltikpumpe sowie drei bipolar gleichzeitig applizierenden Sonden (Längen 40 Millimeter, Punktionsabstand fünf Zentimeter).

Am Generator des monopolaren Systems (Radionics Cooltip[®]) wurden die vom Hersteller empfohlenen Parameter sowie die Leistungsvorgabe „Maximum“ im Impedance

Control Mode eingestellt. Das Gerät schaltete nach zwölf Minuten selbsttätig ab. Da das monopolare System die eingebrachte Energie nicht anzeigt, wurde der Wert von uns in einem dafür geführten Protokoll mit 78 Kilojoule berechnet. Unser multipolares Vergleichssystem applizierte 45 Minuten lang geregelten Hochfrequenzstrom in der Leistungsstufe 100 Watt, bis eine Energiemenge von 170 Kilojoule eingebracht worden war.

3.3.4.2 Ergebnis monopolar versus multipolar

Die monopolar erzeugten Nekrosen hatten Durchmesser von 40 bzw. 41 Millimetern und eine Länge von 42 Millimetern sowie ein Gesamtvolumen von 36 Kubikzentimetern. Die multipolar generierte Koagulation hatte Durchmesser von 80 bzw. 85 Millimetern, eine Länge von 73 Millimetern und ein berechnetes Gesamtvolumen von 260 Kubikzentimetern.

3.4 Bipolare Vorversuche

3.4.1 Ein Generator/ein Applikator dreimal nacheinander punktiert, Modus 2

Bei diesem Versuchsansatz wurde an das Leistungssteuerungsgerät ein bipolarer Applikator mit einer aktiven Länge von 40 Millimetern und einer Schaftlänge von 150 Millimetern angeschlossen und mit Hilfe der Positionierungsschablone im Lebergewebe platziert. Die Punktierung des Applikators und die Hochfrequenzstrom-Applikation erfolgten dreistufig: In der Punktionsstufe 1 wurde die voreingestellte Leistung von 25 Watt appliziert; nach Applikation von 25 Kilojoule (16:38 Minuten) wurde der Versuch manuell beendet. Im anschließenden zweiten Schritt erfolgte eine weitere Punktion derselben Applikationselektrode mit Hilfe der Positionierungsschablone im Abstand von vier Zentimetern von der vorgehenden Punktion. Die Lage der Punktionshilfe war unverändert. Alle Applikationsparameter waren gleich der Stufe 1. Schließlich erfolgte eine dritte Punktion im Abstand von wiederum vier Zentimetern mit gleichen Applikationsparametern und Messbedingungen. Der Versuch wurde dreimal durchgeführt. Nach Abschluss der drei Applikationen wurden die Koagulationen auf Höhe der Isolatorebene aufgeschnitten und gemessen. Zwei Nekrosen wiesen einen Durchmesser von 30 Millimetern und eine Länge von 45 Millimetern auf, die dritte maß 25 Millimeter im Durch-

messer und 45 Millimeter in der Längsachse. Die dritte Koagulation war im Durchmesser durch die beiden angrenzenden vorherigen Koagulationen begrenzt. Siehe Abbildung 14.

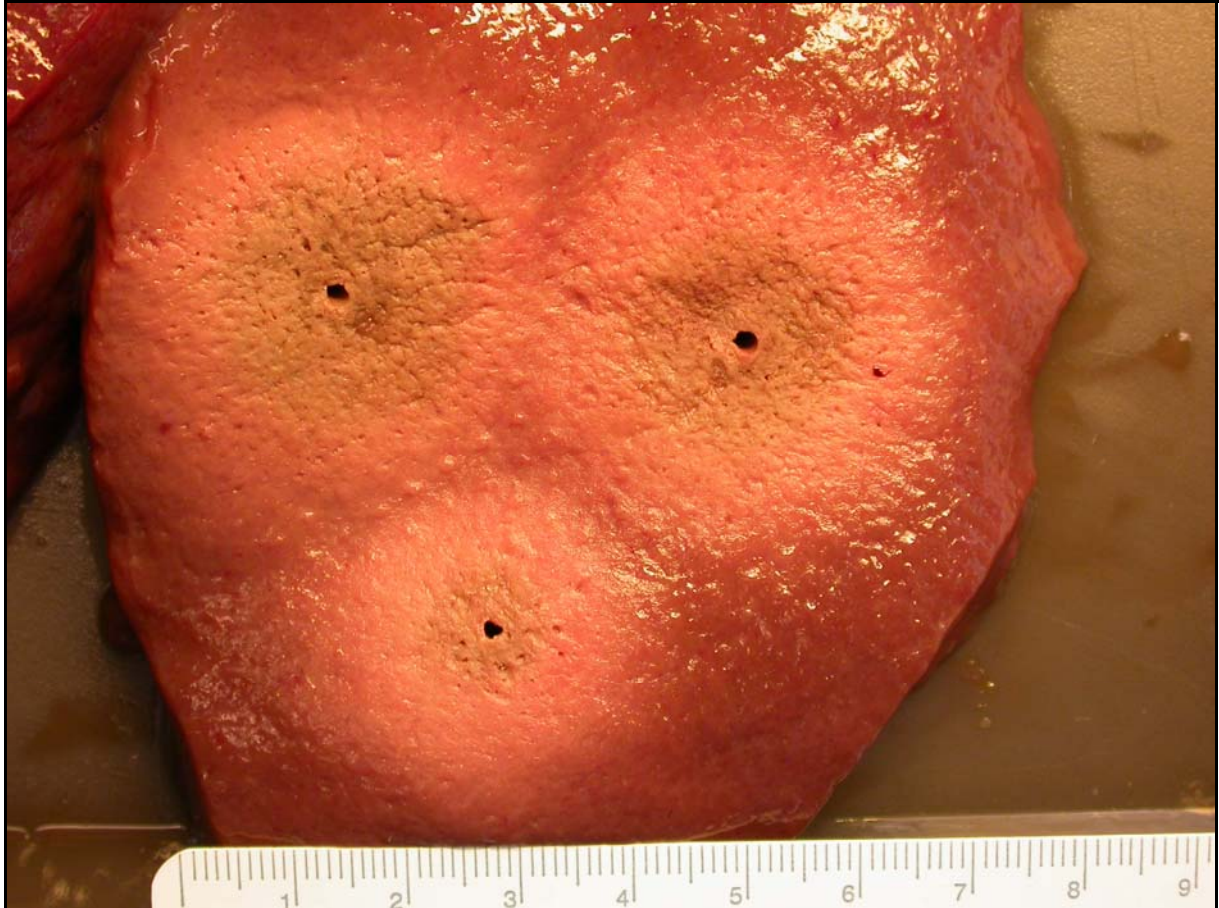


Abbildung 14

Koagulation - Versuch mit einem Generator und drei einzeln nacheinander punktierten und ebenfalls einzeln applizierenden Applikatoren

Es ist deutlich erkennbar, dass die einzelnen nicht vollständig koagulierten Nekrosen nicht miteinander verschmolzen sind, sondern eher das Ergebnis von drei Einzelapplikationen widerspiegeln. Dieses Ergebnis verdeutlichte das in der klinischen Praxis grundsätzlich immer vorhandene Risiko einer Mehrfachpunktion: Es ist nicht auszuschließen, dass zwischen zwei Punktions-Orten bzw. Koagulationszonen aktives Tumorgewebe verbleibt. Die geprüfte Applikationsmethode wurde als ungeeignet verworfen. Das Ziel der weiteren Untersuchungen bestand darin, mit einem multipolaren System größere homogene Koagulationsvolumina herzustellen, um das bestehende Risiko

des Rest-Tumorgewebes bei Mehrfachpunktionen zu verringern bzw. mit großen einmal punktierten Koagulationen zu verhindern.

3.4.2 Drei separate Generatoren/dreimal ein Applikator

Die Koagulation wurde mittels drei separater Leistungssteuerungsgeräte, mit je einem bipolar applizierenden 40 Millimeter langen Applikator gleichzeitig in der Leistungsstufe 25 Watt ausgelöst. Die Applikation dauerte 16:44 Minuten und es wurden 25 Kilojoule Energie eingebracht. Die Koagulation hatte Durchmesser von 50 bzw. 55 Millimetern und eine Länge von 48 Millimetern. Das Koagulationsergebnis ist aus der Abbildung 15 ersichtlich.

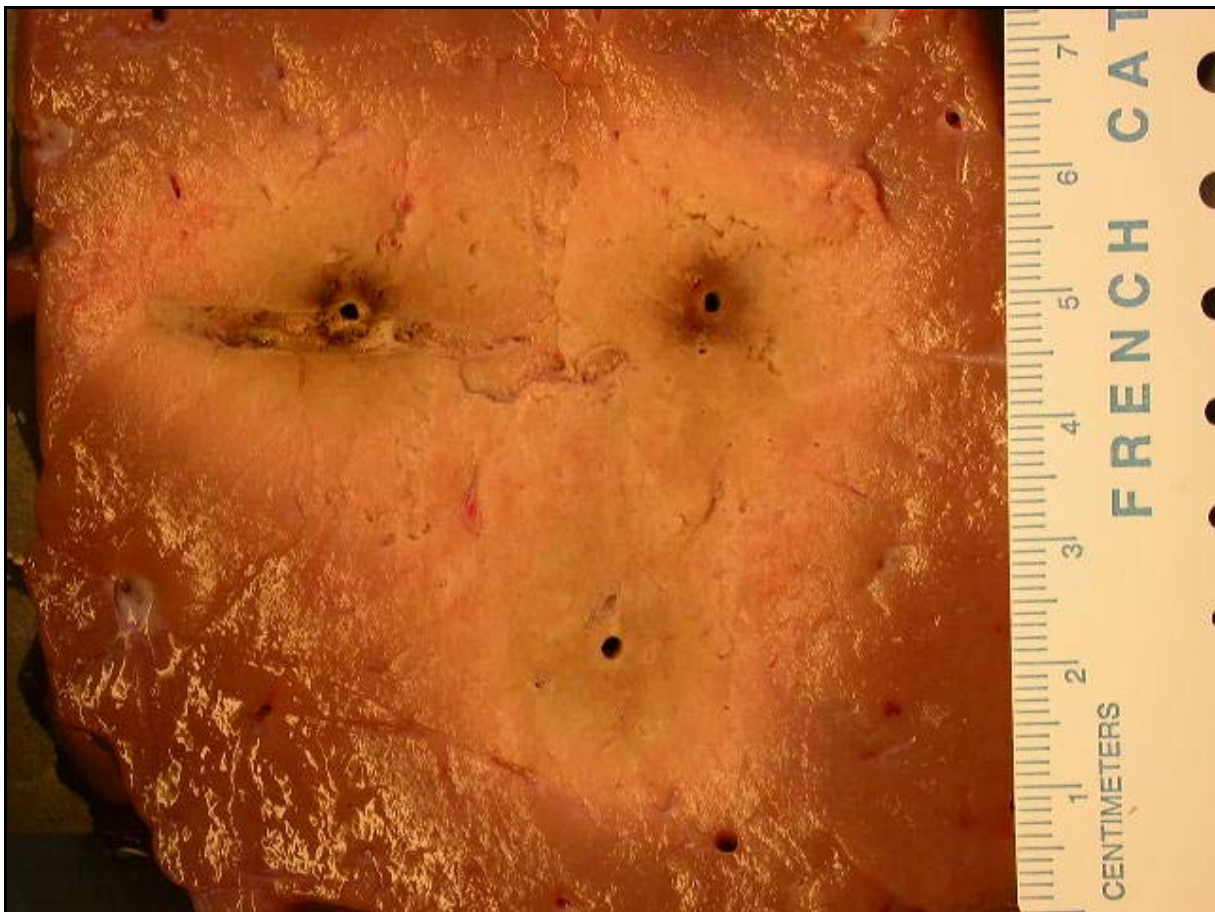


Abbildung 15

Koagulation – Applikationstest mit drei separaten gleichzeitig applizierenden Generatoren

Die Nekrose ist in der Mitte homogen zusammengeflossen und koaguliert. Das Volumen ist jedoch - gemessen am technischen Aufwand, im OP-Saal drei Generatoren gleichzeitig verfügbar zu haben und zu bedienen - nicht ausreichend und die Nekrose weist nicht die Form einer Kugel auf, so dass auch diese Applikationsmethode als ungeeignet zu verwerfen war.

4 Ergebnisse

Im gesamten experimentellen Versuchsteil der ex vivo-Studie wurden 82 Rinder- und Kalbslebern verwendet. In ca. 500 Einzelversuchen wurden sämtliche hier beschriebenen Ergebnisse ermittelt.



Abbildung 16

Beispiel eines durch bipolaren Applikator erzeugten Leberpräparates mit Koagulation

Die Abbildung 16 zeigt eine längs einer Applikationselektrode aufgeschnittene Nekrose. Das Bild vermittelt einen typischen Befund aus einer bipolaren Versuchsreihe. Rund um den Applikator ist eine gelblich-grauweiße Koagulation zu erkennen. Ein schmaler Randsaum schließt sich an, der in das dunkelrote native Gewebe übergeht. In der Koagulationszone sieht man drei dunkle ca. fünf Millimeter große Öffnungen, bei denen es sich um angeschnittene Gefäße handelt. Der etwas dunklere Bereich direkt rings um

den Applikator zeigt stark ausgetrocknetes und leicht karbonisiertes Gewebe. Die Ausmaße der Nekrose wurden axial entlang des Applikators und radial an der größten Ausdehnung an den Übergängen von der gelblich grauweißen Nekrose zu den Randsaumgebieten gemessen.

4.1 Versuchsgruppe I – Bipolare Versuchsreihe

Alle bipolaren Messungen erfolgten in der Gerätekonstellation „ein Generator/ein Applikator“ mit aktiven Elektrodenlängen von 20, 30 und 40 Millimetern. Gemessen wurde im Rotationsverfahren mit fünf Messungen je Leistungsstufe (10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 und 50 Watt) des angebotenen Hochfrequenzstromes. Die Abschaltung der Applikation erfolgte automatisch durch das Leistungssteuerungsgerät unterhalb einer Zeitgrenze von 20 Minuten oder manuell mit Eintritt dieser Zeitgrenze (Applikationszeiten von mehr als 20 Minuten in bipolarer Anwendung wurden als klinisch nicht relevant bewertet). Die Abschaltzeiten in den Modi 1 und 2 wurden vom Leistungssteuerungsgerät in Abhängigkeit vom Wirkwiderstand des behandelten Gewebes gesteuert.

4.1.1 Ein Generator/ein Applikator, Modus 1

4.1.1.1 Applikatorlänge 20 Millimeter, Leistungsstufen 10 bis 50 Watt, Modus 1

Die Tabelle 9 und die Abbildungen 17 und 18 spiegeln zahlenmäßig und grafisch die Messbedingungen, Parameter und Ergebnisse der bipolaren RFA an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 20 Millimetern in den Leistungsstufen 10 bis 50 Watt (n = 45) im Modus 1 wider.

Tabelle 9

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 20 Millimeter, Modus 1, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen (V) cm ³
10	1200 ± 0	12 ± 0,2	20 ± 0,5	23 ± 1	4,63 ± 0,20
15	602 ± 218	9 ± 3,2	20 ± 2	24 ± 2	5,76 ± 1,69
20	165 ± 28	3 ± 0,6	16 ± 2	23 ± 1	3,14 ± 0,99
25	93 ± 40	2 ± 1,0	13 ± 2	24 ± 2	2,17 ± 0,72
30	56 ± 14	2 ± 0,4	12 ± 1	22 ± 0	1,75 ± 0,36
35	37 ± 4	1 ± 0,1	11 ± 1	23 ± 2	1,40 ± 0,33
40	25 ± 6	1 ± 0,3	9 ± 1	22 ± 0,5	0,97 ± 0,19
45	22 ± 6	1 ± 0,3	8 ± 0,5	21 ± 1	0,65 ± 0,11
50	17 ± 10	0,6 ± 0,1	6 ± 0	20 ± 0	0,41 ± 0,06

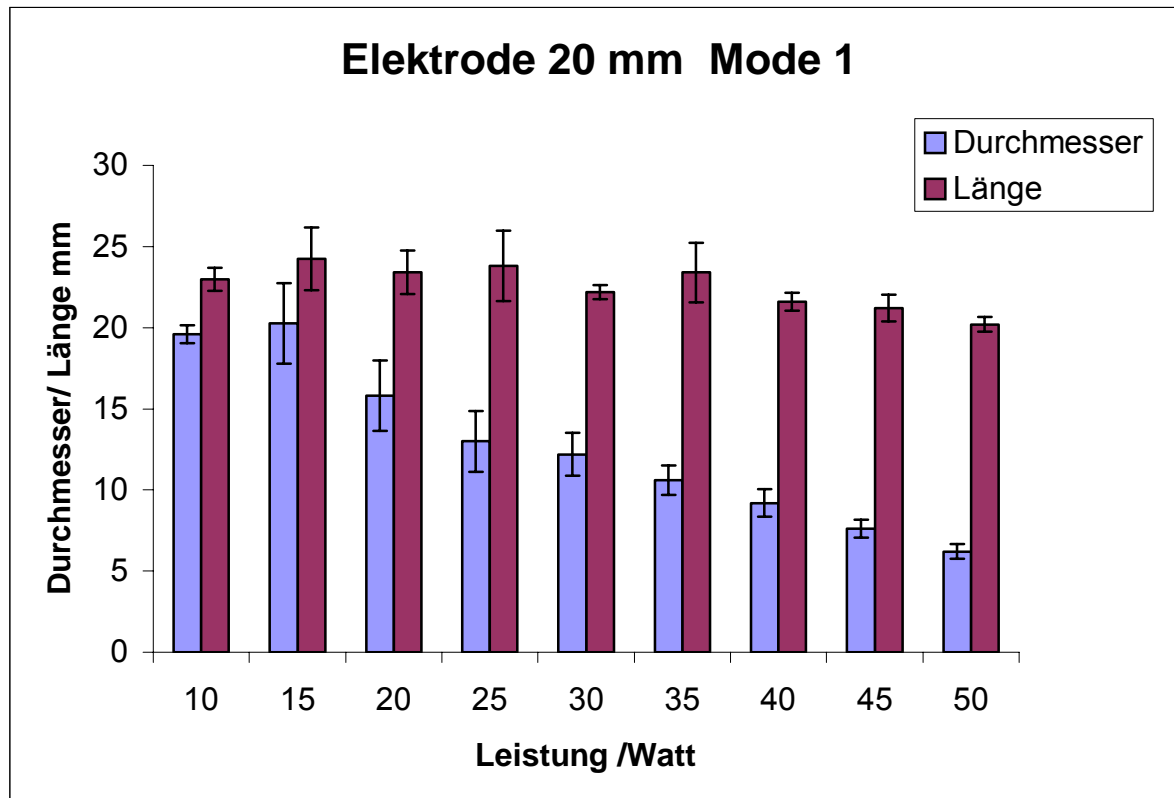
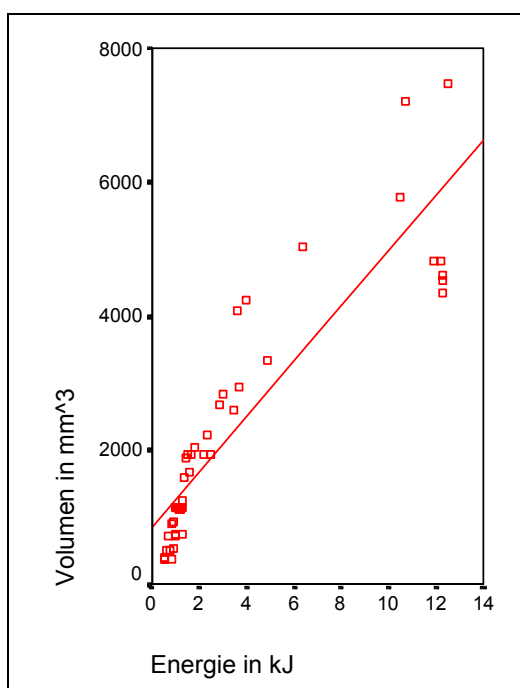


Abbildung 17

Ergebnisse - 20 Millimeter Applikatorlänge / Modus 1 - der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistungsstufe

In der Leistungsstufe 15 Watt erreichten die Nekrosen mit $20,3 \pm 2,5$ Millimetern die maximalen Volumina ($5,76 \text{ cm}^3$) in der annähernden Form einer Kugel. In den höheren Leistungsstufen verringerten sich die Ablationszeiten und damit die eingebrachten Energiemengen. In allen Versuchsserien wurde die strenge Abhängigkeit der erzeugten Volumina von den eingebrachten Energiemengen und den unterschiedlichen Elektrodenlängen in den Modi 1 und 2 mittels Regressionsanalysen abgesichert. Die Grafik in der Abbildung 18 demonstriert beispielhaft für den Modus 1 den linearen Zusammenhang zwischen der eingebrachten Energiemenge und der Größe der Koagulationsvolumina (Regressionskoeffizient=0,8036; $p < 0,001$). Wegen des gleichsinnigen engen Zusammenhanges in allen bipolaren Messreihen im Modus 1 und 2 wird auf weitere diesbezügliche Darstellungen verzichtet.

Abbildung 18

Koagulationsvolumina - 20 Millimeter Applikatorlänge / Modus 1 - in Korrelation zur Gesamtenergie, Regressionsquotient (RQ)=0,8036

4.1.1.2 Applikatorlänge 30 Millimeter, Leistungsstufen 15 bis 45 Watt, Modus 1

Tabelle 10 und Abbildung 19 geben die Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 30 Millimetern in den Leistungsstufen 15 bis 45 Watt (n=35) im Modus 1 zahlenmäßig und grafisch wieder. In der Leistungsstufe 15 Watt wurde die Applikation nach 1200 Sekunden manuell beendet, in allen anderen Fällen erfolgte eine automatische Abschaltung. Über alle Leistungsstufen hinweg zeigten sich konstante Längenmaße von 32 bis 35 Millimetern. Die Durchmesser der Nekrosen erreichten ihr Maximum (24-25 mm) bei 15 bis 20 Watt, fielen danach ab und blieben ab 30 Watt konstant. In allen Leistungsstufen überschritten die Längenmaße deutlich die der Durchmesser (ellipsoide Formenverhältnisse). Bei den Leistungsstufen 10 und 50 Watt stellte sich keine vollständige Koagulation ein, daher wurden die Werte nicht mit einbezogen.

Tabelle 10

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 30 Millimeter, Modus 1, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen cm ³
15	1200 ± 0	18 ± 0	25 ± 0	34 ± 1	11,01 ± 0,35
20	594 ± 144	12 ± 3	24 ± 1	35 ± 2	10,64 ± 1,08
25	253 ± 105	6 ± 3	19 ± 2	33 ± 1	6,13 ± 1,46
30	128 ± 42	4 ± 1	15 ± 2	32 ± 1	3,97 ± 0,89
35	131 ± 25	4 ± 1	16 ± 1	32 ± 1	4,16 ± 0,76
40	93 ± 30	4 ± 1	16 ± 1	32 ± 1	4,25 ± 0,80
45	96 ± 23	4 ± 1	15 ± 2	33 ± 1	3,99 ± 1,19

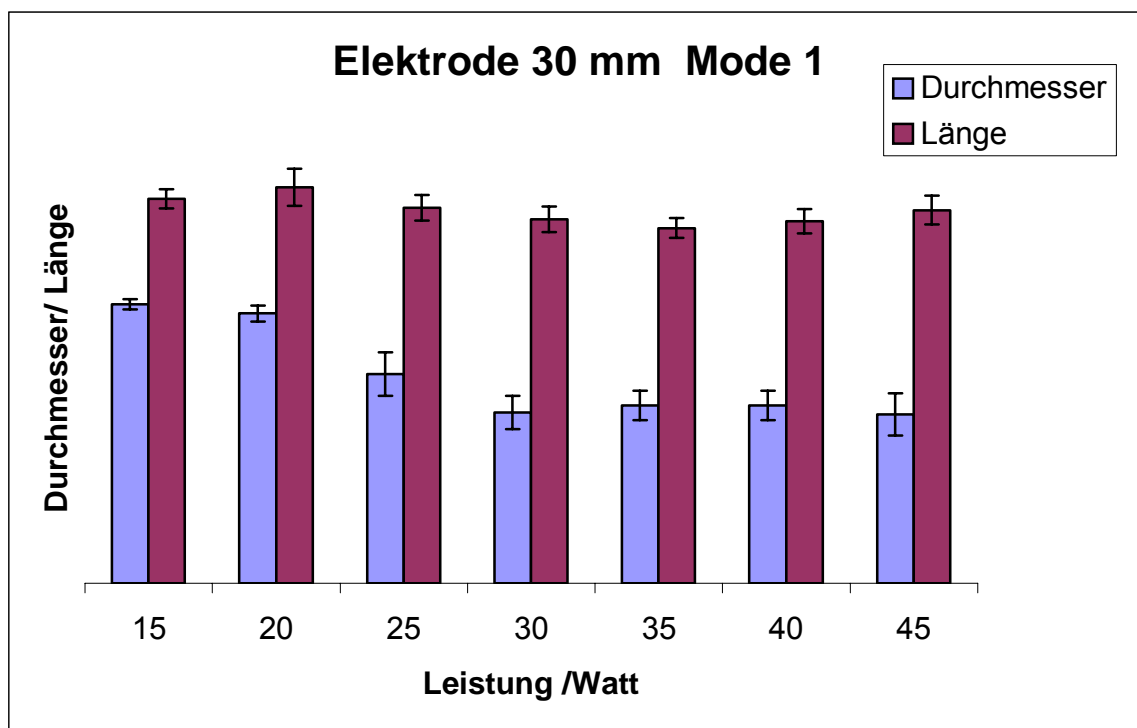


Abbildung 19

Ergebnisse - 30 Millimeter Applikatorlänge / Modus 1 - der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistung

Der Ergebnisvergleich der Leistungsstufen 20 und 15 Watt zeigt, dass im Modus 1 die Leistungsgrenze bei 20 Watt erreicht war, gegenüber 15 Watt war die Applikationszeit halbiert und die Energiemenge von 18 auf 12 Kilojoule vermindert, bei etwa gleich großen Nekrosevolumina von elf Kubikzentimetern. Weiterhin ist zu erkennen, dass die applizierten Gesamtenergiemengen in den Leistungsstufen von 30 bis 45 Watt gleich bleiben, so dass trotz steigender Leistungsstufen etwa gleich große Volumina erzeugt wurden.

4.1.1.3 Applikatorlänge 40 Millimeter, Leistungsstufen 15 bis 50 Watt, Modus 1

Tabelle 11 und Abbildung 20 spiegeln die Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 40 Millimetern in den Leistungsstufen 15 bis 50 Watt (n=40) im Modus 1 zahlenmäßig und grafisch wieder. Wegen unvollständiger Koagulationen in der Leistungsstufe zehn Watt waren die Ergebnisse erst ab

Leistungsstufe 15 Watt auswertbar. In den Leistungsstufen 15 und 20 Watt wurden die Applikationen nach 1200 sec manuell beendet, ansonsten erfolgte die Abschaltung automatisch.

Tabelle 11

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 40 Millimeter, Modus 1, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen cm ³
15	1200 ± 0	18 ± 0	21 ± 1	41 ± 1	9,47 ± 1,42
20	1200 ± 0	24 ± 0	26 ± 2	44 ± 2	15,52 ± 2,32
25	990 ± 214	25 ± 5	28 ± 5	45 ± 1	19,19 ± 6,84
30	522 ± 211	16 ± 6	25 ± 4	45 ± 2	15,45 ± 4,91
35	195 ± 65	10 ± 2	19 ± 2	43 ± 1	8,68 ± 2,36
40	142 ± 31	6 ± 1	16 ± 2	43 ± 1	6,18 ± 1,91
45	102 ± 17	5 ± 1	15 ± 2	43 ± 2	5,31 ± 1,74
50	87 ± 18	4 ± 1	15 ± 2	41 ± 2	5,22 ± 1,39

Mit Elektroden von 40 Millimetern Länge erreichten wir bei 25 Watt sowohl das maximale Nekrosevolumen von 19,2 Kubikzentimetern als auch den maximalen Koagulationsdurchmesser (28 Millimeter) aller Messungen im Modus 1. Alle Nekrosen hatten eine ellipsoide Gestalt.

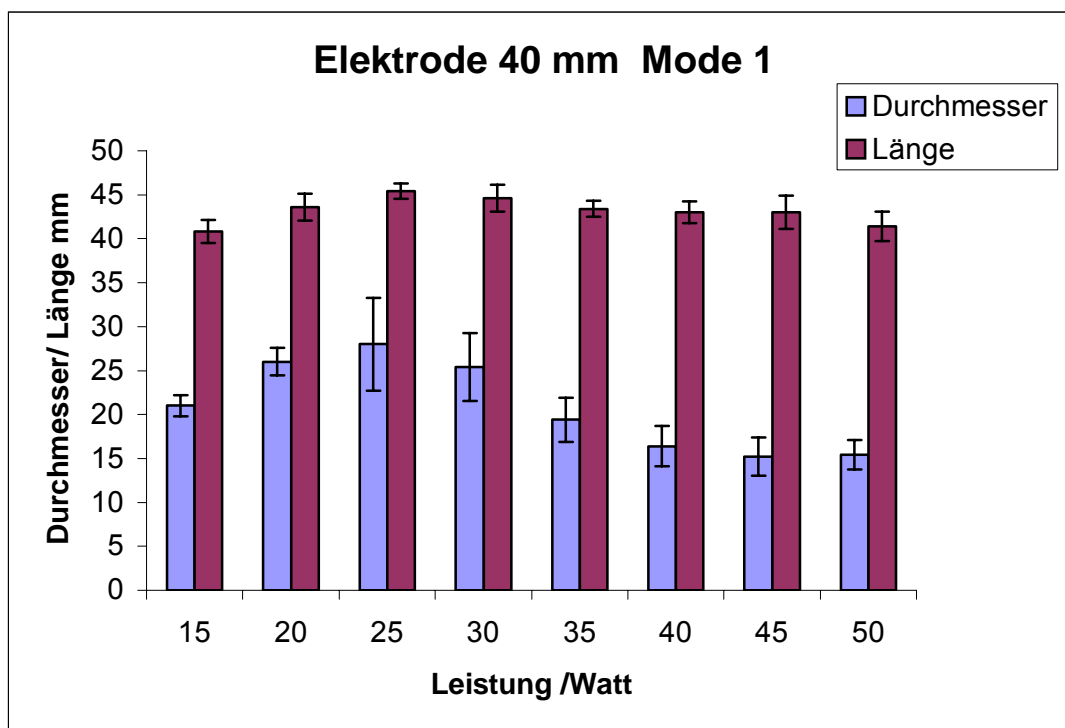


Abbildung 20

Ergebnisse - 40 Millimeter Applikatorlänge/Modus 1 - der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistung

4.1.1.4 Vergleich – Applikatorlängen 20, 30 und 40 Millimeter, Modus 1

In der Abbildung 21 werden die Abschaltzeiten und in der Abbildung 22 die Nekrosevolumina bei Sondenlängen von 20, 30 und 40 Millimetern in Abhängigkeit von der Leistungsstufe vergleichend dargestellt. Es zeigte sich, dass eine 20 mm lange Sonde nur in der Leistungsstufe zehn Watt den Hochfrequenzstrom ununterbrochen applizieren konnte. Sonden mit 30 Millimetern aktiver Länge applizierten dagegen den Strom in der Leistungsstufe 15 Watt zwanzig Minuten lang. Bei der längsten getesteten aktiven Sondenlänge von 40 Millimetern wurde der Stromfluss bei 15 und 20 Watt nach 20 Minuten manuell abgeschaltet, während er ab 25 Watt vor Erreichen der Zeitgrenze (1200 Sekunden) automatisch endete. Zusammenfassend zeigte der Vergleich der aktiven Sondenlängen, gemessen an den Applikationszeiten und den Koagulationsvolumina, dass die Sonde mit 40 Millimetern aktiver Länge im Modus 1 in den Leistungsstufen 20 bis 50 Watt die leistungsfähigste war. Mit Sonden von 30 bzw. 40 Millimetern aktiver Länge

erreichten wir bei zehn Watt keine vollständigen Koagulationen, ebenso wenig bei 50 Watt mit Sonden von 30 Millimetern aktiver Länge.

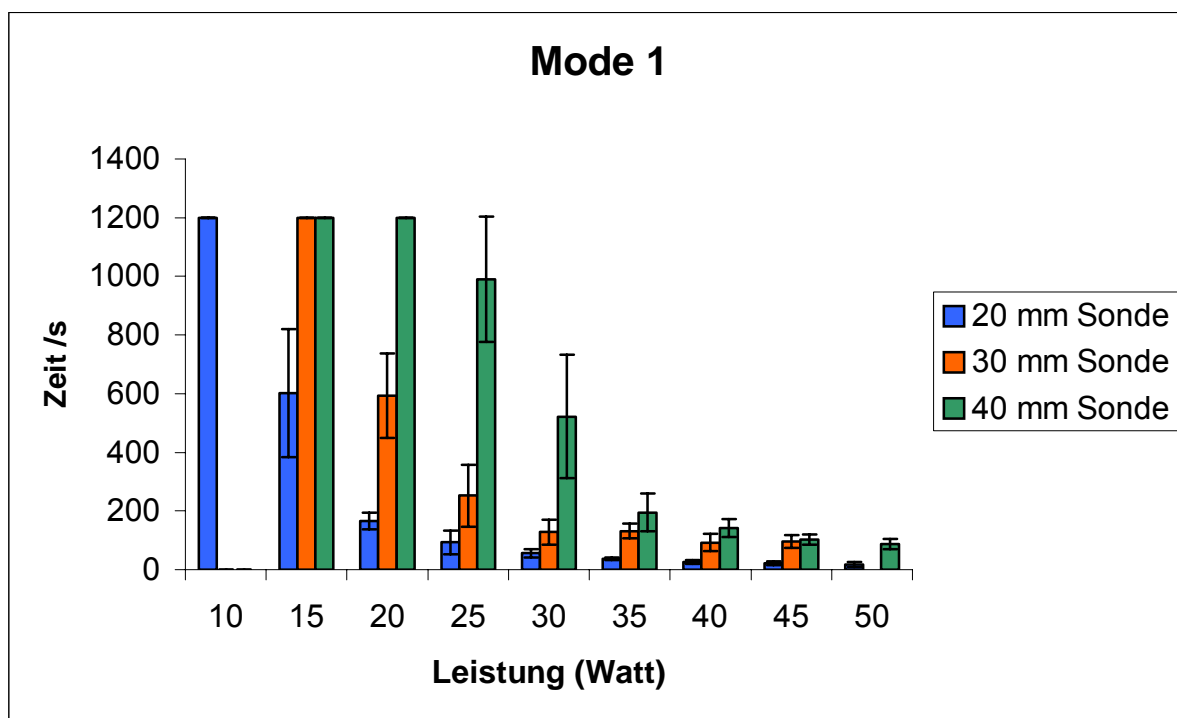


Abbildung 21

Applikationszeiten – 20, 30 und 40 Millimeter Applikatorlänge / Modus 1 - in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

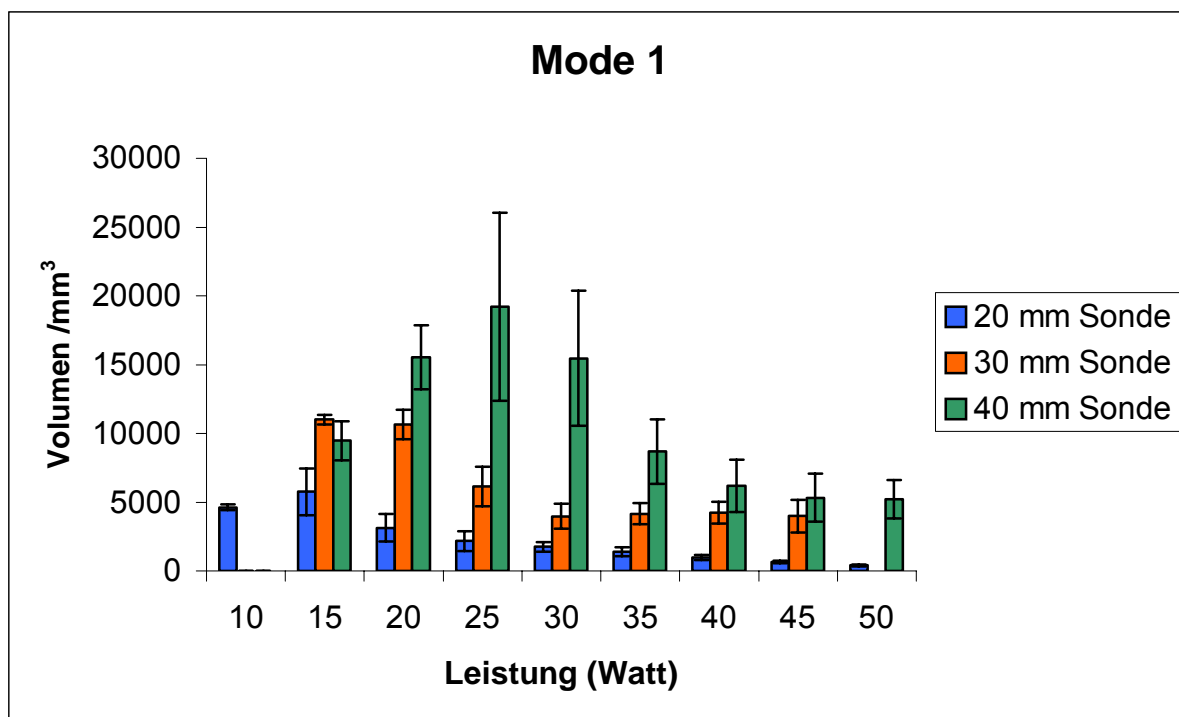


Abbildung 22

Koagulationsvolumina – 20, 30 und 40 Millimeter Applikatorlänge / Modus 1 - in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

4.1.2 Ein Generator/ein Applikator, Modus 2

4.1.2.1 Applikatorlänge 20 Millimeter, Leistungsstufen 10 bis 50 Watt, Modus 2

Tabelle 12 und Abbildung 23 spiegeln die Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 20 Millimetern in den Leistungsstufen 10 bis 50 Watt (n = 45) im Modus 2 zahlenmäßig und grafisch wider. In der Leistungsstufe zehn Watt wurde die Applikation immer manuell nach 1200 Sekunden beendet, ab 15 Watt erfolgte die Abschaltung automatisch unterhalb 20 Minuten.

Tabelle 12

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 20 Millimeter, Modus 2, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen cm ³
10	1200 ± 0	12 ± 0	20 ± 0	22 ± 0	4,35 ± 0,28
15	1186 ± 29	15 ± 3	21 ± 2	24 ± 2	5,60 ± 1,76
20	1013 ± 66	11 ± 0	18 ± 1	24 ± 1	4,01 ± 0,63
25	341 ± 152	5 ± 1	15 ± 0	23 ± 1	2,64 ± 0,14
30	157 ± 24	3 ± 0	14 ± 1	21 ± 1	1,99 ± 0,22
35	108 ± 11	2 ± 0	12 ± 1	21 ± 1	1,76 ± 0,41
40	44 ± 8	1 ± 0	12 ± 2	23 ± 1	1,82 ± 0,54
45	37 ± 8	1 ± 0	11 ± 1	22 ± 1	1,46 ± 0,39
50	29 ± 3	1 ± 0	10 ± 1	22 ± 1	1,19 ± 0,14

In der Leistungsstufe 15 Watt wurden die maximalen Nekrose-Volumina (5,60 cm³) und -Durchmesser (21 mm) mit der Energiemenge von 15 Kilojoule erreicht. Die Nekrosen hatten weiterhin ellipsoide Gestalt.

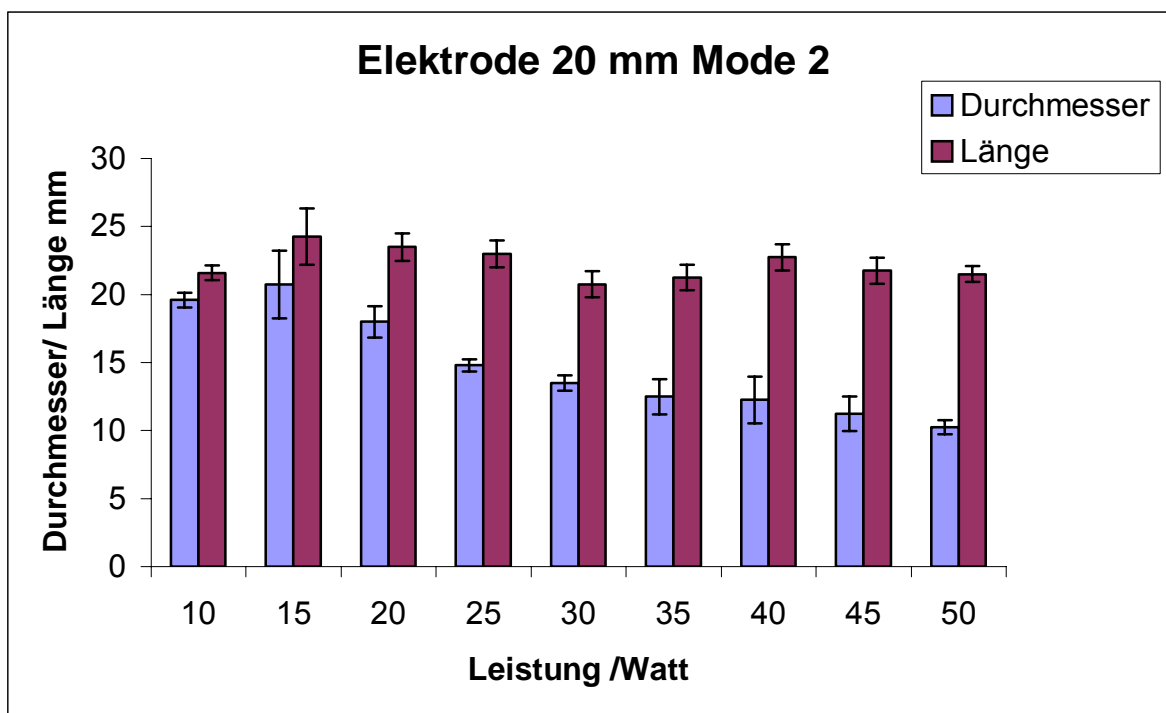


Abbildung 23

Ergebnisse – 20 Millimeter Applikatorlänge / Modus 2 – der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistung

4.1.2.2 Applikatorlänge 30 Millimeter, Leistungsstufen 15 bis 50 Watt, Modus 2

Tabelle 13 und Abbildung 24 spiegeln die Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 30 Millimetern in den Leistungsstufen 15 bis 50 Watt (n = 40) im Modus 2 wider. In den Leistungsstufen 15, 20, 25 und 30 Watt wurde die Applikation nach 20 Minuten manuell beendet. Ab 35 Watt erfolgte die automatische Abschaltung unterhalb der 20 Minuten-Zeitgrenze.

Tabelle 13

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 30 Millimeter, Modus 2, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen mm ³
15	1200 ± 0	18 ± 0	25 ± 2	32 ± 1	10,55 ± 1,96
20	1200 ± 0	24 ± 1	28 ± 1	35 ± 1	14,54 ± 1,22
25	1200 ± 0	20 ± 4	23 ± 4	36 ± 1	10,53 ± 3,98
30	1200 ± 0	17 ± 1	21 ± 2	35 ± 1	8,39 ± 2,34
35	1129 ± 126	16 ± 2	19 ± 1	34 ± 1	6,61 ± 0,59
40	267 ± 39	8 ± 2	18 ± 2	35 ± 2	6,29 ± 1,47
45	214 ± 84	8 ± 2	18 ± 2	36 ± 1	6,52 ± 2,04
50	179 ± 44	7 ± 2	18 ± 4	35 ± 0	6,45 ± 2,65

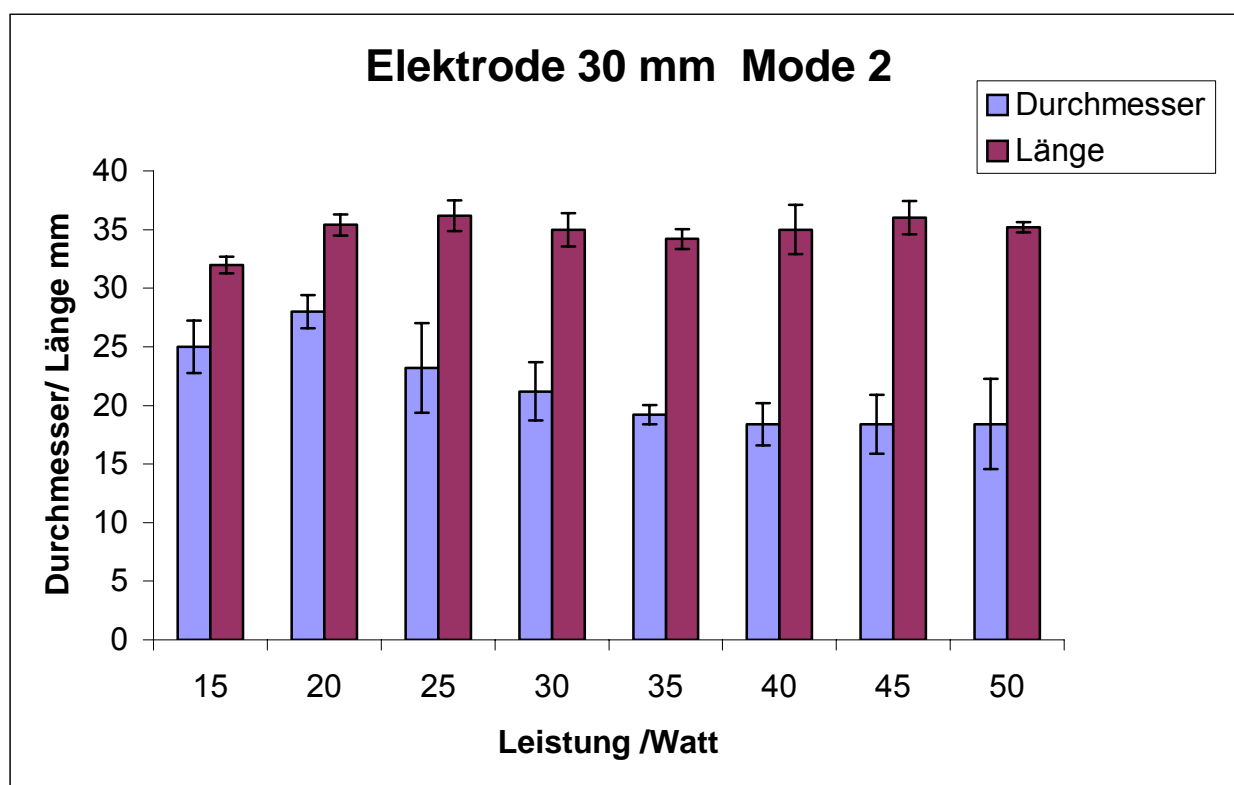


Abbildung 24

Ergebnisse - 30 Millimeter Applikatorlänge / Modus 2 - der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistung

In der Leistungsstufe 20 Watt wurden die Maxima der applizierten Gesamtenergie (24 kJ), der Nekrosedurchmesser (28 mm) sowie Nekrosevolumina (14,5 cm³) gemessen. Wie im Modus 1 (siehe weiter oben) verringerten sich mit den höheren Leistungsstufen die Applikationszeiten und die applizierten Energiemengen, die Nekrosen wurden durch Verringerung der Durchmesser kleiner und damit länglicher (ellipsoide Formen).

4.1.2.3 Applikatorlänge 40 Millimeter, Leistungsstufen 15 bis 50 Watt, Modus 2

Tabelle 14 und Abbildung 25 spiegeln zahlenmäßig und grafisch die Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an Rinderlebern mit einer Sondenlänge von 40 Millimetern in den Leistungsstufen 15 bis 50 Watt (n = 40) im Modus 2 wider. In den Leistungsstufen 15 und 20 Watt wurde die Applikation manuell beendet. Ab 25 Watt erfolgte die Abschaltung unterhalb 20 Minuten automatisch.

Tabelle 14

Ergebnisse der bipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Rinderlebern, Elektrodenlänge 40 Millimeter, Modus 2, Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen

Leistungs- Stufen Watt	Abschaltzeit sec	Applizierte Energie kJ	Durchmesser (D _r) mm	Länge (D _a) mm	Volumen cm ³
15	1200 ± 0	19 ± 1	26 ± 0	41 ± 0	14,51 ± 0
20	1200 ± 0	24 ± 0	30 ± 0	45 ± 0	20,56 ± 0,90
25	1164 ± 80	24 ± 2	28 ± 1	45 ± 0	19,22 ± 1,99
30	1085 ± 145	21 ± 2	27 ± 3	46 ± 0	17,82 ± 3,73
35	529 ± 395	12 ± 3	21 ± 2	44 ± 0	10,45 ± 1,67
40	184 ± 184	16 ± 7	22 ± 5	47 ± 2	12,86 ± 6,38
45	663 ± 493	15 ± 6	21 ± 2	45 ± 2	10,89 ± 2,20
50	368 ± 90	15 ± 3	24 ± 3	45 ± 0	14,31 ± 3,87

Das maximale Koagulations-Volumen mit 20,6 Kubikzentimetern wurde mit einer Energiemenge von 24 Kilojoule in der Leistungsstufe 20 Watt erreicht. Der optimale Applikationsbereich lag zwischen 20 und 25 Watt (etwa gleich große Volumina und Durchmes-

ser, allerdings weiterhin ellipsoide Formen der Koagulationen). Ab der Leistungsstufe 35 Watt veränderten sich die Messwerte uneinheitlich (zunächst gleich bleibend, dann wieder ansteigende Koagulationsdurchmesser und Volumina in der Leistungsstufe 50 Watt). In den Leistungsstufen von 40 bis 50 Watt stiegen die Applikationszeiten mit hohen Standardabweichungen ebenfalls wieder an. Bei zehn Watt zeigte sich keine vollständige Koagulation.

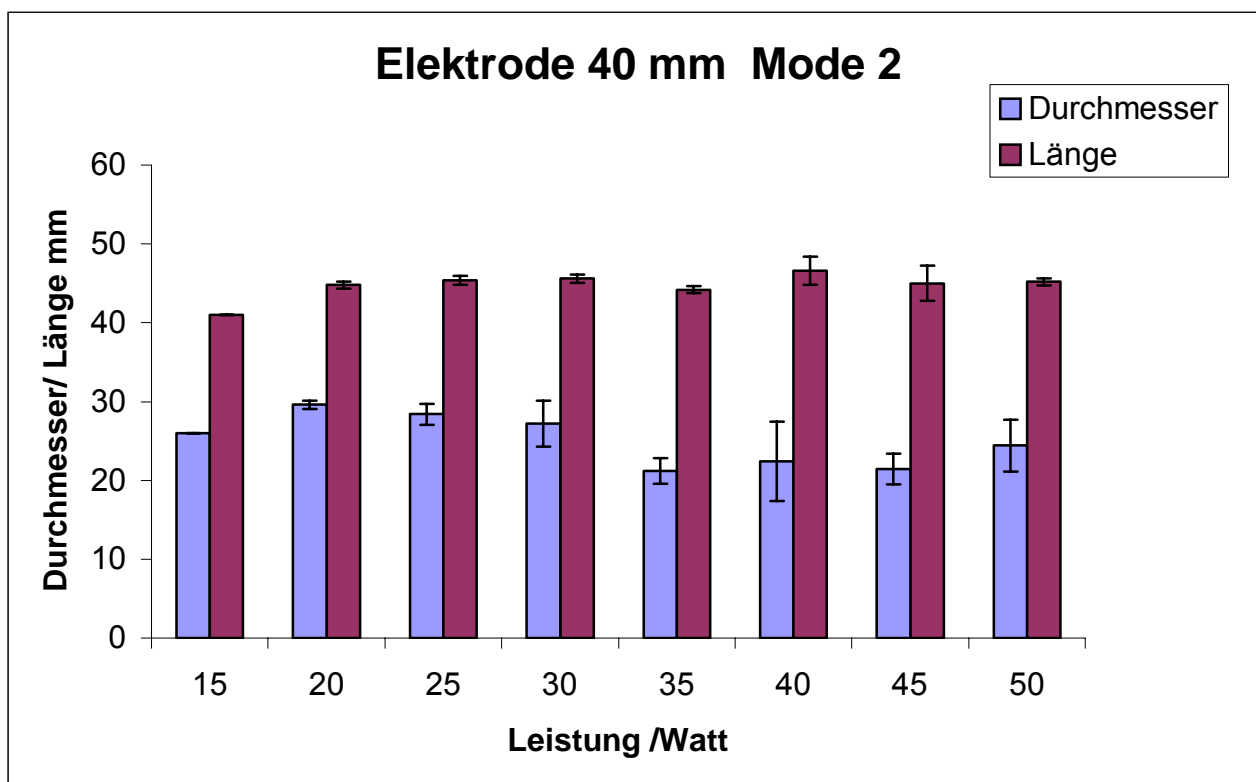


Abbildung 25

Ergebnisse - 40 Millimeter Applikatorlänge / Modus 2 - der gemessenen Längen und Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Leistung

4.1.2.4 Vergleich – Applikatorlängen 20, 30 und 40 Millimeter, Modus 2

Die Messergebnisse im Modus 2 bestätigten prinzipiell die des Modus 1 (siehe dazu Kapitel 4.1.1.4). Kurze Sonden (20 mm) applizierten den Hochfrequenzstrom nur in der Leistungsstufe zehn Watt ununterbrochen. Mit 30 Millimeter aktiver Applikatorlänge ließ sich Hochfrequenzstrom bei 15, 20, 25 und 30 Watt 1200 Sekunden lang applizieren. Bei der am längsten getesteten aktiven Applikatorlänge von 40 Millimetern wurde der

Stromfluss bei 15 und 20 Watt nach 20 Minuten manuell unterbrochen; ab 25 Watt schaltete der Generator den Stromfluss vor Erreichen der 20-Minuten-Zeitgrenze automatisch ab. Der Vergleich Modus 2 versus Modus 1 der Abschaltzeiten und der Koagulationsvolumina einschließlich der vermutlichen Ursachen der relativ hohen Standardabweichungen der Mittelwerte im Modus 2 in Folge von Gewebevarianzen bestätigt die Erkenntnis, dass die Sonden mit den größeren aktiven Längen (40 mm) solchen mit geringeren aktiven Längen (20 mm) deutlich überlegen waren, (siehe [Abbildungen 26 und 25](#)) und dass diese Überlegenheit speziell in den Bereichen der (relativ) hohen Koagulationsleistungen unabhängig von dem Applikationsmodus 1 oder 2 waren.

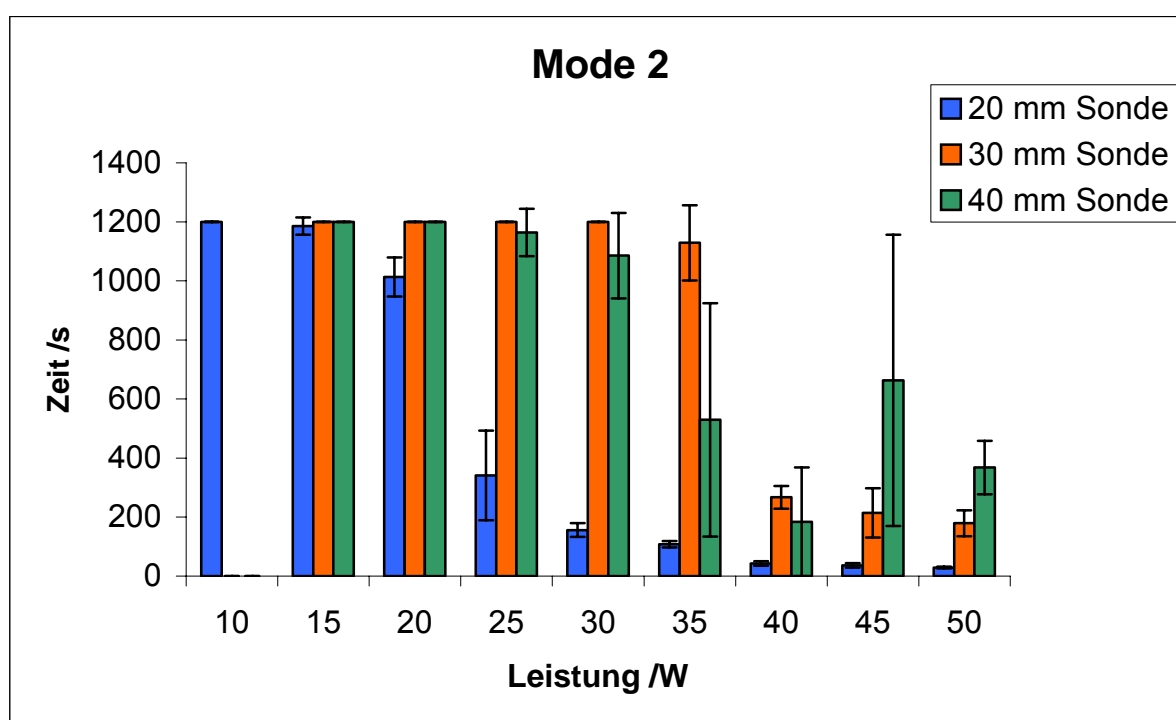


Abbildung 26

Ablationszeiten – 20, 30 und 40 Millimeter Applikatorlänge / Modus 2 - in Abhängigkeit von der eingestellten Leistung

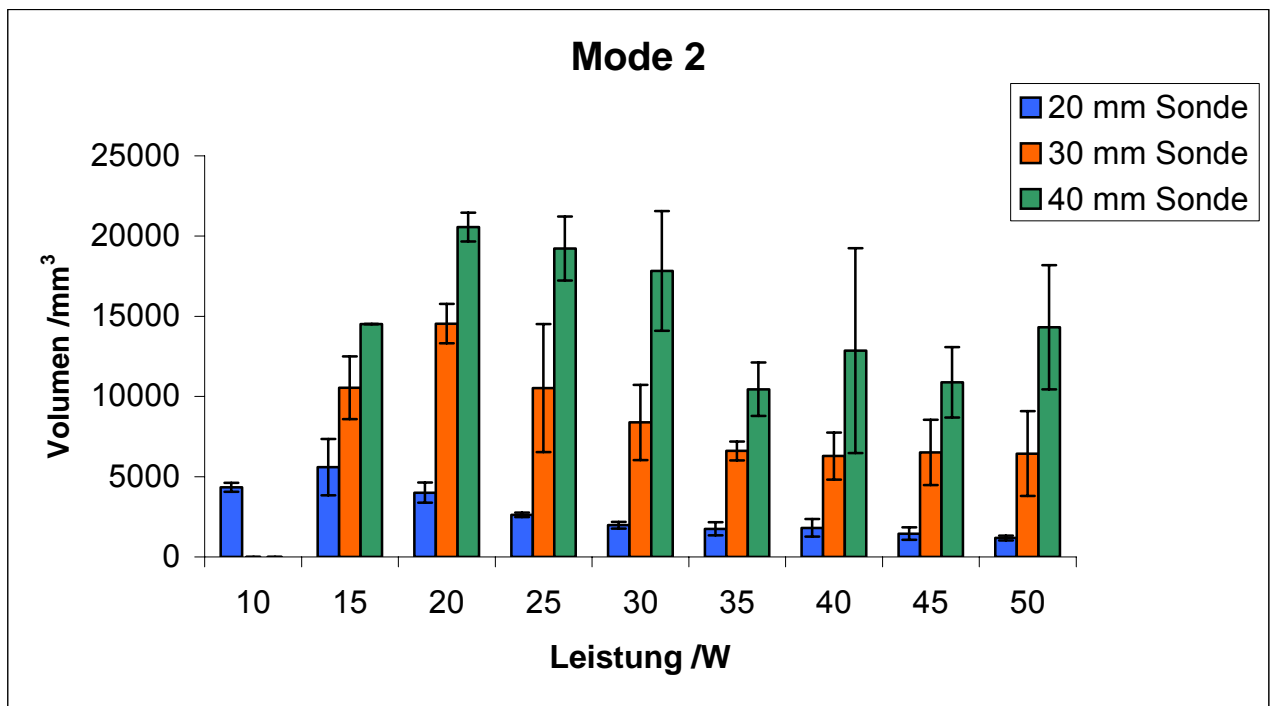


Abbildung 27

Koagulationsvolumina – 20, 30 und 40 Millimeter Applikatorlänge / Modus 2 - in Abhängigkeit von der eingestellten Leistung

4.2 Versuchsgruppe II – Multipolare Versuchsreihe

Hauptziel dieser Versuchsreihe war es, große klinisch relevante Koagulationsvolumina mit mehr als fünf Zentimetern Durchmesser in annähernd kugelförmiger Form zu erzeugen und dabei die Applikationsbedingungen, speziell den Einfluss der Abstände der Applikationselektroden auf die erzeugten Koagulationsvolumina zu evaluieren. Auf Grund der vorhergehenden Erkenntnisse aus den bipolaren Messungen wurde ausschließlich mit drei bipolaren Applikationselektroden von je 40 Millimeter aktiver Länge gearbeitet, die an einen multipolaren Generator angeschlossen wurden. Die Applikation des Hochfrequenzstroms in den Leistungsstufen 75, 100, 125 und 150 Watt erfolgte synchronisiert über die drei Elektroden, deren Abstände zwischen zwei, drei, vier und fünf Zentimetern variierten. Für alle multipolaren Messreihen wurden Kalbslebern verwendet, da sich in der bipolaren Versuchsreihe die Gewebeproben von Rinderlebern wegen ihrer starken Vaskularisierung als ungeeignet erwiesen hatten.

4.2.1 Abstand der Applikatoren zwei Zentimeter

Tabelle 15 und die Abbildungen 28 und 29 zeigen die Ergebnisse der multipolaren Applikation an ex vivo-Kalbslebern in Abhängigkeit von den Leistungsstufen mit drei Sonden von je 40 Millimetern Länge, die im Abstand von zwei Zentimetern punktiert wurden.

Tabelle 15

Ergebnisse der multipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Kalbslebern, 1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge, Elektrodenabstand 2 cm; Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen der Nekrosen: Diameter 1 und 2, radiale Längsachse, Volumen

Leistungsstufen Watt	Abschaltzeiten sec	Applizierte Energie kJ	Diameter1 (D ₁) mm	Diameter2 (D ₂) mm	Länge (L) mm	Volumen (V) cm ³
75	3600 ± 0	182 ± 2	59 ± 1	60 ± 0	64 ± 1	117,21±3,68
100	1320 ± 0	86 ± 3	46 ± 3	48 ± 2	62 ± 3	71,71 ± 4,60
125	797 ± 20	60 ± 0	39 ± 1	41 ± 1	55 ± 1	46,33 ± 0,66
150	498 ± 26	45 ± 0	41 ± 1	44 ± 1	55 ± 1	52,19 ± 1,54

Das maximale Gesamtvolumen der Nekrose fanden wir in der Leistungsstufe 75 Watt. In allen Leistungsstufen waren die radialen Längsachsen größer als die Diameter 1 bzw.2 (kugelige Nekroseform). Bereits in der Leistungsstufe 100 Watt verringerten sich allerdings die Applikationszeiten und die eingebrachten Energiemengen erheblich, desgleichen die Volumina und speziell auch die Diameter 1 und 2. Die Relationen zwischen den radialen Längsachsen und den Diametern 1 und 2 wurden ungünstiger. Ab 125 Watt stagnierte das Nekrosevolumen (mit einer Tendenz des Wiederanstieges der Diameter und Volumina in der höchsten Leistungsstufe, 150 Watt).

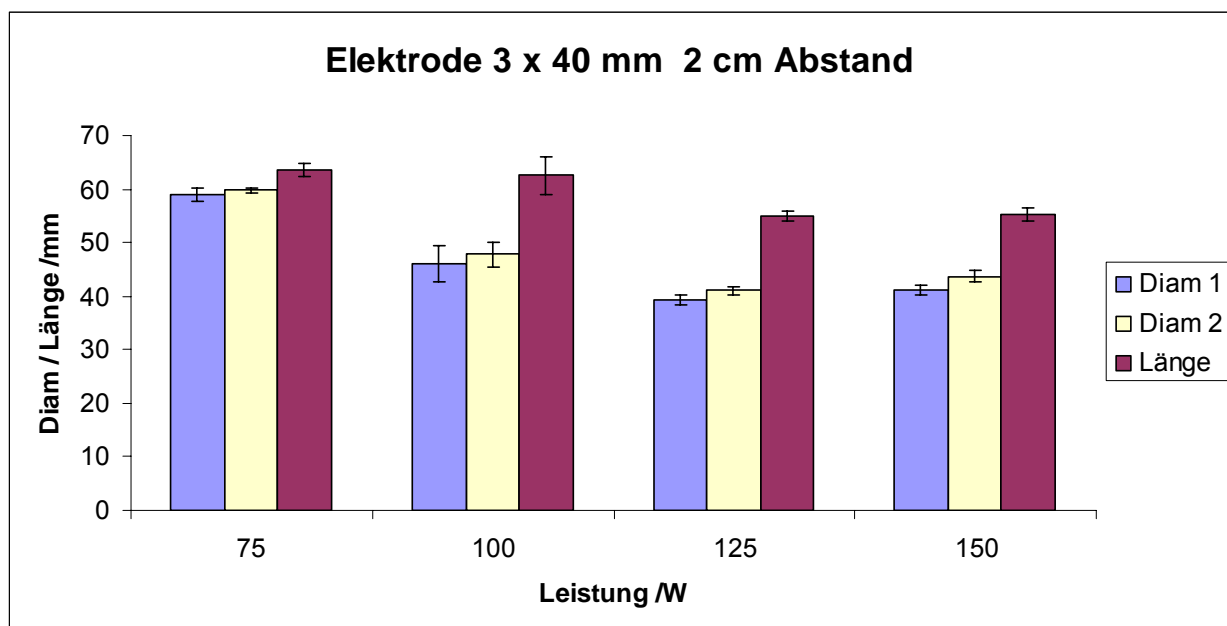


Abbildung 28

Ergebnisse – dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge / Punktionsabstand 2 Zentimeter - der radialen Längsachsen (Länge) und Durchmesser (Diameter 1 und 2) der multipolaren Koagulation in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

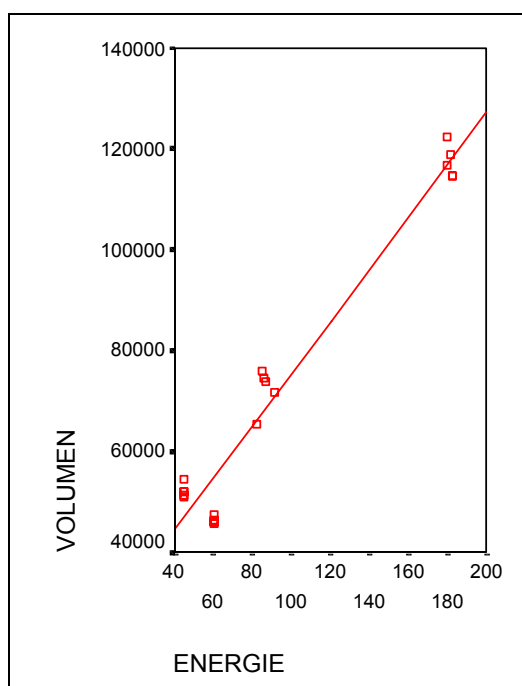


Abbildung 29

Koagulationsvolumina - dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge/zwei Zentimeter Punktionsabstand - in Abhängigkeit zur eingebrachten Energiemenge, $p < 0,001$

Abbildung 29 demonstriert beispielhaft für die gesamte multipolare Versuchsgruppe den linearen Zusammenhang zwischen den Koagulationsvolumina und den eingebrachten Energiemengen (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$). Wegen der in allen multipolaren (dito bipolaren) Messreihen gefundenen gleichsinnigen engen Korrelationen zwischen Koagulationsvolumina und eingebrachten Energiemengen wird auf weitere diesbezügliche Darstellungen verzichtet.

4.2.2 Abstand der Applikatoren drei Zentimeter

Tabelle 16 und Abbildung 30 stellen die Messergebnisse in Abhängigkeit von den Leistungsstufen für multipolare Applikation mit drei Sonden von je 40 Millimetern Länge dar, die im Abstand von drei Zentimetern punktiert wurden. In der Leistungsstufe 75 Watt ergab sich wiederum das maximale Nekrosevolumen. Die Nekrosen hatten annähernde Kugelgestalt (Differenzen zwischen axialer Längenmessung und Diameter 1 und 2 kleiner 10 Prozent).

Tabelle 16

Ergebnisse der multipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Kalbslebern, 1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge, Elektrodenabstand 3 cm; Mittelwerte ($n=5$) und Standardabweichungen der Nekrosen: Diameter 1 und 2, radiale Längsachse, Volumen

Leistungsstufen Watt	Abschaltzeiten sec	Applizierte Energie kJ	Diameter1 (D ₁) mm	Diameter2 (D ₂) mm	Länge (L) mm	Volumen (V) cm ³
75	3600 ± 0	190 ± 0	70 ± 2	75 ± 2	70 ± 0	187,94 ± 9,06
100	1496 ± 35	101 ± 2	56 ± 1	58 ± 2	61 ± 2	104,57 ± 6,31
125	859 ± 24	70 ± 0,5	51 ± 1	55 ± 0	58 ± 2	84,87 ± 3,83
150	596 ± 24	55 ± 0,5	51 ± 1	49 ± 1	58 ± 1	75,71 ± 3,80

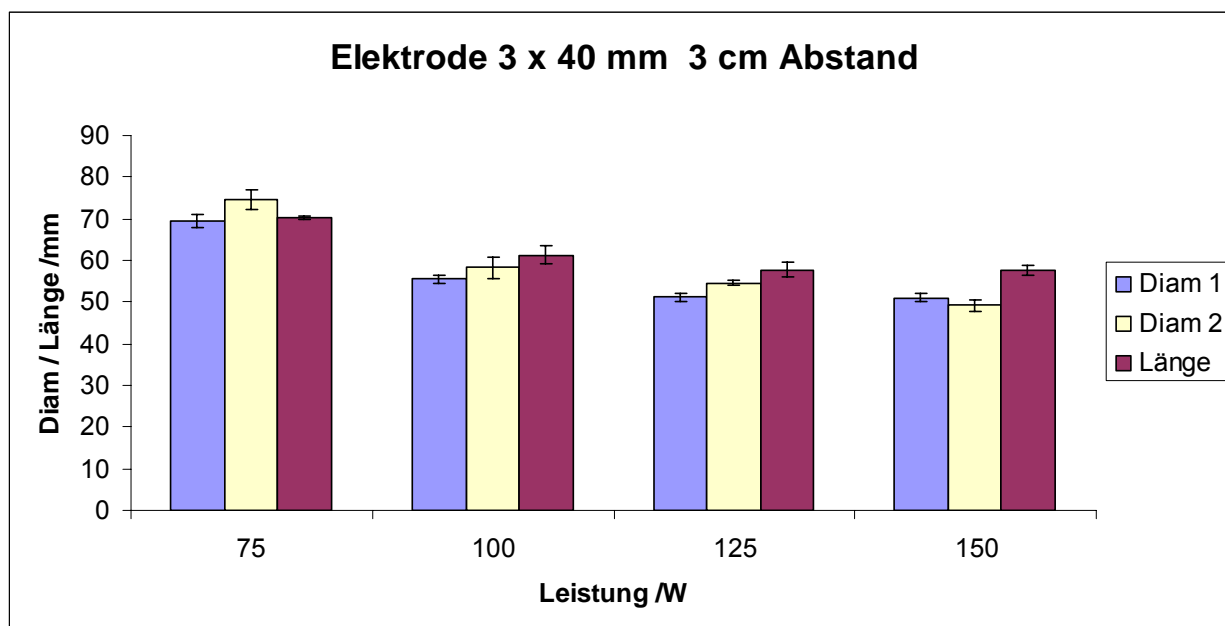


Abbildung 30

Ergebnisse – dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge / Punktionsabstand 3 Zentimeter - der radialen Längsachsen (Länge) und Diameter (Durchmesser) der multipolaren Koagulationen in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

4.2.3 Abstand der Applikatoren vier Zentimeter

Tabelle 17 und Abbildung 31 spiegeln zahlenmäßig und graphisch die Messergebnisse der multipolaren Applikation mit drei Sonden von 40 Millimetern Länge, die im Abstand von vier Zentimetern punktiert wurden, in Abhängigkeit von den Leistungsstufen wider. In der Leistungsstufe 75 Watt ergab sich - wiederum mit deutlichem Abstand gegenüber den höheren Leistungsstufen – ein maximales Nekrosevolumen von 195 Kubikzentimetern. Die radialen Längsachsenmaße entsprachen in allen Leistungsstufen annähernd denen der Diameter 1 und 2, das heißt, die Nekrosen hatten Kugelform.

Tabelle 17

Ergebnisse der multipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Kalbslebern, 1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge, Elektrodenabstand 4 cm; Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen der Nekrosen: Diameter 1 und 2, radiale Längsachse, Volumen

Leistungsstufen Watt	Abschaltzeiten Sec	Applizierte Energie kJ	Diameter1 (D ₁) mm	Diameter2 (D ₂) mm	Länge (L) mm	Volumen (V) cm ³
75	3629 ± 21	190 ± 0	70 ± 0	73 ± 2	73 ± 2	194,66±3,06
100	1824 ± 33	122 ± 3	65 ± 3	67 ± 2	63 ± 2	141,30±13,86
125	864 ± 33	71 ± 1	60 ± 0	64 ± 2	60 ± 0	119,45 ± 3,91
150	631 ± 22	60 ± 0	54 ± 2	54 ± 2	53 ± 4	81,08 ± 7,51

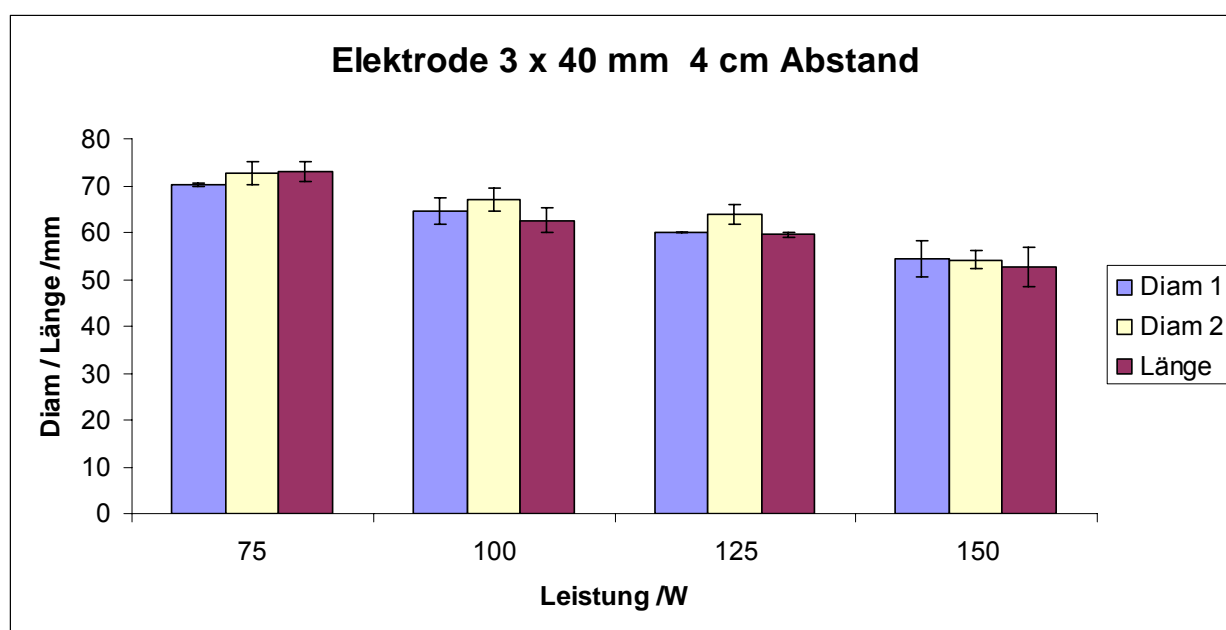


Abbildung 31

Ergebnisse – dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge / Punktionsabstand 4 Zentimeter - der radialen Längsachsen (Länge) und Diameter (Durchmesser) der multipolaren Koagulationen in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

4.2.4 Abstand der Applikatoren fünf Zentimeter

Tabelle 18 und Abbildung 32 stellen die Messergebnisse in Abhängigkeit von den Leistungsstufen für multipolare Applikation mit drei Sonden von je 40 Millimetern Länge dar, die im Abstand von fünf Zentimetern punktiert wurden. Die maximalen Nekrosevolumina von 236 Kubikzentimetern fanden wir in der Leistungsstufe 75 Watt (L=70 mm, D₁ bzw. D₂ = 79 bzw. 82 mm) und mit 250 Kubikzentimetern bei 100 Watt (L/ D₁ / D₂ = 71/80/84 mm) und beobachteten gegenüber den Punktionsabständen 2, 3 und 4 Zentimeter eine deutlich zunehmende Verschiebung der Längenverhältnisse zwischen den radialen Längsachsen und den Diametern 1 und 2.

Tabelle 18

Ergebnisse der multipolaren Radiofrequenzablation an ex vivo-Kalbslebern, 1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge, Elektrodenabstand 5 cm; Mittelwerte (n=5) und Standardabweichungen der Nekrosen: Diameter 1 und 2, radiale Längsachse, Volumen

Leistungsstufen Watt	Abschaltzeiten sec	Applizierte Energie kJ	Diameter1 (D ₁) mm	Diameter2 (D ₂) mm	Länge (L) mm	Volumen (V) cm ³
75	3600 ± 0	188 ± 4	79 ± 1	82 ± 2	70 ± 1	236,05±5,36
100	2714 ± 21	174 ± 12	80 ± 0	84 ± 1	71 ± 1	250,35±6,41
125	1240 ± 57	100 ± 0	70 ± 0	75 ± 0	59 ± 1	161,11±3,15
150	813 ± 22	76 ± 1	64 ± 3	75 ± 0	52 ± 1	130,04±4,44

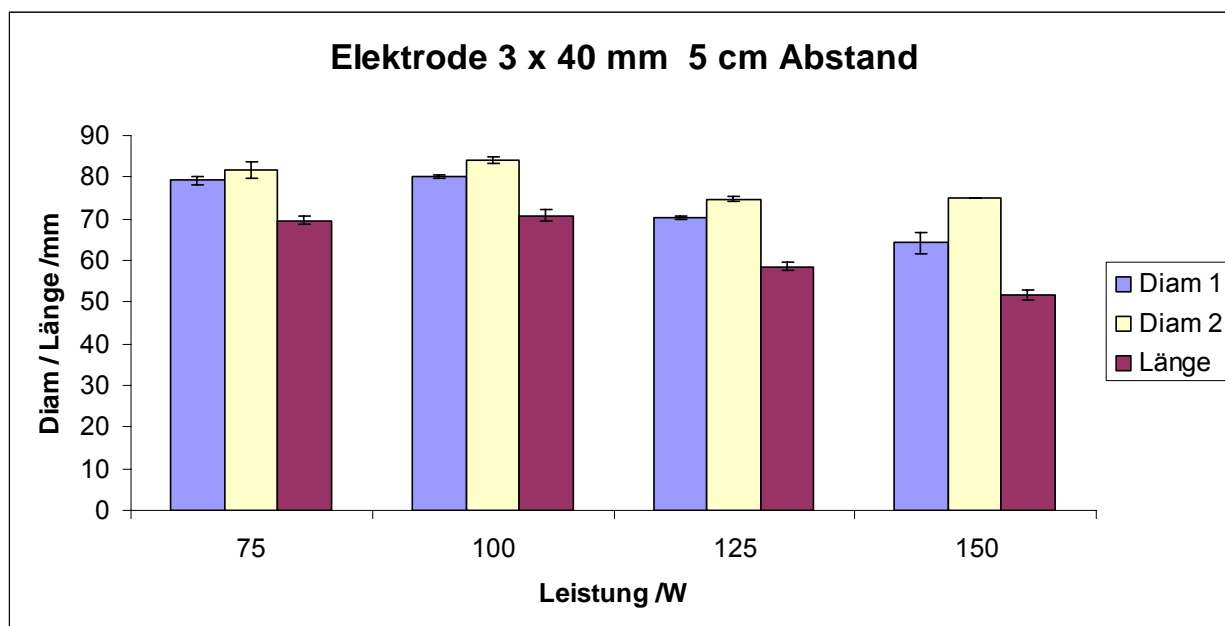


Abbildung 32

Ergebnisse – dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge / Punktionsabstand 5 Zentimeter - der radialen Längsachsen (Länge) und Diameter (Durchmesser) der multipolaren Koagulationen in Abhängigkeit von den Leistungsstufen

4.2.5 Vergleich der Punktionsabstände zwei, drei, vier, fünf Zentimeter

Die Abbildungen 33 und 34 zeigen grafisch einen Vergleich der Abschaltzeiten und Nekrosevolumina für Sonden mit 40 Millimeter Länge und Punktionsabständen von zwei bis fünf Zentimetern in den Leistungsstufen 75 bis 150 Watt aufgrund des Zahlenmaterials der Tabellen 15 bis 18. In der Leistungsstufe 75 Watt erfolgte die Abschaltung nach 60 Minuten manuell, so dass es in dieser Leistungsstufe bei den Applikationszeiten keine und bei den Nekrosevolumina keine sehr großen Unterschiede in Abhängigkeit von den Punktionsabständen gab. In den höheren Leistungsstufen 100 bis 150 Watt fielen die Applikations- bzw. Ablationsleistungen ab, die Applikationszeiten wurden dagegen mit zunehmenden Punktionsabständen länger; die längsten Applikationszeiten fanden wir bei einem Punktionsabstand von fünf Zentimetern (siehe Abbildung 31). Dagegen ergaben die Nekrosevolumina gemäß Abbildung 32 ein uneinheitliches Bild.

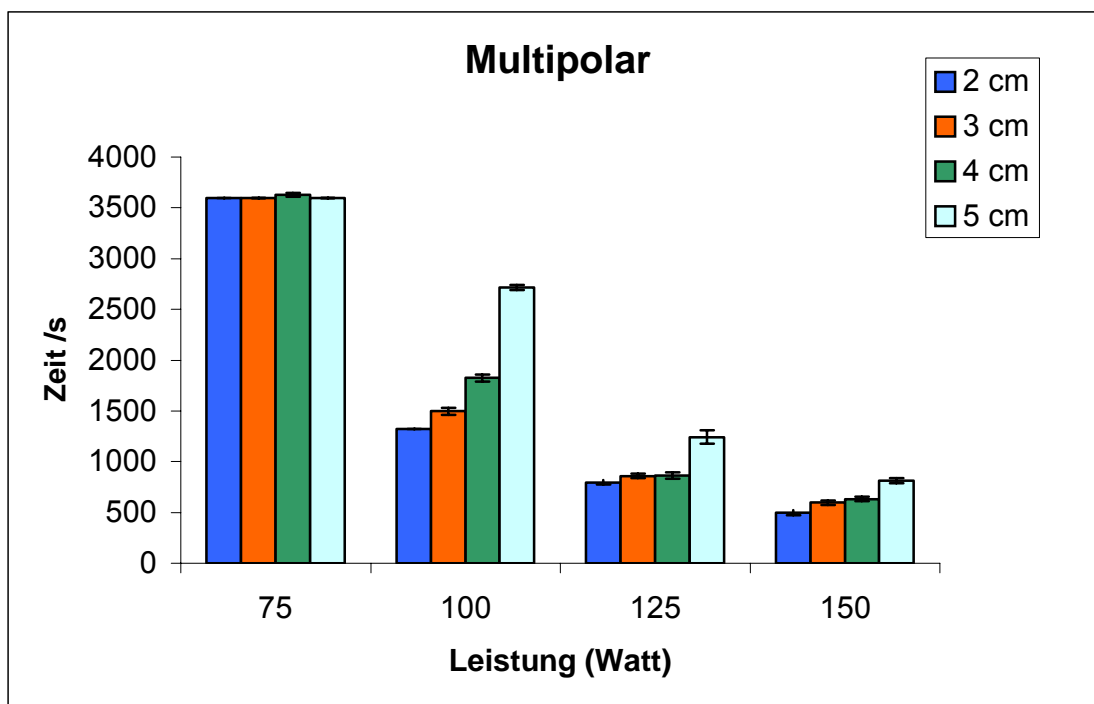


Abbildung 33

Ablationszeiten – dreimal 40mm Applikatorlänge, 2, 3, 4, 5 cm Punktionsabstand - in Abhängigkeit von der eingestellten Leistung

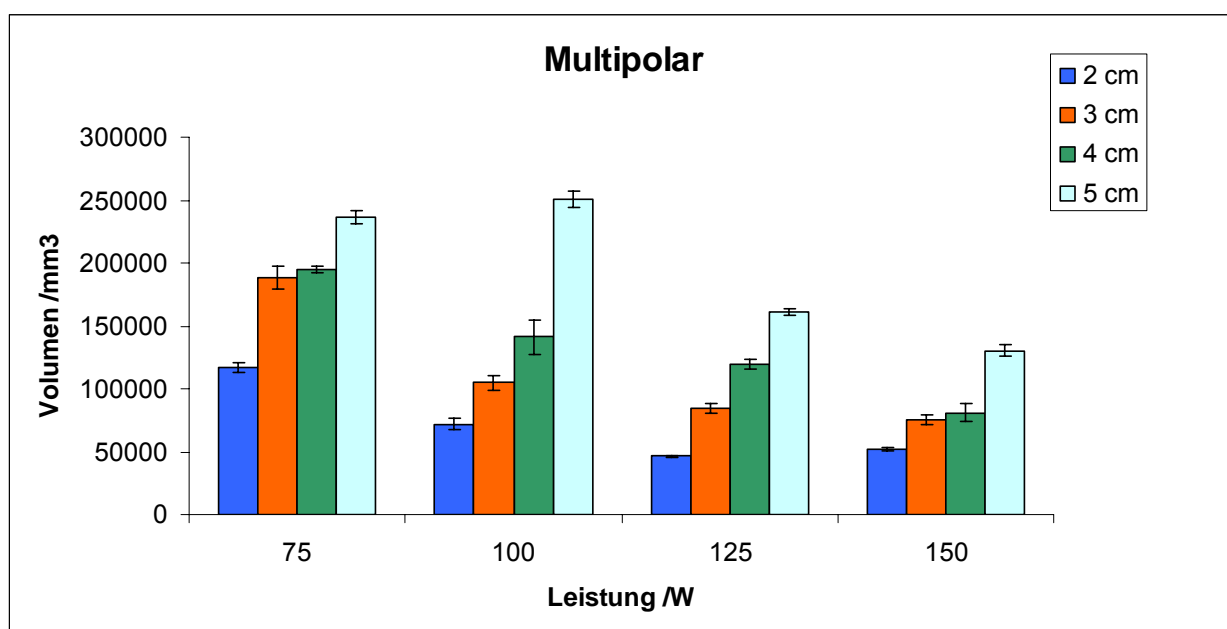


Abbildung 34

Koagulationsvolumina multipolar - dreimal 40 Millimeter Applikatorlänge in 2, 3, 4, 5 cm Punktionsabstand - in Abhängigkeit von der eingestellten Leistung

Die Ergebnisse in den Tabellen 15 bis 18 sowie deren grafische Veranschaulichung in den Abbildungen 28 bis 32 und in den vergleichenden Abbildungen 33 und 34 bestätigten die dem multipolaren Applikationskonzept zugrunde liegende Erwartung, dass die Abstände der Applikationselektroden streng positiv mit den eingebrachten Energiemengen sowie der Volumenmaximierung und kugeligen Ausformung der Koagulationen korrelierten. Insgesamt erschien die Leistungsstufe 75 Watt in Verbindung mit den multipolar verwendeten starren intern gekühlten bipolaren Elektroden (aktive Längen 40 Millimeter) positioniert im Abstand von 4 bis 5 Zentimetern für das verwendete Leistungssteuerungsgerät als optimal.

4.3 Histologie

Die aus dem Bereich der radiofrequenzinduzierten thermischen Gewebeschädigung entnommenen Proben wiesen histologisch deutliche Merkmale einer thermischen Zerstörung auf. Es war kein vitales Gewebe ersichtlich und ein Grossteil der Hepatozyten war untergegangen. Das Bild war durch disseminierte Einzeluntergänge sowie durch konfluierende Gruppenzelluntergänge gekennzeichnet. Es waren zum Teil pyknotische Zellkerne, zum Teil verdämmernde Zellkerne aber auch ganz fehlende Zellkerne zu erkennen. Das Zytoplasma war hypereosinophil. Ein scharfer Grenzverlauf zum ungeschädigten Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden.

Da das für die ex vivo radiofrequenzinduzierte thermische Gewebeschädigung verwendete Leber-Gewebe von Anfang an devital war, ist aus pathologischer Sicht die grundsätzliche Empfehlung ausgesprochen worden, den Schwerpunkt der Aus- und Bewertung der Ergebnisse auf die makroskopischen Befunde zu legen [51].

5 Diskussion

Die thermische Ablation von Geweben ist ein seit längerem angewandtes Therapieverfahren in der Medizin. Nach der Entwicklung geeigneter Applikationstechniken wurden im Arbeitskreis um Goldberg, Gazelle und Compton zunächst in situ-Behandlungen primärer und sekundärer Tumoren der Leber vorangetrieben [32, 33, 34, 35, 36]. Von weiteren Arbeitsgruppen um de Baere [16], Francica [25], Goldberg [30, 31], Hänsler [39], Lenconi [46] und Livraghi [49] wurden die einschlägigen Ergebnisse und Erfahrungen veröffentlicht. In den Veröffentlichungen von Aschoff und Brambs [5] Birth et al [8, 9, 10], Denys et al. [17], Frilling et al [27], Junginger, Kneist und Seifert [42], Pereria, Düx, Helmberger et al [62], Ritz [63], Spangenberg et al [72], Song, Adusumilli und Fong [71] sowie Trübenbach, Schmidt und Pereria [79] werden die interventionellen Therapieverfahren mit dem Schwerpunkt RFA, die Erfolgsprognosen der Resektion, Ablation und adjuvanten Therapien sowie die Unterschiede der maximal erreichbaren Koagulationsgrößen mit perfundierten RF-Elektroden (Berchtold; Radionics) und RF-Elektroden in Arraysystemen (RITA; Radiotherapeutics) vergleichend beschrieben und bewertet. Die genannten Ergebnisse fanden ihren Niederschlag im Ergebnis des 83. Deutschen Röntgenkongresses 2002 in Wiesbaden, mit dem der seinerzeitige RFA-Sachstand dokumentiert und bewertet wurde [79]. Durch eine Expertengruppe Radiofrequenz-Ablation der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft wurden Leitlinien zur Vereinheitlichung der Vorgehensweise bei der perkutanen bildgesteuerten Leber-Tumorthherapie mittels Radiofrequenz-Ablation formuliert. Darin werden für die RFA Indikationen beschrieben und Therapieempfehlungen für die RFA primärer und sekundärer Lebertumoren unter <http://www.drg-agir.de> verfügbar gemacht. Nach Trübenbach et al [79] sollten Therapieentscheidungen zur RFA von Lebermetastasen durch Chirurgen, Onkologen und Radiologen im multidisziplinären Konsens getroffen werden. Die lokal-ablativen Verfahren sollten Teil eines dementsprechenden „multimodalen Therapiekonzeptes“ sein, das heißt, in bestehende Möglichkeiten der systemischen und/oder lokalen Chemotherapie sowie Überprüfung einer kombinierten chirurgischen Resektion eingebunden werden, wofür Jakobs et al [41] „multizentrische Studien“ empfehlen.

Die insgesamt noch nicht befriedigende experimentelle Erkenntnislage führte zur Ausarbeitung der vorgelegten Evaluationsstudie. Auf Grundlage der weiter oben ausgewer-

teten Literatur lässt sich die Ausgangssituation für die Gewinnung experimenteller Ergebnisse und deren Bewertung im Sinne der Fragestellung wie folgt in den Punkten a), b) und c) beschreiben:

a) Klinische Verbreitung der RFA

Gemessen an der Häufigkeit der Publikationen über hypertherme lokale Ablationsverfahren hat die Radiofrequenzablation aufgrund ihres Wirkungsgrades die weiteste klinische Verbreitung gefunden. Sie ist minimal-invasiv, potenziell wiederholbar, gilt als relativ einfach in der Anwendung und verbindet hohe Effizienz der lokalen Zerstörung mit einer relativ geringen Komplikationsrate. Durch die geringe Patientenbelastung bei nur kurzer Hospitalisierungsdauer ergeben sich für das RFA-Therapieverfahren günstige Kostenverhältnisse.

b) Technische und klinische Grenzen

Die derzeitigen Verfahren der Thermoablation bereiten Probleme bezüglich der Induktion großer homogener Läsionsvolumina in kugeligen Formen (speziell bei bipolarer Applikationstechnik entstehen ellipsoide Ausprägungen) und der Nebenwirkungen, zum Beispiel Thermoschäden/Verbrennungen an Neutralelektroden monopolarer Applikationssysteme. Einerseits ist also der Einsatz der RFA durch die zu geringe Größe und die ellipsoide Form der Koagulation sowie Nebenwirkungen limitiert, andererseits sind die Größe der Lebermetastasen einem signifikant verkürzten Langzeitüberleben direkt proportional. Es werden Lösungen gesucht, mit denen bei Vorliegen mehrerer kleinerer oder vereinzelt größerer Tumoren das thermische Läsionsvolumen bzw. die Koagulationszone durch überlappende („multipolare“) Applikationen erweitert werden kann.

c) Entwicklung, Testung und Evaluation neuer Verfahren

Für das gemeinsam entwickelte und von uns erprobte bipolare/multipolare Applikationskonzept liegen weniger experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen als mit monopolarer Systemen vor. Die Erzeugung großer Läsionsvolumina einschließlich der notwendigen bildgebenden Kontrollen erweist sich als technisch anspruchsvoll sowie kosten- und zeitaufwendig. Die Standards für klinisch relevante Lösungen, zum

Beispiel für die Gestaltung widerstandsabhängiger Steuerungsalgorithmen zur Applikation großer Energiemengen oder die technische Ausgestaltung der Applikationselektroden, erscheinen noch nicht in allen Teilen als ausgereift und bedürfen ggf. immer der Erprobung und Bewertung der klinischen Geeignetheit. Untersuchungen und klinische Ergebnisse, die den Wert und die Effizienz der verschiedenen lokalen Therapieverfahren sowie deren Kombination mit anderen therapeutischen Optionen verbessern können, erscheinen weiterhin als notwendig.

5.1 Klinische Problematik

Einziges Therapieverfahren zur Behandlung von malignen Lebertumoren mit potenziell kurativer Zielsetzung ist derzeit die chirurgische Resektion. Unter Berücksichtigung prognoserelevanter Faktoren kommen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung maximal nur etwa ein Viertel der betroffenen Patienten für eine Resektion in Frage, so dass ein dringendes Bedürfnis nach ergänzenden Therapieverfahren besteht. Der unbedenkliche klinische Einsatz der existierenden lokoregionären Therapieformen, zum Beispiel Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie (RFITT), auch als Radiofrequenzablation (RFA) bezeichnet, wird von zum Teil fundamentalen Problemen limitiert. Ein zentrales Problem der LITT stellt die Induktion ausreichend großer, homogener Koagulationsvolumina dar, die das gewünschte Gewebeareal auch tatsächlich erfassen und zu einer vollständigen Zerstörung des „in situ“ verbleibenden Zielgewebes führen. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Prozesssteuerung und -kontrolle während und nach der Intervention (Monitoring); die Vorhersagbarkeit der Gewebe-Interaktionen ist notwendig, weil sich das Ergebnis jeglicher in situ-Ablation der direkten makroskopischen und letztlich auch histologischen Überprüfung entzieht. Bei der Radiofrequenzinduzierten Thermotherapie (RFITT), als Radiofrequenzablation (RFA) bezeichnet, wird zwischen monopolaren und bipolaren Ablationssystemen unterschieden. In der Regel werden monopolare Systeme verwendet. Bei diesem Verfahren wird das Körpergewebe durch das Anlegen von großflächigen Neutralelektroden Bestandteil des elektrischen Stromkreises. Daraus erwachsen die spezifischen Nachteile der monopolaren RFA, schlechter Wirkungsgrad und das Gefahrenpotenzial der bis zu vier notwendigen Neutralelektroden, an denen es unter anderem zu Verbrennungen kommen kann; des Weiteren kann es an bereits bestehenden Clips zu Kollateralschäden kommen. Schließlich kann die zum Teil offene Spülung der Applikations-

elektroden zu einer Tumorzellstreuung führen. Der letztendlich aber entscheidende Nachteil der monopolaren RFA sind die zu kleinen Koagulationsvolumina mit maximalen Durchmessern von 3,5 Zentimetern, so dass eine Behandlung von größeren Lebertumoren nicht möglich ist.

In der bipolaren RFA sehen die Ergebnisse der möglichen Koagulationsvolumina bislang ähnlich aus. Der durch einen Generator erzeugte Radiofrequenzstrom im Frequenzbereich zwischen 375 und 480 kHz wird von einem in situ positionierten bipolaren Applikator in das umgebende Gewebe abgegeben und – elektrische Leitfähigkeit vorausgesetzt – über den zweiten Pol des im Gewebe positionierten Applikators abgeleitet. In der Umgebung des Applikators verdichten sich hochfrequente Ströme, führen zu Schwingungen der „Gewebs-Ionen“ und in der Folge, durch Stoß- und Reibungsprozesse, zu einer lokalen Temperaturerhöhung im Gewebe. Durch Temperaturen von mehr als 60 Grad Celsius entstehen fokale Koagulationen und bei solchen von mehr als 90 Grad Celsius Verkochung, Karbonisation und Verkohlung des Gewebes, welche eine Erhöhung des komplexen Wechselstromwiderstandes (Impedanz), eine Reduktion des Stromflusses und eine Minderung der potenziell applizierbaren Energie verursachen. Infolge dessen war die Größe von Nekrosen, die mittels einfacher aktiver Elektroden in vivo erzeugt werden konnten, auf etwa 12 mm Durchmesser und damit die Methode als Ganzes in der klinische Anwendung für lange Zeit begrenzt [32, 65].

5.2 Problemstellung

Das Ziel der vorgelegten ex vivo-Studie an bovinen Lebergewebeproben war es, die Möglichkeit der Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit einem Durchmesser von mehr als fünf Zentimetern unter Verwendung eines für diesen Zweck entwickelten bipolaren/multipolaren Radiofrequenz-Leistungssteuerungsgerätes sowie einer bipolaren intern gekühlten starren Hochfrequenzstromelektrode experimentell zu prüfen und zu evaluieren. Die Evaluierung dieses bipolaren / multipolaren Applikationskonzeptes bedurfte der Definition, Messung und Bewertung von Einflussgrößen auf die Nekrosevolumina gemäß Fragestellung. Dementsprechend wurden Vorversuche und zwei Hauptversuche realisiert, deren Ergebnisse zu analysieren und zu bewerten sind. Die Fragestellung, ein neues bipolares / multipolares Applikationssystem zur Radiofrequenztherapie von Lebertumoren ex vivo an bovinen Lebergewebsproben zu testen und

zu bewerten, ergab sich aus den experimentellen Prämissen in Verbindung mit dem in der Literatur ausführlich beschriebenen RFA-Sachstand [5, 8, 9, 10, 31, 63, 79].

Homogene kugelige Gewebe-Nekrosen mit klinisch relevanten Durchmessern bedürfen relativ großer und gleichmäßig in das Gewebe einströmender Hochfrequenzstrom-Mengen. Dafür wurde in der Studie ein neues Leistungssteuerungsgerät zur Dosierung des Hochfrequenzstroms in Abhängigkeit von der Gewebeimpedanz erprobt. Das Leistungssteuerungsgerät wurde in Verbindung mit einer starren intern gekühlten bipolaren Ablationssonde mit unterschiedlichen aktiven Längen und Abständen daraufhin getestet, homogene Läsionen mit Durchmessern von mehr als fünf Zentimetern in möglichst kugelige Form im Zielgewebe zu induzieren.

Folgende spezielle Fragestellungen der ex vivo-Studie sollte geklärt werden:

- (1) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen eines bipolaren Applikators
- (2) Vergleich der widerstandsabhängigen Steuerungsalgorithmen bei der bipolaren Applikation des Hochfrequenzstromes im Modus 1 (ungeregelter Stromfluss) und Modus 2 (impedanzabhängig geregelter Stromfluss)
- (3) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei multipolarer Applikation des Hochfrequenzstromes, speziell der optimalen geometrischen Applikatorabstände in Abhängigkeit von der Leistungsstufe
- (4) Vergleich des Koagulationsvermögens des monopolaren Applikationssystems Radionics Cooltip[®] mit der bipolaren/multipolaren Konfiguration.

Für die bipolaren Experimente wurden zunächst gesunde Rinderlebern, später bei den multipolaren Messungen aus Gründen der höheren Gewebhomogenität Kalbslebern gewählt. Schweinelebern, die von der Gewebestruktur her denen des Menschen ähnlicher und diesbezüglich geeigneter gewesen wären, kamen wegen ihrer zu geringen Größe nicht in Betracht.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Vorversuche

Neben dem Zweck der sicheren methodischen Einarbeitung dienten die Vorversuche speziell der Standardisierung der Spülraten für die Applikationselektroden sowie der Abschätzung der Abschaltzeiten bei verschiedenen Leistungsstufen und Abständen der Applikationselektroden bei multipolarer Applikation. Ein weiterer Vorversuch diente der Überprüfung des aus der Literatur bekannten Sachstandes über das monopolare Applikationssystem Radionics Cooltip® sowie der Gewinnung von Erkenntnissen über die Größenordnung der Applikationsleistung im Vergleich mit dem von uns angewendeten Applikationssystem unter gleichen personellen und labortechnischen Messbedingungen; die Ergebnisse des Vergleichs werden im Kapitel 5.3.5 zusammengefasst dargestellt.

5.3.1.1 Standardisierung der Spülrate

Der Vorversuch diente der Standardisierung der erforderlichen Spülraten für die Kühlung der bipolaren Applikationselektrode. Eine adäquate Spülrate unterstützt die Steuerung der Temperatur an der Elektrodenspitze. Die Kühlung vermeidet die Überhitzung der Elektrodenspitze und des sie umgebenden Gewebes und damit dessen rapides Austrocknen und somit ein vorzeitiges Ende der Anwendung. Untersucht wurden Spülraten von 15, 30 und 45 Millilitern je Minute je Rotor im Modus 1 (ungetaktete Hochfrequenzstrom-Applikation). Die Spülrate 15 Milliliter pro Minute verursachte vorzeitiges Austrocknen des behandelten Gewebes, erkennbar an der geringeren Expositionszeit, Verminderung der eingebrachten Energiemenge sowie einem signifikant geringeren Koagulationsvolumen gegenüber den höheren Spülraten. Solche von 30 und 45 Millilitern pro Minute zeigten im Rahmen der nachgewiesenen Messungengenauigkeit keine wesentlichen Differenzen der Nekrosevolumina, das heißt, oberhalb einer Spülrate von 30 Millilitern pro Minute haben die Differenzen der Kühlwassermengen offenbar keinen signifikanten Einfluss auf das Nekrosevolumen. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Spülrate von 30 Millilitern pro Minute für die Erzielung möglichst großer Nekrosevolumina ausreichend ist bzw. diese nicht limitiert, so dass die Kühlmittelpumpen in allen Evaluierungsversuchen auf eine Spülrate von 30 Milliliter je Minute

eingestellt wurden. Dieses Ergebnis ist für die Praxis der klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf einen sparsamen Verbrauch bedeutungsvoll, weil bei einer Spülrate von 30 Millilitern je Minute ein Liter Natriumchloridlösung pro verwendetem Applikator für eine Applikationsdauer von 30 Minuten ausreicht, während bei 45 Millilitern Kühlflüssigkeitsmenge je Minute nicht nur der Verbrauch an Kühlflüssigkeit höher, sondern dieses auch mit einem mehrfachen Kühlmittelwechsel verbunden gewesen wäre.

5.3.1.2 Abschaltzeiten bei multipolarer Applikation

Ziel des Vorversuches war es, die Zusammenhänge zwischen den Elektrodenabständen, Abschaltzeiten und Koagulationsvolumina innerhalb der Leistungsstufen 75/100/125/150 Watt für die Standardisierung der Hauptversuche zu erkennen, um innerhalb der geplanten Messreihen der Hauptversuche annähernd gleiche Energiemengen applizieren und mittels der daraus gewonnenen Messwerte statistisch einwandfreie Mittelwerte berechnen zu können. Der Generator applizierte bei drei und vier cm Elektrodenabstand unbegrenzte Zeit, also so lange Hochfrequenzstrom, bis er aufgrund des Impedanzanstieges selbständig abschaltete; bei zwei und fünf Zentimetern Abstand wurde bei 60 Minuten abgeschaltet. Die Ergebnisse für die Applikationszeit und die eingebrachten Energiemengen wurden am Leistungssteuerungsgerät abgelesen und protokolliert. Die maximalen mittleren Abschaltzeiten (65 Minuten) sowie Nekrosenvolumina (162 Kubikzentimeter) wurden in der Leistungsstufe 75 Watt bei einem Elektrodenabstand von fünf Zentimetern erzielt. Da bei multipolarer Applikation für Abschaltzeiten über 60 Minuten die klinische Relevanz nicht mehr gegeben ist, wurde für alle multipolaren Applikationsversuche als Obergrenze eine maximale Abschaltzeit von 60 Minuten festgelegt.

5.3.2 Versuchsgruppe I - Bipolare Versuchsreihe

Mit bipolarer Thermoablation liegen weniger experimentelle Untersuchungen vor als solche mit monopolarer [5, 43, 76]. Ergebnisse mit bipolarer/multipolarer RF-Ablation wurden von Mc Gahan und Dodd [54] sowie neuerdings von Ritz [63], Frericks et al [26] sowie Clasen et al [14] publiziert. Mc Gahan und Mitarbeiter [54] arbeiteten perkutan mit

zwei monopolaren Elektroden im Abstand von etwa vier Zentimetern, wodurch ellipsoide Koagulationszonen mit einem dementsprechenden Längsdurchmesser von etwa vier Zentimetern sowie Querdurchmessern von 1,4 Zentimetern induziert wurden. Bei der bipolaren RFA-Technik entsteht die Hitze in situ nicht nur an der aktiven, sondern auch an der negativen Elektrode, so dass Koagulationszonen mit größeren Volumina, allerdings weniger in Kugelform, sondern in mehr elliptischer Form entstehen. Die bipolar erzeugten elliptischen Formen bedeuten nach Kuhlicke (2006) für die Klinik einen klaren Nachteil, da Tumoren eine annähernd kugelige Gestalt haben. Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten [76].

Die neuen und auch von der mathematischen Modellierung her interessanten klinischen Arbeiten von Frericks et al [26] sowie die von Clasen et al [14] an Rinderlebern ex vivo zielen - ähnlich unserem Ansatz in Form eines so genannten *Koagulationsindex* (siehe Kapitel 5.3.3) - auf die Vorhersage des Koagulationsvolumens mittels eines mathematischen Modells, welches in weiteren Untersuchungen und klinischen Studien bestätigt und/oder modifiziert werden kann.

Unsere bipolaren Versuchsreihen dienten der Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen, der aktiven Länge eines bipolaren Applikators und dem Vergleich der widerstandsabhängigen Steuerungsalgorithmen im Modus 1 (ungeregelter Stromfluss) und Modus 2 (impedanzabhängige Leistungssteuerung nach den Vorgaben der Tabelle 3). Als Indikatoren wählten wir die eingebrachte Energiemenge, das Koagulationsvolumen sowie eine möglichst kugelige Ausformung der Koagulation. Als Maßstab für eine annähernd kugelige Form galt ein 1:1-Verhältnis von Durchmesser zu Länge bzw. Höhe. Da die Koagulationseffekte hauptsächlich von den eingebrachten Energiemengen determiniert werden, prüften wir die dementsprechenden Unterschiede der bipolaren Applikation in den Modi 1 und 2, dort speziell den Einfluss der aktiven Elektrodenlängen von 20, 30 und 40 Millimetern in den Leistungsstufen 10 bis 50 Watt.

In der eingangs ausgewerteten Literatur (siehe Kapitel 1.3.3) wurde über Koagulationsvolumina mit Durchmessern bis zu maximal fünf Zentimetern berichtet. In der bipolaren Versuchsreihe untersuchten wir aktive Elektrodenlängen von 20, 30 bzw. 40 Millimetern, um über optimale Elektrodenlängen die eingebrachten Energiemengen und damit die Koagulationsvolumina zu vergrößern. Wir fanden, dass die jeweils größten aktiven

Elektrodenlängen (40 mm) zu den größten Koagulationsvolumina führten. Außerdem wurden Erkenntnisse über die jeweils optimalen Einstellungen für die untersuchten Applikatorlängen gefunden (siehe die Ergebnisse in den Kapiteln 4.1.1.4 und 4.1.2.4).

Der Vergleich der Modi 1 und 2 ergab je nach Leistungsstufe und Sondenlänge ein differenziertes Bild. Über alle Messreihen, Leistungsstufen (10 bis 50 Watt) und Sondenlängen (20, 30 bzw. 40 Millimeter) hinweg fanden wir eine streng lineare Korrelation zwischen der Applikationszeit, der applizierten Energiemenge, den Nekrosedurchmessern und den Nekrosenvolumina, das heißt, der Vergleich Modus 1 versus Modus 2 ergab unter Einbeziehung aller Leistungsstufen sowie aller Applikatorlängen signifikant größere Koagulationsvolumina für den Modus 2. Im Gesamtvergleich bestätigte sich, dass mittels impedanzabhängig getakteter Applikation (Modus 2) grundsätzlich größere Energiemengen in das zu behandelnde Gewebe eingebracht werden können. Diese Unterschiede Modus 1 versus Modus 2 fanden wir aber nicht für die interessanten Leistungsstufen 15 bis 25 Watt sowie Applikatorlänge 40 Millimeter mit den hohen Koagulationsleistungen.

Tabelle 19 gibt einen Gesamtüberblick über die mittleren Abschaltzeiten in Abhängigkeit von den Leistungsstufen und den aktiven Längen der Elektroden, Modus 1 versus Modus 2.

Tabelle 19

Mittlere Abschaltzeiten (sec) nach bipolarer Applikation an ex vivo-Rinderlebern, eine Elektrode, aktive Längen 20, 30 und 40 Millimeter, Modus 1 versus Modus 2¹⁾

Leistungsstufen Watt	Elektrode 20 mm		Elektrode 30 mm		Elektrode 40 mm	
	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>
	Zeit sec	Zeit sec	Zeit sec	Zeit sec	Zeit sec	Zeit sec
10	1200	1200	-	-	-	-
15	602	1186	1200	1200	1200	1200
20	165	1013	594	1200	1200	1200
25	93	341	253	1200	990	1164
30	56	157	128	1200	522	1085
35	37	108	131	1129	195	529
40	25	44	93	267	142	184
45	22	37	96	214	102	663
50	17	29	-	179	87	368

¹⁾Modi 1 (unregelter Stromfluss) und 2 (impedanzabhängige Leistungssteuerung gemäß Tabelle 3)

Mit steigenden Leistungsstufen waren die Applikationszeiten rückläufig. Die Verkürzung der Abschaltzeiten führte zu entsprechend geringeren Energiemengen, die Nekrosedurchmesser wurden kleiner, und die optimalerweise kugeligen Nekrosen gingen in ellipsoide Formen über. Ellipsoide Nekroseformen sind für die Klinik von wesentlichem Nachteil, da Tumoren eine annähernd kugelige Form haben [43]. In der Matrix der von uns geprüften Einflussgrößen erwiesen sich die Parameterkombinationen in den Leistungsstufen 15 bis 25 Watt für maximale Energieapplikation sowie kugelige Nekrosevolumina als günstig. In den Tabellen 20 und 21 werden die Ergebnisse Modus 1 versus Modus 2 in den Leistungsstufen 15 bis 25 Watt verglichen.

Tabelle 20

Mittlere applizierte Energiemengen (kJ) nach bipolarer Applikation an ex vivo-Rinderlebern, eine Elektrode, aktive Längen 20, 30, 40 Millimeter, Leistungsstufen 15, 20, 25 Watt, Modus 1 versus Modus 2¹⁾

Leistungs- stufe Watt	Elektrode 20 mm		Elektrode 30 mm		Elektrode 40 mm	
	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>
	Energie	Energie	Energie	Energie	Energie	Energie
	kJ	kJ	kJ	kJ	kJ	kJ
15	9	15	18	18	18	19
20	3	11	12	24	24	24
25	2	5	6	20	25	24

¹⁾Modi 1 (ungeregelter Stromfluss) und 2 (impedanzabhängige Leistungssteuerung gemäß Tabelle 3)

Tabelle 21

Mittlere Nekrosenvolumina (cm³) nach bipolarer Applikation an ex vivo-Rinderlebern, eine Elektrode, aktive Längen 20, 30, 40 Millimeter, Leistungsstufen 15, 20, 25 Watt, Modus 1 versus Modus 2¹⁾

Leistungs- stufen Watt	Elektrode 20 mm		Elektrode 30 mm		Elektrode 40 mm	
	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>	<u>Modus 1</u>	<u>Modus 2</u>
	Volumen	Volumen	Volumen	Volumen	Volumen	Volumen
	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³	cm ³
15	5,76	5,60	11,0	10,5	9,47	14,5
20	3,14	4,01	10,6	14,5	15,5	20,6
25	2,17	2,64	6,13	10,5	19,2	19,2

¹⁾Modi 1 (ungeregelter Stromfluss) und 2 (impedanzabhängige Leistungssteuerung gemäß Tabelle 3)

Die Ergebnisse zeigten, dass größere Elektrodenlängen (40 mm) unabhängig vom Applikationsmodus leistungsfähiger waren als kleinere, dass aber unter den auf maximale Ablationseffekte eingestellten Bedingungen die Unterschiede zwischen den Modi 1 und

2 geringer wurden und schließlich in der Leistungsstufe 25 Watt bzw. 40 Millimeter aktiver Elektrodenlänge ganz verschwanden. Bei den Nekrosevolumina fanden wir nur in Einzelfällen unwesentliche Differenzen zwischen den Modi.

Für die Elektrodenlängen 20 und 30 Millimeter fanden wir deutliche modusabhängige Differenzen der applizierten Energiemengen, aber nur unwesentliche Unterschiede der Koagulationsvolumina. Wir führen diese nicht plausiblen Befunde auf die Gewebevarianz des Probenmaterials aus Rinderlebern zurück. Innerhalb derselben Leistungsstufen fanden wir unterschiedliche Abschaltzeiten für gleiche Energiemengen sowie gleich große Nekrosevolumina bei unterschiedlichen Energiemengen. (Siehe dazu auch die Tabellen 9 bis 14). Hier vermuten wir Einflüsse der verschieden hohen Gefäß- und Bänderanteile des Probenmaterials aus Rinderlebern auf den Wirkwiderstand bzw. Koagulationseffekt des behandelten Gewebes. Nach unseren Erkenntnissen ist Probenmaterial der Rinderleber für vergleichende Koagulationsmessungen mit dem Ziel großer Koagulationen infolge ihrer starken Vaskularisation nicht standardisierbar. Rinderleber verursacht bei größeren Koagulationen höhere Standardabweichungen der Ergebnisse. Deshalb wurden für die danach durchzuführenden multipolaren Applikationsversuche ausschließlich Gewebeproben von Kalbslebern verwendet.

Davon unabhängig fanden wir, dass mit der Versuchsgruppe I (Bipolare Versuchsreihe) die angestrebte Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit mehr als fünf Zentimetern Durchmesser nicht realisiert werden konnte, weil dafür die Leistungsfähigkeit der Applikatoren offenbar nicht ausreichend war.

5.3.3 Versuchsgruppe II - Multipolare Versuchsreihe

Die Versuchsgruppe II (Multipolare Versuchsreihe) unterschied sich in drei wesentlichen Punkten von den bipolaren Applikationsmessungen mit Einzelelektroden:

- (1) Drei bipolare Applikatoren, 40 mm aktive Länge, in variablen Abständen von 2 bis 5 Zentimetern zueinander punktiert, multipolar synchronisierte Applikation des Hochfrequenzstromes
- (2) Vier Leistungsstufen, 75 – 150 Watt, anstelle der bipolaren Stufen von 10 bis 50 Watt

(3) Verwendung von homogenerem Kalbslebergewebe anstelle der Rinderleber.

Entsprechend der Hauptzielstellung der Studie, die Bedingungen für die Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit mehr als fünf Zentimeter Durchmessern zu prüfen, untersuchten wir speziell die optimalen geometrischen Applikatorabstände in Abhängigkeit von der Leistungsstufe. Beide Ziele wurden unter Verwendung eines neuen bipolaren/multipolaren Radiofrequenz-Ablationssystems erreicht. Die Ergebnisse der Abhängigkeit der Koagulationsvolumina von den eingebrachten Energiemengen und der Einfluss der Abstände der Elektroden auf die applizierten Energiemengen sowie auf die Nekrosevolumina in Abhängigkeit von den Leistungsstufen sind in den Tabellen 22 und 23 dargestellt; es handelt sich dabei um Zusammenfassungen der Tabellen 15 bis 18 (siehe dort).

Tabelle 22

Mittelwerte der multipolar applizierten Energiemenge (kJ) an ex vivo-Kalbslebern in Abhängigkeit von dem Abstand der Elektroden (cm) [1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge] und den Leistungsstufen (Watt)

Leistungs- stufen Watt	<u>Abstand 2 cm</u> Energie kJ	<u>Abstand 3 cm</u> Energie kJ	<u>Abstand 4cm</u> Energie kJ	<u>Abstand 5 cm</u> Energie kJ
75	182	190	190	188
100	86	101	122	174
125	60	70	71	100
150	45	55	60	76

Tabelle 23

Mittelwerte der multipolar erzeugten Nekrosevolumina (cm^3) an ex vivo-Kalbslebern in Abhängigkeit von dem Abstand der Elektroden (cm) [1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge] und den Leistungsstufen (Watt)

Leistungsstufen Watt	<u>Abstand 2 cm</u> Volumen cm^3	<u>Abstand 3 cm</u> Volumen cm^3	<u>Abstand 4cm</u> Volumen cm^3	<u>Abstand 5 cm</u> Volumen cm^3
75	117	188	195	236
100	72	104	141	250
125	46	85	119	161
150	52	76	81	130

Die Ergebnisübersichten bestätigen, dass die Abstände der Applikatoren einen signifikant positiven Einfluss auf die eingebrachten Energiemengen und damit auf die Ausmaße und Formen der Koagulationen hatten. Der Koagulationseffekt stieg direkt proportional mit dem Abstand der Applikationselektroden, gemessen in Zentimetern und ließ sich an Hand eines so genannten *Koagulationsindex* quantifizieren und für die Erfolgsprognose nutzen. Die zahlenmäßigen Angaben sind der Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24

Der Koagulationsindex (cm^3/kJ) als Maßstab für das Koagulationsvolumen je Kilojoule applizierter Energie in direkter proportionaler Abhängigkeit vom Abstand der Applikationselektroden

Abstand der Applikationselektroden cm	Koagulationsindex cm^3/kJ
2	0,85
3	1,16
4	1,23
5	1,49

Kulicke [43] bewertet die Vorhersehbarkeit der Koagulationsvolumina sowie der Größen- und Formenverhältnisse der Koagulationszone bei der Planung einer RF-Ablation als „entscheidend“.

Wir fanden, dass sich mit der geometrischen Erweiterung der Punktionsabstände die Längenverhältnisse der Längsachsen (L) und die der mittleren Diameter $[0,5(D_1 + D_2)]$ umkehrten. Bei einer kugeligen Nekrose stehen Längen und Durchmesser im Verhältnis eins zu eins bzw. haben einen Quotienten von 1,0; mit der Vergrößerung der Punktionsabstände beobachteten wir eine damit einhergehende Umkehr des Quotienten von >1 nach <1 (siehe Tabelle 25). (Die Längenverhältnisse wurden aus den Angaben in den Tabellen 15 bis 18 berechnet.)

Tabelle 25

Quotient aus Länge der radialen Längsachsen (L) und mittleren Diameterlängen $[0,5(D_1 + D_2)]$ multipolar erzeugter Nekrosen an ex vivo-Kalbslebern in Abhängigkeit vom Abstand der Applikationselektroden (cm) [1 Generator, 3 Elektroden je 40 Millimeter Länge] und Leistungsstufen (Watt)

Leistungsstufen Watt	<u>Abstand 2 cm</u> Quotient $L/0,5(D_1 + D_2)$	<u>Abstand 3 cm</u> Quotient $L/0,5(D_1 + D_2)$	<u>Abstand 4cm</u> Quotient $L/0,5(D_1 + D_2)$	<u>Abstand 5 cm</u> Quotient $L/0,5(D_1 + D_2)$
75	1,07	0,98	1,02	0,86
100	1,33	1,08	0,95	0,86
125	1,37	1,06	0,96	0,81
150	1,30	1,17	0,97	0,74
Mittel 75-150	1,27	1,07	0,98	0,82

Unter Berücksichtigung dieser geometrischen Veränderungen erscheint der Koagulationsindex zur Prognose der potenziell erzielbaren Ablationseffekte im klinischen Bereich als geeignet.

Die Hauptfrage der Studie, ob und ggf. wie mit dem multipolaren Applikationssystem Koagulationen von mehr als fünf Zentimetern Durchmesser erzeugt werden können, ist dahin gehend zu beantworten, dass maximale Volumina multipolar mit aktiven Elektro-

denlängen von 3 x 40 Millimetern sowie Elektrodenabständen von fünf Zentimetern erzielt werden konnten. Die Befunde deckten sich mit denen von Frericks et al [26], wonach maximale Volumina direkt mit den Maxima an applizierter Energie bzw. der damit einhergehenden maximalen Mächtigkeit der Koagulation korrelierten. Annähernd kugelige Formen wurden mit Elektrodenabständen von vier Zentimetern erreicht (siehe Tabelle 25).

5.3.4 Vergleich der durch monopolare, bipolare und multipolare Applikation erzeugten maximalen Nekrosevolumina

Der in einem Vorversuch durchgeführte methodische Vergleichstest der Applikationssysteme ist im Kapitel 3.3 dokumentiert. Tabelle 26 enthält eine Übersicht über die in dem Vergleichstest monopolar, bipolar und multipolar erzeugten maximalen Nekrosevolumina.

Tabelle 26

Übersicht über die durch monopolare, bipolare und multipolare Applikation erzeugten maximalen Nekrosevolumina und deren Applikationsparameter

Applikations- system	Elektroden	Leistungs- stufen	Applikations- Zeiten	Applizierte Energie	Nekrose- volumen
	Länge (mm) Abstand (cm)		Watt	Sekunden	
Monopolar ¹⁾	3x25mm	Maximum	720	(78) ²⁾	36
Bipolar, Modus 1	20mm	15	602 ± 218	9 ± 3	6
	30mm	15	1200 ± 0	18 ± 0	11
	40mm	25	990 ± 214	25 ± 5	19
Bipolar, Modus 2	20mm	15	1186 ± 29	15 ± 3	6
	30mm	20	1200 ± 0	24 ± 1	14
	40mm	20	1200 ± 0	24 ± 0	21
Multipolar	3x40mm/2cm	75	3600 ± 0	182 ± 2	117
	3x40mm/3cm	75	3600 ± 0	190 ± 0	190
	3x40mm/4cm	75	3629 ± 20	190 ± 0	194
	3x40mm/5cm	100	2714 ± 21	174 ± 12	250

¹⁾ Das monopolare Testergebnis entstammt einem Vorversuch (siehe Kapitel 3.3.4)

²⁾ geschätzt

Speziell der Vergleich monopolare versus multipolare RFA (siehe Kapitel 3.3.4) erbrachte unter prinzipiell gleichen Personal- und Laborbedingungen Test-Erkenntnisse darüber, dass mit dem multipolaren Applikationssystem größere Koagulationen zu erzielen waren als mit dem monopolaren System Radionics Cooltip® mit Clusterelektrode. Generell ist anzumerken, dass die von uns mit dem monopolaren System gefundenen Ergebnisse trotz Beachtung der vom Hersteller empfohlenen Leistungseinstellungen und Rahmenbedingungen nicht mit denen übereinstimmten, die laut Herstellerangaben zu erwarten gewesen wären.

Das multipolar erzeugte Nekrosevolumen entspricht dem Siebenfachen des monopolar erzeugten Vergleichsvolumens. Da auch die eingebrachte Energiemenge etwa um den Faktor zwei zu Gunsten des von uns erprobten multipolaren Applikationssystems differierte, erscheint der Steueralgorithmus des multipolaren Applikationssystems den ande-

ren getesteten Applikationsmöglichkeiten deutlich überlegen zu sein, wenngleich die Vergleichbarkeit der Messergebnisse, zum Beispiel infolge unterschiedlicher aktiver Elektrodenlängen bzw. dem daraus folgenden verkürzenden Einfluss auf die Abschaltzeiten etwas eingeschränkt wird.

In der multipolaren Versuchsgruppe II war die Standardabweichung als ein Maß für die Validität der Versuchsmethodik relativ gleich bleibend. Sie war naturgemäß sehr gering, wenn die Applikationsphasen beim Erreichen vorbestimmter Energiemengen manuell unterbrochen wurden. Teilweise größere Standardabweichungen > 30 Prozent erklären sich vermutlich aus den Gewebevarianzen, wodurch unterschiedliche Applikationszeiten gleich große applizierte Energiemengen zur Folge hatten. Dies ist für den Vergleich der monopolar, bipolar und multipolar erzeugten Koagulationen ein nicht zu eliminierender Unsicherheitsfaktor. Dass für die multipolaren Vorversuche sowie für die bipolaren Hauptversuche Rinderlebern und für die multipolaren Hauptversuche Kalbslebern verwendet wurden, erscheint als ein weiteres methodisches Problem der Versuchsreihen sowie der vergleichenden Aussagen im Gesamtergebnis der Studie. Die Gültigkeit der Gesamtaussagen unserer Studie wurde dadurch aber kaum geschmälert. Statistisch deckten sich unsere ex vivo-Befunde über die Abhängigkeit der Koagulationsvolumina von der Höhe der eingebrachten Energie (Regressionsquotient > 0,8; $p < 0,001$) mit den vergleichbaren in vivo-Ergebnissen von Frericks et al [26]. Diese Autoren bestimmten die lineare Abhängigkeit des Ablationsvolumens in Abhängigkeit von der eingebrachten Energie mit der Gleichung $V = (0,496 \times AE) + 1.8611$ ($R^2 = 0.8816$), wobei V das Ablationsvolumen im Bereich von Null bis 120 in Millilitern und AE die eingebrachte Energie im Bereich von Null bis 250 in Kilojoule sind.

Clasen et al [14] fanden unter mit unseren prinzipiell vergleichbaren Versuchsbedingungen (weiterentwickeltes Leistungssteuergerät, multipolare RF-Ablation mit drei bipolaren Applikatoren an Rinderlebern, ex vivo; 80 Versuche, 4 Messwerte pro Mittelwert) vergleichbare Ergebnisse. Das maximale Koagulationsvolumen war deutlich größer und betrug $324 \pm 63 \text{ cm}^3$ mit Kurzachsensdiameteren von $8,4 \pm 0,4$ Zentimetern, die Applikationsdauer 193 Minuten, die Ausgangsleistung 75 Watt, die Elektroden-Abständen fünf Zentimeter. Bei Applikatorabständen von vier Zentimetern (>125 Watt) bzw. fünf Zentimetern (>100 Watt) waren die Koagulationszonen nicht konfluent. Die Koagulationsvolumina ($r^2 = 0.80$) und RF-Ablationszeiten ($r^2 = 0.93$) ließen sich mittels eines von den

Autoren entwickelten mathematischen Modells verifizieren. Das Modell soll im klinischen Bereich für die Vorhersage von Koagulationsvolumina Anwendung finden und soll für diesen Zweck in weiteren Untersuchungen und klinischen Studien bestätigt und/oder modifiziert werden.

5.4 Ex vivo-Versuch in klinischer Anwendung

An verschiedenen Stellen der Studie wurde auf fehlerkritische Aspekte hingewiesen. Hier soll noch einmal auf die Fragen der prinzipiellen Geeignetheit des Probenmaterials aus Rinderlebern sowie der postmortalen Gewebeveränderungen (Zeitfaktor) als Ursache für Versuchsfehler und erhöhte Standardabweichungen eingegangen werden.

Ein grundsätzlicher Nachteil von ex vivo-Experimenten besteht darin, dass die Wirkung der Durchblutung im lebenden Gewebe und die fehlende Körpertemperatur keine Berücksichtigung finden können. Das verwendete Leber-Gewebe war von Anfang an devital, so dass aus pathologischer Sicht die grundsätzliche Empfehlung ausgesprochen wurde, den Schwerpunkt der Aus- und Bewertung der Ergebnisse auf die makroskopischen Befunde zu legen [51]. Aus den genannten Gründen sind die vorgelegten ex vivo- mit in vivo-Untersuchungen, zum Beispiel denen von Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, et al. [31] nicht vergleichbar; Goldberg und Mitarbeiter untersuchten die radiologisch-pathologische Korrelationen in vivo an Lebern und fanden in 72 Stunden nach RFA entnommenen Proben weitergehende Gewebeschädigungen in Abhängigkeit von der nachwirkenden Zeit.

Der Gesetzgeber schreibt eine Prüfung des Lebergewebes von mindestens 24 Stunden vor, so dass das Probenmaterial bei Freigabe maximal 28 Stunden alt war. Einschließlich der weiteren logistischen Schritte wie Transport vom Schlachthof zum Großmarkt, Verkauf, Abholung vom Großmarkt und Transport zum Labor sowie Vorbereitung des Versuchs war das Probenmaterial bei Versuchsbeginn wenigstens etwa 36 Stunden alt.

Die Experimente waren auf Maximierung der Koagulationseffekte konzipiert. Sie konnten wegen der nicht ausreichenden Größe von Schweinelebern (1 bis max. 1,5 kg) mit solchen nicht durchgeführt werden, obwohl der histomorphologische Aufbau der Schweineleber dem der menschlichen sehr viel ähnlicher ist und vor allem auch homo-

gener als die gefäß- und bindegewebsreichen Rinderlebern. Die anfangs von uns verwendeten Rinderlebern führten infolge ihrer starken Vaskularisierung bei den multipolaren Versuchsreihen zu schwer reproduzierbaren Ergebnissen. Für die bipolaren Versuchsreihen, bei denen kleinere Koagulationen entstanden, waren sie dagegen gut verwertbar. Die Ergebnisse, zum Beispiel die Messwerte an der Grenze zwischen kugeligen bis ellipsoiden Formen der multipolar induzierten Nekrosen, sind immer auch in diesem Licht zu sehen. Nach unseren Erkenntnissen erscheinen Kalbslebern für vergleichende Koagulationsmessungen besser geeignet, da sie infolge ihrer geringeren Vaskularisation speziell bei größeren Koagulationen geringere Standardabweichungen der Messergebnisse verursachten. Für die multipolaren Applikationsversuche wurden deshalb Gewebeproben von Kalbslebern verwendet.

5.5 Schlussfolgerung

Das Hauptziel der Studie war es, die Möglichkeit der Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit einem Durchmesser von mehr als fünf Zentimetern mit einem multipolaren Applikationskonzept experimentell zu prüfen und zu evaluieren. Es wurde ein sowohl bipolar als auch multipolar zu verwendendes Radiofrequenz-Leistungssteuerungsgerät mit einer bipolaren intern gekühlten starren Hochfrequenzstromelektrode benutzt. Das Ziel der Studie wurde durch Untersuchungen an Rinder- und Kalbslebergewebeproben uneingeschränkt erreicht.

Die Ergebnisse der Studie wurden aus umfangreichen bipolaren und multipolaren ex vivo-Applikationsmessungen gewonnen. Im experimentellen Versuchsteil wurden 82 Rinder- und Kalbslebern verwendet. In ca. 500 Einzelversuchen wurden sämtliche hier beschriebenen Ergebnisse ermittelt. An verschiedenen Stellen der Studie wurde auf fehlerkritische Aspekte, speziell auf die Vaskularisierung der Rinderleberproben als eine mögliche Fehlerursache speziell für die multipolare Erzeugung großer Koagulationen hingewiesen. Es wurde daraus der Schluss gezogen, für die multipolaren Messreihen ausschließlich die homogenen Gewebeproben von Kalbslebern zu verwenden, so dass die Aussagekraft der Studie bezüglich der Hauptfragestellung nicht eingeschränkt ist.

Alle Messungen ergaben eine eindeutige und sehr enge Abhängigkeit der Koagulationsvolumina von den multipolar eingebrachten Energiemengen, die ihrerseits von der impedanzgesteuerten Dosierung, den aktiven Längen der bipolaren Elektroden und deren Punktionsabständen abhängig waren. Die größten Koagulationen wurden in den Leistungsstufen 75 und 100 Watt mit aktiven Elektrodenlängen von 3 x 40 Millimetern sowie **fünf** Zentimeter Punktionsabständen der Applikatoren erzielt: Annähernd kugelige Formen wurden mit Elektrodenabständen von **vier** Zentimetern erreicht.

Aus unseren Untersuchungen darf die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die klinischen Erfolgsaussichten des bipolaren/multipolaren Applikationskonzeptes im Wesentlichen von der Applikationstechnik determiniert werden wird, und dass der verwendete Arbeitsplatz und die damit erarbeitete Datenlage

- zur impedanzabhängigen Steuerung des Stromflusses
- zur Leistungsfähigkeit der Applikationselektroden und deren Kühlungssystem sowie
- zur Anzahl, zur aktiven Länge und zu den Punktionsabständen der Elektroden

dafür eine geeignete Grundlage sein können.

Die Therapierbarkeit von Lebertumoren ist eng an deren Größe, Zahl und anatomische Lokalisation geknüpft. Das multipolare Applikationssystem ermöglicht eine Behandlung von Raumforderungen der Leber mit einem Durchmesser von 5 Zentimetern plus zweimal einem Zentimeter Sicherheitssaum. Zur Bewertung des Stellenwertes dieses Verfahrens und seiner Ergebnisse in der Therapie bedarf es weiterer klinischer Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven.

Zukünftige Entwicklungen werden sich auf die Verbesserung der lokalen Effektivität und die Optimierung der bildgestützten RF-Ablation im Rahmen multizentrischer Studien konzentrieren[79, 41]. Für die Planung von RF-Ablationen wird nach Kulicke [43] die Reproduzierbarkeit der Koagulationsvolumina sowie die Vorhersehbarkeit der Größen- und Formenverhältnisse der Koagulationszone eine entscheidende Rolle spielen. Diesbezügliche neuere Arbeiten, zum Beispiel von Frericks et al [26] sowie Clasen et al [14] zielen - ähnlich den eigenen Ergebnissen in Form eines so genannten *Koagulationsin-*

dexes (siehe Kapitel 5.3.3) - auf die Vorhersage des Koagulationsvolumens mittels mathematischer Modelle, welche in weiteren Untersuchungen und klinischen Studien bestätigt und/oder modifiziert werden können.

6 Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion ist gegenwärtig der Goldstandard in der Behandlung von malignen Lebertumoren und bietet bei R0-Resektion eine potentielle Heilungschance. Nur 20 bis 25 Prozent aller Patienten mit Lebertumoren kommen jedoch für eine Resektion in Betracht. Gründe dafür sind etwa die Ausdehnung, die Lage oder die lokale Verteilung der Tumoren; zudem limitieren präoperative Leberinsuffizienz und schwere Begleiterkrankungen ausgedehntere operative Eingriffe. Entsprechend haben lokale Verfahren, die eine effektive Tumordestruktion ermöglichen, breites Interesse gefunden. Zahlreiche Methoden werden mittlerweile klinisch evaluiert, wobei die interstitielle Tumorthherapie von primären und sekundären Tumoren der Leber ein noch junges, aber sich stets weiterentwickelndes Verfahren darstellt. Unter den thermoablativen Verfahren hat insbesondere die Radiofrequenzablation (RFA) zunehmende Aufmerksamkeit erreicht, vornehmlich aufgrund des gegenüber den anderen Hyperthermieverfahren besseren Wirkungsgrades.

Die perkutane RFA gilt als ein minimal-invasives einfaches und sicheres Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren, bei der die maximal therapierbare Größe der Raumforderung durch die Sondenkapazität und -größe limitiert ist. Zudem muss bei der effektiven Thermoablation ein Sicherheitssaum nicht tumorösen Gewebes mit ablatiert werden, der - ähnlich dem chirurgischen Vorgehen - zehn Millimeter möglichst nicht unterschreiten sollte. Aufgrund der derzeit erzielbaren Nekrosevolumina sollte bei Vorliegen mehrerer Tumoren der Durchmesser der größten Raumforderung nicht über 3,5 Zentimeter liegen. Bei Einzelkoagulationen können Tumoren bis zu fünf Zentimetern durch mehrfache Sondenrepositionierung ohne erneute Leberkapselpassage effektiv behandelt werden. Zurzeit sind lediglich monopolare Systeme erhältlich, bipolare Systeme befinden sich in der Erprobung. Nachteile der monopolaren Ablation sind der schlechte Wirkungsgrad, die Notwendigkeit von vier Neutralelektroden mit der Folge möglicher Verbrennungen und Kollateralschäden, zum Beispiel verursacht durch Clips, sowie bei größeren Lebertumoren häufig zu kleine Koagulationsvolumina.

Hauptziel der vorgelegten ex vivo-Studie war die Evaluation eines neuen RF-Applikationssystems, das die Koagulation größerer Tumoren zuverlässig ermöglicht.

Es wurde ein zu diesem Zweck entwickelter bipolarer/multipolarer Hochfrequenzstromapplikator (Leistungssteuergerät in Verbindung mit einer bipolaren intern gekühlten starren Hochfrequenzstromelektrode) in bipolarer sowie multipolarer Anwendung in den Leistungsstufen 10 bis 50 Watt (bipolar) sowie 75 bis 150 Watt (multipolar) erprobt. Der Einsatz erfolgte in zirka 500 Einzelversuchen an gesundem Rinder- und Kalbslebergewebe ex vivo. Getestet wurden bipolare HF-Applikatoren mit 1,8 Millimeter Durchmesser sowie aktiven Längen von 20, 30 bzw. 40 Millimetern. Bei den multipolaren Anwendungen mehrerer bipolarer HF-Applikatoren mit einer aktiven Länge von 40 Millimetern variierte der Abstand der Applikatoren zwischen jeweils zwei, drei, vier bzw. fünf Zentimetern. Die Wirkung der Wärmebehandlung zeigte sich in Form von Gewebenekrosen, deren Volumina bestimmt wurden.

Ergebnisse

Durch Verwendung eines multipolaren Ablationsverfahrens gelang die Erzeugung von klinisch relevanten Koagulationsvolumina mit Durchmessern von sieben Zentimetern.

Folgende Fragestellungen der ex vivo-Studie sollten geklärt werden:

- 1) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen eines bipolaren Applikators,
- 2) Vergleich der widerstandsabhängigen Steuerungsalgorithmen bei der bipolaren Applikation des Hochfrequenzstromes im Modus 1 (ungeregelter Stromfluss) und Modus 2 (impedanzabhängig geregelter Stromfluss),
- 3) Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei multipolarer Applikation des Hochfrequenzstromes, speziell der optimalen geometrischen Applikatorabstände in Abhängigkeit von der Leistungsstufe und
- 4) Vergleich des Koagulationsvermögens des monopolaren Applikationssystems Radionics Cooltip[®] mit der bipolaren/multipolaren Konfiguration

Zu 1.: In allen bipolaren Versuchsserien (Leistungsstufen von 10 bis 50 Watt) fanden wir eine lineare Abhängigkeit (Regressionskoeffizient $>0,8$; $p < 0,001$) der erzeugten Koagulationsvolumina von der Höhe der applizierten Energie sowie der aktiven Längen der Elektroden (Maxima bei 40 Millimetern).

Zu 2.: Der Vergleich der Modi 1 und 2 ergab je nach Leistungsstufe und Sondenlänge ein differenziertes Bild. Über alle Messreihen, Leistungsstufen (10 bis 50 Watt) und

Sondenlängen (20, 30 bzw. 40 Millimeter) hinweg fanden wir eine streng lineare Korrelation zwischen der Applikationszeit, der applizierten Energiemenge, den Nekrosedurchmessern und den Nekrosenvolumina, das heißt, der Vergleich Modus 1 versus Modus 2 ergab unter Einbeziehung aller Leistungsstufen sowie aller Applikatorlängen signifikant größere Koagulationsvolumina für den Modus 2. Im Gesamtvergleich bestätigte sich, dass mittels impedanzabhängig getakteter Applikation (Modus 2) grundsätzlich größere Energiemengen in das zu behandelnde Gewebe eingebracht werden können. Diese Unterschiede Modus 1 versus Modus 2 fanden wir aber nicht für die interessanten Leistungsstufen 15 bis 25 Watt sowie Applikatorlänge 40 Millimeter mit den hohen Koagulationsleistungen.

Zu 3.: Die Hauptfrage der Studie, ob und ggf. wie mit dem multipolaren Applikationssystem Koagulationen von mehr als fünf Zentimetern Durchmesser erzeugt werden können, ist dahin gehend zu beantworten, dass maximale Volumina multipolar mit aktiven Elektrodenlängen von 3 x 40 Millimetern sowie Elektrodenabständen von fünf Zentimetern erzielt werden konnten. Der Koagulationseffekt stieg innerhalb der Leistungsstufen von 75 bis 150 Watt direkt proportional mit den geometrischen Abständen (cm) der Applikationselektroden und ließ sich an Hand eines so genannten *Koagulationsindex* quantifizieren. Annähernd kugelige Formen wurden mit Elektrodenabständen von vier Zentimetern erreicht, so dass insgesamt die Leistungsstufe 75 Watt in Verbindung mit den drei multipolar verwendeten starren intern gekühlten bipolaren Elektroden (aktive Längen 40 Millimeter), positioniert im Abstand von 4 bis 5 Zentimetern, für das verwendete Leistungssteuerungsgerät als optimal erschienen.

Zu 4.: Speziell der Vergleich monopolare versus multipolare RFA erbrachte unter prinzipiell gleichen Personal- und Laborbedingungen Test-Erkenntnisse darüber, dass mit dem multipolaren Applikationssystem größere Koagulationen zu erzielen waren als mit dem monopolaren System Radionics Cooltip® mit Clusterelektrode. Das multipolar erzeugte Nekrosevolumen entsprach dem Siebenfachen des monopolar erzeugten Vergleichsvolumens. Da auch die eingebrachte Energiemenge etwa um den Faktor zwei zu Gunsten des von uns erprobten multipolaren Applikationssystems differierte, erschien der Steueralgorithmus des multipolaren Applikationssystems den anderen getesteten Applikationsmöglichkeiten deutlich überlegen zu sein, wenngleich die Vergleichbarkeit der Messergebnisse, zum Beispiel infolge unterschiedlicher aktiver Elektrodenlängen

bzw. dem daraus folgenden verkürzenden Einfluss auf die Abschaltzeiten etwas eingeschränkt war.

Zur Umsetzung der vorgelegten Ergebnisse in der Therapie bedarf es weiterer klinischer Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven, wobei sich zukünftige Entwicklungen auf die Verbesserung der lokalen Effektivität und die Optimierung der bildgestützten RF-Ablation konzentrieren werden. Für die Planung von RF-Ablationen wird die Reproduzierbarkeit der Koagulationsvolumina sowie die Vorhersehbarkeit der Größen- und Formenverhältnisse der Koagulationszonen eine entscheidende Rolle spielen. Diesbezüglich weiterführende Arbeiten werden - ähnlich dem eigenen Ansatz - zu mathematischen Prognosemodellen führen, welche in weiteren Untersuchungen und klinischen Studien zu bestätigen und/oder zu modifizieren sein werden.

7 Literaturverzeichnis

1. **Aguayo A, Patt YZ.** Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol.* 2001;28(5):503-13.
2. **Albrecht MA, Van Heerden JA, Adson JA, et al.** Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch. Surg.* 1984;119:647-52.
3. **Allgaier H-P, Deibert P, Zuber A, et al.** Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch Hochfrequenz-Thermoablation. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:907-11.
4. **Amin Z, Bown SG, Lees WR.** Local treatment of colorectal liver metastases: A comparison of interstitial laser photocoagulation and percutaneous alcohol injection. *Clin Radiol* 1993;48:166-71.
5. **Aschoff AJ, Brambs H-J.** Lokale Radiofrequenzablation von Leberherden - Möglichkeiten und Grenzen. *Z Gastroenterol.* 2005;43:47-56.
6. **Bechstein WO, Golling M.** Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Was ist Standard? *Chirurg.* 2005;76:543-51.
7. **Bhuyan BK.** Kinetics of cell kill by hyperthermia. *Cancer Res.* 1979;39:2277-84.
8. **Birth M, Hildebrand P, Dahmen G, et al.** Aktueller Stand der Radiofrequenzablation von Lebertumoren. Eine deutschlandweite Umfrage. *Chirurg.* 2004;75(4):417-23.
9. **Birth M, Hildebrand P, Leibecke T, et al.** Therapie von Lebermetastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Teil 1: Chirurgische Therapie. *CHAZ.* 2002;3:363-69.
10. **Birth M, Hildebrand P, Leibecke T, et al.** Therapie von Lebermetastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Teil 2: Interventionelle Therapie. *CHAZ.* 2002;3:413-22.
11. **Borner M, Castiglione M, Triller J, et al.** Considerable side effects of chemoembolisation for colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Ann Oncol.* 1992;3(2):113-5.
12. **Chapman WC, Debelak JP, Wright Prinson C, et al.** Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation. *Ann Surg.* 2000;231(5):752-61.
13. **Charnley RM, Doran J, Morris DL.** Cryotherapie for liver metastases: A new approach. *Br J Surg.* 1989;76(10):1040-1.

14. **Clasen St, Schmidt D, Boss A, et al.** Multipolar radiofrequency ablation with internally cooled electrodes: experimental study in ex vivo bovine liver with mathematic modeling. *Radiology*. 2006;238(3):881-90.
15. **Cole DJ, Ferguson CM.** Complications of hepatic resection for colorectal metastasis. *Am Surg*. 1992;58(2):88-91.
16. **De Baere T, Denys A, Wood BJ, et al.** Radiofrequently ablation: Experimental study of water-cooled versus expandable systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(1):187-92.
17. **Denys AL, De Baere T, Kuoch V, et al.** Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiemts with four different systems. *Eur Radiol*. 2003;13(10):2346-52.
18. **Desinger, K.** Untersuchung des gegenwärtigen Entwicklungsgrades der HF-Chirurgie unter besonderer Berücksichtigung bipolarer Technik. Studienarbeit, Technische Universität Berlin, Fachgebiet Biomedizinische Technik im Institut für Feinwerktechnik und Biomedizinische Technik.
19. **Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ.** Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat*. 1999;6(5):411-3.
20. **Docì R, Bignami P, Montalto F, et al.** Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori*. 1995;81(3 Suppl):143-6.
21. **El-Serag HB, Mason AC.** Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745-50.
22. **Fajardo LF.** Pathological effects of hypothermia in normal tissues. *Cancer Res*. 1984;44(10 Suppl):4826s-4835s.
23. **Fleisch M, Nestle-Krämling C, Dall P.** Innovative Koagulations- und Schneideinstrumente in der operativen Gynäkologie. *Gynäkologe*. 2002;35:1211-17.
24. **Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al.** Liver resection für colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):938-46.
25. **Francica G, Marone G.** Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular cacinoma by radiofrequency hyperthermia with a „cooled tipp needle“ - a preliminary clinical experience. *Eur J Ultrasound*. 1999;9(2):145-53.
26. **Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, et al.** Multipolar Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Initial Experience. *Radiology*. 2005;237(3):1056-62.
27. **Frilling A, Frühauf N, Sotiropoulos G, et al.** Chirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zentralbl Chir*. 2003;128:900-5.

28. **Germer CT, Albrecht D, Boese-Landgraf J, et al.** Lokale Behandlung von Lebermetastasen durch Kryo- oder Lasertherapie. *Langenbecks Arch Chir. (Suppl)* 1994;1071-81.
29. **Germer CT, Buhr, HJ, Isbert C.** Nichtoperative Ablation. Möglichkeiten und Grenzen der Ablationsverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen unter kurativer Intention. *Chirurg.* 2005;76:552-63.
30. **Goldberg SN, Gazelle GS.** Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(38):359-67.
31. **Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, et al.** Treatment of Intrahepatic Malignancy with Radiofrequency Ablation: Radiology-Patologic Correlation. *Cancer.* 2000;88(11):2452-63.
32. **Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, et al.** Radiofrequency tissue ablation, increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol.* 1996;3(8):636-44.
33. **Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, et al.** Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology.* 1998;209(3):761-7.
34. **Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al.** Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:101-11.
35. **Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, et al.** Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology.* 1998;209(2):371-9.
36. **Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, et al.** Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol.* 1999;10(7):907-16.
37. **Haage P, Tacke J.** MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen. *Radiologe.* 2001;41(1):77-83.
38. **Haddad FF, Chapman WC, Wright JK, et al.** Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors. *J Surg Res.* 1998;75(2):103-8.
39. **Hänsler J, Witte A, Strobel D, et al.** Radio-frequency-ablation (RFA) with wet electrodes in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Ultraschall Med.* 2003;24(1):27-33.
40. **Hand JW, ter Haar G.** Heating techniques in hyperthermia. I. Introduction and assessment of techniques. *Br J Radiol.* 1981;54(642):443-6.

41. **Jakobs TF, Hoffmann RT, Reiser MF, et al.** Bildgesteuerte, perkutane Ablation von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. *J Onkologie*. Online-Ausgabe 2007;07-04.9S.
42. **Junginger Th, Kneist W, Seifert JK.** Chirurgische Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir*. 2003;128:911-9.
43. **Kuhlicke I.** Perkutane Radiofrequenzablation der Leber: Vergleich vier verschiedener Radiofrequenzsysteme in einer tierexperimentellen Studie mit und ohne Modulation der physiologischen Leberperfusion. Dissertation, Universität Tübingen, 05/06 Medizinische Fakultät, 2006.
44. **Lehnert T, Golling M.** Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 2001;41:40-8.
45. **Lehnert T, Otto G, Herfarth C.** Therapeutic modalities and prognostic factors for primary and secondary liver tumors. *World J Surg*. 1995;19(2):252-63.
46. **Lenconi R, Goletti O, Armillotta A, et al.** Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol*. 1998;8:1205-11.
47. **Little SA, Fong Y.** Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Semin Oncol* 2001;28(5):474-86.
48. **Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al.** Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology*. 1997;202(1): 205-10.
49. **Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al.** Treatments of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226(2):441-51.
50. **Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S.** Livermetastases: Results of percutaneous alcohol injection in 14 patients. *Radiology*. 1991;179(3):709-12.
51. **Loddenkemper Ch.** Persönliche Mitteilung vom 25.09.2007
52. **Lorenz M, Müller HH, Staib-Sebler E, et al.** Relevance of neoadjuvant and adjuvant treatment for patients with resectable liver metastases of colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384(4):328-38
53. **Martinez AA, Meshorer A, Meyer JL, et al.** Thermal sensitivity and thermotolerance in normal porcine tissues. *Cancer Res*. 1983;43(5):2072-5.
54. **Mc Gahan JP, Dodd GD 3rd.** Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(1):3-16.

55. **Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al.** Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2000;231(4): 487-99.
56. **Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al.** Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg.* 1995;169(6):589-94.
57. **Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al.** Complications of radiofrequency coagulation of liver tumors. *Br J Surg.* 2002;89(10):1206-22.
58. **Nakamura S, Suzuki S, Baba S.** Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg.* 1997;21(7):741-7.
59. **Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, et al.** Surgical resection of hepatic metastases. Multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D, eds. *Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer.* Springer, Paris Berlin New York, 1992;129-46.
60. **Onik GM, Atkinson D, Zemel R, et al.** Cryosurgery of liver cancer. *Semin Surg Oncol.* 1993;9(4):309-17.
61. **Ott R, Wein A, Hohenberger W.** Lebermetastasen – primäre oder multimodale Therapie? *Chirurg.* 2001;72: 887-97.
62. **Pereria P, Dux M, Helmberger T, et al.** Perkutane bildgesteuerte Leber-Tumorthherapie mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA). Leitlinien der „Experten-Gruppe Radiofrequenz-Ablation“ in der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft 2003.
[http:// www.rad.rwth-aachen.de/web_neu/radiolog/BrennpunktRoefo.pdf](http://www.rad.rwth-aachen.de/web_neu/radiolog/BrennpunktRoefo.pdf)
63. **Ritz JP.** Thermische in situ-Ablationsverfahren zur Behandlung von malignen hepatischen Tumoren - Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Effektivitätssteigerung und Therapieplanung. Habilitationsschrift. Freie Universität Berlin, Fachbereich Humanmedizin, 2006.
64. **Roggan A.** Dosimetrie thermischer Laseranwendungen in der Medizin. Untersuchung der optischen Gewebeeigenschaften und physikalisch-mathematische Modellentwicklung. Dissertation, Technische Universität Berlin, Fachbereich Physik, 1997.
65. **Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al.** Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(3):759-68.
66. **Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, et al.** Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology.* 2000;217(1):119-26.
67. **Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al.** Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71.

68. **Schneider PD.** Liver resection and laser hyperthermia. *Surg Clin North Am*, 1992;72(3):623-39.
69. **Shetty SK, Rosen MP, Raptopoulos V, et al.** Cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation for malignant hepatic Neoplasmas. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(7):823-33.
70. **Sironi S, Livraghi T, DelMaschio A.** Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection: MR imaging findings. *Radiology*. 1991;180(2):333-6.
71. **Song T-J, Adusumilli PS, Fong Y.** Prognostische Faktoren kolorektaler Lebermetastasen. *Chirurg*. 2005;76:535-42.
72. **Spangenberg HC, Zuber-Jerger I, Thimme R, et al.** Medikamentöse Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zentralbl Chir*. 2003;128:906-10.
73. **Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al.** Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343(8910):1405-10.
74. **Stein T.** Untersuchungen zur Dosimetrie der hochfrequenzstrominduzierten Interstitiellen Thermotheapie in bipolarer Technik. In: Fortschritt in der Lasermedizin. Müller GJ, Berlien H-P, Hrsg. ecomed verlagsgesellschaft, 2000.
75. **Steinke K, King J, Glenn D, et al.** Radiofrequency ablation (RFA) of lung metastases from colorectal cancer (CRC) - one-year follow-up. *Radiologe*. 2004;44(7):687-92.
76. **Tacke J.** Perkutane Radiofrequenzablation - klinische Indikationen und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr*. 2003;175:156-68.
77. **Taylor M, Forster J, Langer B, et al.** A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg*. 1997;173(6):467-71.
78. **Trübenbach J, Huppert PE, Pereria PL, et al.** Radiofrequenzablation der Leber in vitro: Effektivitätserhöhung mittels perfundierter Sonden. *Fortschr Röntgenstr*. 1997;167(6):633-7.
79. **Trübenbach J, Schmidt D, Pereira PL.** Interventionell-radiologische Therapie bei Lebermetastasen. *Zentralbl Chir*. 2003;128:920-7.
80. **Tucker RD, Ferguson S.** Do surgical gloves protect staff during electrosurgical procedures? *Surgery*. 1991;110(5):892-5.
81. **Zappe H.** Transarterielle Chemoembolisation beim primären Leberkarzinom. Klinische Ergebnisse aus den Jahren 1991-2000. Dissertation, Technische Universität München, Fakultät für Medizin, 2004.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. J. Buhr, Direktor der Chirurgischen Klinik I, Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn PD Dr. med. J.-P. Ritz dafür, dass ich unter seiner Leitung und Betreuung diese Promotion anfertigen konnte. Ich bedanke mich für die stetige Förderung und Motivation.

Herrn Dr. rer. nat. A. Roggan und Dr. T. Stein gilt mein besonderer Dank für die Mitbetreuung meiner Arbeit. Gerne denke ich an unsere gemeinsame Laborzeit zurück, die keinesfalls nur von intensiver Arbeit und spannenden Experimenten, sondern auch durch Spaß und Freude geprägt war.

Ich bedanke mich beim gesamten Team des chirurgischen Forschungslabors, das mir gerade in der schwierigen Anfangszeit stets mit Hilfestellungen und Freundlichkeit gegenübertrat sowie bei meiner Mit-Doktorandin Anke Molls für die freundschaftliche, konstruktive und immer kooperative Zusammenarbeit.

Für die besonders freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Soz. H. Orawa, Institut für medizinische Statistik, sowie bei Norman Wolff.

Einen ganz speziellen Dank an Dr. G. Henseler, Dr. med. K. Mann und meinen Mann für die zeitaufwendige Hilfestellung bei dem Bearbeiten des Layouts, von Tabellen und Grafiken sowie bei dem mühevollen Korrekturlesen.

Mein innigster Dank gilt meinen Eltern für die stetige liebevolle Unterstützung auf dem Weg meiner beruflichen Ausbildung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Daniela Bössenrodt erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

**Radiofrequenz - induzierte Thermotherapie (RFITT)
maligner Lebertumoren - in vitro
Evaluierung eines bipolaren/multipolaren Applikationskonzeptes**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, der 20. Februar 2008

Daniela Bössenrodt