

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Quantifizierung des Gefäßkühleffektes von Lebergefäßen bei der
multipolaren Radiofrequenzablation ex vivo

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franz Gerd Martin Poch

aus Würzburg

Datum der Promotion: 05.06.2016

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABSTRAKT	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE LEBERTUMOREN.....	8
1.2 DIAGNOSTIK.....	10
1.3 DIE CHIRURGISCHE RESEKTION ALS THERAPIE DER WAHL BEI LEBERTUMOREN	11
1.4 DIE RADIOFREQUENZABLATION ALS LOKAL ABLATIVER THERAPIEANSATZ	12
1.4.1 <i>Die Grundlagen der Radiofrequenzablation.....</i>	<i>13</i>
1.4.2 <i>Die klinische Anwendung der Radiofrequenzablation.....</i>	<i>14</i>
1.4.3 <i>Die technische Umsetzung der Radiofrequenzablation</i>	<i>15</i>
1.4.4 <i>Interventionelles Monitoring.....</i>	<i>18</i>
1.4.5 <i>Vorteile der Radiofrequenzablation.....</i>	<i>19</i>
1.4.6 <i>Gefäßkühleffekte bei der Radiofrequenzablation.....</i>	<i>20</i>
1.4.7 <i>Die Tumorgroße als wichtiger Prognosefaktor.....</i>	<i>23</i>
1.4.8 <i>Komplikationsrisiken einer Radiofrequenzablation.....</i>	<i>24</i>
1.5 FRAGESTELLUNG	25
2 MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1 VERSUCHSAUFBAU	26
2.2 LEISTUNGSSTEUERUNGSSYSTEM	27
2.3 KOAGULATIONSELEKTRODEN.....	28
2.4 ZIELGERÄT	29
2.5 GEFÄßKÜHLSYSTEM	31
2.6 TEMPERATURMESSUNG.....	31
2.7 LEBERGEWEBE	32
2.8 PLANIMETRIESOFTWARE.....	32
2.9 AUSWERTUNGS SOFTWARE FÜR DIE KÜHLEFFEKTE	34
2.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	37
2.11 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	38

2.11.1	<i>Vorversuche zur Evaluation geeigneter Ablationsparameter</i>	38
2.11.2	<i>Hauptversuche</i>	40
2.12	AUSWERTUNG.....	41
2.12.1	<i>Planimetrie</i>	41
2.12.2	<i>Idealläsion</i>	42
2.12.3	<i>Auswertungssoftware</i>	42
2.12.4	<i>Versuchsmasken</i>	43
3	ERGEBNISSE	44
3.1	ALLGEMEINE MORPHOLOGISCH-PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN.....	44
3.2	VORVERSUCHE ZUR EVALUATION GEEIGNETER ABLATIONSPARAMETER.....	45
3.3	HAUPTVERSUCHE.....	52
3.4	QUALITATIVE AUSWERTUNG.....	54
3.4.1	<i>Karbonisationszone</i>	54
3.4.2	<i>White Zone</i>	55
3.5	TEMPERATURMESSUNG.....	58
3.6	QUANTITATIVE AUSWERTUNG.....	60
3.6.1	<i>Auswertung der Gesamtfläche der White Zone</i>	60
3.6.2	<i>Sektorenauswertung</i>	63
4	DISKUSSION	73
4.1	RADIOFREQUENZABLATION.....	73
4.2	VORVERSUCHE ZUR EVALUATION GEEIGNETER ABLATIONSPARAMETER.....	74
4.3	HAUPTVERSUCHE.....	78
4.3.1	<i>Sektorenmodell</i>	79
4.3.2	<i>Flächenauswertung</i>	81
4.3.3	<i>Kühleffekte</i>	85
5	ZUSAMMENFASSUNG	91
	LITERATURVERZEICHNIS.....	93
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	107
	LEBENS LAUF.....	109
	DANKSAGUNG.....	112

Abstrakt

Einleitung: Die Radiofrequenzablation (RFA) ist als minimalinvasiver Therapieansatz bei Lebertumoren klinisch etabliert. Allerdings limitiert die hohe Lokalrezidivrate in der Nähe von Lebergefäßen aufgrund des vaskulären Kühleffektes die kurative Anwendung. Ziel dieser Arbeit war es, den Kühleffekt bei der multipolaren RFA ex vivo systematisch zu evaluieren.

Material und Methoden: Ex vivo wurden RFA an Schweinelebern mit drei bipolaren, intern gekühlten Applikatoren im multipolaren Ablationsmodus und einem Applikatorabstand von 20 mm durchgeführt. Diese Ablationsparameter wurden in Vorversuchen speziell für die verwendeten Applikatoren erarbeitet. Zur Simulation eines perfundierten Gefäßes (Hauptversuch) wurde eine Glasröhre (3 mm Innendurchmesser, Flussvolumen 100 ml/min H₂O) im geometrischen Mittelpunkt der Applikatoren, sowie in 2,5-mm-Schritten exzentrisch, bis zu einem Abstand von 10 mm, platziert. Als Leerversuch wurden RFA mit zentral platziertem Kühlgefäß ohne Kühlfluss durchgeführt. Versuchsendpunkt war jeweils eine zugeführte Gesamtenergie von 40 kJ. Die Thermoläsionen wurden entlang der Querschnittsfläche auf Höhe des größten Läsionsdurchmessers, orthogonal zu den Applikatoren, digital planimetrisch vermessen.

Ergebnisse: Es wurden in den Hauptversuchen 36 RFA durchgeführt. Im Unterschied zum Leerversuch konnte in allen gekühlten Versuchen ein Saum makroskopisch unveränderten Gewebes unmittelbar um das Gefäß beobachtet werden (Kühlfläche in einem 3 mm-Sektor um das Gefäß: 60-70 % vs. 0 % in Leerversuchen; $p < 0,01$). Die Applikatoren-Gefäß-Anordnung wirkte sich auf die Geometrie, jedoch kaum auf die Fläche (859,0 – 1072,4 mm² vs. 958,2 mm²; $p > 0,05$) des denaturierten Bereichs aus. Für zentral platzierte Kühlgefäße wurden ringförmig geschlossene Läsionen erzielt, während mit zunehmend exzentrisch ausgelagertem Kühlgefäß die Flächen in Gefäßnähe aufbrachen und nierenförmig erschienen. Im Randbereich wurde eine Flächenzunahme (bis zu 20,9 %; $p < 0,01$) gegenüber dem Leerversuch gemessen.

Schlussfolgerung: Lebergefäße mit kontinuierlichem Blutfluss führen unabhängig von der Applikatorposition bei der multipolaren RFA zu einem signifikanten perivaskulären Kühleffekt. Die vollständige Ablation eines Tumors kann hierdurch verhindert werden. Eine temporäre Gefäßflussunterbrechung sollte deshalb bei Tumoren in Gefäßnähe in Betracht gezogen werden.

Abstract

Introduction: Radiofrequency ablation (RFA) is a clinically established minimally invasive therapy option for liver tumors. However, a high local recurrence rate due to the vascular cooling effect of nearby liver vessels limits its curative application. The aim of this study was to evaluate the cooling effect of different vessel positions in multipolar radiofrequency ablation.

Material and Methods: Radiofrequency ablation was performed in porcine livers ex vivo with three bipolar, internally cooled applicators, using a multipolar ablation mode and an applicator distance of 20 mm. In order to simulate a perfused vessel, a glass tube (3 mm inner diameter, 100 ml/min flow volume, H₂O) was placed in the geometric applicator center, as well as eccentric in 2.5-mm-steps up to a distance of 10 mm to the applicator center. Additionally, a dry run without flow was performed with a centrally placed glass tube. The endpoint of each experiment was an energy application of 40 kJ. Thermolesions were digitally and planimetrically measured along the cross-section area at the level of the largest lesion diameter, orthogonally to the applicators.

Results: 36 RFA with perfusion were performed. In contrast to the dry run, a macroscopic margin of unchanged tissue, located directly around the vessel was found in all experiments with perfusion (area in a 3 mm-sector around the vessel: 60 – 70 % vs. 0 % in the dry run; $p < 0.01$). The applicator-vessel-configuration had a strong effect on lesion geometry, but not on the thermally denatured area (859 – 1072 mm² vs. 958 mm²; $p > 0.05$). Circular and closed lesions were obtained around centrally placed cooling vessels. Eccentrically placed vessels resulted in an opening of the lesion area close to the vessel with kidney-shaped lesions. A lesion area increase was measured at the lesion border in comparison to the dry run (up to 20.9 %; $p < 0.01$).

Conclusion: Simulated liver vessels with a continuous blood flow cause a significant perivascular cooling effect in radiofrequency ablation, independent of applicator positioning. This can lead to incomplete tumor ablation in clinical practice. Open-surgical radiofrequency ablation with temporary blood flow occlusion can avoid cooling effects and should be considered for tumors close to intrahepatic vessels.

Abkürzungsverzeichnis

CAD:	Computer aided design
CEA:	Carcinoembryonales Antigen
CNC:	Computerized numerical control
CT:	Computertomografie
E_{\max} :	In der vorliegenden Studie verwendete maximale Energiezufuhr. E_{\max} wurde als Energiezufuhr nach einer Ablationszeit von 120 min definiert.
GM:	Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand, entspricht dem Schwerpunkt des Dreiecks aus den drei Applikatoren und folglich dem Mittelpunkt einer Ablation.
GM = 0:	Kühlgefäß im Ablationsmittelpunkt, Versuch mit Kühlfluss.
GM = 2,5:	Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand von 2,5 mm, Versuch mit Kühlfluss.
GM = 5:	Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand von 5,0 mm, Versuch mit Kühlfluss.
GM = 7,5:	Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand von 7,5 mm, Versuch mit Kühlfluss.
GM = 10:	Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand von 10,0 mm, Versuch mit Kühlfluss.
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
HCV:	Hepatitis-C-Virus
LV:	Leerversuch, Versuchsreihe mit dem Kühlgefäß im Zentrum der Ablation, jedoch ohne Kühlfluss auf dem mit isotoner Kochsalzlösung gefüllter Glasröhre. Der Leerversuch dient als Vergleich zu den Versuchen mit Kühleffekt.
MRT:	Magnetresonanztomografie
RCAP:	Resistance controlled automatic power (Widerstandsgesteuerter Ablationsmodus).
RFA:	Radiofrequenzablation
R_{\min} :	Minimaler Radius der Läsionsfläche, orthogonal zu den Applikatoren und auf Höhe der Isolatoren zwischen den Elektroden.
R_{\max} :	Maximaler Radius der Läsionsfläche, orthogonal zu den Applikatoren und auf Höhe der Isolatoren zwischen den Elektroden.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer monopolen vs. multipolaren RFA	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer multipolaren RFA.....	18
Abbildung 3: Versuchsaufbau der Hauptversuche	26
Abbildung 4: Applikatoraufbau.....	28
Abbildung 5: Darstellung des Zielgeräts.....	29
Abbildung 6: Platzierung der Applikatoren zum Gefäß.....	30
Abbildung 7: Thin-plate spline landmark registration.....	33
Abbildung 8: Software: RFITTMMeasurementMultiProbe	34
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Softwareauswertung (1)	35
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Softwareauswertung (2).....	36
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Softwareauswertung (3)	36
Abbildung 12: Software: RFITTMMeasurementAnalysisMultiProbe.....	37
Abbildung 13: Versuchsaufbau Vorversuche	39
Abbildung 14: Theoretischer Kurvenverlauf der Ablationsfläche.....	40
Abbildung 15: Querschnitt durch die geplanten Gefäß-Applikatoranordnungen	41
Abbildung 16: Erstellung der Idealläsion	42
Abbildung 17: Erstellung der repräsentativen Versuchsmasken.....	43
Abbildung 18: Exemplarischer, transversaler Schnitt durch eine Läsion.....	44
Abbildung 19: Exemplarische Querschnitte aller drei Vor-Versuchsreihen.....	46
Abbildung 20: Temperaturverlauf, gemessen im Mittelpunkt der Ablationszonen.....	47
Abbildung 21: Die Läsionsfläche in Abhängigkeit der zugeführten Energie	48
Abbildung 22: Verhältnis minimaler Radius zum Applikatorabstand	49
Abbildung 23: Kleinster möglicher Applikatorabstand	50
Abbildung 24: Darstellung der Regressionsgeraden der 20 mm-Versuchsreihe.....	51
Abbildung 25: Nomenklatur der Versuchsreihen.....	52
Abbildung 26: Durchschnittliche Leistung im Verhältnis zur Idealläsion.....	53
Abbildung 27: Exemplarische Transversalschnitte durch die Ablationszonen	54
Abbildung 28: Direkter Vergleich der Fläche unmittelbar um das Kühlgefäß	55
Abbildung 29: Darstellung der gemittelten Versuchsmasken	56
Abbildung 30: Vergleich zwischen Idealläsion Kühlversuch.....	57
Abbildung 31: Gemittelter Temperaturanstieg im Zentrum des Kühlgefäßes.....	59
Abbildung 32: Gemittelter Temperaturanstieg im Auffanggefäß	59

Abbildung 33: Energieverlust durch den Kühlfluss	60
Abbildung 34: Diagramm zur Darstellung des Kühleffekts um das Kühlgefäß	62
Abbildung 35: Exemplarische Auswertung eines einzelnen Versuchs	64
Abbildung 36: Flächenänderung in Abhängigkeit der Applikator-Gefäß-Position.....	65
Abbildung 37: Kontinuierliche Darstellung des Kühleffekts	66
Abbildung 38: Statistische Auswertung des Kühleffekts.....	69
Abbildung 39: Kontinuierliche Darstellung der Flächenzunahme.....	71
Abbildung 40: Statistische Auswertung der Flächenzunahme	72
Abbildung 41: Problematik des Sektorenmodells in Bezug auf die Flächenzunahme...	81
Abbildung 42: Der Effekt des Kühlgefäßes auf die Ablation.....	84
Abbildung 43: Theoretischer Mindestabstand zu einem Gefäß für eine sichere RFA...	87
Abbildung 44: Die theoretisch ideale Applikatoranordnung für eine sichere RFA.....	89

1 Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Evaluierung des vaskulären Kühleffektes von Lebergefäßen für die Radiofrequenzablation (RFA) unter besonderer Berücksichtigung der multipolaren Ablation. Während primäre und sekundäre Lebertumoren zu den häufigsten bösartigen Tumoren weltweit gehören,¹ sind die wenigsten Tumoren bei Erstdiagnose für eine kurative, chirurgische Resektion geeignet.² Limitationen bestehen in der technischen Inoperabilität bei verteilt gelegenen Metastasen oder Metastasenrezidiven, sowie in der Morbidität größerer Leberresektionen.³⁻⁵ Als therapeutische Alternative wurden thermoablative Therapien, wie z. B. die RFA, entwickelt, welche eine Tumordestruktion durch lokale thermische Energiezufuhr bewirken. Diese Verfahren wurden initial in kurativer Indikation eingesetzt, jedoch wurde eine deutlich erhöhte Lokalrezidivrate im Vergleich zur operativen Resektion beobachtet. Ein wesentlicher Grund hierfür sind vaskuläre Kühleffekte in der Nähe von Lebergefäßen. Um höhere Energiedichten innerhalb der Leber während der RFA zu erzielen, wurden multipolare RFA-Systeme entwickelt. Bei der multipolaren RFA werden, statt einer oder zwei, multiple Elektroden in der Leber platziert. Es ist anzunehmen, dass der Kühleffekt durch eine gleichmäßigere Energiedichte weniger stark ausgeprägt ist und die onkologische Therapiesicherheit durch vollständige Ablationen erhöht wird. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Kühleffekt von Lebergefäßen in einem Lebermodell bei der multipolaren RFA systematisch ex vivo zu untersuchen.

1.1 Primäre und sekundäre Lebertumoren

Primäre Lebertumoren zählen zu den Tumoren mit einer sehr hohen Mortalitätsrate. Die wenigsten Patienten überleben das erste Jahr nach Erstdiagnose.⁶ Während im Jahr 2008 primäre Lebertumoren die fünfthäufigsten Tumoren bei Männern und die siebthäufigsten bei Frauen darstellten, gelten sie, nach Lungen- und Magentumoren, auf Grund des hohen Mortalitäts- zu Inzidenzverhältnisses von 0,93 bei bösartigen Tumorerkrankungen als die dritthäufigste Todesursache.¹ Der häufigste bösartige primäre Tumor der Leber ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC).^{6,7} Die weltweite Inzidenz des HCC lag im Jahr 2008 bei nahezu einer dreiviertel Million, wobei wiederum bis zu dreiviertel der Neuerkrankungen die männliche Bevölkerung betraf.^{1,6} Während die Inzidenzrate in Afrika und Asien momentan noch am höchsten ist, wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein ansteigender Trend in Zentraleuropa, Japan und

Nordamerika beobachtet.⁸⁻¹¹ Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von primären Lebertumoren und dem Hepatitis-B-Antigen bzw. Hepatitis-C-Antigen beschrieben. Während die Prävalenz des Hepatitis-C-Virus (HCV) in Nordeuropa eher gering ist, hat das Virus einen entscheidenden Anteil in süd- und osteuropäischen Ländern bei der Entstehung des HCC.^{12,13,14,15} In den Industrieländern mit einer geringen HCV-Prävalenz stellt der chronische Alkoholmissbrauch einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des HCC dar. Allerdings konnte bisher noch nicht sicher nachgewiesen werden, ob Alkohol selbst als Karzinogen anzusehen ist oder das HCC in Folge von Leberzirrhose durch einen exzessiven Alkoholkonsum entsteht.^{16,17,18} Zusätzlich konnte in Studien ein direkter Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und primären Lebertumoren nachgewiesen werden.^{19,20}

Neben dem HCC als primärer Lebertumor kommt den sekundären Lebertumoren eine wichtige Bedeutung im Zusammenhang bösartiger hepatischer Neubildungen zu. Sekundäre Lebertumoren sind nicht hepatozellulären Ursprungs, sondern metastasieren aus leberfremden Geweben in die Leber. Eine gängige Ursache für Lebermetastasen stellt das kolorektale Karzinom dar.²¹ Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms wurde im Jahr 2012 weltweit auf 1,4 Mio. geschätzt.¹¹ Somit gilt es bei Frauen nach dem Mammakarzinom als zweithäufigster und bei Männern als dritthäufigster maligner Tumor weltweit. Mit über 600.000 Todesfällen pro Jahr gehört es zu der zweithäufigsten tumorbedingten Todesursache.¹¹ Nahezu 60 % der kolorektalen Karzinome weltweit werden dabei in Industrieländern beobachtet.¹ Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Wahrscheinlichkeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken stark zu und hat sich bis zu einem Alter von 70 Jahren verdoppelt. Das lebenslange Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken liegt in Deutschland zwischen 7 - 8 %.²² Risikofaktoren sind:²³

- Alter (> 50 Jahre)
- Polypen
- positive Familienanamnese
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Lebensgewohnheiten (Alkoholkonsum, Rauchen, Ernährung und Bewegungsmangel)

In etwa die Hälfte aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln Lebermetastasen.²¹ Durchschnittlich werden bei mindestens 14,5 % der Patienten

innerhalb von 5 Jahren nach zunächst metastasenfreier Erstdiagnose Lebermetastasen diagnostiziert. Männer weisen dabei ein etwas höheres Risiko auf.²⁴ Die Prognose un behandelter Lebermetastasen ist sehr schlecht. Nur etwa 35 % der Patienten überleben das erste Jahr nach Diagnose, wobei die 5-Jahresüberlebensrate unter 5 % fällt.²⁴ Die durchschnittliche Überlebenszeit für nicht resektable Lebermetastasen liegt aktuell bei Anwendung einer palliativen Chemotherapie bei ca. 20-24 Monaten.³

Für primäre und sekundäre Lebertumoren ist die rechtzeitige und stadiengerechte Behandlung für das weitere Überleben entscheidend. Die Therapieentscheidung sollte daher von einem multidisziplinären Spezialisten-Team aus Onkologen, Radiologen und Chirurgen durchgeführt werden, wodurch 5-Jahresüberlebensraten von über 50 % (behandelt), gegenüber 5 % bei un behandelten Patienten, erzielt werden können.^{3,25}

1.2 Diagnostik

Um Patienten mit Lebertumoren eine optimale Behandlungsstrategie zukommen zu lassen, ist das Tumorstaging von großer Bedeutung.

Mehrere Prognosefaktoren müssen dabei in Betracht gezogen werden.^{3,26,27}

- Leberrestfunktion (prä- und postinterventionell)
- Tumorstaging:
 - Größe und Anzahl der Tumoren
 - Tumorlokalisation
 - Gefäßinfiltrationen und extrahepatische Organinfiltrationen
 - Lymphknotenstatus
 - Extrahepatische Metastasen
- Tumorassoziierte Symptome
- Abwägung des generellen perioperativen Risikos (z. B. nach ASA-Klassifikation)

Zur Festlegung einer optimalen Behandlungsstrategie von Lebertumoren spielen bildgebende Verfahren, wie z. B. die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT), eine entscheidende Rolle. Im Allgemeinen sollte vor der Behandlung eines Lebertumors immer eine CT-/MRT-Untersuchung durchgeführt werden. So können Prognosefaktoren wie z.B. Tumorgröße oder Bezug des Tumors zu relevanten Lebergefäßen identifiziert, sowie das Leberrestvolumen bezüglich einer suffizienten Leberrestfunktion nach Tumorresektion oder –ablation berechnet werden.²⁸

1.3 Die chirurgische Resektion als Therapie der Wahl bei Lebertumoren

Der chirurgische Behandlungsansatz von soliden Lebertumoren hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. So hat sich das Behandlungskonzept sowohl bei HCC, als auch bei kolorektalen Lebermetastasen in den vergangenen 20 Jahren dramatisch geändert. Die chirurgische Tumorresektion hat sich als Therapie der Wahl mit 5-Jahresüberlebensraten für Leberteilresektion und Lebertransplantation von 60 - 70 %²⁹ etabliert und kann bei vollständiger Tumorresektion als kurative Therapie angesehen werden.^{28,30-33}

Die Idee der Leberteilresektion beruht auf einem anatomischen System, welches in den 50er-Jahren erstmals von Couinaud und Healey beschrieben wurde.^{31,34,35} In Folge einer ständigen Verfeinerung der chirurgischen Herangehensweise konnte die perioperative Mortalitätsrate bei HCC-Tumorresektionen von 15 % in den 80er-Jahren auf aktuell unter 5 % gesenkt werden.^{32,36,37} Sehr gute postoperative Langzeitergebnisse können nach der Resektion von kolorektalen Metastasen erzielt werden. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion liegt zwischen 30 - 50 %, wobei dieser Wert unter idealen Voraussetzungen mit einer singulären hepatischen Metastase, keiner Portalvenenhypertension und einer guten Leberrestfunktion auf 50 - 70 % angehoben werden kann.^{29,30,33,37,38}

Allerdings sind nur 5 - 10 % der Patienten primär für eine Resektion geeignet.² Die restlichen 90 - 95 % der Patienten sind auf Grund einer eingeschränkten Leberkapazität, einer schwierigen anatomischen Tumorlokalisation, einer multifokalen Tumorausbreitung oder anderweitigen Vorerkrankungen, welche eine solch schwerwiegende Operation mit Anästhesie erschweren, nicht für eine operative Resektion geeignet.^{2,28,39-42} Trotz großer Fortschritte in der Leberchirurgie und einer verbesserten Nachsorge bleibt eine potentiell unzureichende Leberrestfunktion nach Tumorresektion die Hauptkontraindikation für eine operative Resektion.³¹ Grundsätzlich sollte mindestens 20 % des gesunden Leberparenchyms,⁴³ bzw. mindestens 30 % nach präoperativer Chemotherapie und mindestens 40 % in zirrhotischen Lebern nach einer Resektion erhalten bleiben,^{44,45} da ansonsten die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Leberversagen, verbunden mit einer hohen Mortalitätsrate, stark zunimmt.^{2,31}

Für die Therapieentscheidung ist ein interdisziplinäres Expertenteam notwendig, welches sich mit dem bisherigen Krankheitsprogress, den Risikofaktoren für postoperative Morbidität und Mortalität, Rezidivraten, Überlebensraten, konservativen

Optionen und den Operationsverfahren bestens auskennt.³⁶ Die Operabilität des Patienten, die funktionelle Leberrestfunktion, eine onkologisch vertretbare Operation und insbesondere die Möglichkeiten einer R-0-Resektion sind entscheidend für die Indikation zur Resektion.³⁻⁵

Wie bei sämtlichen operativen Eingriffen muss der potentielle Nutzen einer Leberresektion den Risiken gegenüber gestellt werden, so dass letztlich der größte Anteil der Tumorpatienten für eine Resektion nicht infrage kommt.³³ Die Zukunft für solche Patienten ist, obwohl innerhalb der Leber teilweise die einzige Krankheitsmanifestation auftritt, ohne weitere Therapieoptionen fatal,²⁴ so dass weitere, weniger invasive Therapieverfahren entwickelt werden mussten.

1.4 Die Radiofrequenzablation als lokal ablativer Therapieansatz

Die Leberteilresektion stellt einen potentiell sehr erfolgreichen Therapieansatz dar und gilt als Goldstandard in der Behandlung von Lebermalignomen. Allerdings kommen nur ca. 5 - 15 % der Patienten auf Grund der Tumorgröße, der Tumorlokalisation, eines multinodalen Tumorstatus oder einer eingeschränkten Leberrestfunktion für eine Operation infrage.^{46,47}

So hat in den letzten Jahren das Interesse an lokalen herdförmigen Ablationstherapien, sowohl für primäre, als auch sekundäre Lebertumore stark zugenommen. Erste klinische Versuchsergebnisse von ablativen Verfahren wie der Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, laserinduzierte Thermoablation, Kryotherapie oder auch der perkutanen Ethanolinjektion konnten vielversprechende Ergebnisse erzielen⁴⁷ und entwickelten sich in den letzten zwei Jahrzehnten zusehends zu einem ernstzunehmenden Therapieansatz zur Behandlung von Lebertumoren.^{28,48,49}

Unter den lokal ablativen Therapieansätzen hat besonders die Radiofrequenzablation (RFA) auf Grund eines technisch einfachen und sicheren, jedoch effektiven Verfahrens das Interesse im klinischen Alltag geweckt.⁴² Die RFA stammt ursprünglich aus der Neurochirurgie und wird dort seit über 40 Jahren zur Behandlung von kleinen intrazerebellären Tumoren angewandt, wobei sie sich dort zu einer sicheren und reproduzierbaren Technik für gut definierte Koagulationsnekrosen entwickelt hat.⁵⁰ Seit der Erstbeschreibung der RFA zur Behandlung von Lebertumoren im Jahr 1990^{51,52} hat sich dieses Verfahren stetig weiterentwickelt. Inzwischen hat sich die RFA als ein alternativer minimalinvasiver Therapieansatz zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren etabliert.^{30,33,48,53,54}

1.4.1 Die Grundlagen der Radiofrequenzablation

Um einen Tumor erfolgreich zu abladieren, ist es aus heutiger Sicht notwendig den Tumor inklusive eines Sicherheitsabstandes von mindestens 5-10 mm zu koagulieren.^{49,55} Das Prinzip der RFA beruht auf einer Nekrose maligner Zellen durch thermische Zerstörung.⁴⁷ Bereits ab einer Temperatur von über 42 °C ist das Temperaturoptimum von Enzymen überschritten. So treten bei Temperaturen zwischen 42-45 °C nach 30 Minuten irreversible Zellschädigungen durch eine Denaturierung von Proteinen auf.³⁰ Ab einer Temperatur von 50 °C kommt es bereits nach 6 Minuten zu einer dauerhaften Zellzerstörung.⁵⁶ Die Zeit bis zur Denaturierung von Proteinen und zur Zerstörung der Zellwände nimmt weiterhin bis zu einer Temperatur von 100 °C exponentiell ab,³⁰ wobei Studien belegen, dass malignes Gewebe temperaturanfälliger als normales Lebergewebe ist.⁵⁷⁻⁵⁹ Ab Temperaturen von über 60 °C wird zusätzlich ein sofortiger Zelltod durch eine direkte Koagulation von Proteinen induziert. Es kommt zu einer Koagulationsnekrose.^{55,60,61}

Bei der RFA wird ein Effekt genutzt, der in der Hochfrequenz-Elektrochirurgie schon über viele Jahrzehnte zum Schneiden und Koagulieren von biologischem Gewebe angewandt wird.⁶² Mit Hilfe spezieller RFA-Generatoren werden hochfrequente Wechselströme erzeugt, welche über nicht isolierte Spitzen sogenannter RF-Applikatoren in das Lebergewebe übertragen werden. Durch den alternierenden Strom wird eine Bewegung der Ionen im Lebergewebe induziert, wobei die Ionen den oszillierenden Richtungswechseln des Stroms folgen. Es entsteht Reibungswärme durch welche das Lebergewebe um den Applikator herum erhitzt wird.^{51,60,63} So werden auf Grund der direkten Wirkung des Stroms um den Applikator die höchsten Temperaturen erzielt. Die unmittelbare Wirkung des Stroms lässt mit zunehmendem Abstand vom Applikator nach und das umliegende Gewebe wird ausschließlich passiv über Konduktion (Wärmeleitung) erhitzt.^{47,53} Um Stimulationen von Muskeln und Nerven durch elektrische Impulse zu vermeiden, werden Frequenzen ab 300 kHz, normalerweise jedoch zwischen 350 und 500 kHz, verwendet.⁶²

Die Temperatur während einer Ablation ist zum einen abhängig von den technischen Voraussetzungen, wie elektrischer Leistung, zugeführter Energie, verwendeten Applikatoren, zum anderen aber auch von den individuellen Gewebeeigenschaften, wie elektrischer Widerstand, spezifische Wärmeleitfähigkeit, Durchblutung und wärmeabführende Strukturen in der unmittelbaren Ablationsumgebung.^{54,60,62,64} Problematisch erweist sich das Temperaturoptimum an der Applikatorspitze. Einerseits

sollten, um eine großflächige Wärmeausbreitung in der Leber zu gewährleisten, möglichst hohe Temperaturen um die Applikatortspitze angestrebt werden. Andererseits darf eine Temperatur von 100 °C nicht überschritten werden, da sonst eine Kondensation der Gewebsflüssigkeit mit einer Dehydrierung des Gewebes eintritt. Durch die Dehydrierung steigt der elektrische Widerstand des Gewebes, die Elektroden werden elektrisch isoliert und die Läsion limitiert sich in ihrer räumlichen Ausdehnung selbst.^{30,60,65}

Eine Ablation kann sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch in zwei Bereiche unterteilt werden, welche von nativem Lebergewebe umgeben sind. Unmittelbar um die Applikatoren befindet sich im Normalfall eine helle fahlgraue Zone, die sogenannte „White Zone“. In diesem Bereich können histologisch keine vitalen Zellen mehr nachgewiesen werden. Durch die Lyse der Erythrozyten erhält diese Zone das charakteristische hellere Aussehen. Die White Zone wird von der sogenannten „Red Zone“ umgeben. Die Red Zone liegt, je nach Art der Ablation, ringförmig mit einem Durchmesser von 2-15 mm um die White Zone. Histologisch fällt auf, dass in dieser Zone Blutansammlungen, losgelöste Kupffer-Zellen, abgelösten Leberzellen und ödematöses, jedoch intaktes perilobuläres Bindegewebe zu finden sind. Die sinusoidalen Zellen in diesem hämorrhagischen Randsaum sind intakt. Zusätzlich können vitale Hepatozyten in dieser Zone gefunden werden. Teilweise wird die Red Zone nochmals unterteilt, wobei sich in einem äußeren Anteil vermehrt Erythrozyten nachweisen lassen, welche im zentralen Anteil weniger zahlreich erscheinen. Geringe oder keine Veränderungen können in den Zellkernen der Hepatozyten innerhalb der Red Zone gesehen werden, die aber selbst Anzeichen einer Degeneration mit undefinierter Zellwandstruktur aufweisen.^{47,54,60,61,66}

Nachdem in der Red Zone vitale Zellen gefunden werden können, wird ausschließlich die White Zone als vollständige Ablation angesehen. Folglich sollte die White Zone den gesamten Lebertumor für eine sichere Ablation umschließen.⁶⁶

1.4.2 Die klinische Anwendung der Radiofrequenzablation

Die chirurgische Resektion gilt als Goldstandard bei der Behandlung hepatischer Tumoren. Die Erfolge der Radiofrequenzablation müssen daher im Verhältnis zur Resektion beurteilt werden. Besonders für kleinere Tumoren weist die RFA gegenüber der Resektion vergleichbare Rezidivraten bei geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf. Allerdings nimmt die Rezidivrate bei der RFA mit der Tumorgroße

zu.⁶⁷ Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Indikation zur Resektion eng gestellt wird. Patienten, welche für eine Resektion in Frage kommen, sind zumeist leistungsfähiger und haben daher möglicherweise eine bessere Prognose.³³ Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben nach RFA variiert in der aktuellen Literatur mit 2 - 60 % stark. Als Ursache werden Zugangsweg, Tumorgröße, Tumorlokalisation und Expertise im Umgang mit der RFA genannt.^{68,69} In einer großen Meta-Analyse zwischen 1990 und 2004 mit 5224 Radiofrequenzablationen wurde eine durchschnittliche Rezidivrate von 12,4 % nach RFA errechnet. Dabei wurden 67,9 % der Ablationen perkutan, 11,6 % laparoskopisch und 20,5 % offen durchgeführt. Das geringste Rezidivrisiko wurde mit 4,4 % bei der Laparotomie, gefolgt von der Laparoskopie mit 5,8 % erreicht. Die Rezidivrate für den perkutanen Zugang lag dabei im Durchschnitt bei 16,4 %.⁶⁹

Insgesamt nimmt die Rezidivrate bei der RFA mit der Tumorgröße zu (< 3 cm: 14,1 %; > 5 cm: 58,1%).^{69,48} Zusätzlich sollte für eine sichere Ablation ein onkologischer Sicherheitsabstand um den Tumor von 5 - 10 mm eingehalten werden,⁴⁹ da eine erhöhte Rezidivrate für Ablationen mit einem geringeren bzw. keinem Sicherheitsabstand trotz radiologisch vollständiger Koagulation des Tumors nachgewiesen werden konnte. Die bildgebenden Verfahren scheinen derzeit noch nicht in der Lage zu sein kleine Tumorreste nach einer Ablation zu erfassen.⁶⁹

1.4.3 Die technische Umsetzung der Radiofrequenzablation

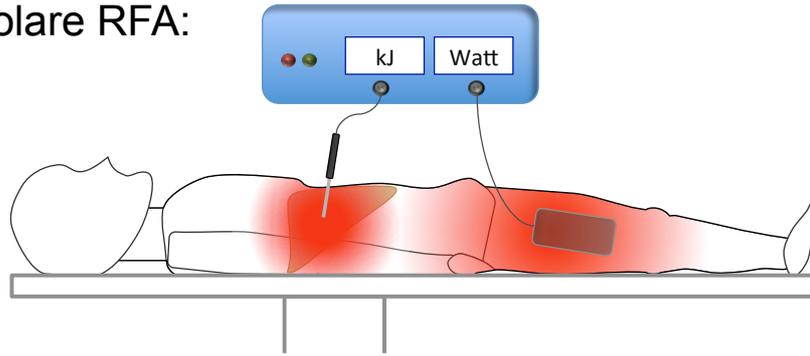
Die ersten RFA-Systeme waren monopolare Systeme (Abbildung 1). Bei der monopolaren RFA wird eine aktive Elektrode in die Leber eingebracht. Um den Stromkreis zu schließen, wird eine zweite Elektrode an der Haut des Patienten angebracht. Diese Elektrode sollte, um Verbrennungen zu vermeiden, eine möglichst große, haarfreie Kontaktfläche auf der Haut besitzen. Während einer Ablation fließt Strom von der internen Elektrode durch den Körper des Patienten zu der externen Elektrode. Da die interne Elektrode im Vergleich zur Hautelektrode eine kleinere Oberfläche aufweist, wird die höchste Energiedichte um die Elektrode innerhalb der Leber erreicht. Durch den Gewebswiderstand kommt es zu einer Erhitzung des Lebergewebes und es entsteht eine thermische Koagulationsnekrose.^{53,70} Wegen der großen Distanz zwischen der aktiven Elektrode und der Hautelektrode hat die monopolare RFA einen schlechten Wirkungsgrad.⁷¹ So werden mit dieser frühen Technik Läsionen bis zu einem Durchmesser von nur 1,6 cm Durchmesser sicher

abladiert.^{52,56,72} Auf Grund individueller anatomischer Unterschiede erweist es sich als problematisch, die Energieverteilung im Gewebe genau vorherzusagen.⁷¹ So kann es durch eine inhomogene Energieverteilung zu exzentrischen Koagulationszonen mit einer inkompletten Ablation des Tumors oder auch ungewollten Schädigungen angrenzender Strukturen kommen.⁷³ Zur Behandlung von Tumoren mit einem Durchmesser von über 1,6 cm werden mit dem monopolaren System mehrere, zeitlich versetzte und überlappende Läsionen notwendig.^{74–78} Allerdings erweist sich die exakte Platzierung des Applikators nach der ersten Ablation als schwierig,^{79,80} da die radiologische Beurteilung des Gewebes, besonders bei der Ultraschalluntersuchung, durch die Bildung kleinster Gasbläschen gestört wird.⁶⁹

Um größere Läsionen mit einer Ablation zu erzielen, wurden Applikatoren mit offener Kühlung entwickelt. Dabei wird über den Applikator zumeist isotonische Kochsalzlösung in das Gewebe injiziert. Durch die offene Wasserkühlung werden hohe Spitzentemperaturen um den Applikator verhindert, so dass eine Zunahme der Impedanz des Lebergewebes durch die Dehydrierung verlangsamt wird.^{79,81} Mit diesem Verfahren sind im Idealfall Läsionen bis zu einem Durchmesser von 4,5 cm möglich.⁸² Allerdings besteht auf Grund inhomogener Gewebeeigenschaften die Gefahr, dass sich die Kühlflüssigkeit ungleichmäßig im Tumor- bzw. Lebergewebe verteilt und unregelmäßige Läsionen entstehen.^{53,83} Zusätzlich kann es durch eine unkontrollierte Verteilung der Kühlflüssigkeit zu thermischen Läsionen von benachbarten Strukturen kommen.⁸⁴ Dieses Risiko steigt mit der Menge an applizierter Kühllösung.⁸⁵

Um die Nachteile der offen perfundierten Applikatoren zu umgehen, ohne dabei auf die Vorteile einer Applikatorkühlung verzichten zu müssen, wurden Applikatoren mit einem geschlossenen internen Kühlkreislauf entwickelt. Diese Applikatoren erweisen sich als effizienter und komplikationsärmer als die offen perfundierten Applikatoren.^{71,84} Zusätzlich wurde der Aufbau der Applikatoren und die Energieabgabe modifiziert. Über Applikatoren mit Zacken oder auch ausfahrbaren regenschirmartigen Elektroden und optimierten Energiealgorithmen, z.B. gepulste Energieabgaben, konnte die RFA noch effizienter gemacht werden.^{65,83,86,87}

a) Monopolare RFA:



b) Multipolare RFA:

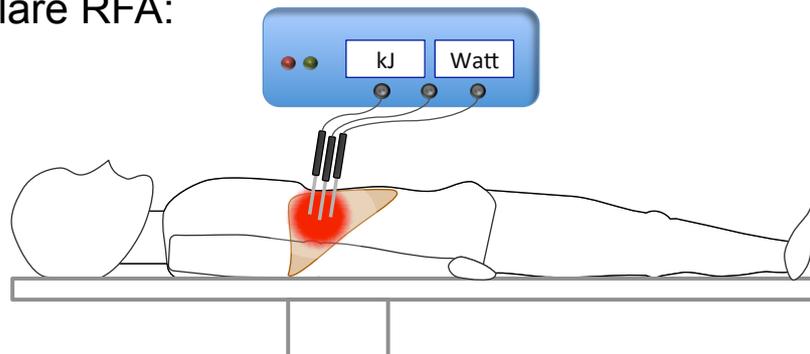


Abbildung 1: a) Bei der monopolaren RFA wird eine Elektrode in der Leber platziert. Eine zweite Elektrode wird auf der Haut des Patienten angebracht. Der Strom fließt dabei von der Elektrode in der Leber durch den Patienten zur zweiten Elektrode auf der Haut. b) Im Vergleich zur monopolaren RFA werden bei der multipolaren RFA mehrere Elektroden in der Leber platziert. Die lokale Energiedichte in der Leber ist höher, somit können größere Ablationen erzielt werden.

Eine Weiterentwicklung der monopolaren RFA stellt die bipolare RFA dar.^{88,89} Statt einer Elektrode werden beide Elektroden, zwischen denen der Strom fließt, im Gewebe platziert (Abbildung 2). Eine Hautelektrode wird somit obsolet.^{30,88} Durch die engere Elektrodengeometrie ist der Energieverlust zwischen den Elektroden geringer und es können, da die Energieabgabe nur noch von dem Widerstand des Gewebes zwischen den beiden Elektroden bestimmt wird, die Läsionsvolumina genauer vorausberechnet werden.⁷¹ Nachdem die Energieabgabe proportional zur aktiven Oberfläche der Elektroden ist und sich diese bei der bipolaren RFA im Vergleich zur monopolaren RFA verdoppelt, können größere Koagulationsvolumina erzielt werden.^{60,65,90,91} Im Gegensatz zur monopolaren RFA ist eine Interaktion mit metallischen Gegenständen, wie z. B. Funktionsstörungen von Herzschrittmachern⁹² oder der Erhitzung von chirurgischen Clips und Prothesen bei der bipolaren RFA unwahrscheinlich. Auch Verbrennungen der Haut durch einen unzureichenden Kontakt der Hautelektrode werden vermieden.⁹³ Die bipolare RFA ist somit komplikationsärmer als die monopolare

RFA und eröffnet einem weiteren Patientenkollektiv die Möglichkeit einer lokal ablativen Therapie.

Die Verwendung von mehr als zwei internen Elektroden wird multipolare RFA genannt (Abbildung 2).⁹¹ In dieser Konfiguration werden die Elektroden, z.B. über mehrere bipolare Applikatoren, in das Tumorgewebe eingebracht. Durch wechselndes Ansteuern der einzelnen Elektroden wird die Energie zwischen den Elektroden gehalten und es können gleichmäßig höhere Temperaturen erzielt werden.^{94,95}

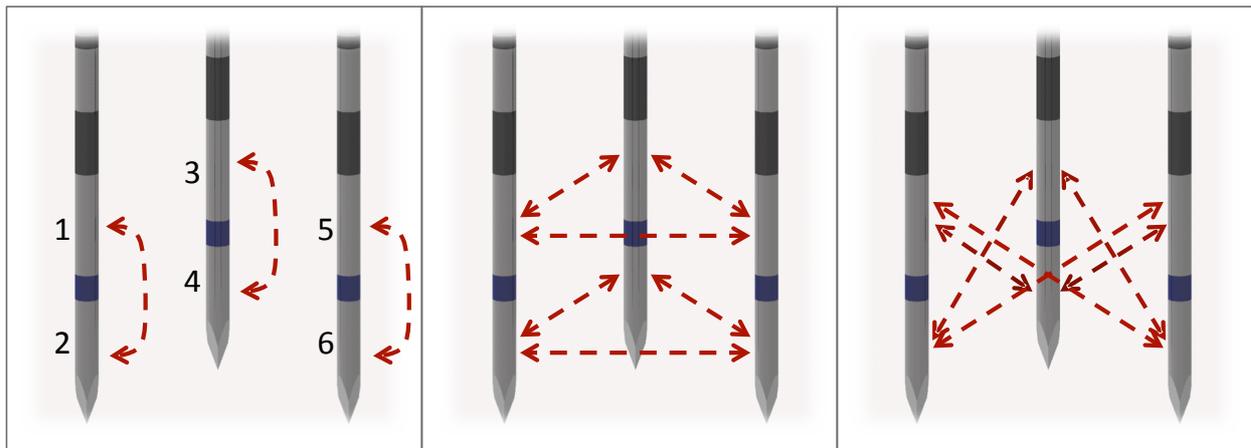


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer multipolaren RFA (in Anlehnung an *Holmer*)⁹⁶. Die Verwendung von nur einem Applikator mit einem Stromfluss zwischen zwei internen Elektroden (z. B. 1 + 2) wird bipolare RFA genannt. Bei der multipolaren RFA werden mehr als zwei Elektroden in das Lebergewebe eingebracht (hier: sechs Elektroden auf drei Applikatoren). Es werden jeweils nur zwei Elektroden gleichzeitig angesteuert, somit sind 15 verschiedene Elektrodenpaarungen (vgl. rote Pfeile) möglich. Das Gewebe zwischen den inaktiven Elektroden kann abkühlen, wodurch die Dehydrierung um die Elektroden reduziert wird.

Die multipolare RFA ist in der Lage mit einer gleichmäßigeren und damit schonenderen Energieabgabe in das Zielgewebe große Koagulationsvolumina zu erzeugen.⁶⁵ Durch den multipolaren Aufbau können Tumoren zusätzlich mit den Elektroden umkreist und dadurch gezielt koaguliert werden.⁶⁵ Ex vivo und in vivo Studien konnten die Überlegenheit der multipolaren Technik gegenüber der monopolaren Technik eindeutig belegen.^{54,90,93,94,97-102}

1.4.4 Interventionelles Monitoring

Die unter bildgebenden Verfahren durchgeführte perkutane RFA ist bei richtig gestellter Indikation zu einer effektiven, minimalinvasiven Therapie zur Behandlung von kleinen Lebertumoren mit gutem Langzeitüberleben geworden.¹⁰³

Während ein Echtzeit-CT, -MRT oder eine 3D-Sonografie bei der exakten Positionierung der Elektrode helfen können,^{104,105} werden die meisten Ablationen wegen der Einfachheit, Kosten- und Zeitersparnis unter konventioneller perkutan-

sonografischer Zielführung durchgeführt.²⁶ Dadurch können die Applikatoren strategisch so platziert werden, dass einfache oder auch multiple, überlappende Ablationen entstehen, die den Tumor vollständig zerstören. Gleichzeitig kann darauf geachtet werden, dass sich die Ablationszone nicht auf gefährdete Strukturen, wie z.B. große Gallengänge oder andere lebernahe Organe, ausdehnt.¹⁰³ Diese bildgebenden Verfahren haben zu erfolgreichen Ablationen von über 90 % beigetragen.¹⁰³ CT-Monitoring sollte insbesondere für die perkutane Ablation von schwer zugänglichen Tumoren, wie z.B. in der rechten Leber mit Bezug zum Zwerchfell, oder für Tumoren, welche sonografisch schwer einsehbar sind, genutzt werden.^{69,103} Der Vorteil des MRT gegenüber der CT liegt in einer kontinuierlichen und genaueren Überwachung der Koagulationszone während der RFA, wobei der technische Aufwand für MRT-taugliche RFA-Systeme beträchtlich höher ist.^{106,107} Jedes dieser drei Verfahren hat Vor- und Nachteile und die Anwendung muss von Fall zu Fall individuell entschieden werden.⁶⁹ Letztlich können die Ergebnisse einer RFA nur durch bildgebende Verfahren kontrolliert werden. Zum Ausschluss eines erneuten Tumorwachstums sollten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden (z. B. CT- oder MRT-Untersuchungen 4 - 6 Wochen, sowie 3, 6, 9, 12 Monate und anschließend im 6-monatigen Intervall für 3 Jahre nach Ablation).¹⁰⁸

1.4.5 Vorteile der Radiofrequenzablation

Um innerhalb der Bauchhöhle an der Leber operieren zu können, ist es erforderlich, das Abdomen zu eröffnen. Dabei muss der Zugangsweg sicher und schonend sein, damit er nicht zu einem limitierenden Faktor des Operationserfolges wird. Bei einer Laparotomie wird der Operationszugang zum Abdomen durch einen Hautschnitt und Durchtrennung der darunterliegenden Schichten, wie Faszien und Muskulatur, unter Vollnarkose geschaffen. Dadurch kann der Operateur unter direkter Sicht, Palpation und bimanuell im Abdomen operieren. Der offene Zugang hat sich über Jahrzehnte etabliert. Allerdings können durch diesen Zugang zusätzliche Komplikationen auftreten. Diese sind vor allem Narbenhernien in bis zu 18 % der Laparotomien, sowie Wundinfektionen (2 - 25 %). Durch die schmerzbedingte Funktionseinschränkung können sekundäre Komplikationen wie zum Beispiel Beinvenenthrombosen oder Pneumonien entstehen.^{109,110}

Die kleinen, nahezu schmerzfreien und fast unsichtbaren Narben fallen nach einer RFA kaum auf. Eine frühzeitigere Mobilisation vermindert sekundäre Komplikationen. So

wird bei der RFA in komplikationsfreien Fällen ohne zugrundeliegenden Risikofaktoren wie große Tumoren, Herz- oder Atemwegserkrankungen von Krankenhausaufenthalten zwischen 4 und 24 Stunden berichtet,^{26,30} wohingegen bei der Leberteileresektion die Krankenhausverweildauer bei durchschnittlich acht Tagen liegt.³⁰ Auf eine Allgemeinanästhesie kann gegebenenfalls zu Gunsten einer Lokalanästhesie verzichtet werden. Die aus der Laparotomie bekannten Risiken scheinen somit zumindest beim perkutanen Zugang minimiert bzw. verschwunden zu sein. Durch den minimalinvasiven Therapieansatz weist die RFA eine geringe Morbiditäts- und Mortalitätsrate²⁶ auf und eröffnet einem bis dahin nicht kurativ behandelbaren Patientenkollektiv eine neue und vielversprechende Behandlungsoption.

Die Dauer einer Ablation ist im Vergleich zu einer Resektion kurz. Es können innerhalb von 20 Minuten Koagulationen von bis zu 5 cm Durchmesser erzielt werden.²⁶ Es ist bei unvollständigen Ablationen möglich, das Verfahren während der gleichen Behandlungssitzung oder zeitnah nochmals zu wiederholen.³³ Im Falle von Rezidiven oder neuen Metastasen im Verlauf kann das Verfahren mit einer geringen Morbiditätsrate erneut durchgeführt werden.³⁰

Besonders Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberrestfunktion, einer chirurgischen Vorresektion mit Rezidiven oder Patienten mit größeren multinodalen Tumoren, welche für eine Leberresektion nicht mehr in Frage kommen, profitieren von der RFA.^{55,67,68} Mit der RFA ist man im Idealfall in der Lage punktgenaue reproduzierbare intrahepatische Koagulationen unter maximaler Schonung des tumorfreien Leberparenchyms zu erzielen.²⁶

1.4.6 Gefäßkühleffekte bei der Radiofrequenzablation

Ein wesentliches Problem der Radiofrequenzablation stellen Gefäßkühleffekte dar. So wird von einem gehäuften Auftreten von Rezidiven in der Nähe von Gefäßen berichtet.⁶⁹ Laut einer Studie kam es bei Tumoren in der Nähe der Vena cava zu 100 %, in der Nähe von Portalvenen in 57 % und in der Nähe von hepatischen Venen in 33 % der Fälle nach einer perkutanen RFA zu Rezidiven.^{69,111}

Die Größe und Form einer Koagulationsnekrose hängt von der lokalen Temperaturverteilung im Gewebe ab.¹⁰⁴ Strukturen wie Blutgefäße, die Energie in Form von Wärme aus dem Gewebe ableiten, reduzieren das Ablationsvolumen und können die Form der Koagulation beeinflussen. Während das Gewebe um die Elektroden herum erhitzt wird, bleibt die Temperatur in nahegelegenen Blutgefäßen durch den Blutfluss konstant bei

Körpertemperatur. Durch diesen Temperaturgradienten wird Energie in Form von Wärme über das Blut aus dem Tumorgewebe abtransportiert, so dass die Ablation nicht das maximal mögliche Koagulationsvolumen erreichen kann.^{55,112–114} Durch kühlrelevante Lebergefäße können Aussparungen innerhalb einer Ablationszone entstehen. Die oftmals rund-ovalen Tumoren werden dadurch zum Teil nicht mehr vollständig von einer Ablation erfasst.⁶⁰ Die Wahrscheinlichkeit für vitale Tumorzellen an den Ablationsrändern und somit Lokalrezidiven nimmt zu.⁴⁷ Diese makroskopischen Beobachtungen wurden unter der Zuhilfenahme von NADH- und Vitalfärbungen histologisch bestätigt. So konnten vitale Zellen in der Nähe von kleinen Portalvenen nachgewiesen werden. Während die Gefäßwände der Venen auf der ablationsnahen Seite eine Degeneration der Zellen mit Formierung kleiner Thromben aus abgestoßenen Endothelzellen zeigten, waren die Zellen auf der Ablation abgewandten Seite weitgehend intakt. Zellen in der Nähe von Gefäßen nekrotisieren später und die Rezidivwahrscheinlichkeit nimmt zu.^{60,68,115,116} Während man anfangs davon ausging, dass Gefäße unter einem Durchmesser von 3 mm keinen kühlrelevanten Effekt mehr besitzen,¹⁰³ konnte inzwischen auch ein Kühleffekt in der Nähe von kleinen hepatischen Venen bis 1,2 mm im Durchmesser und in der Nähe von Portalvenen bis 1,0 mm im Durchmesser nachgewiesen werden.¹¹⁷ Es ist somit davon auszugehen, dass die Flusseigenschaften von Gefäßen und nicht der Gefäßdurchmesser alleine für das Ausmaß des Kühleffekts von entscheidender Bedeutung sind.^{47,117} Portalvenen scheinen, gefolgt von Lebervenen und Leberarterien, den stärksten Kühleffekt zu bewirken.¹¹⁷ In Gefäßnähe sind Veränderungen im Volumen und in der Geometrie einer Läsion nur schwer vorhersehbar.^{47,82,118} Die perivaskuläre Gefäßsituation des zu abladierenden Tumors scheint einer der wichtigsten Prognosefaktoren für eine vollständige Ablation zu sein.^{47,62,69,111} So konnten in einer Studie unvollständige Ablationen in der Nähe von großen Gefäßen nach 48 % der Ablationen nachgewiesen werden, wohingegen dieser Wert in einer Vergleichsgruppe ohne Bezug zu relevanten Gefäßen nur 7 % betrug.¹⁰³

Es ist davon auszugehen, dass eine gefäßnahe Tumorlokalisation, unabhängig von der Tumorgroße, einen wichtigen Prognosefaktor darstellt. Dabei erhöht sich mit der Tumorgroße die Wahrscheinlichkeit für eine räumliche Lagebeziehung zu kühlrelevanten Lebergefäßen erhöht.¹⁰³ Der Kühleffekt von hepatischen Blutgefäßen kann eine Ablation stark beeinflussen und zu einer unvollständigen Ablation des Tumors führen.

1.4.6.1 Möglichkeiten zur Minimierung des Gefäßkühleffekts

Im Wissen um die Bedeutung des Kühleffekts von Lebergefäßen wird im klinischen Alltag versucht, diesen möglichst zu minimieren. Dabei müssen die Art des Blutgefäßes, der Blutfluss und die Tumorgöße berücksichtigt werden.¹¹⁷ So ist eine aggressivere Herangehensweise bei der Behandlung von Tumoren in der Nähe von Portalvenen als in der Nähe von Lebervenen notwendig.^{103,117} Einerseits werden leistungsstärkere RFA-Geräte mit optimierter Elektrodenkonfiguration und Ablationsalgorithmus entwickelt,^{54,65,119} andererseits wird versucht, den Kühleffekt durch eine temporäre Unterbrechung des Blutflusses zu umgehen. Derzeit werden in der klinischen Praxis hauptsächlich drei Verfahren angewandt, das sogenannte Pringle-Manöver, die Ballonokklusion und die Chemoembolisation. Alle drei Verfahren haben die Reduktion des Blutflusses, nicht nur innerhalb des Tumors, sondern auch in der umgebenden Leber zum Ziel.^{62,82,120–124}

Beim Pringle-Manöver wird die Leberperfusion durch eine temporäre chirurgische Unterbindung des Ligamentum hepatoduodenale mit der Arteria hepatica und der Portalvene unterbrochen.¹²⁵ Durch das Pringle-Manöver konnten die Rezidivraten bei Tumoren mit Bezug zu kühleffektrelevanten Gefäßen nach RFA deutlich reduziert werden.⁶⁹ Allerdings muss beim Pringle-Manöver auf die Vorteile des minimalinvasiven Vorgehens der perkutanen RFA verzichtet werden, da hierfür in der Regel eine Laparotomie bzw. eine Laparoskopie notwendig ist.⁴⁷ Bei einer längeren Gefäßokklusion erhöht sich zusätzlich das Risiko für eine Thrombose der Lebergefäße in der Nähe einer Ablation von 0,2 % auf 4,2 %. Es kann außerdem zu einer ungewollten permanenten Okklusion des abgeklemmten Gefäßes kommen. Durch intermittierend durchgeführte Pringle-Manöver von jeweils 2 - 3 Minuten Dauer kann das Thromboserisiko gesenkt werden, wobei dieses generell für Lebervenen höher als für Portalvenen ist.¹²⁶

Eine isolierte Okklusion der Arteria hepatica kann bei der perkutanen RFA mit Hilfe von Ballonkathetern oder einer Chemoembolisation erreicht werden. Obwohl die Okklusion der Arteria hepatica nicht die gleiche Reduktion des Blutflusses wie ein Pringle-Manöver bewirkt, kommt es dennoch zu einem synergistischen Effekt zwischen der Ablationsgröße und der reduzierten arteriellen Perfusion.^{127,128}

Es konnte generell ein signifikanter Unterschied im Koagulationsvolumen zwischen nicht okkludierten und allen anderen gefäßokkludierten Versuchsgruppen beobachtet werden, wobei sich das Pringle-Manöver als die effektivste Methode erwiesen hat.⁴⁷

1.4.7 Die Tumorgröße als wichtiger Prognosefaktor

Das Risiko unvollständiger Ablationen steigt mit dem Durchmesser eines Tumors.^{31,90,129,130} Dies kann auf die Tumorgröße an sich, Satellitenmetastasen oder Gefäßinfiltrationen zurückgeführt werden.

Mit zunehmendem Abstand zum Applikator nähert sich die Läsion einem Gleichgewichtszustand (steady-state) zwischen Energiezufuhr und der Energieentnahme durch die Leberperfusion und die Ablation erreicht ihr maximal mögliches Volumen.^{65,69} Die RFA hat sich daher besonders bei der Behandlung von kleinen Tumoren bis zu einem Durchmesser von 2,5 cm bewährt. Es werden dabei in 90 % der Ablationen vollständige Nekrosen erreicht. Mit zunehmendem Tumordurchmesser sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation. So liegen die Erfolgsraten für Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 2,5 und 3,5 cm bei 70 - 90 %. Für Tumordurchmesser zwischen 3,5 und 5,0 cm bei 50 - 70 %.³⁰ Von den höchsten Rezidivraten wird bei der Behandlung von Tumoren ab einem Durchmesser von 5 cm berichtet, da die Temperatur bei einer konventionellen RFA für einen Zelluntergang am Rand der Läsion nicht mehr reproduzierbar ausreicht.^{68,69,115,116,131} Lebertumoren werden unter diesem Gesichtspunkt im internationalen Konsens in „klein“ (bis 3 cm), „mittel“ (3 - 5 cm) und „groß“ (ab 5 cm), unterteilt.^{69,78}

Mit dem Durchmesser eines Lebertumors nimmt neben der Wahrscheinlichkeit für unscharfe und gezackte Tumorränder, auch die Wahrscheinlichkeit für kleine Metastasen, sogenannte Satellitenmetastasen, in der unmittelbaren Umgebung des ursprünglichen Tumors zu.^{129,132,133} Diese Metastasen siedeln sich definitionsgemäß im Abstand von weniger als einem Zentimeter um den Tumor an und sind dabei häufig für konventionelle bildgebende Verfahren nicht sichtbar.¹³³ Bei einer Koagulation ausschließlich des Kerntumors ohne Einhaltung eines Sicherheitsabstands können randständige Satellitenmetastasen erhalten bleiben. In 57 % der Fälle (n = 16) konnten in explantierten Lebern nach vollständiger Ablation des eigentlichen Tumors (Durchmesser zwischen 2,0 und 6,0 cm) vitale Satellitenmetastasen nachgewiesen werden,¹³⁴ welche vermutlich zu Rezidiven geführt hätten. Für eine sichere Ablation sollte daher ein Sicherheitsabstand um den Tumor von 1,0 cm eingehalten werden.^{26,47,69}

Neben den Satellitenmetastasen nimmt mit dem Durchmesser des Tumors auch die Wahrscheinlichkeit für eine Infiltration des Tumors in Portal-, Lebervenen und Gallengängen zu. So können bereits bei Tumoren < 2 cm in 20 - 25 % eine Infiltration

des Gefäßsystems beobachtet werden, wobei die Wahrscheinlichkeit bei Tumoren zwischen 2 - 5 cm mit 30 - 60 % und bei Tumoren > 5 cm mit 60 - 90 % weiter zunimmt.^{36,69} Während bei der chirurgischen Resektion eine Gefäßinfiltration entfernt werden kann, stellt die RFA dafür keine zuverlässige Behandlungsoption dar. Die Resektion ist daher bei einer Gefäßinfiltration des Tumors der RFA überlegen.⁶⁷ Obwohl die Tumorgöße ein wichtiger Prognosefaktor für lokale Rezidive ist,^{69,122,129,135} können neuartige RFA-Verfahren bei fehlender Gefäßinfiltration auch große Tumoren erfolgreich abladien.³⁰

1.4.8 Komplikationsrisiken einer Radiofrequenzablation

Die RFA gilt insgesamt als ein sicherer Therapieansatz zur Behandlung von Lebertumoren. Die Gefahr von Verletzungen der Leber benachbarter Organe, wie z.B. der Lunge mit der Gefahr eines Hämatothorax oder eines Pleuraergusses,³³ der Gallenblase, des Magens oder des Darms ist niedrig.^{26,48,55,65} Allerdings sollte die Leber vor einer RFA auf gefährdete angrenzende Strukturen durch eine sorgfältige radiologische Diagnostik untersucht werden.¹⁰³ Bei schwierigen Tumorlokalisationen sollte eine Laparotomie oder Laparoskopie erwogen werden, um ein bedrohtes Nachbarorgan sicher schützen zu können.¹¹⁷ Besonders bei sehr oberflächlich gelegenen Tumoren muss darauf geachtet werden, dass sich die Ablation nicht auf die Bauchwand ausdehnt. Durch die unerwünschte Wärmeableitung über die Bauchwand erhöht sich die Gefahr einer unvollständigen Ablation, sowie von Hautverbrennungen oder Bauchwandnekrosen.^{55,65} 24 Stunden nach einer RFA sollte eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von verfahrensabhängigen Komplikationen bzw. einer unvollständigen Ablation durchgeführt werden.²⁶

Tumorstreunungen entlang des Einstichkanals wurden in 12,5 % der Ablationen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von bis zu 18 Monaten nachgewiesen.¹³⁶ Um die Gefahr einer iatrogenen Tumorstreunung zu minimieren, sollte der Koagulationsvorgang während der Retraktion des Applikators fortgesetzt werden (eine sogenannte „track ablation“), so dass maligne Zellen abgetötet werden.¹³⁷

Die Komplikationsrate nimmt zudem mit der Erfahrung des behandelnden Arztes ab.¹³⁸

1.5 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden ex vivo Studie war es, den Kühleffekt von Lebergefäßen bei der multipolaren RFA unter standardisierten Bedingungen zu evaluieren und zu quantifizieren.

Folgende Fragestellungen sollten in der Studie geklärt werden:

1. Bestimmung optimaler Ablationsparameter für die multipolare RFA mit drei 20 mm Applikatoren ex vivo (Vorversuche), unter besonderer Berücksichtigung von:
 - Startleistung
 - Applikatorabstand
 - Ablationszeit / Energiezufuhr
2. Quantifizierung des Kühleffektes bei der multipolaren RFA ex vivo:
 - a. Auswirkung der Applikatorpositionierung im Verhältnis zum Kühlgefäß auf den Kühleffekt
 - b. Auswirkung der Applikatorpositionierung im Verhältnis zum Kühlgefäß auf die Läsionsgeometrie

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen eines DFG-Sachbeihilfe-Projektes (RI 1131/3-3) entstanden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Zur Ermittlung des Kühleffekts von Lebergefäßen unter Laborbedingungen wurde der folgende standardisierte Versuchsaufbau verwendet (Abbildung 3):

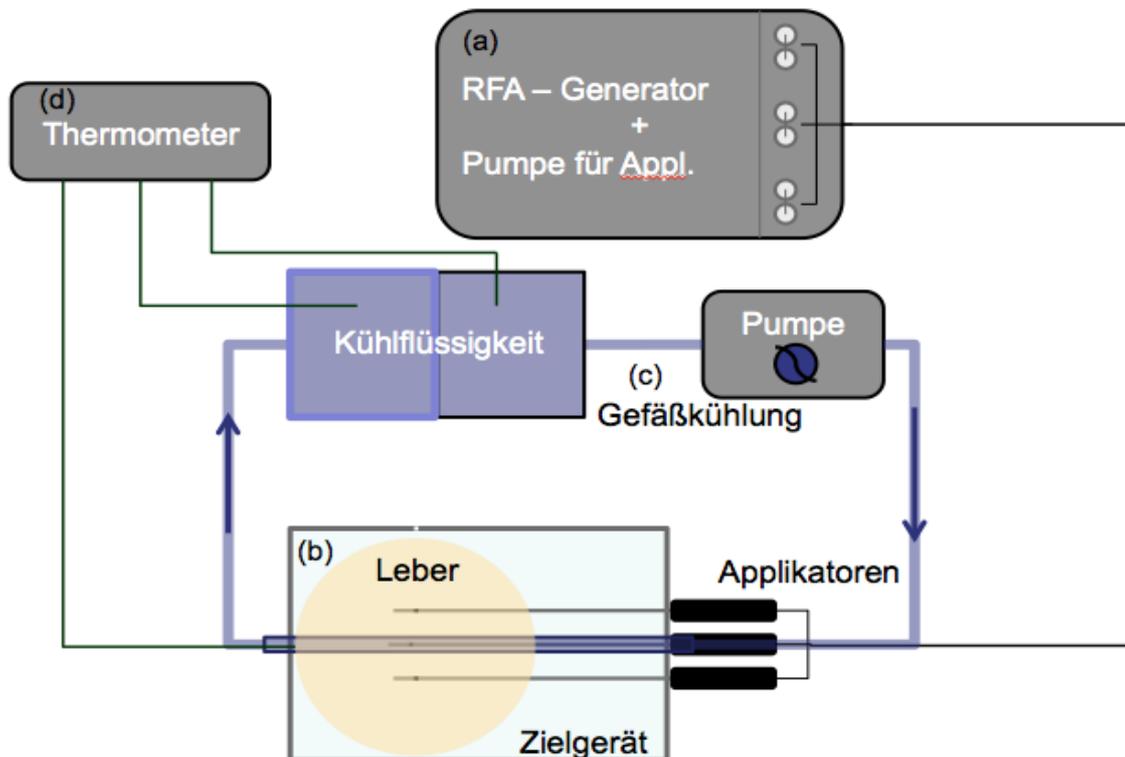


Abbildung 3: Versuchsaufbau der Hauptversuche. Für die Vorversuche wurde der gleiche Versuchsaufbau ohne Gefäßkühlsystem verwendet. (a) Leistungssteuerungssystem und Kühlsystem für die interne Kühlung der Applikatoren; (b) Zielgerät mit Applikatoren und Kühlrohre; (c) Gefäßkühlsystem mit Pumpe und isoliertem Auffanggefäß; (d) Thermometer mit Messungen der Kühlgefäßausgangstemperatur, der Temperatur unmittelbar nach der Ablation und der Temperatur im thermisch isolierten Auffanggefäß.

Der Versuchsaufbau bestand aus einem Leistungssteuerungssystem, drei RFA-Applikatoren, einem Kühlsystem für die interne Kühlung der Applikatoren, einem Zielgerät, Lebergewebe, sowie für die Hauptversuche aus einer Kühlröhre mit Kühlsystem und Temperaturmessgeräten.

2.2 Leistungssteuerungssystem

Für die Versuche wurde das Leistungssteuerungssystem „CelonLab POWER“ (Olympus Surgical Technologies Europe, Hamburg, Deutschland) verwendet. Das Leistungssteuerungsgerät ist sowohl für die bipolare, als auch für die multipolare Ablation ausgelegt. Abhängig von der Anzahl angeschlossener Applikatoren wählt das Gerät automatisch zwischen dem bipolaren und multipolaren Modus aus. Es können während einer Ablation von dem System maximal drei Applikatoren, entsprechend sechs Elektroden, gleichzeitig angesteuert werden. Das Gerät erzeugt einen sinusförmigen Hochfrequenzstrom mit einer Frequenz von 470 kHz. Die maximal wählbare Startleistung beträgt 250 W.

Das Leistungssteuerungssystem wird über zwei Drucktasten bedient, welche die Wahl der Startleistung in 5 W-Schritten erlaubt. Während der Ablation können über zwei Anzeigen die bisher eingebrachte Energie, die Ablationszeit und die aktuelle Leistungsabgabe des Geräts überwacht werden. Sechs LEDs zeigen die jeweilige aktive Elektrodenkonfiguration an. Die Ablation wird über einen Fußschalter gesteuert.

In den vorliegenden Versuchen wurden drei Applikatoren und somit der multipolare RFA-Modus verwendet. Dabei werden automatisch jeweils für zwei Sekunden zwei der sechs Elektroden gleichzeitig angesteuert, bevor auf eine weitere Elektrodenpaarung umgeschaltet wird. So werden abwechselnd alle fünfzehn möglichen Elektrodenpaarungen (Abbildung 2) einmal angesteuert, bevor der Zyklus von neuem beginnt. Durch diesen Algorithmus wird ein schonenderer Energieeintrag in das Lebergewebe erreicht, wodurch größere Koagulationsvolumina erzielt werden können.

Das Leistungssteuerungssystem misst während einer Ablation kontinuierlich den Gewebewirkwiderstand und regelt dadurch die Leistungsabgabe (RCAP - „resistance controlled automatic power“), d.h. die Leistungsabgabe resultiert aus der tatsächlich ins Gewebe eingebrachten Energie und ist somit von der individuellen Leitfähigkeit des Gewebes, unter anderem verursacht durch unterschiedliche Dichtewerte, Wassergehalt, etc., unabhängig. Ab einer Gewebeimpedanz von 500 Ohm zwischen zwei Elektroden überspringt das System im nächsten Zyklus diese Elektrodenpaarung,

um eine Karbonisation des Gewebes im direkten Umfeld der Applikatoren zu vermeiden. Das Leistungssteuergerät beendet automatisch die Ablation, sobald alle möglichen Elektrodenpaarungen dreimal oberhalb des Grenzwerts von 500 Ohm lagen. Dieser Ablationsalgorithmus führt zu einem optimierten Energieeintrag von den RFA-Applikatoren in das Lebergewebe, da eine zusätzliche Karbonisation um die Applikatorspitzen vermieden wird.

2.3 Koagulationselektroden

Für die Versuche wurden die Koagulationselektroden (Applikatoren) CelonProSurge T-20 (Olympus Surgical Technologies Europe, Hamburg, Deutschland) kompatibel zum Leistungssteuergerät „CelonLab POWER“ verwendet. Ein Applikator besteht aus einer aktiven Spitze mit zwei Elektroden, einem Schaft und einem Griff (Abbildung 4).

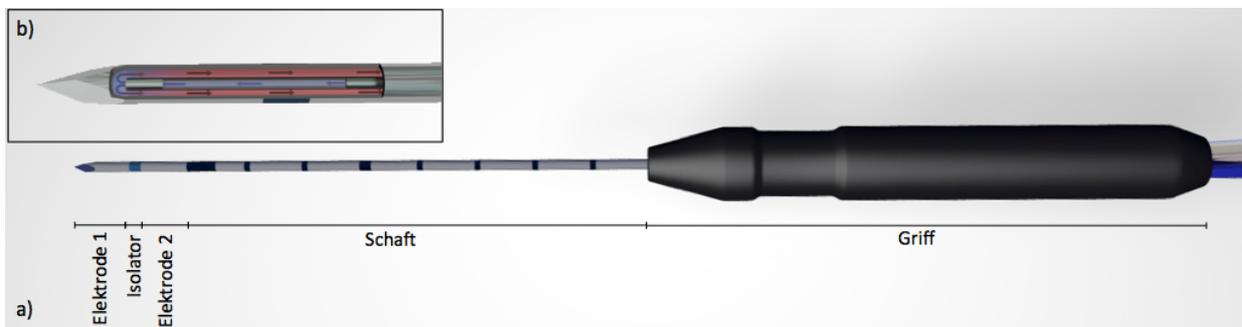


Abbildung 4: a) Ein Applikator besteht aus einer aktiven Spitze mit zwei Elektroden, getrennt durch einen Isolator, sowie aus einem isoliertem Schaft und einem Griff. b) Um zu hohe Temperaturen unmittelbar um den Applikator zu vermeiden, werden die Applikatoren intern mit isotoner Kochsalzlösung gekühlt.

Die Applikatoren sind in bipolarer Technik aufgebaut und für die bipolare bzw. multipolare Anwendung ausgelegt. Der Strom fließt zwischen den Elektroden der Applikatoren, wodurch auf eine externe Neutralelektrode verzichtet werden kann. Die Elektroden können unabhängig voneinander angesteuert werden, so dass bei der multipolaren RFA auch Elektroden von weiteren Applikatoren miteinander in Verbindung treten können (Abbildung 2).

In den vorliegenden Versuchen wurden T-20-Applikatoren verwendet, d.h. die aktive Spitze der Applikatoren ist 20 mm lang und besteht aus jeweils zwei 10 mm langen Elektroden, welche auf dem Schaft nacheinander angebracht sind und durch einen Isolator getrennt werden. Der elektrisch isolierte Schaft der Applikatoren kann 100, 150 oder 200 mm lang sein, wobei die Länge des Schaftes keine Auswirkung auf die Ablation hat. Der Durchmesser der Applikatoren beträgt 1,8 mm. Zur Führung der Applikatoren haben diese einen Griff mit einem Durchmesser von 13 mm.

Um eine zu schnelle Karbonisation des Gewebes unmittelbar um den Applikator zu vermeiden, werden die Applikatoren intern gekühlt. Zu diesem Zweck ist der Schaft hohl aufgebaut und enthält einen zuführenden und abführenden Schenkel, so dass Kühlmittel in die Applikatorspitze gepumpt werden kann. Als Kühlmittel wurde isotone Kochsalzlösung verwendet. Der Kühlfluss wurde mit Hilfe der peristaltischen Schlauchpumpe „CelonAquaflowIII“ (Olympus Surgical Technologies Europe, Hamburg, Deutschland) mit drei integrierten Pumpsystemen gewährleistet. Der Kühlfluss betrug 30 ml/min.

2.4 Zielgerät

Für eine standardisierte Versuchsdurchführung und für reproduzierbare Koagulationen wurde speziell für die vorliegenden Versuche ein Zielgerät entworfen und gebaut. Das Zielgerät (Abbildung 5) dient zur Aufnahme der Applikatoren, der Kühlröhre, sowie des Lebergewebes. Das Zielgerät wurde CAD-gestützt („Computer Aided-Design“, Erstellung eines 3D-Modells am Computer) aus vier 6 mm starken Plexiglasplatten CNC-gefräst („computerized numerical control“, eine Methode zur Steuerung und Regelung von Maschinen durch Computer) und anschließend zu einem Kasten mit den Maßen 60 x 80 x 140 mm verklebt.

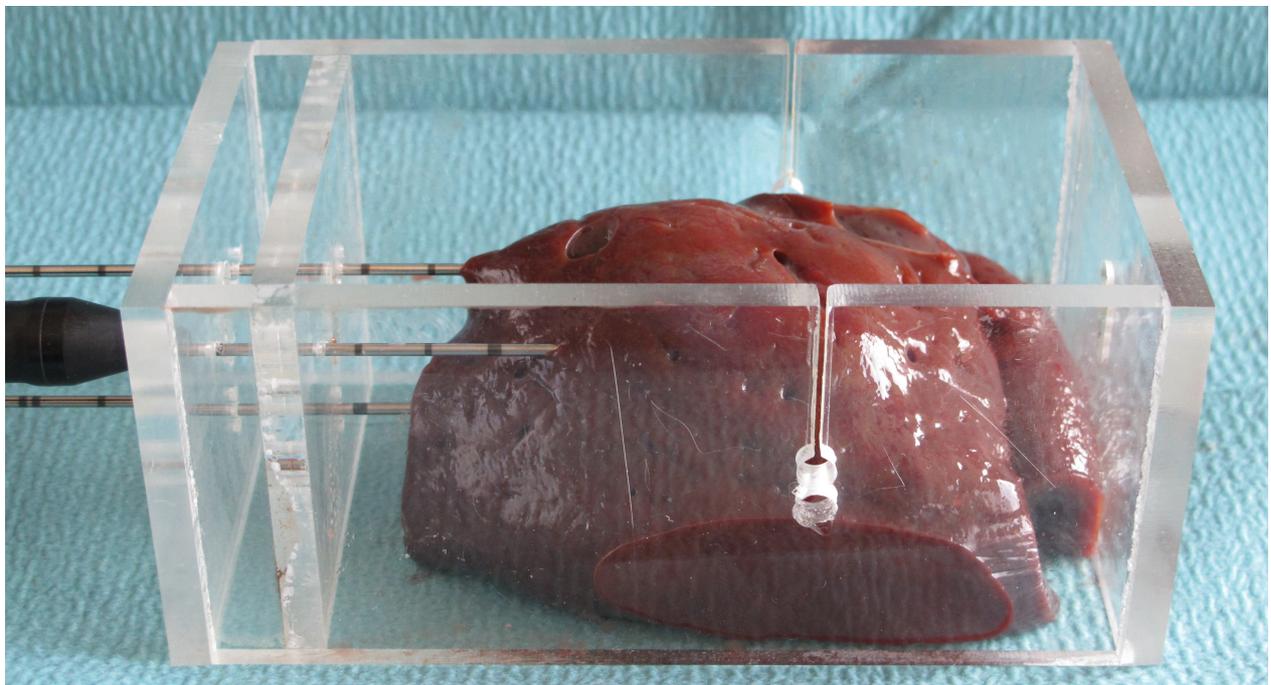


Abbildung 5: Das Zielgerät dient der Positionierung von Applikatoren und Kühlgefäß in der Leber, sowie dem reproduzierbaren Halbieren der Läsion auf Höhe des größten Läsionsdurchmessers. In der Abbildung erkennt man die Zwischenwand zur Stabilisierung der Applikatoren sowie die Schnittführung auf Höhe der Applikatorisolatoren zum Halbieren der Läsion.

Einseitig wurden in eine der schmalen Außenwände Löcher mit einem Durchmesser von 1,9 mm für die Aufnahme der Applikatoren gebohrt. Die Bohrungen wurden etwas größer als der Schaftdurchmesser gewählt, um eine Beschädigung der Schaftisolierung zu vermeiden. Zur Verringerung eines möglichen Spiels durch die größeren Bohrungen wurde in einem Abstand von 30 mm zu der Außenwand des Zielgerätes eine Zwischenwand eingebaut, welche als zweiter Auflagepunkt für die Applikatoren diente. Die Bohrungen wurden so gesetzt, dass die Applikatoren parallel an den Ecken dreier 15 mm, 20 mm und 25 mm großer seitengleicher Dreiecke angeordnet waren und die drei Schwerpunkte der Dreiecke übereinander lagen (Abbildung 6).

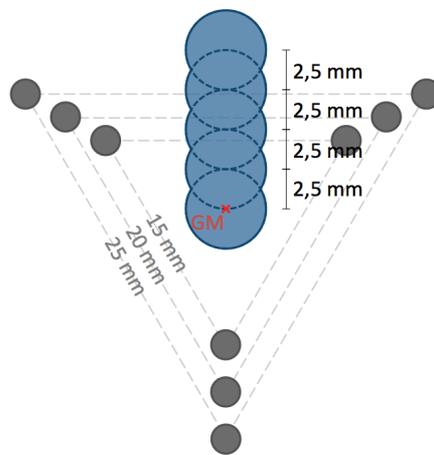


Abbildung 6: In die Stirnwand des Zielgerätes wurden Löcher zur Aufnahme der Applikatoren (dunkelgrau), sowie des Kühlgefäßes (blau) gebohrt. Die Löcher für die Applikatoren wurden an den Spitzen dreier seitengleicher Dreiecke mit einer Seitenlänge von 15, 20 und 25 mm angebracht, so dass die Schwerpunkte (GM) der Dreiecke übereinander lagen. Die fünf Bohrungen für die Kühlröhre wurden ausgehend vom Schwerpunkt der Dreiecke in 2,5 mm Schritten außerhalb des Zentrums platziert.

Zur Aufnahme des Kühlgefäßes und zur Untersuchung verschiedener Applikator-Kühlgefäß-Positionen wurden ausgehend vom Mittelpunkt (Schwerpunkt) des Applikator-dreiecks fünf jeweils 5 mm starke Löcher entlang der senkrechten Winkelhalbierenden des Applikator-dreiecks in einem Abstand von 2,5 mm durch die beiden schmalen Außenwände, sowie der Zwischenwand gebohrt (vgl. Abbildung 6).

Für ein exaktes und reproduzierbares Halbieren der Läsionen auf Höhe der Applikatorisolatoren, welche dem größten Querdurchmesser der Läsion entspricht, wurden in die langen Außenwände des Zielgerätes zwei 1 x 40 mm lange Schnittführungen gefräst. Die Schnittführungen wurden auf Höhe der Isolatoren in einem Winkel von 90° zu den Applikatoren passend für eine Schaftlänge von 100 mm angebracht. Bei Verwendung von längeren Applikatorschäften wurden entsprechende

Abstandshülsen aus Kunststoff, welche auf den Schaft aufgeschoben wurden, verwendet.

2.5 Gefäßkühlsystem

Zur Simulation eines Lebergefäßes wurde als Kühlröhre ein Glasröhrchen, ein in der Arbeitsgruppe bereits etabliertes Verfahren (vgl. Lehmann et al.)¹³⁹ mit einem Außendurchmesser von 5 mm und einem Innendurchmesser von 3,4 mm verwendet. Glas weist vergleichbare thermische Eigenschaften wie ein organisches Blutgefäß auf.¹⁴⁰ Als Kühlmittel wurde Wasser verwendet, welches in einem Behälter bei Raumtemperatur gelagert wurde. Die Flussgeschwindigkeit innerhalb des Kühlgefäßes wurde auf 100 ml/min festgelegt und über eine Schlauchpumpe eingestellt. Die Flussgeschwindigkeit wurde so gewählt, dass ausgehend von Erfahrungen der Arbeitsgruppe mit bipolaren Versuchsreihen, ein Kühleffekt zu erwarten war.¹³⁹ Die Pumpe wurde über Infusionsschläuche, sowie einen Silikonschlauchadapter mit dem Kühlgefäß verbunden.

2.6 Temperaturmessung

Bei den Vorversuchen zur Ermittlung des optimalen Koagulationsvolumens wurde die Temperatur in der Mitte der Koagulation gemessen. Dafür wurde das Temperaturmessgerät „Voltcraft M-3850“ (Voltcraft - Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz) mit der dazu passenden Drahttemperatursonde vom K-Typ verwendet. Um das elektrische Feld zwischen den Applikatoren nicht zu beeinflussen, war die Temperatursonde bis auf den 1 mm langen temperaturmessenden Anteil an der Spitze der Sonde elektrisch isoliert.

Die Sonde wurde mit Hilfe einer Zielschablone mittig auf Höhe der Isolatoren und parallel zu den Applikatoren in das Lebergewebe gestochen. Die Temperatur wurde mit Hilfe einer Software (MultiMES 3.1, MultiMES®, Greding, Deutschland) alle zwei Sekunden auf ein Zehntel genau aufgezeichnet und tabellarisch dokumentiert.

In den Hauptversuchen wurde die Temperatur kontinuierlich im Vorratsbehälter der Kühlflüssigkeit, im Zentrum der Kühlröhre unmittelbar nach Austritt aus dem Lebergewebe, sowie im vollständig temperaturisolierten Auffanggefäß des Gefäßkühlsystems gemessen. Um eine simultane Messung an allen drei Messpunkten durchführen zu können, wurde ein 4 Kanal-Temperaturmessgerät (Voltcraft K204 Type K, Voltcraft - Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz) verwendet. Dieses Gerät ermöglicht eine Temperaturmessung bis auf ein hundertstel Grad genau. Als Sonden wurden im Kühlgefäß eine starre und in dem Vorratsbehälter und

Auffanggefäß zwei flexible Drahtsonden vom K-Typ verwendet. Das Auslesen des internen Speichers des Messgeräts erfolgte über eine Schnittstelle mit der zugehörigen Software. Nachdem der Temperaturverlauf von einem konstanten Ausgangswert ausgeht und anschließend sich einer Maximaltemperatur annähert und somit am ehesten einem sigmoidalen Wachstums gleicht, wurden auf Basis der Formel $y = \frac{a}{1+bx^c}$ mit Hilfe des Solvers von Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) näherungsweise die gemittelten Temperaturverläufe aller Versuchsreihen errechnet. Aus den Endtemperaturen im Auffanggefäß (ΔT), der Gesamtmasse der Kühlflüssigkeit (m) und der spezifischen Wärmekapazität von Wasser ($c = 4,1826 \frac{J}{K \cdot g}$) wurde mit der Formel $dQ = c \cdot \Delta T \cdot m$ die abgeführte Wärmemenge (dQ) durch die Kühlflüssigkeit in kJ berechnet.

2.7 Lebergewebe

Für die Versuche wurde frische Schweineleber vom Hausschwein verwendet. Die Lebern wurden direkt nach Schlachtung bei Raumtemperatur in geschlossenen Polyethylen-tüten ins Versuchslabor gebracht. Zum Schutz vor Austrocknung wurden die Lebern im Labor mit feuchten Zellulose-tüchern bedeckt. Vor der Ablation wurden aus der Leber geeignete Segmente, möglichst hilusfern, von ca. 7 x 7 x 3 cm reseziert und anschließend so in das Zielgerät eingespannt, dass die ursprüngliche Form erhalten blieb. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Um Verfälschungen der Versuchsergebnisse durch autolytische Verluste des Membranpotentials der Zellen zu vermeiden, wurden die Lebern ausschließlich bis zu sechs Stunden post mortem für die Versuche verwendet.¹³⁹

2.8 Planimetriesoftware

Die Vermessung der fotografierten Läsionsquerschnitte (s. 2.11) wurde in Zusammenarbeit mit Fraunhofer MEVIS, Bremen, mit Hilfe einer eigens für die Versuche entwickelten Planimetriesoftware RFITTMMeasurementMultiProbe (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland; Abbildung 8) durchgeführt.¹⁴¹

Über einen mitfotografierten Maßstab wurden die Grafiken von reellen Maßen in Pixelmaßstäbe transformiert. Um Verzerrungen durch die Manipulation während des Schneidevorgangs zu korrigieren, wurden die Läsionsquerschnitte anhand der bekannten Applikatorabstände durch eine „thin-plate spline landmark registration“ nachträglich entzerrt.^{141,142} Dafür können die Applikatoren, sowie in den

Hauptversuchen das Kühlgefäß, mit Hilfe der Software markiert und einer Applikator-Gefäßgeometrie zugeordnet werden. Die Software verschiebt dabei die vier markierten Punkte (drei Applikatoren und der Gefäßmittelpunkt) in ihr ursprüngliches Verhältnis zueinander und approximiert das Bild dazwischen (Abbildung 7).

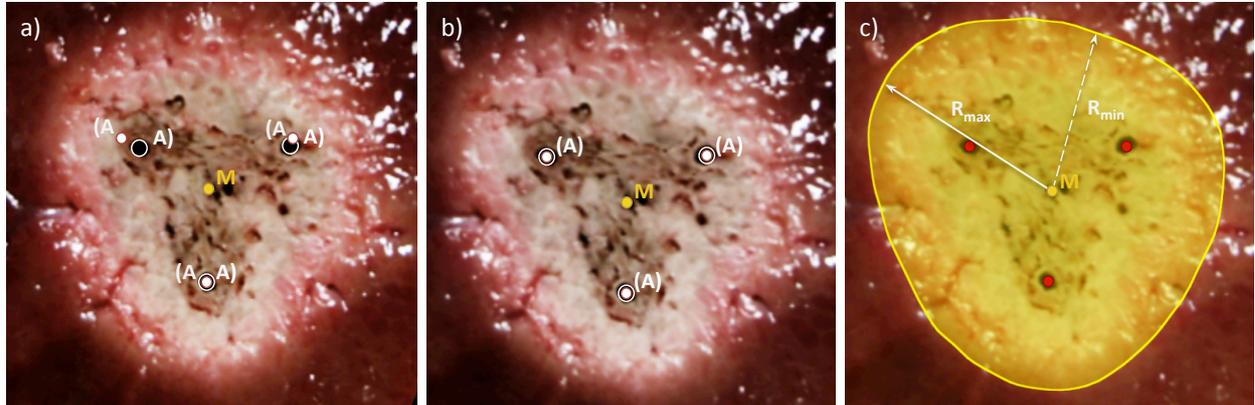


Abbildung 7: a) Auf Grund von Schnittartefakten kommt es zu einer Stauchung der Läsionen. Die Applikatoreinstichstellen „A“ liegen nicht über den von der Software berechneten Einstichstellen „(A)“. b) Die Software entzerrte die Läsionen mit Hilfe einer sogenannten „thin-plate spline landmark registration“, so dass die realen Einstichstellen mit den berechneten Einstichstellen übereinstimmen „(A)“. c) Die Flächenauswertung erfolgte entlang der White Zone (umrandete Fläche). Die Software berechnete automatisch den minimalen und maximalen Radius der jeweiligen Läsion, ausgehend vom Läsionsmittelpunkt (M).

Durch die Software werden der minimale und maximale Radius der zuvor manuell umfahrenen White Zone, ausgehend vom geometrischen Mittelpunkt der Applikatoren, sowie die Querschnittsfläche gemessen. Die White Zone wird als der Bereich einer Ablationszone angesehen, in der es im Verlauf einer Ablation zu einem vollständigen Zelluntergang kommt. Dieser Bereich demarkiert sich makroskopisch fahl grau. Um die White Zone schließt sich eine Red Zone an, in welcher der Zelluntergang unvollständig ist und im Falle von Tumorgewebe von Rezidiven ausgegangen werden muss.⁶⁶

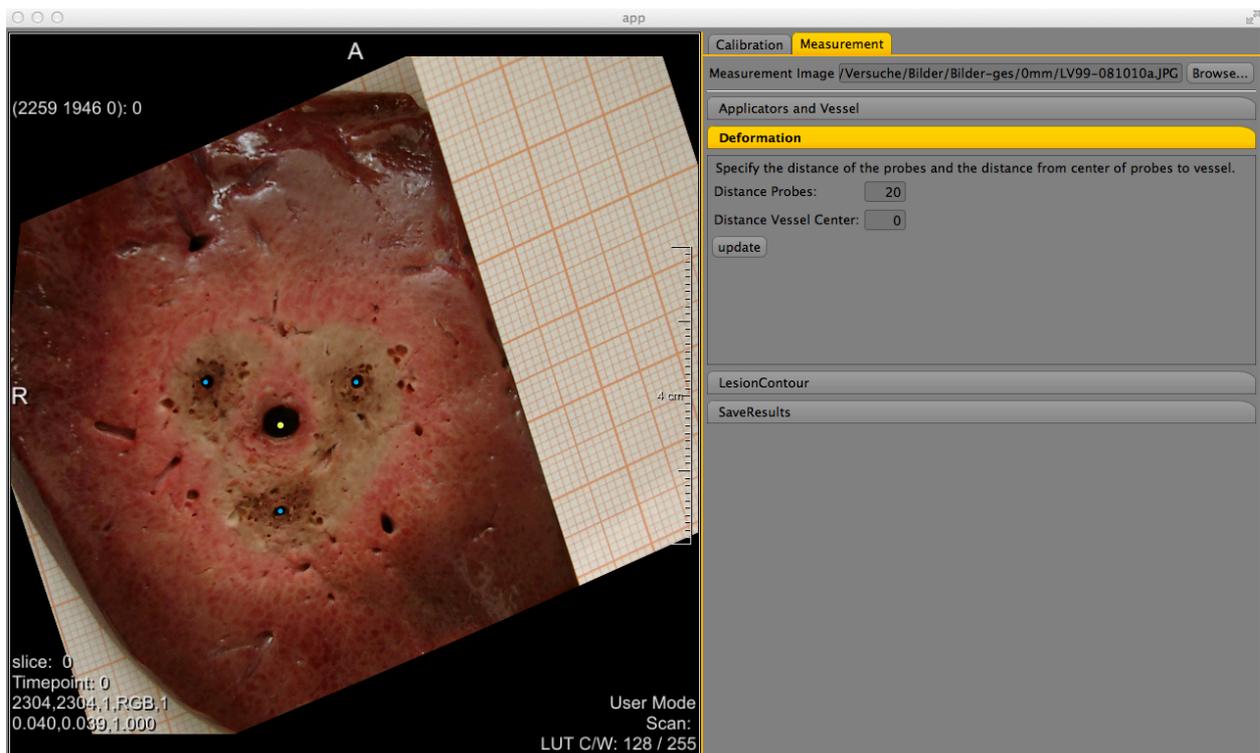


Abbildung 8: Um Verzerrungen durch Schnittartefakte zu kompensieren wurde in Kooperation mit Fraunhofer MEVIS eine Planimetriesoftware (RFITTMMeasurementMultiProbe, Fraunhofer MEVIS, Bremen) entwickelt, die die Läsionen mit Hilfe einer „thin-plate spline landmark registration“ nachträglich entzerrt (vgl.¹⁴¹).

2.9 Auswertungssoftware für die Kühleffekte

Zur Quantifizierung des Kühleffekts wurde die eigens in enger Zusammenarbeit zwischen unserer Arbeitsgruppe und Fraunhofer MEVIS entwickelte Auswertungssoftware RFITTMMeasurementAnalysisMultiProbe (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland; Abbildung 12) auf Datenbasis der oben genannten Planimetriesoftware verwendet (vgl.¹⁴¹). Die Auswertungssoftware vergleicht jede Läsion mit einer Idealläsion, welche den gemittelten Läsionen aller Versuche ohne Kühlung entspricht (vgl. 2.12.2), und berechnet den anteiligen Kühleffekt im Verhältnis zu dieser Idealläsion.

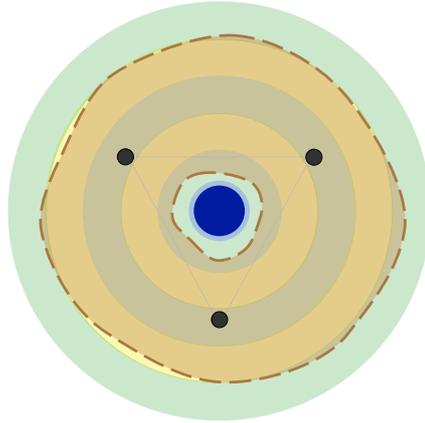


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Softwareauswertung. (Braun gestrichelt: Ablationsfläche; gelb/grün: virtuelle Ringsegmentierung)

Dazu werden die Daten der Planimetriesoftware mit den manuell umfahrenen Läsionsmasken in die Auswertungssoftware eingelesen. Um eine höhere Auflösung zu erreichen und somit genauere Aussagen über den Kühleffekt treffen zu können, werden die Läsionen in mehrere Segmente unterteilt. Da der Kühleffekt vom Kühlgefäß ausgeht, wird dort mit der Segmentierung begonnen. Die Software legt dazu konzentrische Ringe um das Kühlgefäß (Abbildung 9). Die Breite der Ringe und somit die Auflösung der Auswertung kann über die Software frei gewählt werden. Die Software vergleicht innerhalb eines jeden Ringsegmentes den jeweiligen Flächenanteil der Idealläsion zur Läsionsfläche und stellt das Ergebnis prozentual dar (Abbildung 10). In die Berechnung wird ausschließlich die Fläche der Vereinigungsmenge aus Idealläsion und Läsionsfläche einbezogen. Ringsegmente, welche außerhalb dieser Vereinigungsmenge liegen, werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

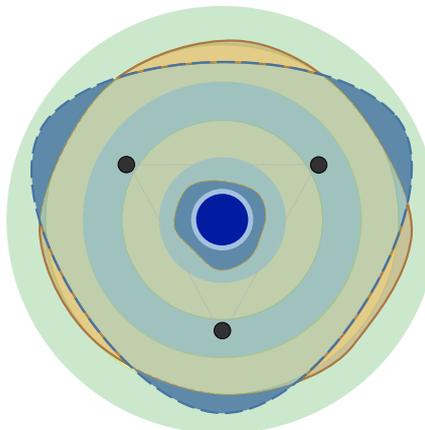


Abbildung 10: Über die braune Läsionsfläche wird die Maske der Idealläsion (blau gestrichelt) gelegt und für jedes Ringsegment der prozentuale Flächenanteil der Läsionsfläche im Verhältnis zur Idealläsion berechnet.

Bei der Überlagerung zwischen Idealläsion und Läsionsfläche können drei Fälle eintreten (Abbildung 11). Es kann zu einer Schnittmenge beider Flächen kommen, d.h. die Flächen sind in diesem Bereich identisch. Andererseits kann die Idealläsion größer als die Läsionsfläche sein (Flächenanteil: 0 - 100 %), dies entspricht einem Kühleffekt. Letztendlich kann die Läsionsfläche größer als die Idealläsion sein (Flächenanteil: < 0 %), dies entspricht einer Flächenzunahme der Läsion gegenüber der Idealläsion. Ein Anteil von 100 % bedeutet somit, dass in dem entsprechenden Ringsegment die Schnittmenge zwischen Versuch und Idealläsion gleich null ist und es somit zu einer vollständigen Kühlung gekommen ist.

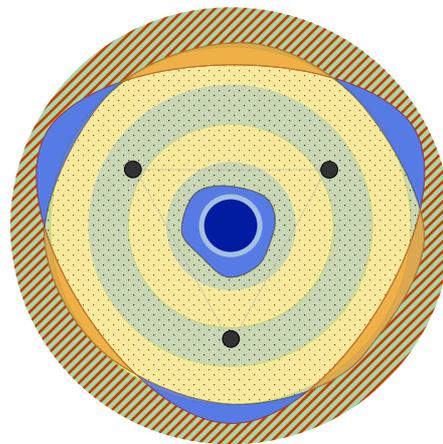


Abbildung 11: Bei der Überlagerung der Läsionsfläche (orange und punktförmig schraffiert) mit der Idealläsion (blau und punktförmig schraffiert) können drei Situation auftreten: 1.) Beide Flächen sind identisch (punktförmig schraffiert); 2.) die Idealläsion ist größer als die Läsionsfläche (blau), entsprechend eines Kühleffekts; 3.) die Läsionsfläche ist größer als die Idealläsion (orange), entsprechend einer Flächenzunahme. Ringsegmentanteile, welche außerhalb der Vereinigungsmenge zwischen Idealläsion und Läsionsfläche liegen (rot schraffiert), werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Software speichert zusätzlich die absoluten Werte der Läsionsfläche, der Fläche der Idealläsion, sowie der Schnittfläche.

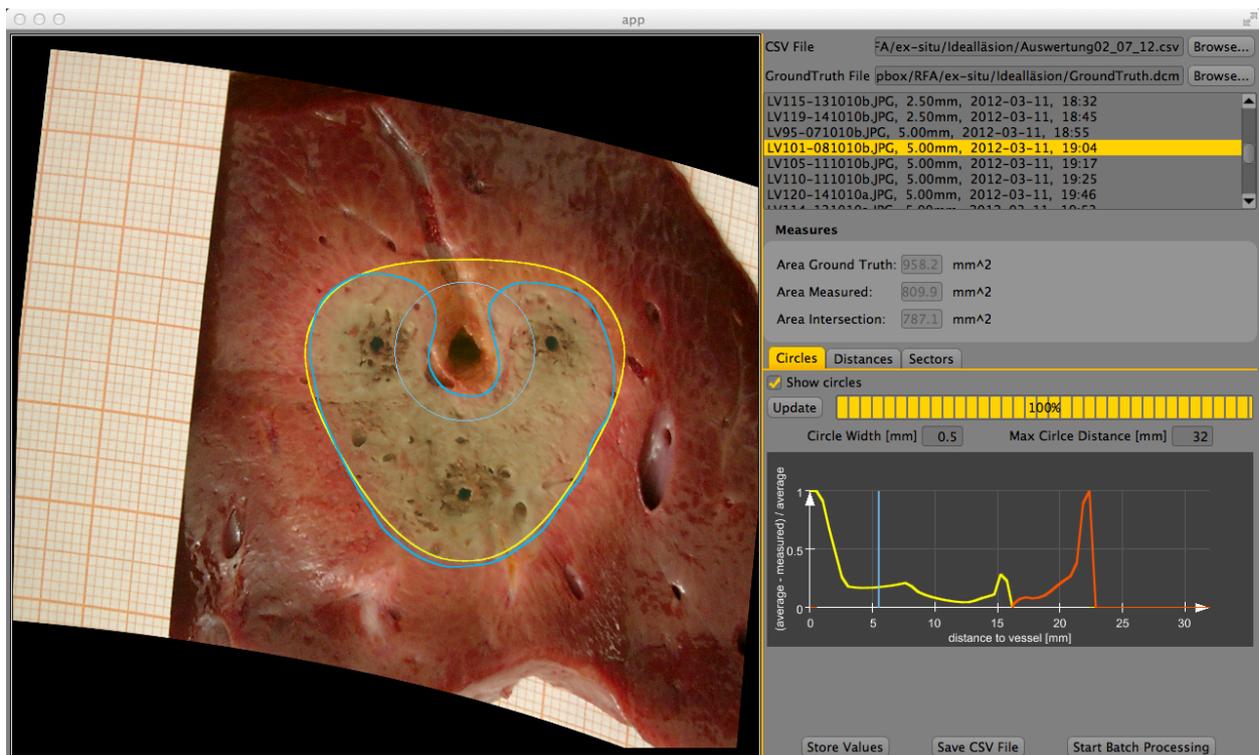


Abbildung 12: Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer eigens entwickelten Auswertungssoftware RFA/MeasurementAnalysisMultiProbe¹⁴¹ (Fraunhofer MEVIS, Bremen), welche die Idealläsion (gelb) mit der jeweils erzeugten Läsion (blau), ausgehend vom Kühlgefäß, vergleicht. In der rechten unteren Bildschirmhälfte wird das Ergebnis dargestellt. Die gelben Kurvenabschnitte bedeuten einen Kühleffekt, die orangenen Kurvenabschnitte eine Flächenzunahme gegenüber der Idealläsion. Über den blauen Balken im Diagramm lässt sich die blaue Markierung im Bild steuern (weißer Pfeil). Zusätzlich werden die Flächen der Idealläsion (*Area Ground Truth*), die Fläche der erzeugten Läsion (*Area Measured*) und die Schnittfläche aus Idealläsion und erzeugter Läsion (*Area Intersection*) angezeigt.

2.10 Statistische Auswertung

Für die statistische vergleichende Auswertung der Vorversuche wurde der Kruskal-Wallis-H-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Größenzunahme des Koagulationsvolumens ist räumlich begrenzt. So wird nach einer steilen Zunahme zu Beginn der Ablation langsam ein Gleichgewicht, in der die Energiezufuhr der Energieabfuhr entspricht, erreicht. Dementsprechend wird für die Regressionsanalyse der Zunahme der Läsionsfläche eine Sättigungsfunktion verwendet: $f(x) = \frac{a * x}{b + x}$. Hierbei steht „a“ für das Maximum der jeweiligen Funktion und „b“ für die Steigung der Funktion.

Die Temperatur im Zentrum einer Ablation steigt zunächst exponentiell an, erreicht allerdings spätestens bei Temperaturen um 100 °C eine Sättigung, in der die Temperaturen nicht mehr steigen. Daher wurden die Temperaturkurven auf Basis der

Formel eines sigmoiden Wachstums ($f(x) = \frac{a}{(1 + b * x^c)}$) für jeden Applikatorabstand angenähert. Auch hier entspricht „a“ der Sättigung der Funktion. Über „b“ und „c“ wird die Steigung der Funktion festgelegt.

Für die statistische, vergleichende Auswertung der Läsionsflächen und Kühleffekte der Hauptversuche wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Auch hier wurden die Berechnungen mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 20, IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die Temperatúrauswertung der Kühlflüssigkeit erfolgte analog zur Auswertung der Temperaturverläufe aus den Vorversuchen.

2.11 Versuchsdurchführung

Die Leberlappen einer Schweineleber sind im Vergleich zur menschlichen Leber eher flach gefächert. Auf Grund der schmalen Schweineleberlappen können in der menschlichen Leber wesentlich größere Läsionsradien erzielt werden. Für mono- und bipolare Ablationen stellt dies auf Grund von kleinen Ablationsradien zumeist kein Problem dar. Bei der multipolaren RFA können jedoch Läsionen entstehen, welche die Dicke einer Schweineleber überschreiten würden. Aus diesem Grund wurden für die vorliegenden Versuchsreihen die kleinsten Applikatoren (T-20) mit einer aktiven Elektrodenlänge von 20 mm verwendet. Diese sind ursprünglich für die bipolare Anwendung gedacht, können jedoch ebenso multipolar betrieben werden. Allerdings gibt es für diese Applikatoren kein Stammdatenblatt im Zusammenhang mit der multipolaren Ablation. Zur Bestimmung eines optimalen Energie-Flächen-Verhältnisses für die geplanten Kühlversuche waren daher Vorversuche notwendig.

2.11.1 Vorversuche zur Evaluation geeigneter Ablationsparameter

Über die Vorversuche sollten folgende Ablationseinstellungen ermittelt werden:

- die Startleistung
- der Abstand zwischen den drei Applikatoren
- die zugeführte Energie / die Ablationszeit.

Obwohl das Leistungssteuerungsgerät die Startleistung anhand des Gewebewiderstandes festlegt, muss vor der Ablation eine maximale Startleistung festgelegt werden. Für die klinische Anwendung des Leistungssteuerungsgerätes empfiehlt der Hersteller pro aktiver Applikatorlänge (in mm) eine Leistung von 1 J/s (Celon AG medicals

instruments, Version 3.0, auf Basis von Frericks et al.)⁶⁵. Dies bedeutet für die vorliegenden Versuchsreihen mit drei 20 mm Applikatoren eine Startleistung von 60 J/s (Watt).

Es wurden drei Versuchsreihen mit Applikatorabständen von 15 mm, 20 mm und 25 mm geplant (Abbildung 13). Geringere Abstände waren auf Grund des Applikatorgriffdurchmessers von 13 mm nicht möglich. Um Artefakte am Leberrand durch zu ausgedehnte Koagulationen zu vermeiden,¹⁴³ sollte der Applikatorabstand möglichst gering gehalten werden und wurde daher auf 25 mm beschränkt.

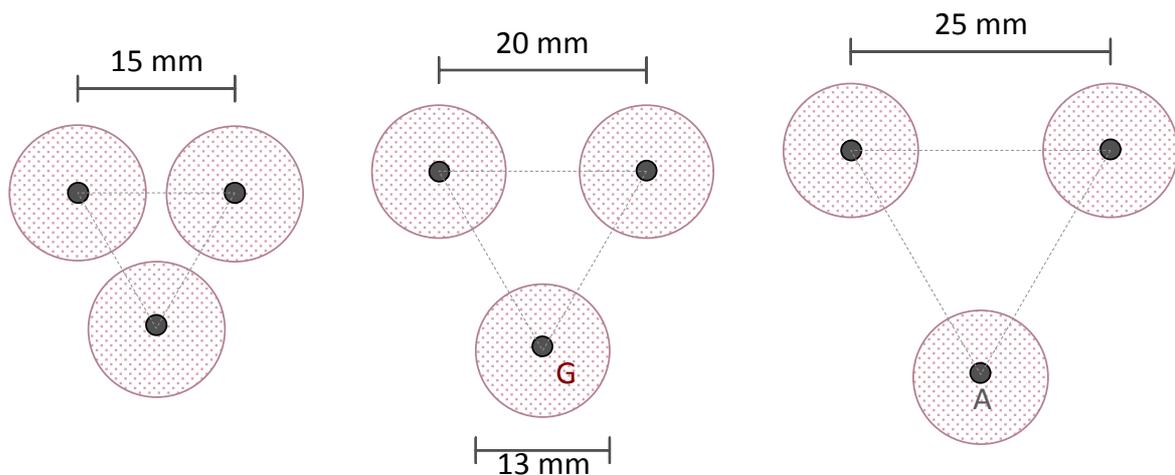


Abbildung 13: Für die Vorversuche waren drei Versuchsreihen mit einem Applikatorabstand von 15, 20 und 25 mm geplant. Geringere Abstände waren auf Grund der Griffbreite von 13 mm nicht möglich und größere Abstände wegen der schmalen Schweineleberlappen nicht sinnvoll. G: Applikatorgriff; A: Applikatoreinstichstelle.

Die Querschnittsfläche einer Läsion kann nicht beliebig groß werden, da zu einem Zeitpunkt die zugeführte Energie der abgeführten Energie entspricht und es zu einem Gleichgewicht kommt. Die Läsion wird sich somit asymptotisch einer maximalen Läsionsgröße annähern. Um für die Kühlversuche eine optimale Energie zu bestimmen, sollte in den Vorversuchen die Wachstumskurve der Läsion mit der asymptotischen Annäherung an die maximale Läsionsgröße dargestellt werden. Daher wurde eine maximale Zielenergie von 150 kJ (= E_{\max}), welche in etwa einer Ablationszeit von zwei Stunden entspricht und somit deutlich über den in der Klinik gängigen Ablationszeiten von 20 - 25 min liegt,⁶⁵ als maximale Endenergie festgelegt. Basierend auf E_{\max} wurden zur experimentellen Erstellung eines Flächen-Energie-Diagramms zusätzlich $\frac{1}{2} E_{\max}$, $\frac{1}{4} E_{\max}$, $\frac{1}{8} E_{\max}$ und $\frac{1}{16} E_{\max}$ untersucht. Pro Energieeintrag wurden vier Einzelversuche durchgeführt (Abbildung 12).

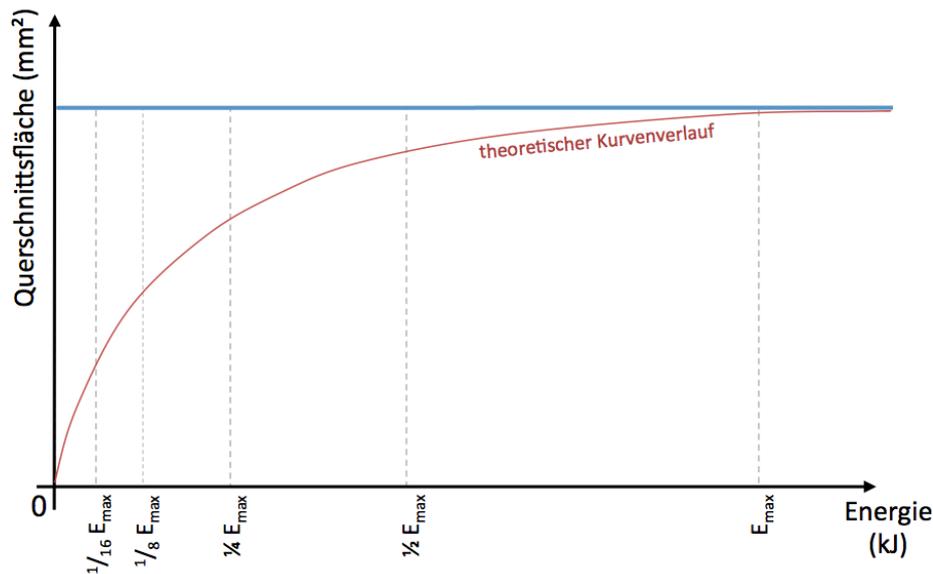


Abbildung 14: Unter der Annahme eines logarithmischen Wachstums der Läsionsfläche in Abhängigkeit der zugeführten Energie, wurden logarithmische Messzeitpunkte für die Erstellung eines Energie-Flächen-Diagramms gewählt. Die rote Kurve entspricht dem theoretischen Kurvenverlauf, welche sich asymptotisch der maximalen Läsionsgröße annähert.

Die Vorversuche wurden mit Hilfe des oben beschriebenen Zielgerätes durchgeführt. Um ein Zusammenfallen der Leber durch die Schwerkraft vor und während der Koagulation zu verhindern, wurde die Leber mit Hilfe eines Kunststoffstabes so in das Zielgerät eingespannt, dass die Leber ihre ursprüngliche Form beibehält. Nach erfolgreicher Ablation wurde die Läsion auf Höhe des größten Läsionsdurchmessers halbiert und die Querschnittsfläche zusammen mit Millimeterpapier fotografiert. Anschließend wurde die Koagulationsfläche über die Fotos mit Hilfe der Planimetriesoftware vermessen.

2.11.2 Hauptversuche

Auf Grundlage der Vorversuche wurde folgende Startleistung, Endenergie und folgender Applikatorabstand verwendet (s. 3.2):

- Applikatorabstand: 20 mm
- Startleistung: 60 J/s
- Energiezufuhr: 40 kJ

Der Versuchsaufbau der Hauptversuche entsprach den Vorversuchen. Zur Simulation eines Lebergefäßes wurde in den Versuchsaufbau eine Glasröhre mit einem Außendurchmesser von 5 mm und einem Innendurchmesser von 3,4 mm eingebracht. Zur Erstellung einer Idealläsion ohne Kühlung wurde die Glasröhre zunächst im

geometrischen Mittelpunkt der Applikatoren platziert, mit Wasser gefüllt, jedoch nicht perfundiert. Es wurden sechs Ablationen ohne Kühlfluss durchgeführt.

Anschließend wurden die Versuche mit Kühlfluss durchgeführt. In den folgenden Versuchen sollte die Auswirkungen des Kühleffekts in Abhängigkeit der Position der Applikatoren zu einem Kühlgefäß getestet werden. Dazu wurde ausgehend vom geometrischen Mittelpunkt des Applikatordreiecks das Kühlgefäß entlang der senkrechten Winkelhalbierenden in 2,5 mm Schritten bis zu einem Abstand von 10 mm nach außen verlagert (Abbildung 15). Es wurden pro Versuchsreihe sechs Versuche durchgeführt.

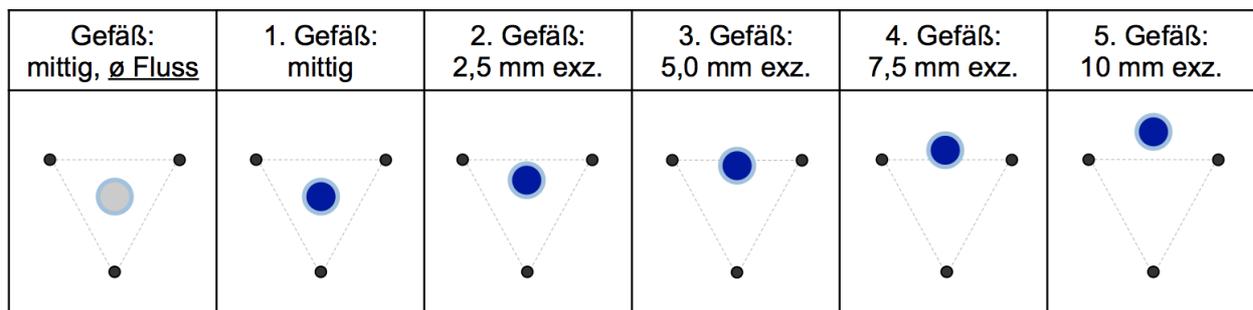


Abbildung 15: Querschnitt durch die geplanten Gefäß-Applikatoranordnungen. Zum Vergleich der Läsionen wurden zunächst Leerversuche ($n = 6$) zur Ermittlung einer Idealläsion mit zentral platziertem Gefäß ohne Kühlfluss durchgeführt (links). Insgesamt wurden fünf Versuchsreihen mit Kühlfluss (jeweils $n = 6$) und zunehmend exzentrisch platziertem Kühlgefäß geplant. Durch diesen Versuchsaufbau sollten die unterschiedlichen Auswirkungen der Positionierung der Applikatoren zu einem Lebergeäß mit Kühleffekt auf die Ablationsfläche untersucht werden.

Nach erfolgreicher Ablation wurden die beiden oberen Applikatoren, sowie das Glasgefäß entfernt. Über die Schnittführung des Zielgerätes wurde die Leber senkrecht zu den Applikatoren und auf Höhe des Isolators bis knapp über die Mitte aufgeschnitten. Das Messer wurde zunächst in der Schnittführung und der Leber belassen, damit über eine Sonde, welche entlang des Messers eingestochen wurde, die weitere Schnittführung markiert werden konnte. Danach wurden das Messer und das Zielgerät komplett entfernt und die verbleibende ganze Läsion entlang der Sonde vollständig halbiert. Anschließend wurde das hintere Lebersegment entsprechend den Vorversuchen zusammen mit Millimeterpapier zur späteren Skalierung fotografiert.

2.12 Auswertung

2.12.1 Planimetrie

Die Bilder der einzelnen Versuche wurden in die Planimetriesoftware importiert. Das jeweilige Bild wurde mit Hilfe des auf Höhe der Läsion mitfotografierten Millimeterpa-

piers skaliert. Im nächsten Schritt wurden die drei Applikatoren, sowie das Kühlgefäß markiert und die jeweiligen Applikator-Gefäß-Abstände in die Software eingegeben. Nach Transformation (Entzerrung, s. Abschnitt: Planimetriesoftware) der Läsion durch die Software, wurde die Läsionsgrenze manuell mit Hilfe eines Touchpads und eines Eingabestiftes entlang der White Zone (s. 1.4.1) umfahren.

Die von der Software errechneten Daten, Fläche, minimaler und maximaler Durchmesser, sowie die Läsionsmaske wurden von der Software automatisch in einer Tabelle gespeichert.

2.12.2 Idealläsion

Zum Vergleich des Kühleffekts im Verhältnis zu einer Läsion ohne Kühleffekt wurde die gemittelte Maske einer Idealläsion erstellt. Dazu wurden die sechs Läsionsflächen der Leerversuche, ausgehend vom geometrischen Mittelpunkt, in jeweils sechs Kreissegmente mit einem Winkel von 30° unterteilt. Die einzelnen Segmente wurden deckungsgleich übereinander gelegt und die Läsionsgrenzen zueinander ausgemittelt. Das gemittelte Läsionssegment wurde nun durch mehrmaliges aneinanderlegen wieder zu der sogenannten Idealläsion aufgefächert (Abbildung 16).

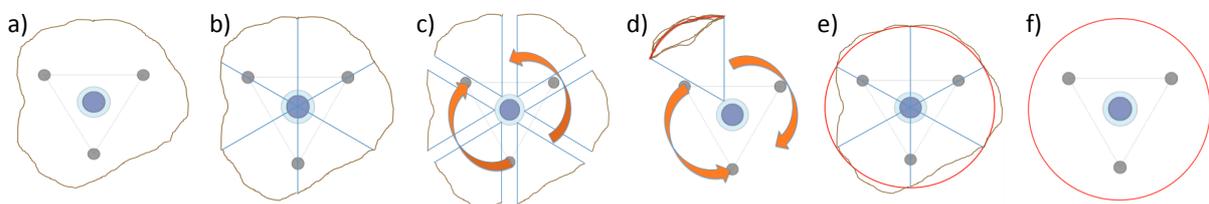


Abbildung 16: Um eine ideale Läsionsmaske zu erstellen wurden die Versuche ohne Kühlfluss jeweils in sechs gleiche Segmente unterteilt (b), die Segmente aller Versuche ohne Kühlung übereinander gelegt (c) und mathematisch gemittelt (d). Anschließend wurde das ideale Läsionssegment zu einer Idealläsion (e/f) zusammengesetzt.

2.12.3 Auswertungssoftware

Zur Quantifizierung des Kühleffekts wurden die Daten der Planimetriesoftware in die Auswertungssoftware eingelesen. Die Auswertung erfolgte in zwei Abschnitten. Erstens wurde die Auswertung anhand von einem zentralen Ringsegment mit einer Breite von 2,5 mm (einfacher Gefäßdurchmesser), sowie einem peripheren Ringsegment durchgeführt. Zweitens wurde eine kontinuierliche Auswertung mit einer durchgängigen Ringsegmentbreite von 1 mm durchgeführt. Die Software speicherte alle Ergebnisse automatisch in einer numerischen Tabelle.

2.12.4 Versuchsmasken

Um die Läsionsflächen der einzelnen Versuchsreihen mit der Idealläsion vergleichen zu können, wurden die Umrissse aller Versuche einer Versuchsreihe mathematisch gemittelt. Dadurch entstand für jede Versuchsreihe jeweils eine gemittelte Versuchsmaske (Abbildung 17).

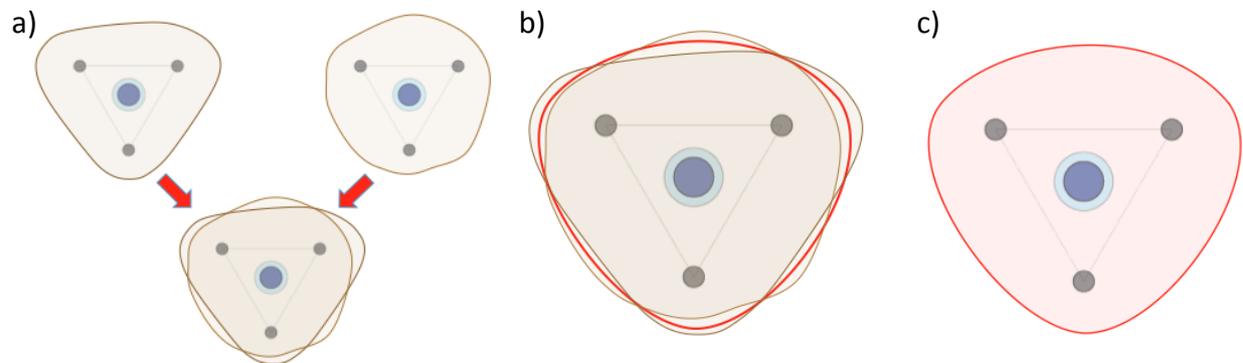


Abbildung 17: Zum Vergleich der Läsionen mit der Idealläsion wurden alle Läsionen einer Versuchsreihe übereinander gelegt (a) und die Umrissse zu einer Versuchsmaske (c) mathematisch gemittelt (b).

3 Ergebnisse

Aufgrund der Vielzahl der experimentellen Parameter und der Komplexität der Ergebnisse wurden am Ende entsprechender Abschnitte innerhalb des Ergebnisteils Kurzzusammenfassungen eingefügt. Diese sind mit einem grauen Kasten gekennzeichnet.

3.1 Allgemeine morphologisch-pathologische Veränderungen

Zur Quantifizierung der Gefäßkühleffekte bei multipolarer Radiofrequenzablation unter standardisierten Bedingungen wurden 130 ex vivo Versuche an 36 frischen Schweinelebern durchgeführt. Die Läsionen wurden nach erfolgreicher Ablation auf Höhe des größten Querdurchmessers, welcher in Höhe der Applikatorisolatoren erwartet wurde, aufgeschnitten. Anschließend wurden die Läsionsquerschnitte fotografiert und die Bilddateien in die oben beschriebene Planimetriesoftware eingelesen (s. 2.8).

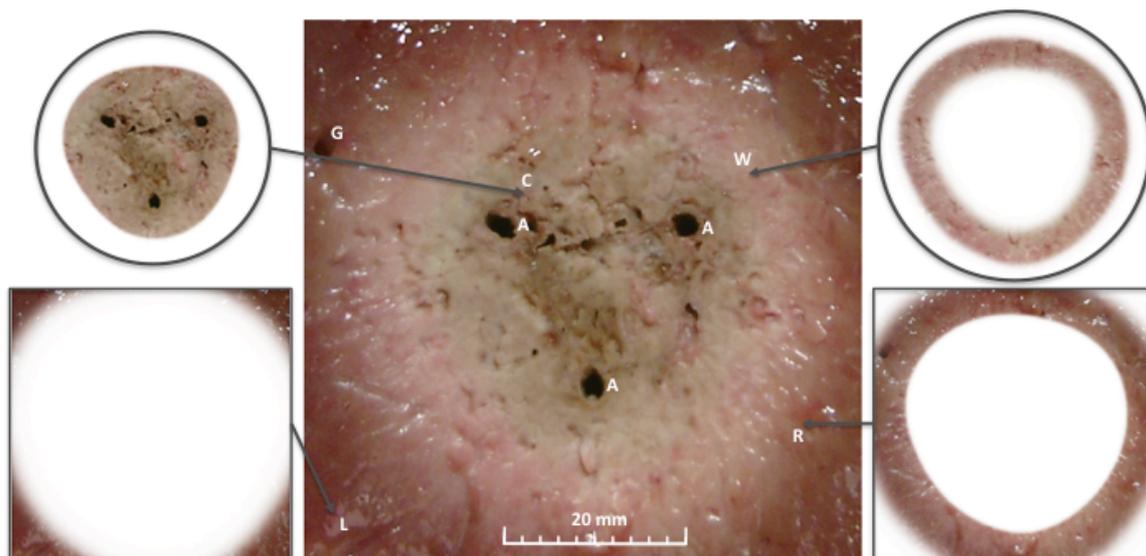


Abbildung 18: Exemplarischer, transversaler Schnitt durch eine Läsion. Zu erkennen sind: die Karbonisationszone (C), die White Zone (W), die Red Zone (R), natives Lebergewebe (L), Applikatoreinstichstellen (A), sowie ein kleines Lebergefäß (G).

In allen Versuchen konnten die makroskopisch typischen Läsionszonen einer Radiofrequenzablation beobachtet werden. Abbildung 18 zeigt exemplarisch den Transversalschnitt durch eine Läsion (Applikatorabstand 15 mm, zugeführte Energie 19,6 kJ) mit den dazugehörigen Ablationszonen. Die fahlgraue Zone unmittelbar um die Applikatoren entstand durch Dehydratation des Lebergewebes im direkten Umfeld der Applikatoren (entspricht der Karbonisations-/Dehydratationszone). Um diese Zone liegt die sogenannte White Zone, in welcher im Laufe einer Ablation eine Temperatur von

mindestens 55°C überschritten wird, wodurch eine unmittelbare Zellnekrose eintritt. Angrenzend an die White Zone liegt die Red Zone. In diesem Bereich können histologische Veränderungen auf Grund der Hitzeeinwirkung beobachtet werden, allerdings kommt es in diesem Bereich nicht zuverlässig zu einem vollständigen Zelluntergang. Die Red Zone geht in der Peripherie allmählich in natives Lebergewebe über.

3.2 Vorversuche zur Evaluation geeigneter Ablationsparameter

Ziel der Vorversuche war es, den Applikatorabstand, die Startleistung und die Zielenergie bzw. Ablationszeit für die Hauptversuche festzulegen.

Im Rahmen der Vorversuche wurden 60 Einzelversuche durchgeführt. Sechs Versuche mussten dabei auf Grund von fehlerhaften Elektrodenkontakten zum Leistungssteuergerät wiederholt werden. Die Versuche wurden in drei Versuchsreihen mit Applikatorabständen von 15, 20 und 25 mm aufgeteilt. Pro Versuchsreihe wurden vier Versuche mit Versuchsendpunkten bei 9,5 kJ ($\frac{1}{16} E_{\max}$), 19,0 kJ ($\frac{1}{8} E_{\max}$), 37,5 kJ ($\frac{1}{4} E_{\max}$), 75 kJ ($\frac{1}{2} E_{\max}$) und 150 kJ (E_{\max}) durchgeführt (Abbildung 14). Die Startleistung für alle Versuche betrug 60 J/s (entsprechend 60 W). Während eines einzelnen Versuchs (Applikatorabstand 20 mm; geplante zugeführte Energie: E_{\max}) beendete das Leistungssteuerungsgerät die Ablation automatisch vorzeitig.

Es konnten in allen Versuchsreihen konfluierende Läsionen erzielt werden.

Abbildung 19a zeigt eine konfluierende Läsion aus der Versuchsreihe mit der geringsten und somit „ungünstigsten“ Energiedichte (Applikatorabstand 25 mm und $\frac{1}{16} E_{\max}$).

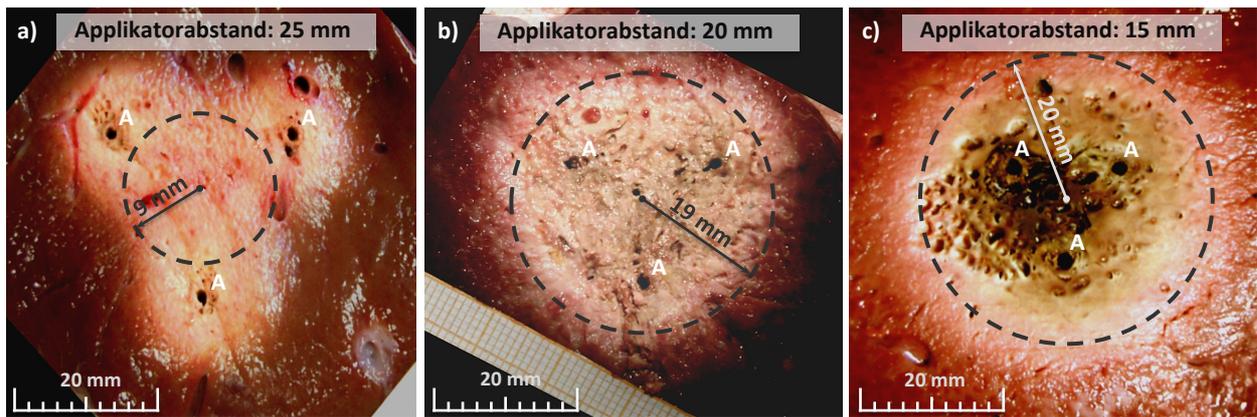


Abbildung 19: Exemplarische Querschnitte der drei Versuchsreihen: a) Großer Applikatorabstand (25 mm) und geringe Energiezufuhr (9,5 kJ). b) Mittlerer Applikatorabstand (20 mm) und Energiemenge (37,5 kJ). c) Geringer Applikatorabstand (15 mm) und große Energiemenge (150 kJ). Es können in allen Versuchsreihen konfluierende Läsionen erzielt werden. Große Applikatorabstände mit geringen Energiemengen führen zu geringeren Läsionsradien, als kleine Applikatorabstände mit großen Energiemengen.

Dies belegt den medianen Temperaturanstieg im Mittelpunkt der Läsionen im Verlauf einer Ablation (Abbildung 20). Um den Temperaturanstieg vergleichen zu können, wurden alle Starttemperaturen auf eine mittlere Temperatur von 20,3 °C normiert. Es konnten in allen Versuchsreihen Temperaturen von über 55,0 °C, welche als Mindesttemperatur für eine Koagulation angesehen wird, gemessen werden. Der steilste Temperaturanstieg im Zentrum der Ablation wurde für den Applikatorabstand von 15 mm gemessen. Die Temperatur erreichte bereits nach einer zugeführten Energie von 9,5 kJ und einer Ablationszeit von 339 s nahezu die maximale Temperatur von 95,1 °C. Auch bei einem Applikatorabstand von 20 mm waren bereits nach einer zugeführten Energie von 9,5 kJ 96 % der maximalen Temperatur (94,1 °C) überschritten. Der flachste Temperaturanstieg wurde für einen Applikatorabstand von 25 mm gemessen. Nach einer zugeführten Energie von 9,5 kJ waren 65 % der errechneten Maximaltemperatur von 86,1 °C erreicht. Auch bei einer Energiezufuhr von 150 kJ, entsprechend einer medianen Ablationszeit von 120,5 min., konnte die Maximaltemperatur 85,6 °C nur annähernd erreicht werden.

Temperaturänderung im Zentrum der Ablationszonen

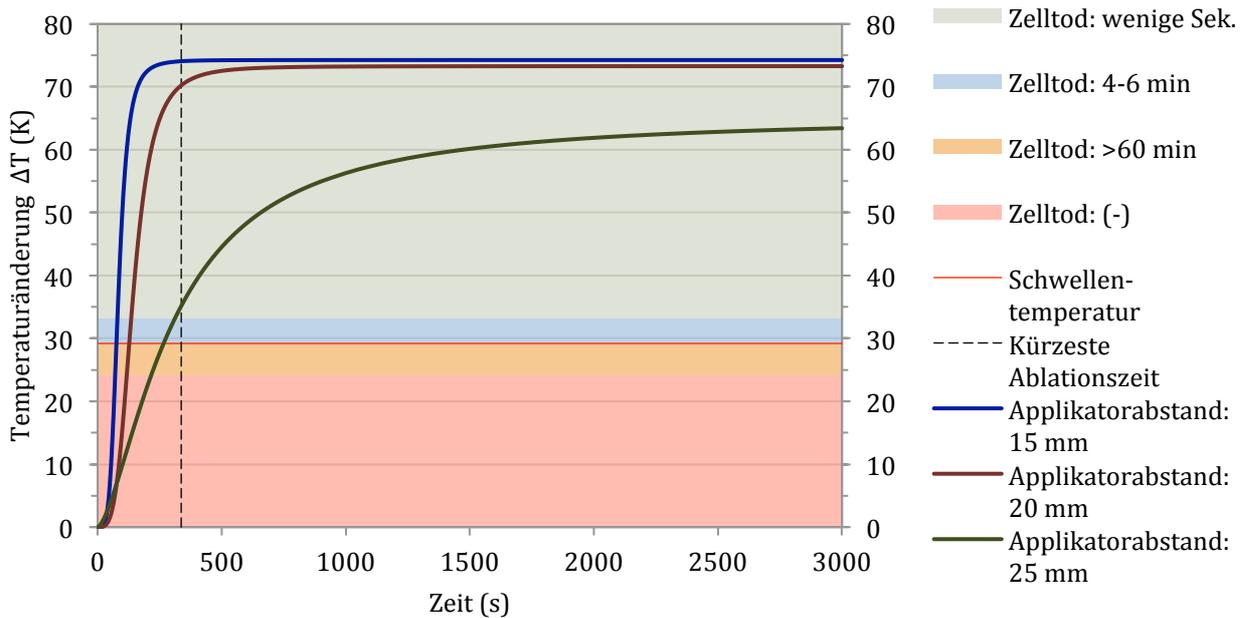


Abbildung 20: Temperaturverlauf, gemessen im Mittelpunkt der Ablationszonen, ausgehend vom Median der jeweiligen Starttemperatur. Farblich hinterlegt sind die für eine Ablation relevanten Temperaturbereiche (s. Einleitung) auf Basis einer medianen Starttemperatur von 20,8 °C. Oberhalb der rot hinterlegten Fläche kommt es zu einem sofortigen Zelltod. Die schwarze vertikale Linie steht für die kürzeste experimentell durchgeführte Ablationszeit (337 s).

Tabelle 1a stellt die medianen Querschnittsflächen aller Versuchsreihen dar. Bis zu einer zugeführten Energie von 75,0 kJ gab es unabhängig vom Applikatorabstand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Querschnittsflächen der Läsionen.

a) Läsionsfläche (mm²)

Energie (kJ)	Applikatorabstand						p
	15 mm		20 mm		25 mm		
9,5	612	(588 – 663)	641	(489 – 780)	663	(570 – 747)	0,874
19,0	886	(789 – 927)	963	(926 – 1067)	965	(808 – 1039)	0,138
37,5	1171	(1095 – 1293)	1431	(1164 – 1617)	1223	(1101 – 1474)	0,246
75,0	1338	(1140 – 1644)	1700	(1383 – 2023)	1667	(1532 – 1922)	0,174
150,0	1440	(1329 – 1860)	1722	(1650 – 2124)	2235	(2050 – 2375)	0,022

b) Minimaler Läsionsradius (mm)

Energie (kJ)	Applikatorabstand						p
	15 mm		20 mm		25 mm		
9,5	12	(12 – 13)	12	(9 – 13)	8	(3 – 9)	0,026
19,0	14	(13 – 15)	15	(15 – 16)	12	(11 – 14)	0,030
37,5	17	(13 – 19)	19	(16 – 21)	16	(14 – 18)	0,059
75,0	18	(16 – 21)	21	(19 – 22)	19	(17 – 20)	0,390
150,0	19	(19 – 21)	20	(20 – 23)	23	(23 – 24)	0,015

c) Verhältnis R_{\max}/R_{\min}

Energie (kJ)	Applikatorabstand		
	15 mm	20 mm	25 mm
9,5	1,4	1,6	2,6
19,0	1,2	1,4	2,0
37,5	1,2	1,3	1,6
75,0	1,3	1,3	1,4
150,0	1,3	1,3	1,3

Tabelle 1: a) Querschnittsflächen (in mm^2) der Ablationen in Abhängigkeit von Applikatorabstand und zugeführter Energie auf Höhe des größten Querdurchmessers der Koagulation. b) Minimale Läsionsradien (in mm) ausgehend vom geometrischen Mittelpunkt der Applikatoren auf Höhe der elektrischen Isolierung zwischen den Elektroden in Abhängigkeit des Applikatorabstandes und der zugeführten Energie. c) Über das Verhältnis zwischen maximalem und minimalem Läsionsdurchmesser (R_{\max}/R_{\min}) lassen sich Aussagen über die Geometrie treffen. Je näher dieses Verhältnis gegen 1,0 geht, desto zirkulärer sind die Läsionen. *Median (min. – max.)*.

Nach einer zugeführten Energie von 150 kJ wurden die kleinste Querschnittsfläche bei einem Applikatorabstand von 15 mm und die größte Querschnittsfläche bei einem Applikatorabstand von 25 mm gemessen (Abbildung 21).

Läsionsfläche in Abhängigkeit der zugeführten Energie

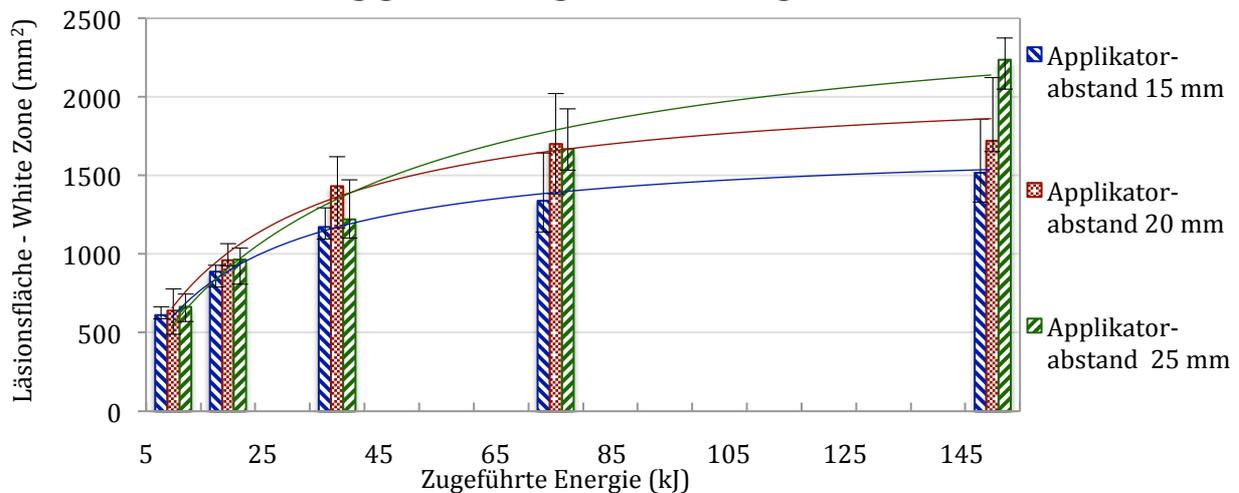


Abbildung 21: Die Läsionsfläche in Abhängigkeit der zugeführten Energie zeigt vergleichbare Läsionsflächen bis zu einer Energiezufuhr von 75,0 kJ. Es konnte in keiner Versuchsreihe ein Gleichgewicht, in der die Läsionsfläche nicht mehr zunahm, zwischen Energiezufuhr und Energieabfuhr beobachtet werden. Eine Energiezufuhr von 150 kJ entspricht in etwa einer Ablationszeit von 2 h. Die Kurven zeigen die jeweiligen Regressionsgeraden.

Über die Läsionsfläche oder den Läsionsdurchmesser lassen sich allerdings keine Aussagen über die Form einer Läsion treffen. Klinisch relevant ist vielmehr der minimale Läsionsradius einer Koagulationszone. Über diesen lässt sich abschätzen, bis zu welcher Größe ein Tumor vollständig von einer Ablation erfasst wird. Bei niedrigen Energiemengen bis einschließlich 19,0 kJ zeigte sich ein signifikanter Unterschied des

minimalen Läsionsradius zwischen den drei Applikatorabständen (Tabelle 1 und Abbildung 22).

R_{\min} in Abhängigkeit der zugeführten Energie

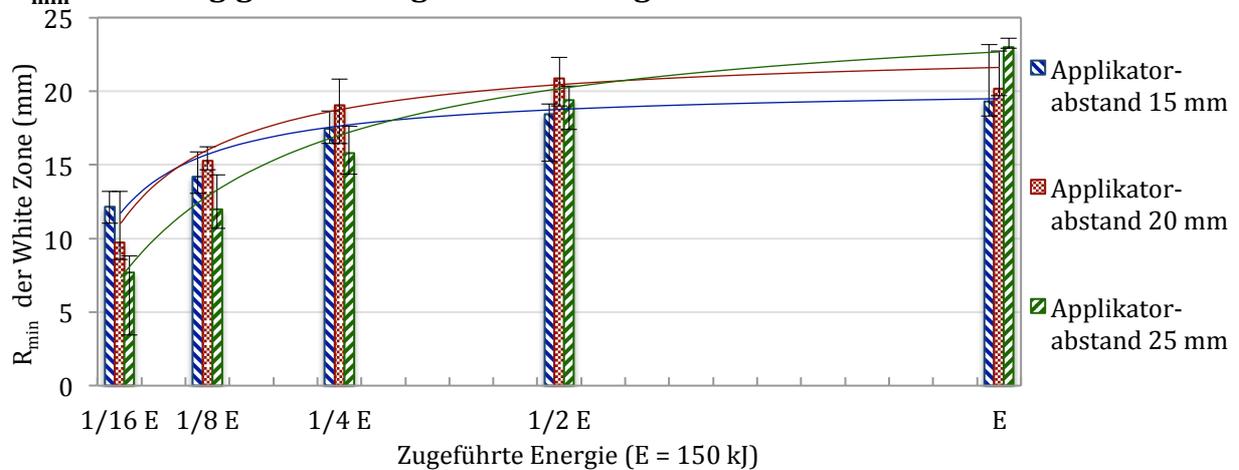


Abbildung 22: Der minimale Radius einer Läsion nahm für die Versuchsreihen mit einem Applikatorabstand von 15 und 20 mm ab einer Energiezufuhr von 37,5 kJ nicht mehr wesentlich zu. Das bedeutet, dass geringe Änderungen in der Energiezufuhr keine Auswirkung auf den minimalen Läsionsradius haben. Eine wesentlich längere Ablation hat keinen Einfluss auf die vollständige Ablation eines Tumors. Die Kurven zeigen die jeweiligen Regressionsgeraden.

Je größer der Abstand zwischen den Applikatoren bei einer Energiemenge von 9,5 kJ war, desto kleiner wurde der minimale Radius (R_{\min}) der Läsion. Bei einer Energiemenge von 19,0 kJ konnte der größte R_{\min} der Versuchsreihen bei einem Applikatorabstand von 20 mm gemessen werden. Für die Energiemengen zwischen 37,5 und 75,0 kJ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Applikatorabständen für R_{\min} gemessen werden. Erst aber einer Energiemenge von 150 kJ gab es in Abhängigkeit des Applikatorabstandes eine signifikante Zunahme von R_{\min} . So konnten die größten Radien bei einem Applikatorabstand von 25 mm und die geringsten Radien bei einem Applikatorabstand von 15 mm gemessen werden (Tabelle 1b).

Während sich der Applikatorabstand besonders bei geringen Energiemengen auf die Läsionsgeometrie auswirkte, entstanden bei großen Energiemengen optisch annähernd kreisrunde Querschnittsflächen (Abbildung 19).

Über das Verhältnis zwischen minimalem und maximalem Radius (Tabelle 1c) einer Läsion lassen sich zusätzliche Aussagen über die Geometrie einer Läsion treffen. Ein Verhältnis zwischen R_{\max}/R_{\min} von 1,0 entspricht einer zirkulären Läsion. Je weiter das Verhältnis von 1,0 abweicht, desto größer ist der Unterschied zwischen der sicher zu abladierenden Läsionsfläche und dem größten Läsionsradius, mit der Gefahr der Verletzung von benachbarten Strukturen. Bei einem Applikatorabstand von 15 mm und

einer zugeführten Energie zwischen 19,0 und 37,5 kJ konnten mit einem Verhältnis von 1,2 die geringsten Unterschiede zwischen den Radien beobachtet werden, wobei das Verhältnis für diesen Applikatorabstand ab einer zugeführten Energie von 75 kJ wieder zunahm. Während das Verhältnis zwischen den Radien für die Versuchsreihen mit einem Applikatorabstand von 20 mm ab einer zugeführten Energie von 37,5 kJ bei 1,3 eher gleich blieb, nahm das Verhältnis zwischen minimalem und maximalem Radius bei einem Applikatorabstand von 25 mm, von 2,6 kommend, bis zu einer zugeführten Energie von 150 kJ auf 1,3 stetig ab.

Das Ziel der Vorversuche war es, einen geeigneten Applikatorabstand und Energiemenge für die Hauptversuche der multipolaren Radiofrequenzablation für T-20-Applikatoren festzulegen. Dabei sollten die Läsionen einerseits konfluierend, andererseits dabei aber nicht zu groß werden, um das Volumen eines Schweinelebersegments nicht zu übersteigen.

Für den Applikatorabstand ergab sich aus technischen und praktischen Gründen ein minimaler Abstand von 20 mm (Abbildung 23).

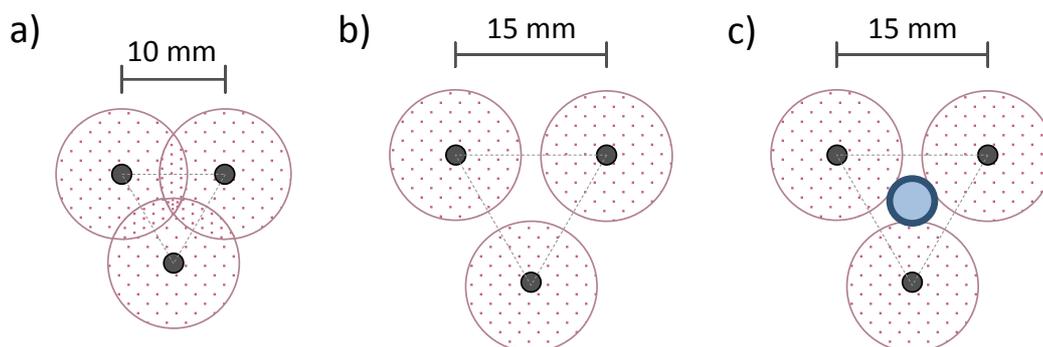


Abbildung 23: Auf Grund des Durchmessers der Applikatorgriffe (schraffiert) wurde für die Vorversuche ein Mindestapplikatorabstand von 15 mm (b) verwendet, allerdings ist dieser Applikatorabstand zu gering um eine Glasröhre im Mittelpunkt der Applikatoren zu platzieren (c), so dass für die Kühlversuche ein Applikatorabstand von 20 mm verwendet wurde.

Die Vorversuche konnten zeigen, dass für diesen Applikatorabstand konfluierende Läsionen entstehen. Die Vergleichsgruppe mit einem 25 mm Applikatorabstand bewies, dass auch größere Läsionen in schmalen Schweinelebern prinzipiell möglich sind. Es war somit davon auszugehen, dass Läsionen mit einem 20 mm Applikatorabstand durch die geringe Dicke einer Schweineleber in ihrer Flächenzunahme nicht beeinträchtigt werden würde.

Um die Auswirkungen von versuchsbedingten geringen Unterschieden in der zugeführten Energie minimal zu halten, sollte die Energiemenge so gewählt werden,

dass die größte Flächenzunahme in Abhängigkeit der Zeit bzw. zugeführten Energie überschritten war. Zu diesem Zweck wurde die Steigung des Flächenwachstums in Form der ersten Ableitung der Regressionsgeraden aus den Vorversuchen mit einem Applikatorabstand von 20 mm berechnet (Abbildung 24). Die Kurve der ersten Ableitung zeigte bereits nach 20 kJ eine deutliche Abnahme im Flächenwachstum.

Regressionsgerade mit einem Applikatorabstand von 20 mm

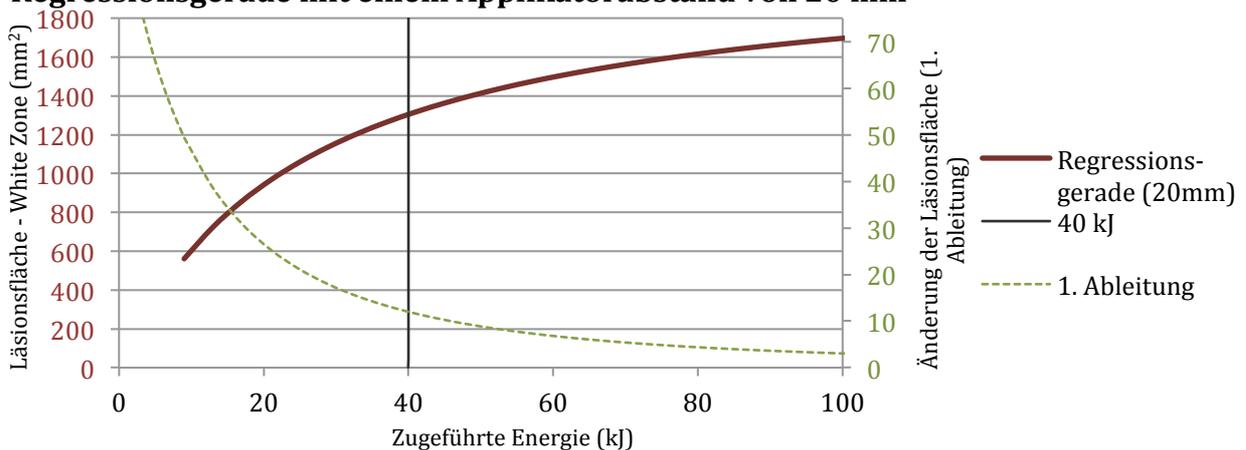


Abbildung 24: Darstellung der Regressionsgeraden der 20 mm-Versuchsreihe (rot), die 1. Ableitung (grün) zeigt die Flächenänderung in Abhängigkeit der Energie, wobei eine deutlich verminderte Flächenzunahme zwischen einem Wert von ca. 20 - 40 kJ beobachtet werden kann.

Eine Ablationszeit von 24 Minuten hat sich in der klinischen Praxis bewährt und gilt als praktikabel (vgl. Frericks et al.)⁶⁵. Für die multipolare Ablation mit drei internen gekühlten 20 mm Applikatoren und einer Ablationszeit von 24 Minuten lag die durchschnittlich zugeführte Energie in den Vorversuchen bei ca. 37 kJ.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Ablationszeit um 24 Minuten klinisch relevant und praktikabel ist. Ab einem Energieeintrag von 37 kJ konnte von einer verminderten Größenzunahme der Läsionsfläche im zeitlichen Verlauf ausgegangen werden, so dass sich kleine Energieunterschiede nur geringfügig auf die Querschnittsfläche auswirken. Daher wurde für die Hauptversuche die auf die nächste Zehnerstelle aufgerundete (von ursprünglich 37 kJ) Zielenergiemenge von 40 kJ verwendet.

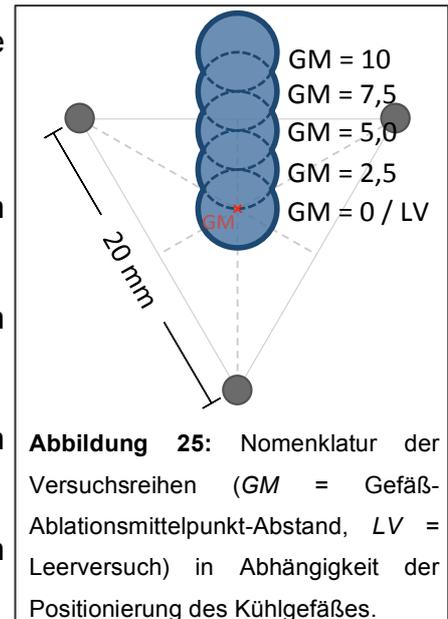
Applikatorabstand:	Startleistung:	Zugeführte Energie:
20 mm	60 J/s	40 kJ

Tabelle 2: Abschließende Ergebnisse der Vorversuche zur Ermittlung optimaler Ablationsparameter für die anschließenden Versuche mit vaskulärem Kühleffekt.

3.3 Hauptversuche

Für die Hauptversuche wurden 36 Versuche mit einem Applikatorabstand von 20 mm, einer applizierten Energie von 40 kJ und einer Startleistung von 60 J/s (entsprechend 60 W) durchgeführt. Die Versuche wurden in sechs Versuchsreihen mit jeweils sechs Einzelversuchen aufgeteilt (vgl. Abbildung 15). Dabei wurde folgende Nomenklatur verwendet (Abbildung 25, GM = Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand, LV = Leerversuch):

- 1) Leerversuch mit Kühlgefäß in der Mitte, ohne Kühlfluss (GM = LV)
- 2) Kühlgefäß in der Mitte, mit Kühlfluss (GM = 0)
- 3) Kühlgefäß 2,5 mm außerhalb des geometrischen Mittelpunktes, mit Kühlfluss (GM = 2,5)
- 4) Kühlgefäß 5,0 mm außerhalb des geometrischen Mittelpunktes, mit Kühlfluss (GM = 5)
- 5) Kühlgefäß 7,5 mm außerhalb des geometrischen Mittelpunktes, mit Kühlfluss (GM = 7,5)
- 6) Kühlgefäß 10,0 mm außerhalb des geometrischen Mittelpunktes, mit Kühlfluss (GM = 10)



Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Planimetrie- und Auswertungssoftware (s. 2.8 und 2.9). Die Ergebnisse der Versuche, minimaler und maximaler Radius, Fläche und Ablationszeit, wurden in einer Tabelle nach Versuchsreihen sortiert und dokumentiert (s. Tabelle 3).

GM	Fläche (mm ²)	Minimaler Radius (mm)	Maximaler Radius (mm)	Zeit (mm:ss)
LV	936 (812 – 1186)	14 (14 – 17)	20 (19 – 23)	25:44
0	860 (787 – 941)	13 (12 – 14)	20 (19 – 21)	25:58
2,5	825 (751 – 1021)	12 (3 – 15)	20 (20 – 22)	25:43
5,0	948 (810 – 1174)	1 (0 – 1)	22 (20 – 23)	25:26
7,5	985 (856 – 1112)	3 (3 – 4)	23 (20 – 24)	25:48
10	1038 (906 – 1318)	6 (6 – 7)	22 (21 – 27)	25:24

Tabelle 3: Die Startleistung betrug für alle Versuchsreihen 60 J/s und die zugeführte Energie 40 kJ. Es wurden pro Versuchsreihe sechs Versuche durchgeführt. Die Tabelle gibt die mediane Läsionsfläche, die medianen Versuchsradien und die mediane Ablationszeit pro Versuchsreihe wieder (Median (Min. – Max.), GM = Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand, LV = Leerversuch).

Die kürzeste Ablationszeit (25:24 Minuten) wurde für die Versuchsreihe mit dem am weitesten exzentrisch ausgelagerten Kühlgefäß (GM = 10) und die längste Ablationszeit

(25:58 Minuten) für die Versuchsreihe mit zentral platziertem Kühlgefäß (GM = 0) gemessen. Die mediane Ablationszeit lag bei 25:44 Minuten. Dies entspricht einer medianen Leistung von 25,9 J/s (Watt). Der Unterschied zwischen minimaler Leistung (GM = 0) und maximaler Leistung (GM = 10) betrug 0,6 J/s (Abbildung 26), diese Differenz war nicht signifikant ($p > 0,05$).

Mediane elektrische Leistung pro Versuchsreihe

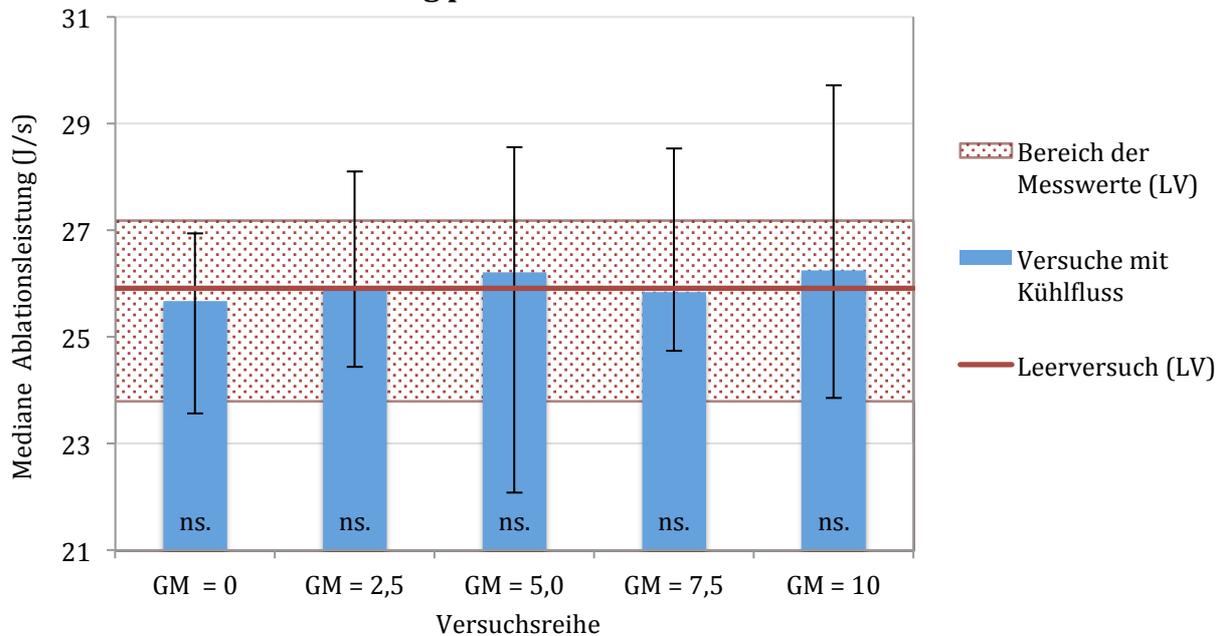


Abbildung 26: Die mediane Ablationsleistung pro Versuchsreihe lag im Bereich der elektrischen Leistung der Leerversuche (rötlich schraffierte Fläche), es konnte kein signifikanter Unterschied (*ns.*) zwischen den Versuchen ($p > 0,05$) ermittelt werden. Die Fehlerbalken zeigen die Minimal- und Maximalwerte der jeweiligen Versuchsreihen (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

3.4 Qualitative Auswertung

Die makroskopischen Transversalschnitte durch die Ablationen (Abbildung 27) zeigten die typischen morphologisch-pathologischen Veränderungen einer Radiofrequenzablation (vgl. 3.1). Die Abbildung 27a zeigt einen exemplarischen Querschnitt durch einen Leerversuch (LV), bei welchem die mit Kochsalz gefüllte Kühlröhre im Zentrum der Läsion platziert wurde. Der Leerversuch wurde dabei ohne Kühlfluss durchgeführt.

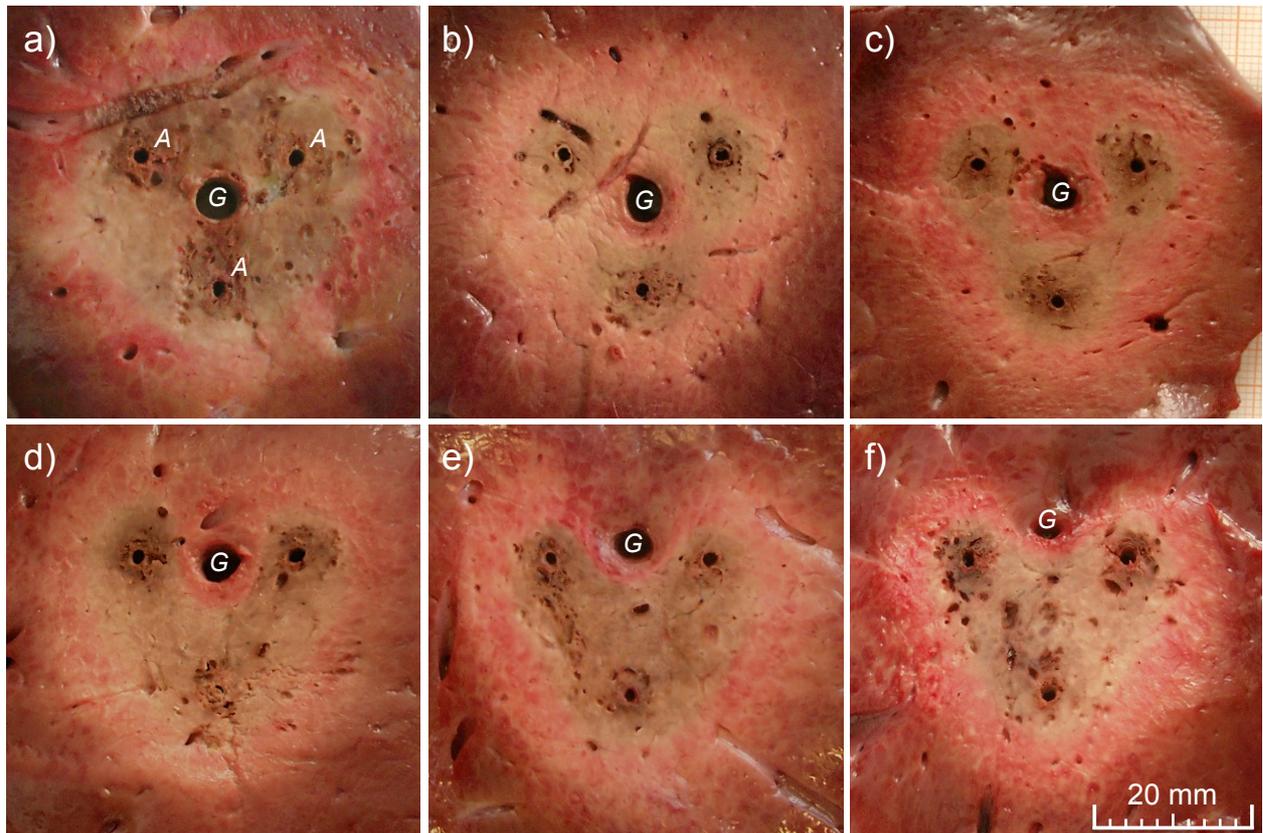


Abbildung 27: Exemplarische Transversalschnitte durch die jeweiligen Ablationszonen auf Höhe des größten Läsionsdurchmessers: a) GM = LV; b) GM = 0; c) GM = 2,5; d) GM = 5,0; e) GM = 7,5; f) GM = 10 (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand, LV = Leerversuch, A = Applikatoreinstichstellen, G = Kühlgefäß).

3.4.1 Karbonisationszone

Die drei Applikatoreinstichstellen waren, je nach Versuchsreihe, von einer unterschiedlich stark ausgeprägten Karbonisationszone umgeben. In der Versuchsreihe ohne Kühlfluss (Leerversuch) war die Karbonisationszone am gleichmäßigsten ausgedehnt und reichte bis unmittelbar an das Kühlgefäß heran, wohingegen bei der geometrisch vergleichbaren Versuchsreihe mit Kühlung (GM = 0) eine ringförmige Aussparung um das Gefäß zu sehen war. Diese Aussparung konnte makroskopisch am ehesten der Red Zone zugeordnet werden (Abbildung 28).

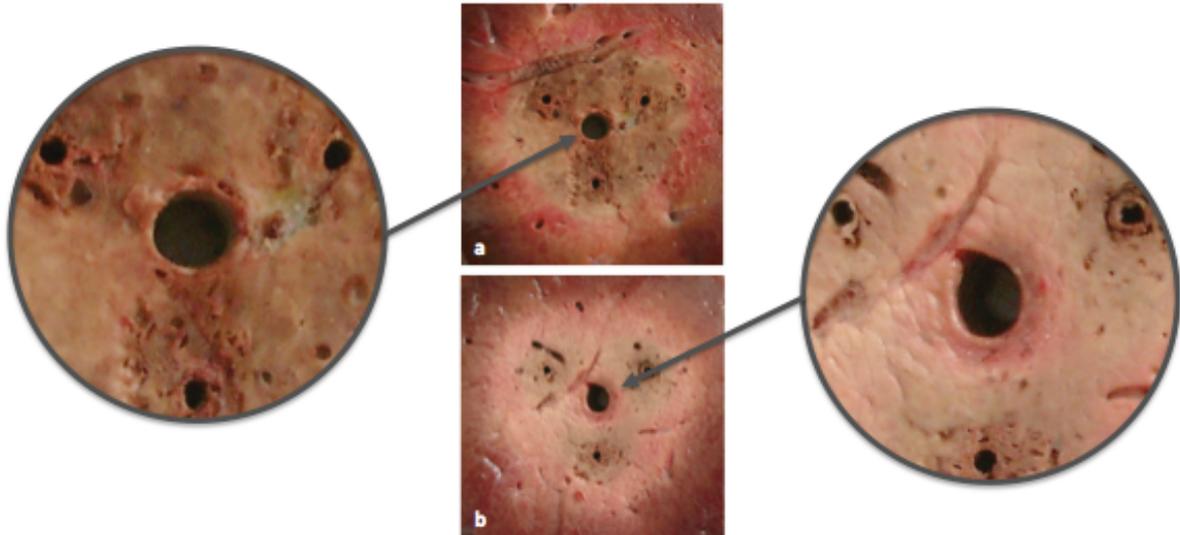


Abbildung 28: Direkter Vergleich der Fläche unmittelbar um das Kühlgefäß: Während die Karbonisationszone in den Versuchen ohne Kühlung $GM = LV$ bis an das Kühlgefäß heranreichte (a), konnte in der Versuchsreihe mit Kühlung $GM = 0$ ein rötlicher Saum (unvollständige Ablation) um das Gefäß beobachtet werden (b). (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand, LV = Leerversuch).

Die größte makroskopische Ausdehnung zeigte die Karbonisationszone in der Versuchsreihe ohne Kühlfluss ($GM = LV$). Während die Karbonisationszone die geringste Ausdehnung in den Versuchsreihen mit zentral platziertem Gefäß ($GM = 0$ und $GM = 2,5$) aufwies, nahm die Karbonisationszone, ab den Versuchsreihen mit einem Gefäß-Mittelpunktabstand von größer 5 mm, wieder zu. Die Karbonisationszone in der Versuchsreihe $GM = LV$ kann somit als kreisförmig beschrieben werden. Die Versuche mit gleichem Versuchsaufbau, jedoch mit Kühlfluss ($GM = 0$), stellten sich als ringförmige Struktur dar, indem die Karbonisationszonen um die drei Applikatoren mit einem schmalen karbonisierten Steg zwischen den Applikatoren verbunden waren. Bei einem exzentrisch verlagerten Kühlgefäß brach die Ringstruktur auf und hatte dadurch in der Versuchsreihe $GM = 2,5$ eine schmale c-förmige Karbonisationszone mit Verdickungen um die Applikatoreinstichstellen. Je weiter das Kühlgefäß außerhalb des Ablationsmittelpunktes lag, desto stärker nahm der Durchmesser der Karbonisationszone zu und die karbonisierte Fläche stellte sich zunehmend nierenförmig dar (Abbildung 27).

3.4.2 White Zone

Für eine Radiofrequenzablation ist das Ausmaß der White Zone, in der es zu einem vollständigen und irreversiblen Zelluntergang kommt, entscheidend. In allen

Versuchsreihe wurde die Karbonisationszone vollständig von der White Zone umschlossen. Die äußere Form der White Zone war dabei von der Applikator-Gefäßgeometrie abhängig. Aus den jeweiligen manuell umrandeten Umrissen der White Zone einer Versuchsreihe wurden gemittelte Versuchsmasken erstellt (vgl. 2.12.4). Die Versuchsmasken stellen die Läsionsflächen in Abhängigkeit der Applikator-Gefäßgeometrie deutlich dar (Abbildung 29).

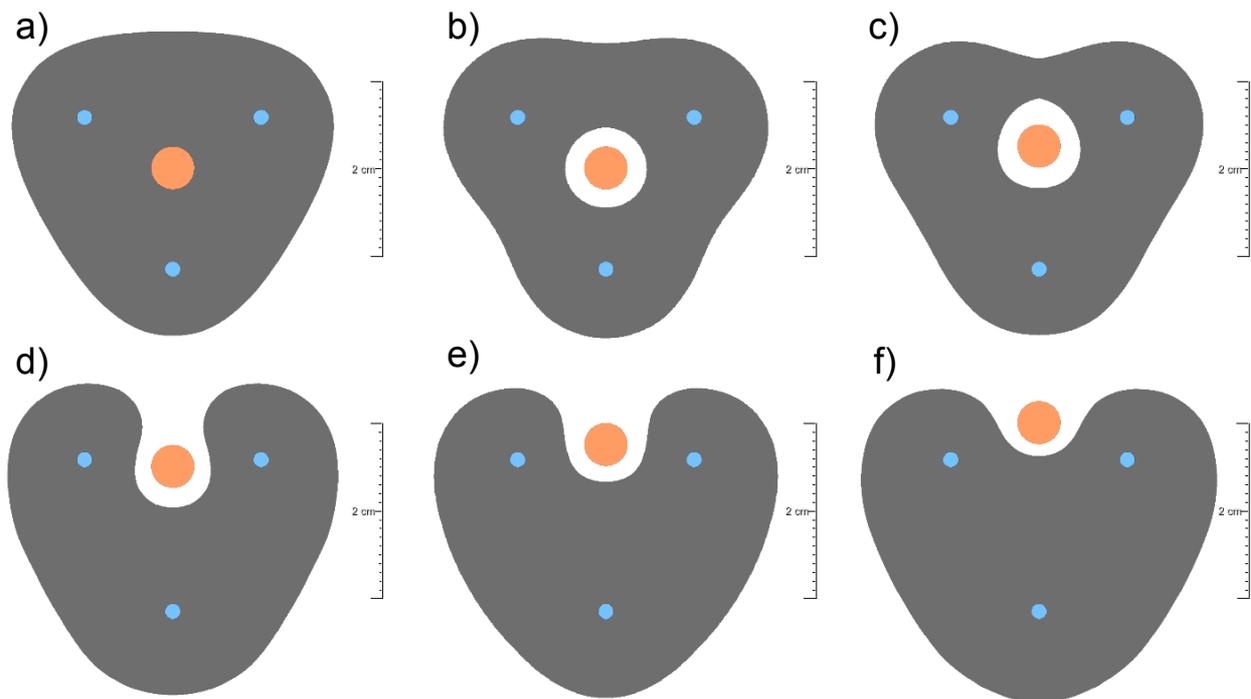


Abbildung 29: Aus den manuell umfahrenen Konturen der jeweiligen White Zone wurden Versuchsmasken gemittelt (vgl. ¹⁴¹): (a) GM = LV (Idealläsion); (b) GM = 0; (c) GM = 2,5; (d) GM = 5; (e) GM = 7,5; (f) GM = 10 (Gefäß = orange, GM = Gefäß-Abstrahlmittelpunktabstand, LV = Leerversuch).

Vergleichbar der Karbonisationszone kam es bei zentral platziertem Kühlgefäß ohne Kühlfluss (GM = LV) zu einem geschlossenen, kreisförmigen äußeren Umriss ohne sichtbaren Kühleffekt. In den nachfolgenden Versuchen mit Kühlfluss konnte in allen Versuchsreihen, unabhängig von der Versuchsanordnung, unmittelbar um das Kühlgefäß ein Kühleffekt beobachtet werden. Die äußere Form der White Zone war auch hier in den Versuchsreihen GM = 0 und GM = 2,5 ringförmig. Während der Kühleffekt bei GM = 0 zirkulär um das Kühlgefäß lag und es symmetrisch zu leichten Einziehungen am äußeren Rand der Läsionsfläche zwischen den Applikatoreinstichstellen kam, stellte sich der Kühlsaum um das Kühlgefäß in GM = 2,5 tropfenförmig mit der Spitze in Richtung der Auswanderung des Kühlgefäßes dar. Durch eine im Vergleich zu GM = 0 stärkeren Einziehung zwischen den Applikatoren auf Seite der Auswanderung des Kühlgefäßes, wurde die White Zone in diesem Bereich nur durch einen schmalen

Steg ringförmig geschlossen. Ab einem Gefäß-Mittelpunkt-Abstand von 5 mm brach die ringförmige Struktur auf und legte sich zunächst c-förmig um das Kühlgefäß (GM = 5), bevor sie sich über GM = 7,5 bis GM = 10 zunehmend nierenförmig mit der konkaven Seite in Richtung Kühlgefäß veränderte (Abbildung 29).

Für einen direkten grafischen Vergleich der Versuchsreihen mit, bzw. ohne Kühlfluss, wurde die Maske der Idealläsion, welche aus der Versuchsreihe mit dem zentral platzierten Kühlgefäß ohne Kühlfluss (GM = LV) entstand, (Abbildung 29a / Abbildung 30a) über die einzelnen Masken der Versuchsreihen mit Kühlfluss gelegt (Abbildung 30).

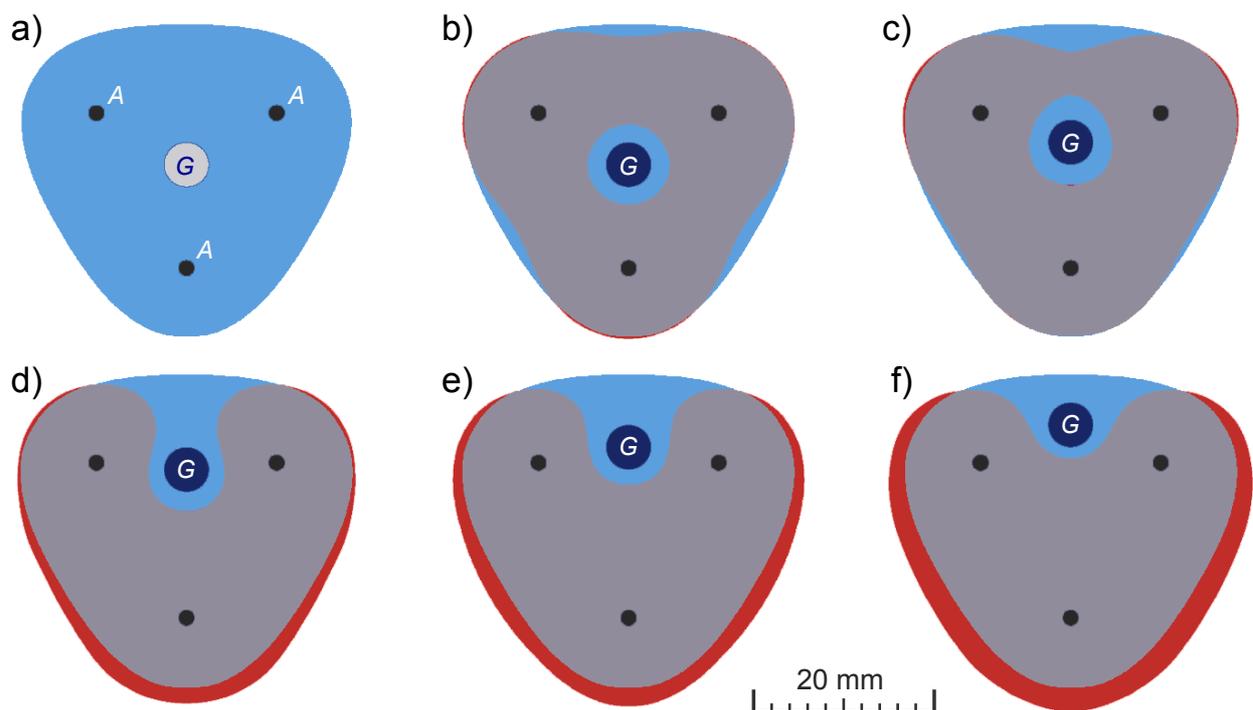


Abbildung 30: Für einen direkten Vergleich der Versuchsreihen wurden die Läsionsmaske der Versuchsreihe ohne Kühlfluss „blau“ (a: Idealläsion) und die Läsionsmasken der Versuchsreihen mit Kühlfluss „rot“ (b - f), sowie die Schnittfläche zwischen Läsionsfläche und Idealläsion „grau“ markiert. Kühleffekte (entsprechend Flächenabnahmen) stellten sich somit blau und Flächenzunahmen gegenüber der Idealläsion rot dar: a) GM = LV (hier: Idealläsion); b) GM = 0; c) GM = 2,5; d) GM = 5; e) GM = 7,5; f) GM = 10 (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunkt-Abstand, LV = Leerversuch).

Zur Verdeutlichung des Kühleffekts zwischen den Versuchsreihen mit Kühlfluss und der ungekühlten Versuchsreihe wurden die Idealläsion „blau“ und die Läsionsmasken mit Kühlung „rot“ markiert. Anschließend wurde die Idealläsion orientierend an den drei Applikatoreinstichstellen über die gekühlten Versuchsmasken platziert. Die dadurch entstandenen Schnittflächen, in welcher die Ausdehnung der Ablationsfläche zwischen der Idealläsion und den jeweiligen gekühlten Läsionsmasken identisch waren, wurden

„grau“ markiert. Dadurch stellten sich Kühleffekte, in denen die Läsionsmasken eine geringere Ausdehnung als die Idealläsion aufwiesen, „blau“ dar, wohingegen Bereiche, in denen sich die gekühlten Läsionsmasken über die Fläche der Idealläsion ausdehnten, „rot“ erschienen.

Diese Darstellung verdeutlichte bei zentral platziertem Kühlgefäß ($GM = 0$) die symmetrischen Einziehungen in der äußeren Kontur der Läsionsmaske zwischen den drei Applikatoren. An den drei den Applikatoreinstichstellen naheliegenden äußeren Seiten konnten schmale rote Randbereiche, in denen die Fläche der Ablation zugenommen hatte, beobachtet werden. Für $GM = 2,5$ war die Einziehung der äußeren Kontur in Auswanderrichtung des Kühlgefäßes deutlich stärker ausgeprägt, wohingegen die beiden Einziehungen auf der gefäßabgewandten Seite nahezu verschwunden waren. Rote Randbereiche wurden auf den beiden Applikatorseiten in Auswanderrichtung des Gefäßes beobachtet. Für die offenen Läsionsmasken ($GM = 5$ bis $GM = 10$) wurde mit der Auswanderung des Gefäßes eine Flächenzunahme, in Form eines zunehmend roten Randbereichs, sichtbar. Dieser Randbereich lag jeweils, ausgehend von den Läsionsrändern der gefäßnahen Applikatoren, c-förmig auf den gefäßabgewandten Seiten der Läsionsflächen.

In allen Versuchsreihen mit Kühlfluss wurde ein Kühleffekt unmittelbar um das Kühlgefäß beobachtet. Während dieser „zentrale“ Kühleffekt unabhängig von der Applikator-Gefäß-Geometrie war, wirkte sich die Position des Kühlgefäßes auf den peripheren Umriss der White Zone aus. Bei mittig platzierten Kühlgefäßen traten ringförmige Läsionsflächen mit Einziehungen zwischen den Applikatoren auf. Bei zunehmend exzentrischer Auslagerung des Kühlgefäßes öffnete sich die Läsionsfläche c-förmig und es kam zu einer Flächenzunahme auf der gefäßabgewandten Seite.

3.5 Temperaturmessung

Während des Ablationsvorganges wurde der Temperaturverlauf im Vorratsbehälter für das Kühlwasser im Zentrum des Kühlgefäßes und im thermisch isolierten Auffanggefäß für die Kühlflüssigkeit gemessen. Aus den Temperaturdifferenzen zwischen Vorratsbehälter und Kühlgefäß, sowie zwischen Vorratsbehälter und Auffanggefäß wurden die korrigierten Temperaturänderungen für das Kühl- bzw. das Auffanggefäß ermittelt. Ausgehend von der jeweiligen Starttemperatur wurde die relative Temperaturänderung ΔT in Abhängigkeit der Zeit innerhalb des Kühlgefäßes (Abbildung 29) und des Auffanggefäßes berechnet (Abbildung 30).

Temperaturänderung innerhalb des Kühlgefäßes

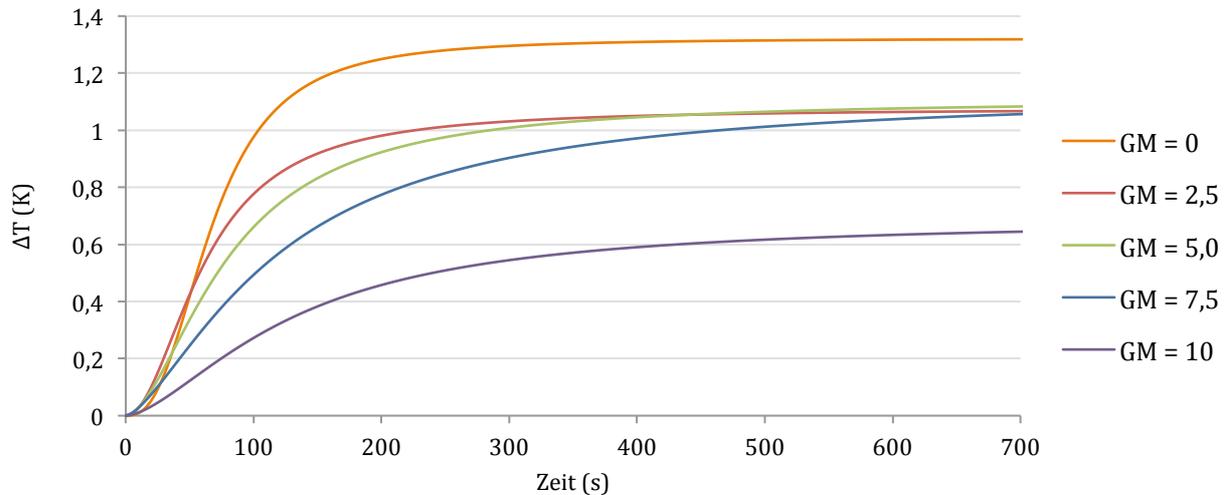


Abbildung 31: Gemittelter Temperaturanstieg während der Ablation unmittelbar außerhalb der Ablationszone, gemessen im Zentrum des Kühlgefäßes (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand). Bereits nach kurzer Zeit steigt die Temperatur im Kühlgefäß nicht weiter an, die Energieentnahme durch die Kühlflüssigkeit bleibt konstant.

Der maximale Temperaturanstieg im Kühlgefäß wurde bei zentral platziertem Kühlgefäß mit 1,3 K gemessen. Die Versuchsreihen $GM = 2,5$, $GM = 5$ und $GM = 7,5$ zeigten allerdings eine vergleichbare Temperaturerhöhung um 1,1 K. Der geringste Temperaturanstieg im Kühlgefäß wurde in der Versuchsreihe mit dem am weitesten exzentrisch liegenden Gefäß ($GM = 10$) beobachtet.

Temperaturänderung der Kühlflüssigkeit im Auffanggefäß

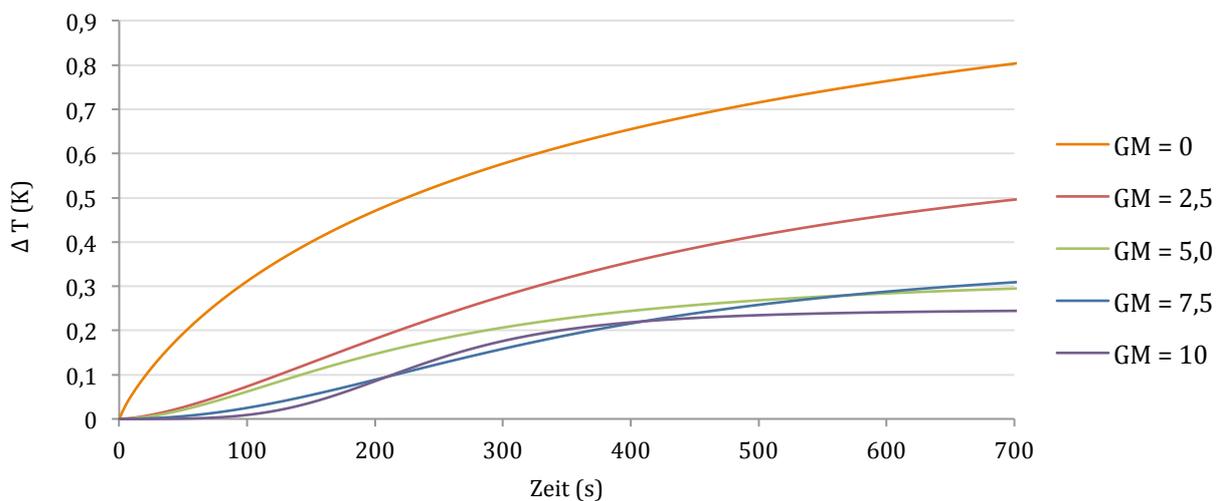


Abbildung 32: Gemittelter Temperaturanstieg, gemessen im Auffanggefäß für die Kühlflüssigkeit. Der Kühlfluss durch das Kühlgefäß betrug 100 ml/min und das Gesamtvolumen der Kühlflüssigkeit im Auffanggefäß am Ende einer Ablation lag bei ca. 2,57 l (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

Der maximale Temperaturanstieg im Auffanggefäß für die Kühlflüssigkeit (Abbildung 32) wurde bei GM = 0 erreicht und lag bei 0,8 K. In der Versuchsreihe GM = 2,5 wurde die zweithöchste Temperaturerhöhung um 0,5 K gemessen. Die Versuchsreihen GM = 5 und GM = 7,5 zeigten einen ähnlichen Temperaturanstieg um 0,3 K. Die geringste Temperaturerhöhung war mit 0,2 K in der Versuchsreihe mit dem am weitesten außerhalb des Zentrums platzierten Kühlgefäßes (GM = 10).

Aus den Endtemperaturen im Auffanggefäß, der Gesamtmasse der Kühlflüssigkeit und der spezifischen Wärmekapazität von Wasser ($c = 4,1826 \frac{J}{K \cdot g}$), wurde die durch die Kühlflüssigkeit abgeführte Wärmemenge berechnet (Abbildung 33).

Energieverlust durch die Kühlflüssigkeit

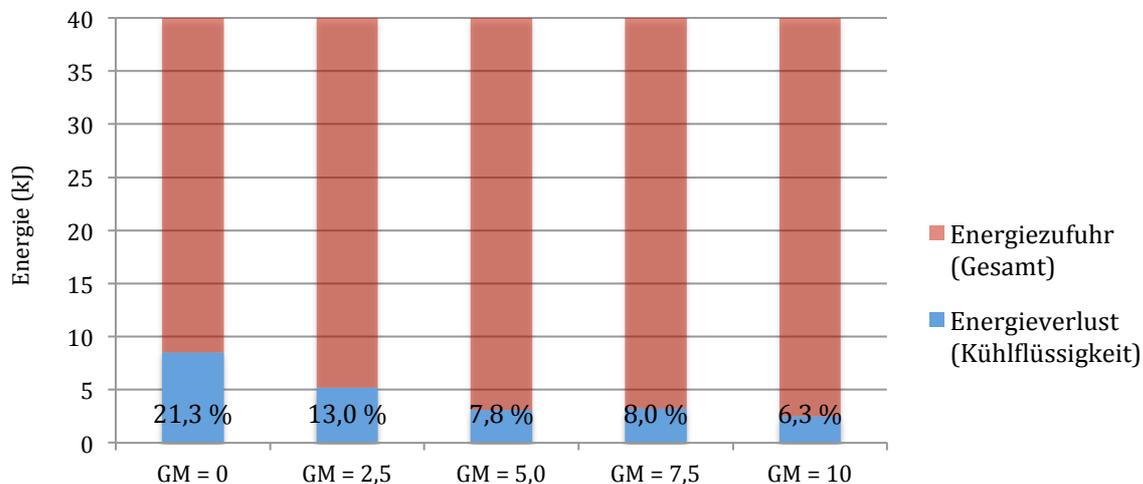


Abbildung 33: Ein Teil der zugeführten Ablationsenergie von jeweils 40 kJ (rot) wurde durch die Kühlflüssigkeit (Energieverlust: blau) abgeleitet. Die Prozentangaben beziehen sich auf die abgeführte Energie im Verhältnis zu der zugeführten Gesamtenergie (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktstand).

Bei mittig platziertem Kühlgefäß (GM = 0) wurde 21,3 % der zugeführten Gesamtenergie durch die Kühlflüssigkeit wieder abgeführt. Die geringste Energieentnahme durch die Kühlflüssigkeit wurde mit einem Anteil von 6,3 % bei dem am weitesten außerhalb des Mittelpunkts platzierten Kühlgefäßes (GM = 10) gemessen.

3.6 Quantitative Auswertung

3.6.1 Auswertung der Gesamtfläche der White Zone

Die quantitative Auswertung der Versuche erfolgte mit Hilfe der Auswertungssoftware (s. 2.9), welche aus den Läsionsmasken der einzelnen Versuchsreihen die absolute Läsionsfläche (A), sowie die Schnittfläche (S) zwischen Läsionsfläche und Idealläsion (I) berechnete (Tabelle 4). Eine Flächenzunahme bzw. Flächenabnahme

wurde für jede Versuchsreihe aus der Differenz zwischen Idealläsion und der Läsionsfläche berechnet. Der Flächenunterschied zwischen der Idealläsion und der Schnittfläche (I-S) stellte den Kühleffekt der jeweiligen Versuchsreihe dar. Eine Flächenzunahme außerhalb der Idealläsion, welche einem Randsaum entspricht, ergab sich durch die Subtraktion der Schnittfläche von der Läsionsfläche (A - S) (vgl. Abbildung 30). Abbildung 34 stellt die Flächenberechnungen grafisch dar.

		GM = 0	GM = 2,5	GM = 5,0	GM = 7,5	GM = 10
Läsionsfläche (A)	(mm ²)	859	856	949	986	1072
Idealläsion (I)	(mm ²)	958	958	958	958	958
Schnittfläche (S)	(mm ²)	829	809	813	820	849
Kühlfläche (I - S)	(mm ²)	130	149	146	139	109
	(%)	13,5	15,5	15,2	14,5	11,4
Flächenänderung (I - A)	(mm ²)	-99	-102	-10	28	114
	(%)	-10,4	-10,7	-1,0	2,9	11,9
Flächenzunahme (A - S)	(mm ²)	30	47	136	166	224
	(%)	3,5	5,4	14,3	16,8	20,9
Flächenunterschied: Läsionsfläche (A) zur Fläche Leerversuch (LV)		ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

Tabelle 4: Flächenberechnungen aller Versuchsreihen, sowie der Gesamtflächenvergleich zwischen dem Leerversuch (LV) und der jeweiligen Versuchsreihe (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand). Es konnte in keiner Versuchsreihe ein signifikanter Flächenunterschied (ns.) festgestellt werden ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U-Test, vgl. **Abbildung 34**).

Flächenänderung pro Versuchsreihe

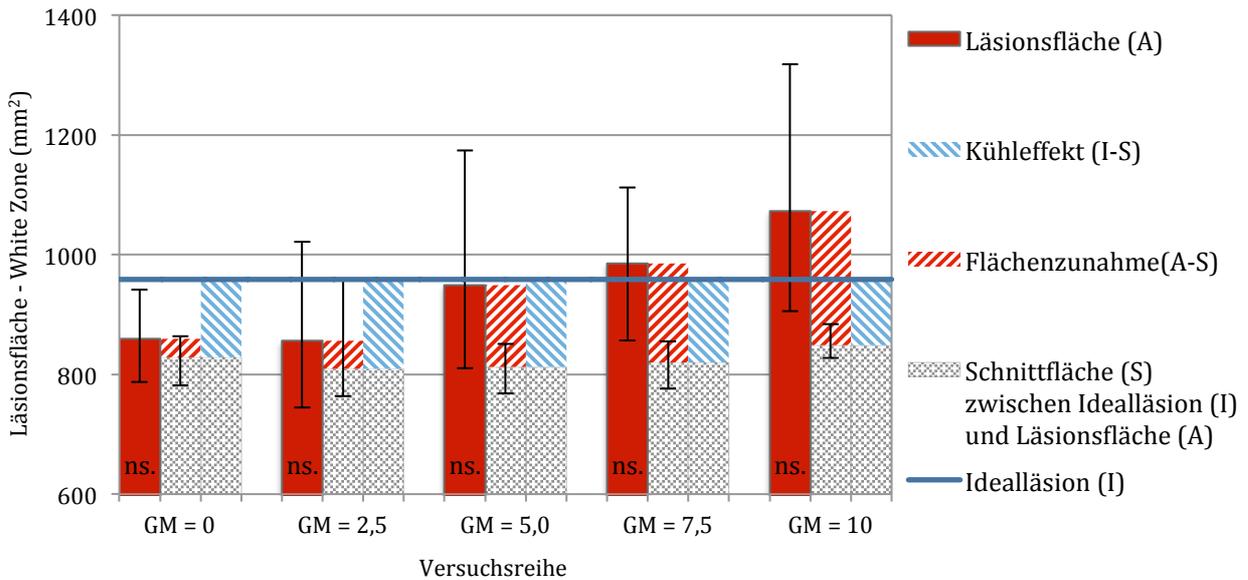


Abbildung 34: Die Läsionsflächen (rot) der White Zone nahmen im Verhältnis zur Fläche der Idealläsion (blaue Linie) mit einer zunehmend exzentrischen Platzierung des Kühlgefäßes zu. Die grau schraffierten Balken stellen die Bereiche einer Versuchsreihe dar, in welcher sich die Läsionsflächen mit der Idealläsion überschneiden (Schnittfläche S). Während die Läsionsflächen außerhalb der Schnittflächen (rot schraffiert) mit der Auswanderung des Kühlgefäßes stetig zunahm, blieb der Kühleffekt (blau schraffiert) unabhängig von der Positionierung der Applikatoren relativ konstant. Es konnte kein signifikanter Unterschied (*ns.*) zwischen den Flächen der Leerversuche und den Flächen der Versuchsreihen mit Kühlung ermittelt werden ($p > 0,05$). Die Fehlerbalken geben die jeweiligen minimalen und maximalen Messwerte an (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

Die gemittelte Fläche der Idealläsion betrug 958 mm^2 . Die geringste Läsionsfläche wurde in der Versuchsreihe $GM = 2,5$ mit 856 mm^2 und die größte Fläche in der Versuchsreihe $GM = 10$ mit 1072 mm^2 gemessen. Dies entsprach für $GM = 2,5$ einer prozentualen Flächenabnahme gegenüber der Idealläsion von $-10,4 \%$ und für $GM = 10$ einer prozentualen Flächenzunahme von $+11,9 \%$. Die Differenz zwischen der kleinsten und größten Läsionsfläche betrug 213 mm^2 , entsprechend $22,3 \%$ der Fläche der Idealläsion. Allerdings konnte für keine Versuchsreihe ein signifikanter Flächenunterschied zwischen Läsionsfläche und Leerversuch ermittelt werden ($p > 0,05$).

Die größte Kühlfläche wurde für $GM = 2,5$ (149 mm^2) und die kleinste für $GM = 10$ (109 mm^2) berechnet. Der Unterschied der Kühlflächen aller Versuchsreihen lag somit innerhalb eines Flächenunterschieds von 31 mm^2 , entsprechend $22,0 \%$ der medianen Kühlfläche (139 mm^2) und 4% der Fläche der Idealläsion. Bei zentral platziertem Kühlgefäß wurde im Verhältnis zu den anderen Versuchsreihen sowohl die zweit kleinste Läsionsfläche (859 mm^2), als auch die zweit kleinste Kühlfläche (130

mm²) gemessen. Dies widersprach den anderen Versuchsreihen, in denen der Kühleffekt umgekehrt proportional zur Läsionsfläche war.

Der Randsaum nahm stetig von GM = 0 (30 mm² entsprechend 3,5 % der Läsionsfläche) bis GM = 10 (224 mm² entsprechend 20,9 % der Läsionsfläche) zu.

Obwohl die grafische (Abbildung 34) und rechnerische Auswertung (Tabelle 4) auf einen Kühleffekt um das Kühlgefäß hindeuteten, war kein signifikanter Flächenunterschied zwischen den einzelnen Läsionsflächen und der Idealläsion zu ermitteln. Die Versuchsreihe mit zentral platziertem Kühlgefäß (GM = 0) schien eine Sonderstellung bezüglich der Läsionsfläche einzunehmen. Während die Läsionsfläche (GM = 0) im Vergleich zu den anderen Versuchsreihen mit am kleinsten war, wurde zeitgleich ein relativ geringerer Kühleffekt beobachtet.

Kurzzusammenfassung

Im Verhältnis zur absoluten Fläche der Ablationen waren die Kühleffekte in keiner Versuchsreihe signifikant. Obwohl der Kühleffekt somit keine Auswirkung auf die Gesamtfläche einer Ablation hat, spielt dieser im klinischen Alltag eine entscheidende Bedeutung im Zusammenhang mit erhöhten Rezidivraten nach Ablationen. Eine differenzierte Auswertung des Kühleffekts erscheint notwendig.

3.6.2 Sektorenauswertung

Der vaskuläre Kühleffekt ist im Vergleich zur Größe der gesamten Ablation gering ausgeprägt. Ein alleiniger Vergleich der absoluten Ablationsflächen erscheint daher nicht sinnvoll. Um eine präzisere Auswertung des Kühleffekts zu ermöglichen, wurde das oben beschriebene Sektorenmodell etabliert (s. 2.9). Das Sektorenmodell beschreibt den Kühleffekt in Abhängigkeit des Abstandes vom Kühlgefäß. Die Auflösung der Auswertung kann durch die Breite der jeweiligen Ringsegmente individuell bestimmt werden.

Abbildung 35 zeigt exemplarisch eine Läsionsfläche (GM = 10) mit darüber gelegter Idealläsion, sowie die entsprechende Auswertung in Form eines Diagramms. Die Auflösung eines Ringsegments betrug in diesem Beispiel 0,5 mm.

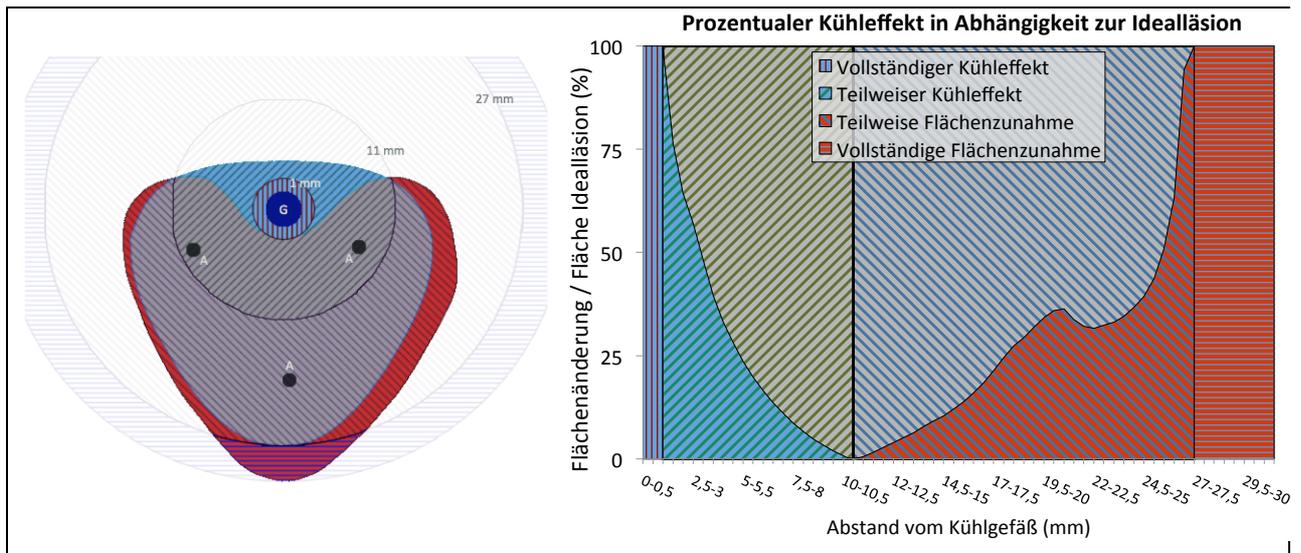


Abbildung 35: Exemplarische Auswertung eines einzelnen Versuchs (GM = 10) mit Hilfe des Sektorenmodells. In der Abbildung (links) wurde die Läsionsfläche rot, die Idealläsion blau und die Schnittfläche zwischen Läsionsfläche und Idealläsion grau hinterlegt. Kühleffekte erscheinen somit blau und Flächenzunahmen rot. Das Diagramm zeigt die Auswertung durch das Sektorenmodell, wobei die Diagrammflächen entsprechend den Flächen in der Abbildung (links) schraffiert wurden (G = Kühlgefäß; A = Applikator; Millimeterangaben = Abstand vom Kühlgefäß).

In dieser exemplarischen Auswertung wurden die Diagrammflächen zwischen relevanten Wendepunkten farblich markiert und auf die Läsionsfläche, entsprechend des Ringmodells, grafisch übertragen. Das Kühlgefäß wurde hier dunkelblau markiert. Ein Kühleffekt von 100 % bedeutete, dass in diesem Bereich die Idealläsion größer als die Läsionsfläche war und es keine Überschneidungen zwischen Idealläsion und Läsionsfläche gab. Sobald es in einem Ringsegment zu Überschneidungen zwischen Läsionsfläche und Idealläsion kam (teilweiser Kühleffekt), wurde der Anteil zwischen der Schnittfläche und der Idealläsion in diesem Ringsegment berechnet. Kam es zu einer Flächenzunahme der Läsionsfläche gegenüber der Idealläsion, wurde der prozentuale Anteil (0-100 %) der Flächenzunahme gegenüber der Idealläsion ermittelt. Enthielt ein Ringsegment nur Anteile der Läsionsfläche und keine Anteile der Idealläsion, bedeutete dies eine Flächenzunahme von 100 %. Es wurden nur Flächen der Vereinigungsmenge von Läsionsfläche und Idealläsion in die Auswertung einbezogen (farblich hervorgehobener Bereich). Daraus ergibt sich, dass keine Werte größer als 100 % möglich waren.

Zusammenfassend zeigte sich in dem Versuch aus Abbildung 35 ein vollständiger Kühleffekt bis zu einem Abstand von 1,0 mm um das Gefäß. Bei einem Abstand von 1,0 bis 11,0 mm kam es zu einem unvollständigen Kühleffekt in Form einer Einkerbung um

das Kühlgefäß. Ab einem Abstand von 27 mm vom Kühlgefäß war die Läsionsfläche im Vergleich zur Idealläsion größer.

Zur quantitativen Auswertung des Kühleffekts in der direkten Umgebung des Kühlgefäßes wurden die Versuchsreihen in eine zentrale und eine periphere Fläche unterteilt. Die zentrale Fläche wurde vom Kühlgefäß bis zu einem Abstand von 5 mm um das Kühlgefäß (einfacher Durchmesser des Kühlgefäßes) definiert. Die periphere Fläche beinhaltete die angrenzende Läsionsfläche ab einem Abstand von 5 mm zum Kühlgefäß.

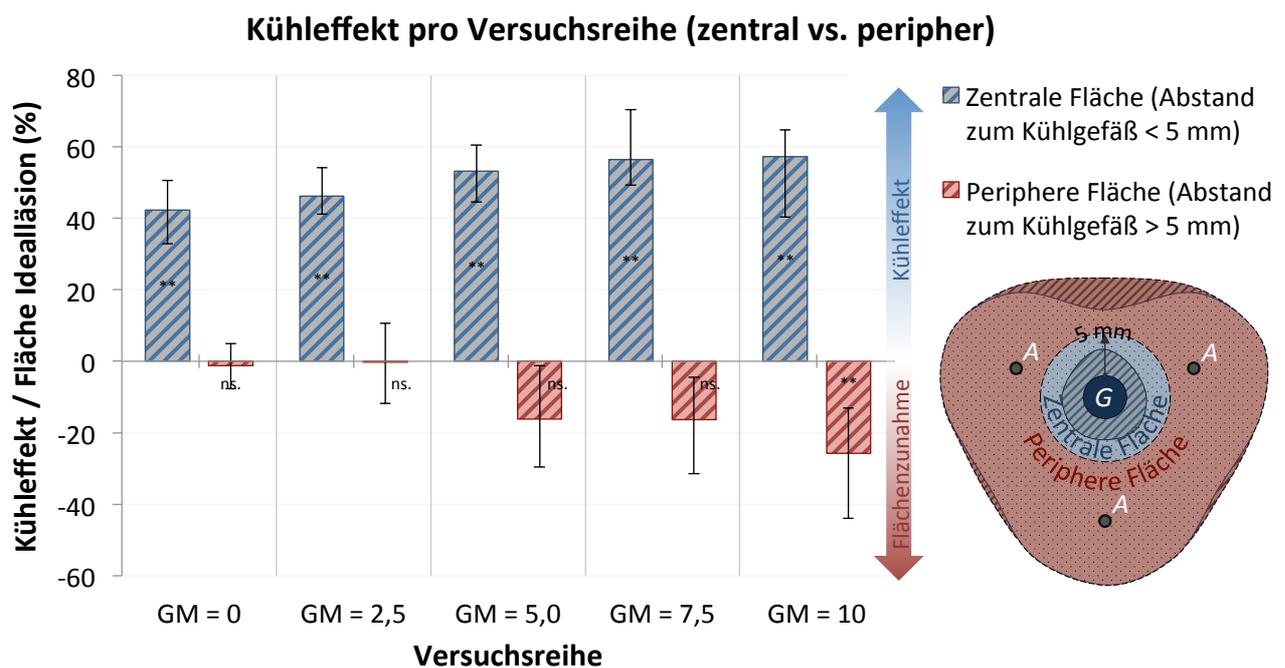


Abbildung 36: Das Diagramm zeigt die Flächenänderung der jeweiligen Versuchsreihen zur Idealläsion. Positive Werte entsprechen Kühleffekten, negative Werte Flächenzunahmen. In einem zentralen Bereich um das Kühlgefäß (Abstand < 5 mm) kam es in allen Versuchsreihen zu einem signifikanten Kühleffekt (blau schraffiert). Die Flächenzunahme in den peripheren Anteilen der Läsionsflächen (rot schraffiert) war ausschließlich in GM = 10 signifikant ($p < 0,05$). Übereinstimmungen zwischen Läsionsfläche und Idealläsion entsprechen im Diagramm der 0-Linie und in der Grafik der gepunkteten Fläche (blau und rot). Die Fehlerbalken geben jeweils die minimalen und maximalen Werte an (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

Die zentrale Fläche zeigte in einem Radius von 5 mm um das Kühlgefäß eine prozentuale Flächenabnahme (Kühleffekt) im Vergleich zur Idealläsion zwischen 42 % (GM = 0) und 57 % (GM = 10). Dieser zentrale Kühleffekt war für alle Versuchsreihen signifikant. Die periphere Fläche nahm mit der Auswanderung des Kühlgefäßes nach außen hin zu, allerdings stellte sich nur die mediane Flächenzunahme in GM = 10 von 26 % im Vergleich zur Idealläsion als signifikant erhöht dar.

Zusammenfassend war der Kühleffekt in der unmittelbaren Umgebung um das Kühlgefäß, unabhängig von der Platzierung der Applikatoren zum Gefäß, in allen Versuchsreihen signifikant. Ausschließlich in der Versuchsreihe mit dem am weitesten exzentrisch platzierten Kühlgefäß (GM = 10) kam es im Vergleich zur Idealläsion zu einer signifikanten Flächenzunahme in der Peripherie der Läsion.

Kurzzusammenfassung

Unabhängig von der Positionierung der Applikatoren zum Kühlgefäß trat ein signifikanter Kühleffekt um das Gefäß auf.

Eine quantitativ-deskriptive Auswertung erfolgte mit einer kontinuierlichen Auflösung der Ringsegmente von 0,5 mm. Aus den einzelnen Kurven wurde der Median der jeweiligen Versuchsreihe berechnet. Für eine bessere Übersicht wurden die medianen Kurven in ein Diagramm mit dem Kühleffekt (Abbildung 37) und ein Diagramm mit der Flächenzunahme (Abbildung 39) aufgeteilt.

Kühleffekt in Abhängigkeit des Abstands zum Kühlgefäß

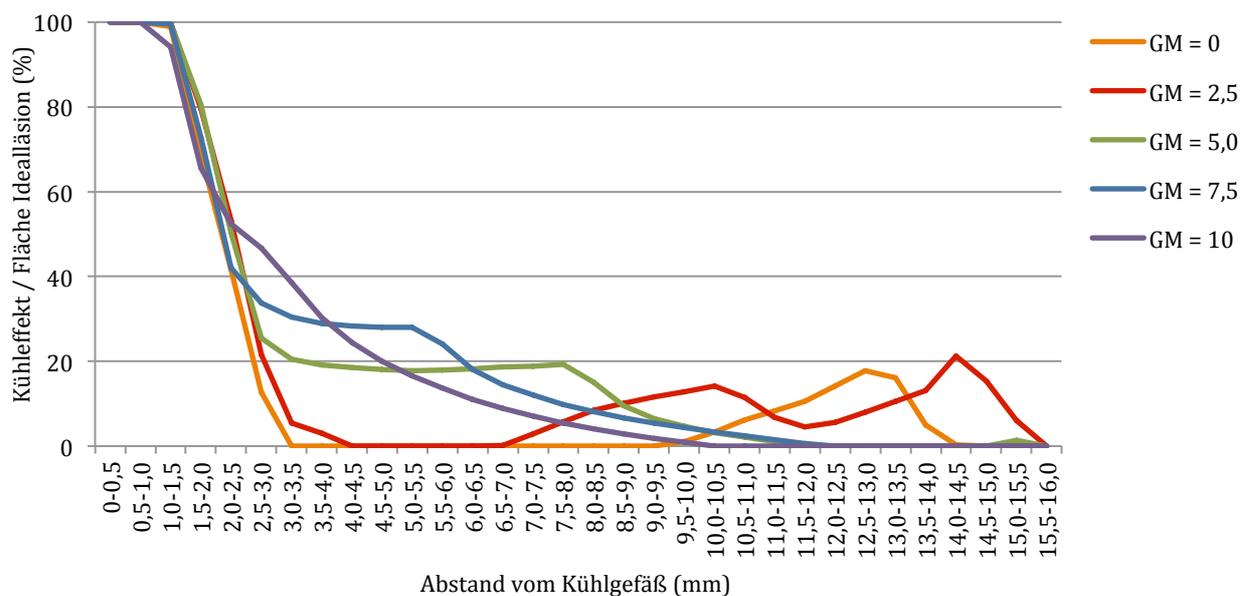


Abbildung 37: Die Abbildung zeigt eine kontinuierliche Darstellung des Kühleffekts mit Hilfe des Sektorenmodells und einer Auflösung um das Kühlgefäß von 0,5 mm (Breite eines Ringsegments). Bis zu einem Abstand von 1,0 mm zum Kühlgefäß trat in allen Versuchsreihen ein ringförmiger Kühleffekt auf. Anschließend zeigten sich Unterschiede in der Form des Kühleffektes in Abhängigkeit von der Entfernung des Kühlgefäßes zum Mittelpunkt der Ablation (GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktstand).

Es konnte in allen Versuchsreihen ein Kühleffekt dargestellt werden. Der Kühleffekt mit dem größten Abstand zum Kühlgefäß wurde bei GM = 2,5 in einem Abstand von 16 mm und der Geringste bei GM = 10 in einem Abstand von 10 mm vom Kühlgefäß gemessen. In allen Versuchsreihen kam es bis zu einem Abstand von 1 mm zu einem

vollständigen Kühleffekt um das Kühlgefäß (100 %). Im Anschluss daran wurde bis zu einem Abstand von 2,5 mm und einem Kühlflächenanteil von 50 % ein nahezu identischer Kurvenverlauf in allen fünf Versuchsreihen beobachtet. Der weitere Kurvenverlauf unterschied sich je nach Läsionsgeometrie, je nachdem ob die White Zone ringförmig geschlossen oder c-förmig offen war (Abbildung 29).

Die Kurven der ringförmig geschlossenen Läsionen, $GM = 0$ und $GM = 2,5$, fielen auch nach 2,5 mm weiterhin steil ab und schnitten bei 3,0 mm bzw. 4,0 mm die x-Achse. In $GM = 0$ folgte ein 6,5 mm und in $GM = 2,5$ ein 3,0 mm breiter Streifen, in welchem die Läsionsfläche und die Idealläsion identisch waren und somit kein Kühleffekt nachgewiesen werden konnte. Ab einem Abstand zum Kühlgefäß von 9,5 mm wurde für $GM = 0$ ein erneuter Kühleffekt mit einem eingipfligen Maximum (Kühlanteil: 18 %) zwischen 12,5 - 13,0 mm und einer Breite von 4,5 mm gemessen. Auch bei $GM = 2,5$ kam es zu einem weiteren Kühleffekt am Rande der Läsion. Diese Kühlfläche stellte sich mit einer Breite von 9 mm ab einem Abstand von 7 mm vom Kühlgefäß zweigipflig dar. Ein Maximum dieser Kurve lag zwischen 10,0 und 10,5 mm (Kühlanteil: 14 %), das andere zwischen 14,0 und 14,5 mm. Beide wurden von einer Abnahme des Kühlanteils auf 5 % bei 11,5 – 12,0 mm voneinander getrennt. Das erste Maximum entsprach der Kühlfläche in Auswanderrichtung des Kühlgefäßes, wobei das zweite Maximum die Summe der beiden Kühlflächen auf den gefäßabgewandten Seiten darstellte.

Bei den offenen Läsionsflächen kam es, im Gegensatz zu den geschlossenen Läsionen, ab einem Abstand von 2,5 mm zum Kühlgefäß zu einer Abflachung der Kühlkurven. Diese Kurvenänderung wurde zunächst für $GM = 10$ und einem Kühlanteil von 52 %, anschließend für $GM = 7,5$ bei 42 % und letztendlich für $GM = 5$ bei 25 % beobachtet. Für $GM = 5$ zeigte die Kühlfläche eine Plateauphase mit einer Breite von 5,0 mm und einem Kühlanteil von ca. 17 %. Bei $GM = 7,5$ war das Plateau mit einer Breite von 3 mm weniger stark ausgeprägt, allerdings war der durchschnittliche Kühlanteil mit ca. 24 % höher. Dieses Plateau repräsentierte die c- und nierenförmigen Läsionskonturen, wobei die konkave Seite der Kühlkurve dem Bereich zwischen Kühlgefäß und Läsionsrand entsprach. In beiden Versuchsreihen wurde ab einem Abstand von 11,5 mm kein Kühleffekt mehr beobachtet. $GM = 10$ wies kein eindeutiges Plateau in der Kühlkurve mehr auf, sondern zeigte einen stetig abflachenden Verlauf. Ab einem Abstand von 10 mm konnte in keiner Versuchsreihe mehr ein Kühleffekt gemessen werden.

Kurzzusammenfassung

Die Positionierung der Applikatoren zu einem Kühlgefäß hatte eine Auswirkung auf die Form einer Ablation.

Eine statistische Auswertung der Kühlflächen im Vergleich zu den Leerversuchen wurde mit einer Ringsegmentbreite von einem Millimeter durchgeführt (Abbildung 38).

Kühleffekt in Abhängigkeit des Abstands vom Kühlgefäß

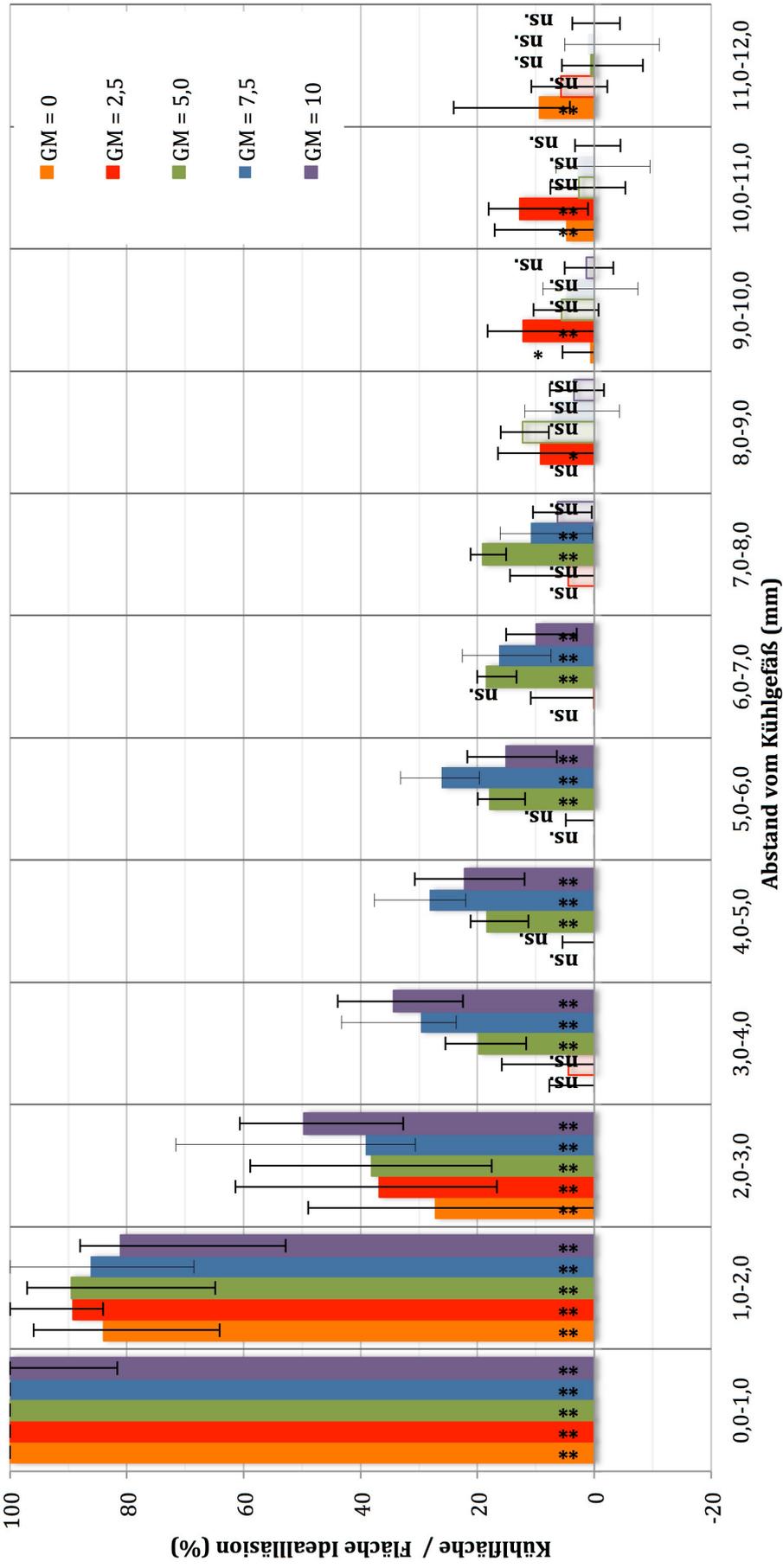


Abbildung 38: Darstellung der statistischen Auswertung des Sektorenmodells. Innerhalb eines Radius von 3 mm um das Kühlgefäß kam es im Vergleich zu den Leerversuchen in allen Versuchsreihen zu einem signifikanten Kühleffekt. Während es bei ringförmig geschlossenen Läsionsflächen der White Zone (GM = 0 und GM = 2,5) in der Peripherie zu zusätzlichen signifikanten Kühleffekten kam, nahmen die Kühlflächen bei c-förmig offenen Läsionsflächen (GM = 5,0 – GM = 10) stetig ab (ns.: p > 0,05; *: p < 0,05; **: p < 0,01; GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

Es zeigte sich eine signifikante Flächenabnahme (Kühleffekt) in allen Versuchsreihen. Dieser Kühleffekt stellte sich bis zu einem Abstand von 3 mm ringförmig um das Kühlgefäß dar und war unabhängig von der Positionierung der Applikatoren. Für die Versuchsreihen mit einer ringförmig geschlossenen White Zone (GM = 0, GM = 2,5) konnte auch in den Randbereichen der Läsion ein signifikanter Kühleffekt nachgewiesen werden, wohingegen die Läsionsflächen mit einer offenen, c-förmigen White Zone (GM = 5; GM = 7,5; GM = 10) einen stetig abnehmenden prozentualen Kühlanteil aufwiesen.

Kurzzusammenfassung

In Abhängigkeit der Positionierung der Applikatoren zum Kühlgefäß kam es zu einem signifikanten Kühleffekt in der Peripherie der Ablationen. Wenn sich das Kühlgefäß im Mittelpunkt der Applikatoren befand, traten zusätzlich kleinere Kühleffekte in der Peripherie der Läsionen auf. Wohingegen bei exzentrisch platziertem Kühlgefäß ein stärker ausgeprägter Kühleffekt auf der vom Ablationsmittelpunkt abgewandten Gefäßseite auftrat.

Im Gegensatz zu der Flächenabnahme, in Form eines Kühleffekts, um das Kühlgefäß bzw. in der Peripherie der Ablationsfläche konnte im Verhältnis zur Idealläsion eine unterschiedlich stark ausgeprägte Flächenzunahme am Rande der Läsionsflächen beobachtet werden (Abbildung 30: roter Bereich). Abbildung 39 stellt das mediane Verhältnis der Flächenzunahme gegenüber der Idealläsion mit einer Auflösung der Ringsegmente von 0,5 mm dar.

Flächenzunahme in Abhängigkeit des Abstands zum Kühlgefäß

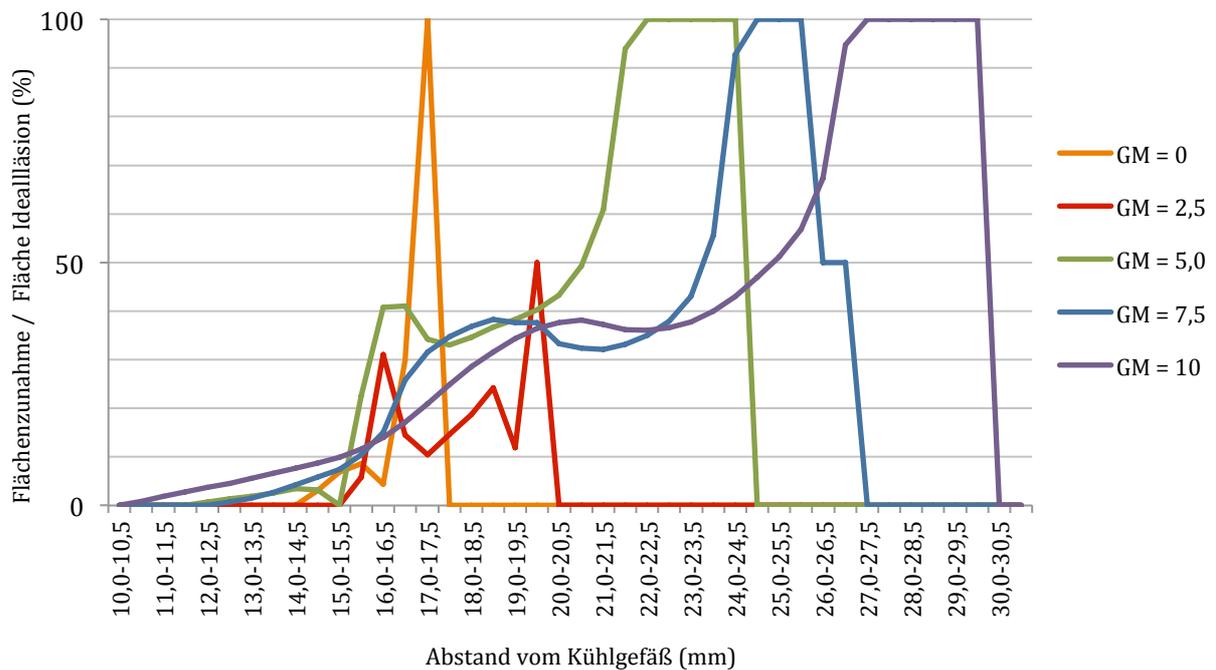


Abbildung 39: Kontinuierliche Darstellung der Flächenzunahme im Verhältnis zur Idealläsion mit Hilfe des Sektorenmodells und einer Auflösung von 0,5 mm um das Kühlgefäß (Breite eines Ringsegments; GM = Gefäß-Ablationsmittelpunkt Abstand).

Es konnte in allen Versuchsreihen eine relative Flächenzunahme ab einem Abstand von 10 mm zum Kühlgefäß beobachtet werden. Auffallend war, dass sich das Maximum der Flächenzunahmen mit der Auswanderrichtung des Ablationsmittelpunktes in 2,5 mm Schritten vom Kühlgefäß entfernte. So lag das erste Maximum (für GM = 0) 17,0 mm und das Letzte (für GM = 10) 27,0 mm vom Kühlgefäß entfernt. Die größte Flächenzunahme wurde für einen Gefäßmittelpunkt Abstand von 10 mm (GM = 10, vgl. peripherer Kühleffekt in Abbildung 36) gemessen. Die Auswertung der prozentualen Flächenanteile mit einer Ringsegmentbreite von einem Millimeter ergab im Verhältnis zur Idealläsion für die Versuchsreihen GM = 5 bis GM = 10 signifikante Flächenzunahmen zwischen 36 und 100 % (Abbildung 40).

Flächenzunahme in Abhängigkeit des Abstands zum Kühlgefäß

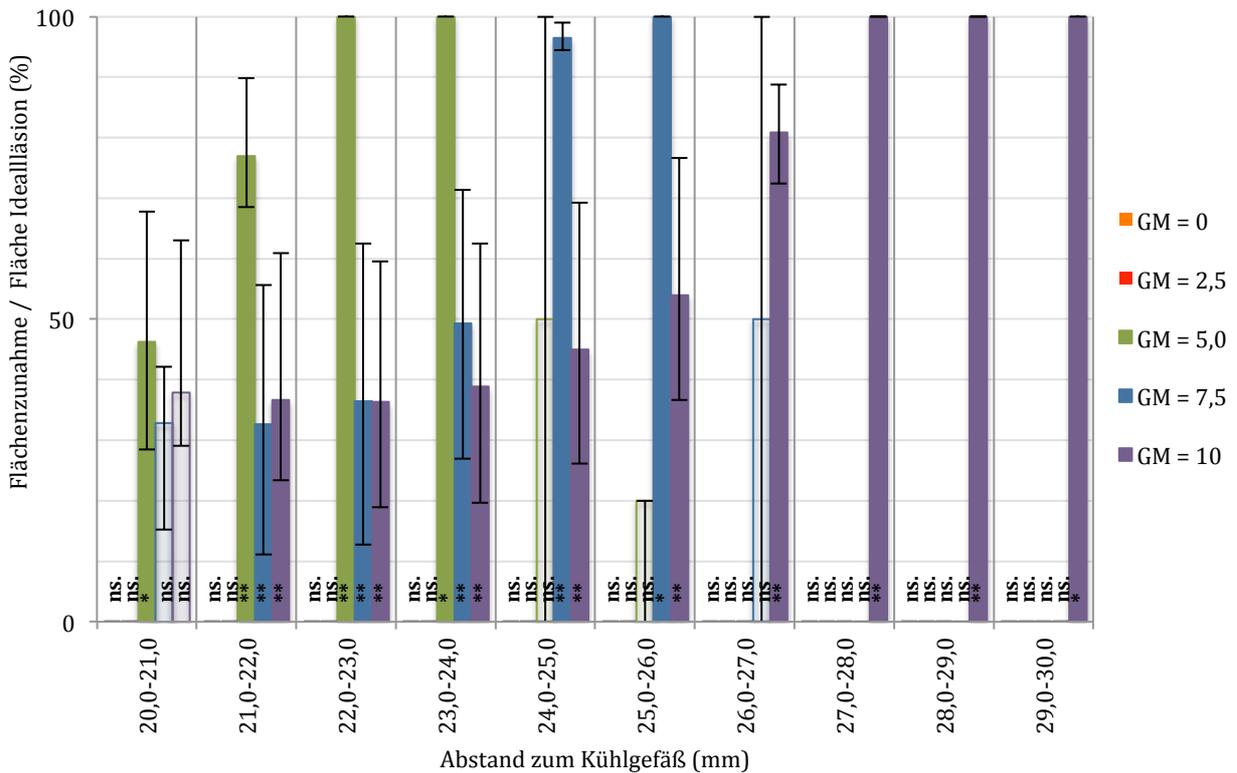


Abbildung 40: Während für die Versuchsreihen GM = 0 und GM = 2,5 keine signifikanten Flächenzunahmen gegenüber dem Leerversuch ermittelt werden konnten, kam es in GM = 5,0 bis GM = 10 ab einem Abstand zum Kühlgefäß von 20 mm zu einer signifikanten Flächenzunahme. Die Breite dieser Flächenzunahme nahm mit der Auswanderung des Kühlgefäßes aus dem Zentrum der White Zone zu (ns.: $p > 0,05$; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; GM = Gefäß-Ablationsmittelpunktabstand).

Signifikante Flächenzunahmen traten ab einem Abstand von 20,0 mm (GM = 5) vom Kühlgefäß auf und reichten bis zu einem Abstand von 30,0 mm (GM = 10). Bei einem Abstand des Ablationsmittelpunktes zum Kühlgefäß von 10,0 mm (GM = 10) konnte die breiteste Flächenzunahme mit 9,0 mm gemessen werden. Periphere Flächenzunahmen für Versuchsreihen mit ringförmig, geschlossener White Zone (GM = 0 und GM = 2,5) stellten sich nicht signifikant dar.

Kurzzusammenfassung

Bei exzentrisch platzierten Kühlgefäßen trat eine Flächenzunahme in der Peripherie der Ablationsflächen auf. Je weiter das Kühlgefäß vom Ablationsmittelpunkt entfernt lag, desto größer war die Flächenzunahme. Das Kühlgefäß scheint an Einfluss auf die Ablation zu verlieren.

4 Diskussion

4.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein etablierter Therapieansatz zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren, welche auf Grund der Komorbidität des Patienten, ungünstiger Tumorlokalisation oder anderen Faktoren für eine operative Resektion nicht in Frage kommen.^{144–147} Das vorrangige Ziel der RFA ist der vollständige Untergang aller Tumorzellen durch thermische Destruktion.¹⁴⁸ Allerdings zeigt die RFA, wie andere lokal ablativ Therapieverfahren eine erhöhte lokale Rezidivrate. Dies betrifft insbesondere Tumore, welche größer als drei Zentimeter sind.⁶⁹ Der Hauptfokus des wissenschaftlichen Interesses an der Radiofrequenzablation lag daher in den letzten Jahren in der Entwicklung neuer Applikatoren und RFA-Generatoren, welche möglichst große Ablationsvolumina erzielen sollten. Unter anderem wurden multipolare RFA-Systeme entwickelt, die eine Weiterentwicklung der bipolaren RFA darstellen. Die bipolare RFA hat gegenüber der ursprünglichen monopolen RFA den Vorteil, dass keine Neutralelektrode, welche im Normalfall an der Haut des Patienten angebracht wird, notwendig ist. Stattdessen werden zwei Elektroden innerhalb der Leber platziert, zwischen denen ein Stromfluss besteht. Dadurch kommt es zu einer höheren Energiedichte um die Elektroden. Zusätzlich werden Komplikationen, wie z.B. Verbrennungen der Haut unter der Neutralelektrode, reduziert. Obwohl die Energiedichte um die Elektroden bei der bipolaren RFA im Vergleich zur monopolen RFA höher ist, bleibt das Koagulationsvolumen auf Grund von Wärmeableitung und Dehydratation des Lebergewebes räumlich begrenzt. Bei der multipolaren RFA werden statt zwei Elektroden mehrere Elektroden in der Leber platziert. Durch eine räumliche Verteilung der Elektroden im Gewebe und durch gezielte Ansteuerungen einzelner Elektrodenpaarungen können Koagulationsnekrosen mit einem Läsionsdurchmesser von über 5 cm erzeugt werden.⁸⁵ Zusätzlich hat die multipolare RFA den potentiellen Vorteil, dass die Applikatoren nicht durch den Tumor, sondern um diesen platziert werden können. Dadurch minimiert sich das Risiko einer Tumorstreuung entlang des Applikatoreinstichkanals.¹⁴⁹

Obwohl diese Entwicklungen erfolgversprechend waren, konnte die Lokalrezidivrate in der klinischen Anwendung jedoch über alle Indikationen hinweg kaum gesenkt werden.^{69,150} Die sichere klinische Anwendung wird zudem dadurch erschwert, dass die RFA über bildgebende Verfahren in Echtzeit nur eingeschränkt überwacht werden

kann. Stattdessen wird der Effekt der RFA über indirekte Parameter wie die Temperatur an der Applikatorspitze oder die Impedanzänderung des Gewebes abgeschätzt. Bislang existieren insbesondere für die multipolare RFA nur unzureichende Daten, welche eine evidenzbasierte Parametrisierung der Ablation zulassen.⁸⁵ Die zuverlässige Vorausberechnung von Ablationsgrößen ist allerdings essentiell für eine onkologisch sichere, klinische Anwendung der RFA.

Mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren ist der behandelnde Arzt in der Lage, tumorumgebende Strukturen wie Nachbarorgane, Blutgefäße und Gallengänge in die Planung einbeziehen zu können. Um diese Informationen sinnvoll nutzen zu können, müssen jedoch die Einflüsse der Applikationsparameter und Kühleffekte zur Planung einer reproduzierbaren, homogenen und vor allem vollständigen Ablation bekannt sein.^{69,151} Beeinflussbare Parameter der multipolaren RFA sind die aktive Applikatorlänge, der Applikatorabstand, die Startleistung und die Energiezufuhr bzw. Ablationszeit. Aktuell gibt es noch keine Publikationen, welche den Einfluss der oben genannten Faktoren für die multipolare RFA systematisch untersuchten.

Aus diesem Grund wurden zunächst Vorversuche ohne vaskulären Kühleffekt durchgeführt. Das Ziel der Vorversuche war es, diese Ablationsparameter für die CelonProSurge T-20 Applikatoren systematisch ex vivo zu evaluieren, um auf Basis dieser Ergebnisse den Gefäßkühleffekt bei der multipolaren RFA zu untersuchen.

4.2 Vorversuche zur Evaluation geeigneter Ablationsparameter

In den Vorversuchen wurden zur Vermeidung von Artefakten am Leberrand durch zu große Ablationen die kleinsten verfügbaren Applikatoren (CelonProSurge T-20) verwendet. Diese intern gekühlten Applikatoren haben eine aktive Länge von 20 mm und sind mit jeweils zwei Elektroden bipolar aufgebaut. Der technische Aufbau und die Funktionsweise sind mit den in der klinischen Praxis meist verwendeten Applikatoren mit einer aktiven Länge von 30 mm oder 40 mm identisch.

Durch die Verwendung von drei Applikatoren können die Applikatoren als multipolares Ablationssystem verwendet werden (Abbildung 2).^{65,90} Die Energieverteilung im Gewebe wird dadurch effizienter. Durch eine interne Kühlung, ohne Austritt von Kühlflüssigkeit ins Gewebe, wird die Dehydrierung des Gewebes um die Applikatoren vermindert und der Anstieg des elektrischen Gewebewiderstands wird somit reduziert. Ziel der Vorversuche sollten möglichst zirkuläre Läsionen sein, welche mit einer möglichst geringen Energiezufuhr und Ablationszeit erzeugt werden können. Dabei

sollte der Applikatorabstand zusätzlich so gewählt werden, dass geringe Abweichungen von Applikatorabstand und Zielenergie eine möglichst geringe Auswirkung auf das angestrebte Läsionsvolumen haben.^{65,90,152} Eine optimale und zuverlässige Ablation sollte über einfach zu ermittelnde Parameter wie Applikatorabstand, zugeführte Energie, Ablationszeit und Startleistung sicher gesteuert werden können.⁸⁵

In den Vorversuchen konnten im Rahmen der vorgewählten Parameter, unabhängig von Ablationszeit, Energiezufuhr und Applikatorabstand, jeweils makroskopisch konfluierende Läsionen erzeugt werden. Diese makroskopische Beobachtung bestätigte die Temperaturmessung im Zentrum der Läsionen. So konnten bei der Versuchskonfiguration mit der geringsten Energiedichte (Applikatorabstand 25 mm, zugeführte Energie 9,6 kJ) bereits nach 275 Sekunden Temperaturen von über 55°C gemessen werden. Erwartungsgemäß zeigte sich für die Versuchsreihen mit einem Applikatorabstand von 15 und 20 mm in der Temperatursauswertung ein zügigerer Temperaturanstieg bis zum Erreichen des jeweiligen Temperaturmaximums. Der Temperaturanstieg war bei einem Applikatorabstand von 25 mm deutlich flacher und erreichte auch nach einer Ablationszeit von zwei Stunden kein Maximum. Diese Beobachtung kann für Ablationen in vivo problematisch sein, da es über eine perfusionsbedingte Energieabfuhr in der Leber möglich sein kann, dass die für eine erfolgreiche Ablation nötige Temperatur nicht mehr erreicht wird. Die quantitative Auswertung der absoluten Querschnittsflächen zeigte bis zu einer Ablationszeit von ca. einer Stunde (entsprechend einer Energie von etwa 75,0 kJ) zwischen den jeweiligen Applikatorabständen keinen signifikanten Flächenunterschied. In keiner Versuchsreihe konnte ein Gleichgewicht zwischen zugeführter und abgeführter Energie mit einer Plateauphase der Flächenzunahme beobachtet werden. Die Läsionsflächen nahmen in allen Versuchen auch nach Ablationszeit von zwei Stunden noch zu. Erklärt wird diese Beobachtung durch die im Gegensatz zur perfundierten Leber fehlende Energieentnahme über die natürliche Blutperfusion. Es ist anzunehmen, dass in vivo frühzeitiger ein Gleichgewicht zwischen Energiezufuhr und –abnahme erreicht wird und dass die Läsionsfläche somit bei gleicher zugeführter Energie kleiner ist.^{123,147,153}

Allerdings darf die Planung einer Ablation nicht allein auf die Läsionsfläche reduziert werden. Ebenso relevant sind der minimale und maximale Radius ausgehend vom geometrischen Mittelpunkt einer Läsion. Über den minimalen Radius sollte der Applikatorabstand festgelegt werden, um einen Tumor vollständig, inklusive eines Sicherheitssaums, abladieren zu können. Über den maximalen Radius einer Läsion

kann abgeschätzt werden, ob Nachbarstrukturen/-organe während einer Ablation einem erhöhten Risiko durch thermische Schädigungen ausgesetzt werden.⁶⁵ Über die Differenz zwischen minimalem und maximalem Radius lassen sich Aussagen über die Geometrie einer Läsion treffen. Kleine Radiusdifferenzen bzw. Quotienten beider Radien um „1,0“ entsprechen dabei idealen runden Läsionen.

Bis zu einer Energiezufuhr von 19,0 kJ konnten deutliche Radiusdifferenzen zwischen den einzelnen Applikatorabständen beobachtet werden, während unabhängig von den Applikatorabständen durchgehend runde Läsionen bei einer Energiezufuhr zwischen 37,5 kJ und 75,0 kJ auftraten. Während der minimale Radius der Läsionen bei einem Applikatorabstand von 25 mm in Abhängigkeit der Energiezufuhr stetig zunahm, konnten bei Applikatorabständen von 15 und 20 mm, unter anhaltender Energiezufuhr, Plateauphasen erreicht werden. So nahm der minimale Radius ab einer zugeführten Energie von 37,5 kJ (Applikatorabstand 15 mm) bzw. 75,0 kJ (Applikatorabstand 20 mm) nicht weiter zu. Zwischen einem Applikatorabstand von 15 und 20 mm und ab einer definierten Energiemenge haben geringe Änderungen des Applikatorabstandes und der zugeführten Energie keinen Einfluss auf den minimalen Durchmesser einer Läsion. Ablationen innerhalb dieser Ablationsparameter sind daher reproduzierbar, vorhersagbar und können somit als sicher angesehen werden.

In der Zusammenschau aller Ergebnisse der Vorversuche kann man für den vorliegenden Versuchsaufbau einen Applikatorabstand von 20 mm und eine Energiezufuhr von 37,0 kJ, entsprechend einer durchschnittlichen Ablationszeit von 24 Minuten, als ideal betrachten. Es werden in dieser Versuchsreihe 95 % des maximalen Läsionsradius erreicht, so dass man zu diesem Zeitpunkt bereits von einer Plateauphase ausgehen kann. Die Radiusdifferenz beträgt in dieser Konfiguration 5,8 mm. Dies ist 0,1 mm mehr als die geringste Radiusdifferenz in der 20 mm Versuchsreihe bei einem Energieeintrag von 19,0 kJ. Das Temperaturmaximum im Zentrum der Läsion wurde bereits erreicht. Geringe Abweichungen des Applikatorabstandes haben auf Grund des abnehmenden Flächenwachstums keine Auswirkung auf die Läsionsfläche. Kleinere Abweichungen in der Applikatorpositionierung können in der klinischen Anwendung leicht entstehen, so dass die therapeutische Sicherheit mit den angegebenen Parametern erhöht wird. Aufgrund der geringen Differenzen zwischen minimalem und maximalem Radius muss von keinem erhöhten Risiko durch die Verletzung von Nachbarorganen ausgegangen werden. Zur exemplarischen Verdeutlichung der ex vivo Ergebnisse könnte man, wenn ein Lebertumor in vivo

ähnliche Ablationseigenschaften aufweisen würde, diesen unter Verwendung der idealen Ablationsparameter bis zu einem Radius von 14,1 mm unter Einhaltung eines Sicherheitsabstands von fünf Millimetern sicher abladieren. Gleichzeitig sind bis zu einem Abstand von 24,9 mm vom geometrischen Ablationsmittelpunkt thermische Schäden durch eine irreversible Zelledestruktion unwahrscheinlich.

Es existieren keine Studien, welche die zugeführte Energie bzw. Ablationszeit in Abhängigkeit des Applikatorabstandes bei der multipolaren RFA untersuchen. In einer Veröffentlichung von Clasen et al.¹⁵³ wurde die Leistung in Abhängigkeit des Applikatorabstandes betrachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Größe einer Läsion von der Ablationsleistung abhängig ist. So wurden mit hohen elektrischen Leistungen kleinere Läsionen als mit geringeren Ablationsleistungen erzielt. Dies wird auf eine verstärkte Dehydratation des Gewebes bei hohen Leistungen zurückgeführt. Allerdings werden bei geringeren Leistungen entsprechend längere Ablationszeiten benötigt, so dass es im klinischen Alltag notwendig ist, einen Kompromiss zwischen Läsionsgröße und Ablationszeit zu finden.⁹⁰

Für eine exakte Auswertung der Läsionsflächen wurde eine Software zur Entzerrung der Läsionen auf Grund von postinterventionellen Schnittartefakten entwickelt und verwendet. Diese erlaubt eine exakte und vor allem vergleichbare Auswertung der einzelnen Versuche.

Die Versuche wurden an nativer Schweineleber durchgeführt, da die Gewebeeigenschaften von Schweineleber hinreichend untersucht und bekannt sind.⁶⁴ Dies bedeutet, dass für die Übertragung der Versuche auf ein Tumormodell Umrechnungsfaktoren auf Basis der Gewebeeigenschaften von Schweinelebern notwendig sind. Dafür müssen in zukünftigen Studien die Gewebeeigenschaften von Lebertumoren erhoben werden. In den vorliegenden ex vivo Versuchen wurden die Lebern nicht perfundiert. Unter in vivo Bedingungen muss jedoch auf Grund von Kühleffekten durch einen Wärmeabtransport durch die Blutperfusion von kleineren Läsionen ausgegangen werden.^{90,117,139}

Wir konnten zeigen, dass es einen idealen Applikatorabstand und einen idealen Energieeintrag gibt, welche unabhängig von geringeren räumlichen Abweichungen der Applikatoren und der zugeführten Energie eine sichere Kalkulation des Läsionsvolumens ermöglichen.

4.3 Hauptversuche

Gemeinsam mit der Ablation von großen Tumoren stellt der Gefäßkühleffekt von Lebergefäßen ein zentrales Problem der Radiofrequenzablation dar. So konnte Mulier in einer großen Metaanalyse zeigen, dass Ablationen von Tumoren in der Nähe (< 5 mm) von kühlrelevanten Lebergefäßen (> 3 mm im Durchmesser) eine Lokalrezidivrate von 36,5 % im Vergleich zu 6,3 % für Tumoren ohne Gefäßbezug aufwies.⁶⁹ Dieser Kühleffekt ist für die bipolare RFA unabhängig vom Gefäßflussvolumen oder Gefäßdurchmesser und muss bis zu einem Abstand von 10 mm zum Applikator in Betracht gezogen werden.¹³⁹

Die multipolare RFA stellt eine Weiterentwicklung der bipolaren RFA dar. Der Vorteil der multipolaren RFA besteht in wesentlich höheren lokalen Energiedichten und einer gleichmäßigeren Energieverteilungen im Gewebe. Größere Ablationsvolumina sind die Folge. Durch eine freie Platzierung der Applikatoren im Gewebe kann ein Tumor gezielt ablatiert werden. So kann ein Tumor in Gefäßnähe mit den Applikatoren so umkreist werden, dass ein möglichst geringer bzw. kein vaskulärer Kühleffekt auftritt.¹⁵⁴ Es gibt aktuell jedoch noch keine Daten zur Auswirkung des Kühleffekts von Lebergefäßen bei der multipolaren RFA in Abhängigkeit der Applikatorpositionierung. In der vorliegenden Arbeit sollte daher der Kühleffekt von Lebergefäßen in Abhängigkeit der Applikatorpositionierung systematisch ex vivo untersucht werden.

Die Versuche wurden analog zu den Vorversuchen ex vivo an Schweinelebern durchgeführt. Die aus den Vorversuchen ermittelten Ablationsparameter (Startleistung: 60 J/s, Endenergie: 40 kJ, Applikatorabstand: 20 mm) ließen konfluierende, runde und vergleichbare Läsionen erwarten. Für eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der Versuche wurden statt natürlicher Lebergefäße Glasröhren zur Simulation eines Lebergefäßes verwendet. Diese erlauben aufgrund eines standardisierten Gefäßdurchmessers mit bekannten Flussgeschwindigkeiten eine systematische Auswertung der Kühleffekte bei der multipolaren RFA. Glas bietet sich auf Grund vergleichbarer thermischer Eigenschaften mit Lebergewebe als Versuchsmaterial an. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Material keinen Einfluss auf die Größe einer Ablation hat.¹³⁹ Weiterhin gilt Glas im Vergleich zu anderen potentiellen Materialien (z.B. Kupfer) als guter elektrischer Isolator, so dass ausschließlich der rein thermische Kühleffekt in diesen Versuchen untersucht werden konnte.¹⁴⁰ Die Arbeitsgruppe konnte in ex vivo Versuchen zeigen, dass ab einer Flussrate von mehr als 10 ml/min und einem Außendurchmesser der Kühlröhre von

mindestens 5 mm der Kühleffekt unabhängig von der Flussrate konstant vorhanden ist und nicht mehr zunimmt.¹³⁹ Mit einem Flussvolumen von 100 ml/min, welche der klinischen Situation entspricht, konnte in der vorliegenden Arbeit also von einem konstanten Kühleffekt ausgegangen werden.

Die Platzierung von Applikatoren und Kühlgefäß erfolgte mit Hilfe des oben beschriebenen Zielgerätes (Abbildung 5). Neben einem festen Applikator-Gefäß-Abstand unterstützte das Zielgerät das Auffinden des größten Ablationsquerdurchmessers und lieferte eine Schnitfführung zum Halbieren der Läsion entlang dieser Läsionsebene. Auch hier wurde analog zu den Vorversuchen nachträglich eine „thin-plate spline landmark registration“ (Abbildung 7 und Abbildung 8) anhand der definierten Applikator-Gefäß-Geometrie durchgeführt, um unvermeidbare Verformungen der Läsionen beim Halbieren der elastischen Schweineleber nachträglich zu korrigieren. Die Auswertung erfolgte qualitativ-deskriptiv, sowie quantitativ mit Hilfe des speziell entwickelten Sektorenmodells entlang der makroskopischen White Zone.

4.3.1 Sektorenmodell

Die Auswertung des Kühleffektes sollte sowohl qualitativ-deskriptiv, als auch quantitativ erfolgen. Die Herausforderung lag dabei vor allem in der quantitativen Auswertung. Eine alleinige Auswertung der absoluten Kühlfläche ist nicht ausreichend. Kleine Abweichungen in den Ausgangsbedingungen können also zu erheblichen Konsequenzen im Ergebnis führen (Schmetterlingseffekt). Es ist daher von hoher Relevanz, diese Abweichungen präzise zu erfassen, was über eine alleinige Ausmessung der Fläche nicht möglich ist. Zusätzlich lässt die alleinige Auswertung von Kühlflächen keine Aussage über die Ausdehnung und Richtung der Kühleffekte zu. In bisherigen Arbeiten wurde der Kühleffekt quantitativ in Abhängigkeit von der Applikatorposition analysiert. Diese Auswertung ist allerdings ausschließlich für Ablationen mit einem Applikator geeignet und ist für die multipolare RFA mit mehreren Applikatoren nicht mehr anwendbar.

Die Auswertung des Kühleffekts sollte daher in den vorliegenden Versuchen nicht mehr vom Applikator bzw. den Applikatoren, sondern vom Kühlgefäß ausgehend untersucht werden. Dies erlaubt einen Vergleich des Kühleffekts unabhängig von der Positionierung der Applikatoren. Nachdem zunächst von einem zirkulären Kühleffekt um ein Lebergefäß ausgegangen werden musste, wurde ein Sektorenmodell mit ringförmigen Sektoren und dem Kühlgefäß im Zentrum entworfen. Diese

Sektorenanordnung erlaubt Aussagen über den quantitativen Kühlanteil und den Abstand zum Lebergefäß, innerhalb welchem von Kühleffekten ausgegangen werden muss. Um einen Kühleffekt innerhalb der Sektoren messen zu können, wurde die Maske der Idealläsion (ohne Kühlfluss) als Berechnungsgrundlage für den Kühleffekt verwendet (vgl. Abbildung 12). In die Auswertung wurde ausschließlich die Vereinigungsmenge der Fläche des Kühlversuchs und der Idealläsion einbezogen. Das bedeutet, dass Ringsegmentanteile außerhalb dieser Schnittmenge nicht berücksichtigt wurden (s. Abbildung 11).

Die Auswertung der Versuche zeigte eine plausible quantitative Abbildung der Kühleffekte über alle Versuchsreihen hinweg. So zeigten sich beispielsweise in ringförmigen Läsionsformen mittlere Ringsegmentanteile ohne Kühleffekt oder in c-förmigen Läsionsformen eine kleine Plateauphase in den mittleren Ringsegmenten entsprechend des Kühleffekts auf der Applikator abgewandten Seite (vgl. Abbildung 33, Abbildung 35).

Allerdings ist das Sektorenmodell zur Analyse des Kühleffekts ausgehend von Lebergefäßen entwickelt worden. Die Auswertung erfolgt daher ringförmig vom Kühlgefäß aus. Im Gegensatz dazu entsteht die Ablationszone um die Applikatoren. Wenn nun Kühlgefäß und Ablationsmittelpunkt kongruent sind, kann man sowohl Kühleffekte, als auch Flächenzunahmen der Läsion erfassen. Ist dies nicht der Fall, weist das Sektorenmodell Schwächen in der Erfassung von Flächenänderungen in der Peripherie der Läsion im Vergleich zur Idealläsion auf. Wenn sich das Gefäß Δx mm außerhalb des Ablationsmittelpunktes befindet, verschiebt sich die Auswertung der Läsionsfläche ebenfalls im Verhältnis zu den Applikatoren um Δx mm in Richtung des Gefäßmittelpunktes. Von den Applikatoren aus gesehen, erscheinen Entfernungen identischer Läsionsflächen in der Auswertung mit dem Sektorenmodell um Δx mm versetzt (Abbildung 41). Dies trifft allerdings ausschließlich für Flächen unmittelbar entgegengesetzt zu der Auswanderrichtung des Gefäßmittelpunktes vom Ablationsmittelpunkt zu. Alle anderen Flächenänderungen verschieben sich in Abhängigkeit des Winkels zwischen Gefäßmittelpunkt und Ort der Flächenzunahme (α) um $\frac{\Delta x}{\alpha}$. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass das Sektorenmodell zur Untersuchung der Kühleffekte entwickelt wurde und Flächenzunahmen ausschließlich vom Gefäßmittelpunkt und nicht vom Ablationsmittelpunkt untersucht werden. So bedeutet eine Flächenzunahme im Sektorenmodell nicht automatisch eine Zunahme

des eigentlichen Ablationsdurchmessers vom Ablationsmittelpunkt aus gemessen (Abbildung 41).

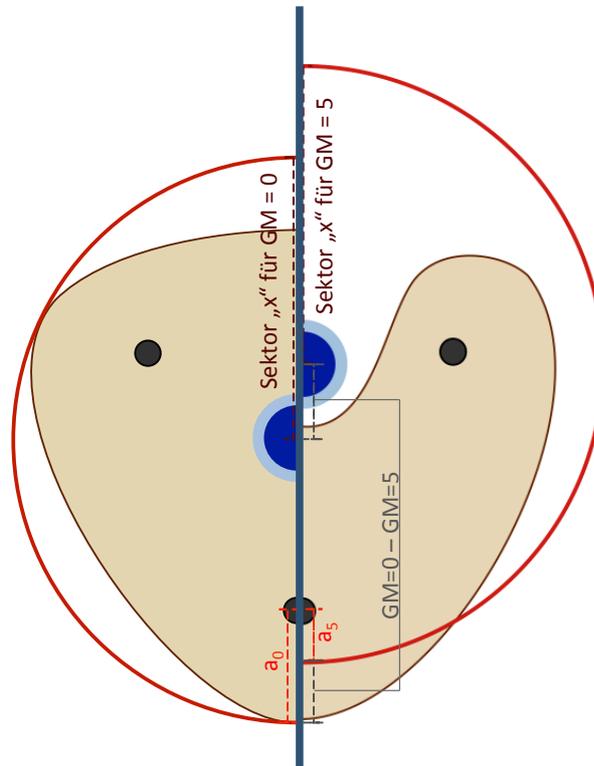


Abbildung 41: Mit der Lokalisation des Kühlgefäßes verschiebt sich auch die Ringsegmentauswertung (beispielhaft Sektor „x“) im Verhältnis zu den Applikatoren ($a_0 - a_5$). Dieses Verhältnis entspricht der Entfernung des Gefäßmittelpunktes zum Ablationsmittelpunkt (GM=0 – GM=5). Es lassen sich somit keine absoluten Aussagen einer Flächenzunahme einer Läsion im Verhältnis zu den Applikatoren treffen.

4.3.2 Flächenauswertung

Die Auswertung der Ablationsquerschnittsflächen zeigte in allen Versuchsreihen unabhängig von der Positionierung des Kühlgefäßes zu den Applikatoren eine zusammenhängende Läsionsfläche mit den typischen Zonen einer Ablation (Abbildung 28). Es konnte unabhängig von der Positionierung der Applikatoren um das Kühlgefäß kein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationsflächen mit Kühlung und den Leerversuchen nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4 / Abbildung 34). Diese Beobachtung war zu erwarten, da der Kühleffekt im Verhältnis zur Gesamtfläche einer Läsion verhältnismäßig gering (11,4 - 15,5 %) ausgeprägt ist. Dieser Kühleffekt ist in der Praxis jedoch hochrelevant, da insbesondere in diesem Bereich mit einer erhöhten Rezidivrate gerechnet werden muss.⁶⁹ Um den Kühleffekt nun unmittelbar um das Kühlgefäß abbilden zu können, wurde das oben beschriebene Sektorenmodell verwendet, welches eine höhere räumliche Auflösung um das Kühlgefäß gewährleistet.

Erwartungsgemäß war die absolute Läsionsfläche mit zentral platziertem Kühlgefäß und Kühlfluss ($GM = 0$) kleiner als die Fläche der Leerversuche ohne Gefäßfluss und somit fehlendem Kühleffekt. Mit einer zunehmend dezentralen Platzierung des Kühlgefäßes außerhalb des Zentrums nahm die Läsionsfläche wieder zu. Dies könnte auf einen abnehmenden Einfluss des Kühleffekts auf die Ablation hinweisen. Allerdings zeigte sich, dass sowohl der Kühleffekt, als auch die Schnittfläche zwischen Leerversuch und Läsionsmaske über alle Versuchsreihen nahezu konstant blieb. Überraschenderweise sah man jedoch auf der gefäßabgewandten Seite der Läsion in Abhängigkeit des Abstands des Kühlgefäßes vom Läsionsmittelpunkt eine Flächenzunahme. Diese Flächenzunahme war so ausgeprägt, dass die absolute Läsionsfläche ab einem Gefäßabstand vom Läsionsmittelpunkt von 7,5 mm die Fläche der Leerversuche übertraf. Dies wirft die Frage auf, wie es möglich ist, dass eine Ablation mit Kühlgefäß und Kühlfluss eine größere zentrale Fläche aufweist, als ein Versuch ohne Kühlfluss.

Es sind mehrere Ursachen für diese Flächenzunahme möglich:

- 1.) Die Ausdehnung einer Läsion ist abhängig von der Temperaturverteilung im Lebergewebe. Diese ist wiederum abhängig von der elektrischen Leitfähigkeit des Lebergewebes und der Leistung des RFA-Generators. So werden bei hohen Startleistungen und bei geringen elektrischen Widerständen schnell hohe Temperaturen um den Applikator erzielt. Durch diese hohen Temperaturen kommt es zu einer Dehydrierung des Gewebes mit einem schnellen Anstieg des elektrischen Widerstandes. Die Ablation limitiert sich damit selbst. Um diesen Effekt zu verringern, ist für den verwendeten RFA-Generator ein spezielles RFA-Protokoll vorprogrammiert, welches die Leistungsabgabe anhand des aktuellen elektrischen Widerstandes des Lebergewebes zu Gunsten großer Ablationsflächen optimiert. Zusätzlich werden die T-20-Applikatoren zur Optimierung der Ablation über ein geschlossenes internes Kühlsystem gekühlt. Durch diese Kühlung werden die Temperaturen unmittelbar um die Applikatorspitzen minimiert, so dass dadurch zusätzlich die Widerstandszunahme des Gewebes verringert wird. Vergleichbar dieser internen Kühlung durch die Applikatoren könnte sich ein Kühlgefäß auf die Fläche einer Ablation auswirken. Durch eine im Vergleich zu ungekühlten Versuchen geringere Dehydrierung des Lebergewebes wäre es möglich, dass es auf Grund einer besseren elektrischen Leitfähigkeit bzw. eines geringeren elektrischen Widerstandes zu einem schonenderen Energieeintrag ins Gewebe und somit wiederum zu einer Flächenzunahme kommt. Allerdings erklärt

dieses Modell ausschließlich eine Flächenzunahme gegenüber den Leerversuchen, nicht jedoch den Unterschied zwischen den einzelnen gekühlten Versuchen. Die Leistung (P) bei konstant zugeführter Energie (ΔE) ist umgekehrt proportional zu der Ablationszeit (Δt) ($P = \frac{\Delta E}{\Delta t}$). Auf Grund des vorprogrammierten RFA-Protokolls des Generators müsste sich bei geringeren elektrischen Widerständen des Gewebes die Leistungsabgabe erhöhen und damit wiederum die Ablationszeit abnehmen. Dies konnte jedoch in keiner Versuchsreihe beobachtet werden (Abbildung 26 und Tabelle 3). Die Flächenzunahme kann somit nicht hinreichend durch eine schonendere Energiezufuhr in das Gewebe erklärt werden.

2.) Für einen weiteren Erklärungsansatz ist es erforderlich, die zugeführte und die abgeführte Energie zu betrachten. Dabei muss das Volumen des untersuchten Lebergewebes über alle Versuche hinweg als konstant angesehen werden. Der Applikatorabstand, der Kühlröhrendurchmesser, die Ausgangstemperaturen des Kühlwassers, sowie der Kühlfluss waren in allen Versuchen vergleichbar. Die Energiezufuhr in das Lebergewebe betrug in allen Versuchen 40 kJ. Ausschließlich die Positionierung der Applikatoren zum Kühlgefäß wurde zwischen den Versuchsreihen verändert. Über den Temperaturunterschied (ΔT) zwischen der Ausgangstemperatur und der Endtemperatur im thermisch isolierten Auffanggefäß der Kühlflüssigkeit und der spezifischen Wärmekapazität von Wasser ($c = 4,1826 \frac{J}{K \cdot g}$) lässt sich die abgeführte Wärmemenge (ΔQ) in kJ berechnen (Abbildung 33). Dabei zeigte sich für zentral platzierte Gefäße die größte Energieentnahme im Verhältnis zur zugeführten Energie (21,3 %) durch die Kühlflüssigkeit. Im Gegensatz dazu betrug die Energieentnahme durch das Kühlgefäß bei einem Abstand des Kühlgefäßes vom Ablationsmittelpunkt 6,3 %. Hieraus ergibt sich, dass im Vergleich zwischen zentral und 10 mm vom Mittelpunkt entfernt platziertem Kühlgefäß bei gleichbleibendem Kühleffekt ca. 15,0 % mehr Energie durch das Kühlgefäß abtransportiert wird. Auf Basis des ersten Energieerhaltungssatzes muss bei ansonsten vergleichbaren Versuchsbedingungen durch eine höhere Energiedichte und somit höhere Temperaturen im Lebergewebe die Läsionsfläche zunehmen. Dieser Effekt erklärt allerdings nur die Flächenzunahme zwischen den einzelnen Versuchen, nicht jedoch die Flächenzunahme im Vergleich zum Leerversuch.

3.) Der Vergleich der medianen Läsionsfläche ohne Kühlröhre in den Vorversuchen (1431 mm^2) mit der Läsionsfläche der Leerversuche (1072 mm^2) ergibt nach Abzug der

Fläche des Kühlgefäßes eine Differenz von 338 mm². Wenn man die gemittelte Läsionsmaske der Versuchsreihe der Vorversuche mit einer Zielenergie von 37,5 kJ und einem Applikatorabstand von 20 mm über die Maske der Leerversuche legt, erkennt man, dass die Läsionen ohne Kühlgefäß insgesamt größer sind (Abbildung 42).

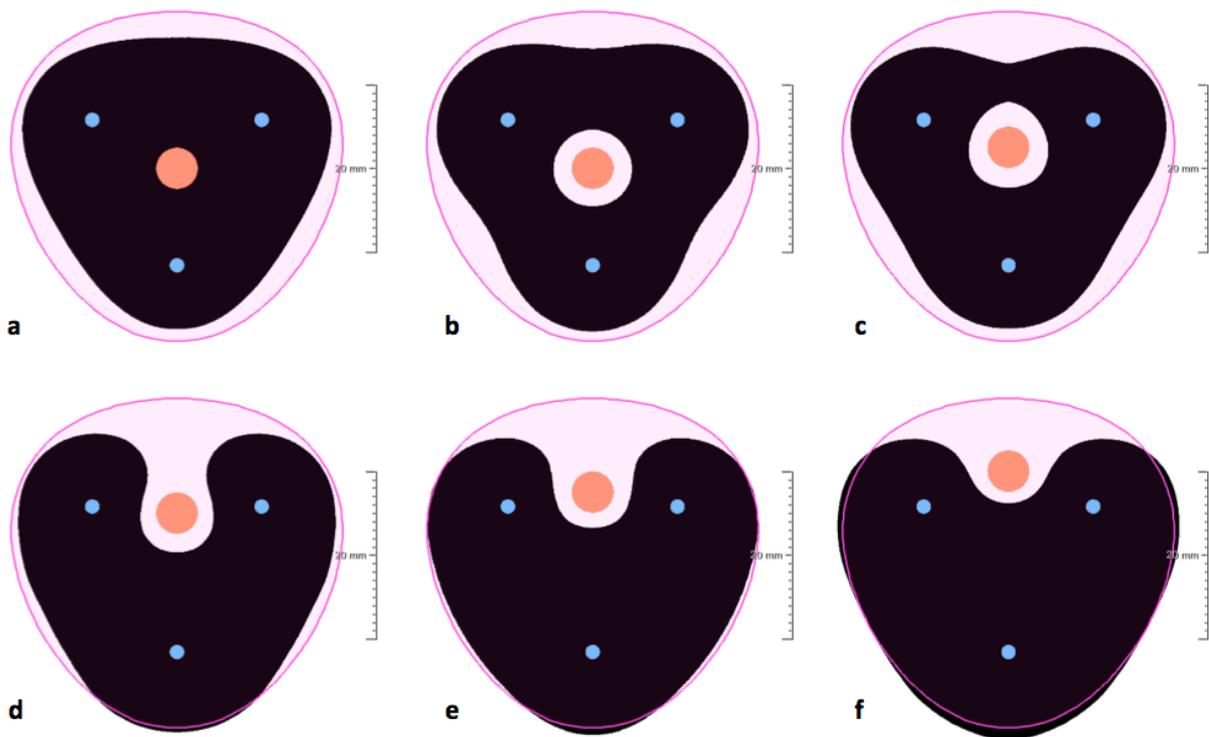


Abbildung 42: Über die einzelnen Versuchsmasken (schwarz) mit Kühlgefäß (Applikatorabstand: 20 mm, zugeführte Energie: 40 kJ) wurde die Läsionsmaske des vergleichbaren Vorversuchs (lila) ohne Kühlgefäß (Applikatorabstand: 20 mm, zugeführte Energie: 37,5 kJ) gelegt. Man erkennt eine Abnahme der Läsionsfläche bereits allein durch die Glasröhre. Die Läsionsfläche übersteigt bei maximal dezentral platziertem Gefäß auf Höhe der Applikatoren die Fläche des Vorversuchs. a) GM = LV (kein Kühlfluss); b) GM = 0; c) GM = 2,5; d) GM = 5; e) GM = 7,5; f) GM = 10.

Hieraus läßt sich schlußfolgern, dass eine Glasröhre entgegen der Meinung in der aktuellen Literatur¹³⁹ einen Einfluss auf eine Ablation hat. Dies bestätigt sich im Vergleich der Läsionsmasken ohne Kühlgefäß (Vorversuche) und den Läsionsmasken mit Kühlung. Bis zu einem Abstand zum Gefäßmittelpunkt von 2,5 mm liegen die Läsionsmasken mit Kühlung innerhalb der Läsionsfläche der Vorversuche. Erst ab einem Abstand des Gefäßes vom Ablationsmittelpunkt von über 2,5 mm überschreitet die Läsionsfläche mit Kühlung, zunächst ausschließlich auf der gefäßabgewandten Seite, dann auf Höhe aller drei Applikatoren, die Läsionsmaske der Vorversuche ohne Kühlgefäß. Allerdings muss bedacht werden, dass in den Versuchen mit Kühlgefäß 2,5 kJ mehr Energie (37,5 kJ in den Vorversuchen ohne Kühlgefäß im Gegensatz zu 40 kJ in den Versuchen mit Kühlgefäß) benutzt wurde.

Letztendlich muss somit davon ausgegangen werden, dass die Glasröhre im Gegensatz zu bisherigen Veröffentlichungen, zumindest bei multipolaren Radiofrequenzablationen, einen Einfluss auf die absolute Größe einer Läsion hat. Dieser Effekt spielt für die vorliegenden Versuche jedoch eine untergeordnete Rolle, da der Vergleich der Läsionen auf Basis der Idealläsion mit Kühlröhre, welche in allen Versuchen innerhalb der mit Kühlgefäß zu erwartenden Läsionszone liegt, stattfindet. Letztendlich muss bei Ablationen mit zentral gelegenen Lebergefäßen in vivo von einer erhöhten Energieabnahme durch Lebergefäße, im Vergleich zu peripher gelegenen Kühlgefäßen, ausgegangen werden.

4.3.3 Kühleffekte

Der vaskuläre Kühleffekt von Lebergefäßen stellt bei der RFA ein ernstzunehmendes Problem dar.^{69,103,155} Kühleffekte entstehen durch die Leberperfusion. Das durch die Leber strömende Blut ist dabei kühler, als die durch den RFA-Generator erzeugte Wärme, weshalb ein Teil der Energie über das Blut durch Wärmekonvektion abtransportiert wird. Es kann dabei zwischen zwei Kühleffekten unterschieden werden. Zum einen entsteht durch die feine kapilläre Blutversorgung der Leber ein diffuser Kühleffekt. Dieser beeinflusst die Läsion in ihrer Größe, jedoch nicht in ihrer Form. Dieser Effekt muss bei allen Ablationen mit natürlichem Blutfluss in Betracht gezogen werden.¹¹⁸ Andererseits gibt es einen Kühleffekt, welcher durch große Lebergefäße verursacht wird. Der Kühleffekt beeinflusst sowohl die Größe, als auch die Form der Ablation.¹⁵⁶ Dieser Kühleffekt ist durch die individuelle Leberanatomie des Patienten bestimmt und deshalb schwer vorherzusagen, so dass dadurch vermehrt Lokalrezidive entstehen können. Er ist unabhängig von Blutfluss oder Gefäßdurchmesser und muss bei Ablationen bis zu einem Abstand von 10 mm zum Lebergefäß in Betracht gezogen werden.¹³⁹ Die multipolare RFA hat gegenüber der mono- und bipolaren RFA den Vorteil einer höheren und gleichmäßigeren Energiedichte innerhalb der Ablation. Daher stellt sich die Frage, inwieweit der Kühleffekt die multipolare RFA beeinflusst und ob er durch eine geschickte Platzierung der Applikatoren um ein Lebergefäß vermieden werden kann, bzw. wie sich der Kühleffekt auf die Form einer multipolaren RFA auswirkt.

In den vorliegenden ex vivo Versuchen konnten in allen Versuchen mit Kühlfluss, unabhängig von der Positionierung der Applikatoren zum Kühlgefäß, ein Kühleffekt nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß zeigte sich der Kühleffekt im Verhältnis zur

gesamten Läsionsfläche nicht signifikant. Dies liegt an der verhältnismäßig geringen absoluten Flächenabnahme durch den Kühleffekt zwischen 11,4 und 15,5 %. Wenn man allerdings die Kühleffekte qualitativ untersucht, fällt auf, dass ein Kühleffekt, wie man es erwarten würde, um die Kühlröhre auftritt. Daher ist es notwendig dem Kühleffekt eine Lokalisation zu zuweisen, so dass dieser nicht mehr im Verhältnis zur Gesamtfläche, sondern in kleineren kühlungsrelevanten Flächenanteilen, nachgewiesen werden kann. Entsprechend dieser Überlegung und unter der Annahme, dass der Kühleffekt von der Kühlröhre ausgeht, wurde das oben beschriebene Sektorenmodell entwickelt. Um der Fragestellung nachzugehen, ob ein Kühleffekt um die Kühlröhre vorhanden ist, wurde die Läsion in ein zentrales Ringsegment mit einer Breite von 5 mm, dem einfachen Gefäßdurchmesser, und einem dezentralen Ringsegment unterteilt.

Es konnte in allen Versuchsreihen mit Kühlung innerhalb eines Abstandes des einfachen Gefäßdurchmessers vom Kühlgefäß ein signifikanter Kühleffekt nachgewiesen werden. Der Kühlanteil war mit einem Flächenanteil zwischen 42 und 57 % über alle Versuchsreihen hinweg verhältnismäßig konstant. Das kann daran liegen, dass es unabhängig von der Positionierung der Applikatoren um das Kühlgefäß zu einem konstanten Kühleffekt kommt. Allerdings wäre es auch möglich, nachdem keine Richtung des Kühleffekts innerhalb des Ringsegments angegeben werden kann, dass sich der Kühleffekt bei allen Versuchsreihen weit über die zentrale Ringsegmentbreite ausdehnt und somit nur unzureichend erfasst wird.

Aus diesem Grund wurde eine zweite, kontinuierliche Auswertung durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde die Ringsegmentbreite auf 0,5 mm festgelegt (Abbildung 37) und mit einer Ringsegmentbreite von 1,0 mm ausgewertet (Abbildung 38). Durch diese feine Auflösung kann der Kühleffekt in der räumlichen Ausdehnung untersucht werden. Es zeigte sich, dass bis zu einem Abstand von 2,0 – 3,0 mm vom Kühlgefäß, dem einfachen Gefäßradius, in allen Versuchsreihen mit einem signifikanten Kühleffekt zu rechnen ist (Abbildung 43). Ab einer Entfernung von über 3 mm vom Kühlgefäß zeigten sich erste Unterschiede in der Fläche des Kühleffekts.

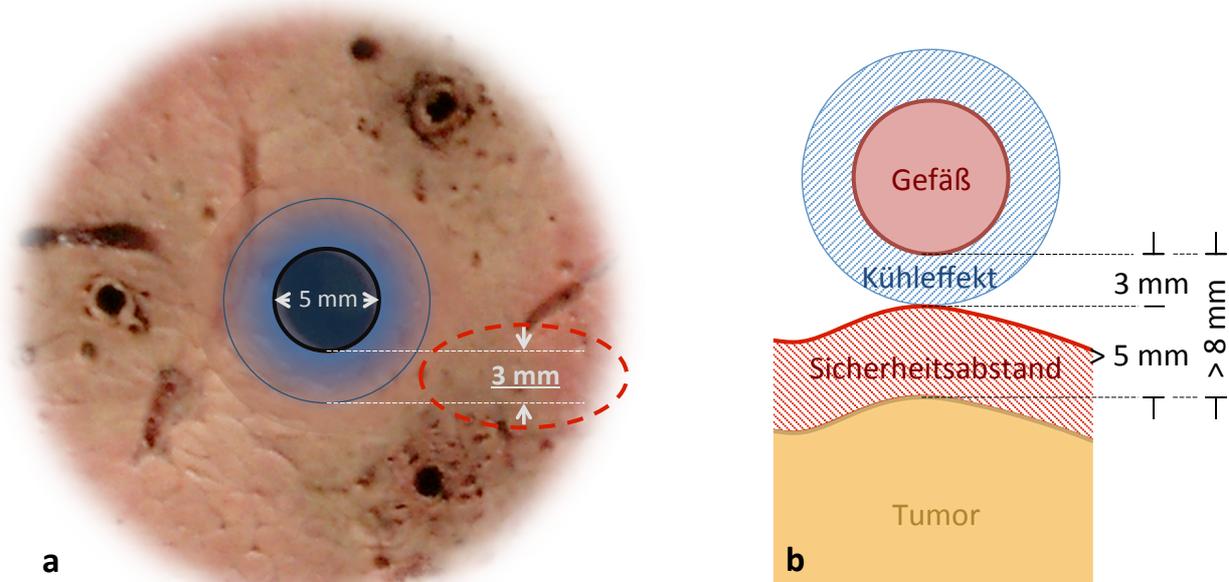


Abbildung 43: a) Unabhängig der Positionierung der Applikatoren um das Kühlgefäß gab es in den vorliegenden ex vivo Versuchen immer einen konstanten, 3 mm breiten Kühlraum um das Gefäß (Gefäßdurchmesser: 5 mm). b) Folglich muss der Abstand nach den vorliegenden ex vivo Ergebnissen zwischen einem Lebergefäß mit einem Kühlraum von 3 mm und dem Lebertumor unter Einhaltung eines onkologischen Sicherheitsabstandes von > 5 mm, mindestens 8 mm betragen, damit der Tumor sicher ablatiert werden kann. Andernfalls sollte eine temporäre Unterbindung des Blutflusses in Betracht gezogen werden.

Dieses Ergebnis spiegelt die qualitativen Beobachtungen wieder. Auch dort sah man in allen Versuchsreihen unmittelbar um das Kühlgefäß einen Kühleffekt. In keinem Versuch reichte die Ablation makroskopisch bis an das Kühlgefäß heran. Erst ab einer Auswanderung des Gefäßes von über 2,5 mm vom Zentrum der Ablation zeigte sich ein Unterschied in der räumlichen Ausdehnung des Kühleffekts. Diese qualitative Beobachtung stellt das kontinuierliche Sektorenmodell dar, indem es einen Unterschied zwischen den Läsionen in einem Abstand von 3,0 und 15,5 mm aufweist. So gibt es in diesem Bereich einen Abschnitt für zentral platzierte Gefäße, in dem zwischenzeitlich kein Kühleffekt nachgewiesen werden kann, wohingegen der Kühleffekt für dezentral platzierte Gefäße stetig abnimmt, bevor in der Peripherie der Läsion kein Kühleffekt mehr nachgewiesen werden kann. Es ist somit davon auszugehen, dass die Unterteilung des ersten Sektorenmodells in einen zentralen und peripheren Ring mit einer zentralen Ringbreite des einfachen Gefäßdurchmessers durchaus sinnvoll ist, da es die wesentlichen Kühlanteile des zentralen Kühleffekts umfasst. Allerdings kann in dieser Arbeit keine Aussage darüber getroffen werden, ob dies für alle Gefäßdurchmesser gilt, so dass zukünftig zum besseren Verständnis des Kühleffekts verschiedene Gefäßdurchmesser untersucht werden sollten.

Neben dem konstanten Gefäßradius wurde in allen Versuchsreihen ausschließlich eine Flussgeschwindigkeit untersucht. Es ist jedoch auf Grund von vergleichbaren Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe mit bipolaren RFA-Systemen davon auszugehen, dass sich erst bei Flussgeschwindigkeiten von kleiner 10 ml/min Unterschiede im Kühleffekt zeigen.¹³⁹ Bisher muss auf Basis der vorliegenden ex vivo Versuche ebenfalls bei multipolarer RFA von Tumoren in der Nähe kühlrelevanter Gefäße mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden.

Der unmittelbare Kühleffekt ist somit unabhängig von der Positionierung der Applikatoren und spielt eine untergeordnete Rolle bei der Positionierung derselben. Die Applikatoren sollten daher so platziert werden, dass der Tumor möglichst leberschonend mit den allgemein gültigen Sicherheitsabständen um den Tumor von 0,5 - 1,0 cm ablatiert wird. Der Versuch einen Tumor mit einseitig angrenzendem Lebergefäß mit den Applikatoren zu umkreisen, um den Kühleffekt zu vermeiden, macht somit keinen Sinn.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Positionierung der Applikatoren zwar keinen Einfluss auf den unmittelbaren Kühleffekt, jedoch auf die Form einer Ablation hat (Abbildung 44). So werden bei zentral gelegenen Kühlgefäßen ringförmige Läsionen erzielt, wohingegen die Ringstruktur in Abhängigkeit der Entfernung des Kühlgefäßes zum geometrischen Mittelpunkt aufbricht und die Läsionen c-förmig bzw. nierenförmig erscheinen. Diese geometrischen Unterschiede werden durch die Form des Kühleffekts verursacht. Für mittig gelegene Kühlgefäße kommt es rings um das Kühlgefäß zu einem Kühleffekt. Zusätzlich zeigt sich ein minimaler Kühleffekt an der Außenseite der Läsion zwischen den Applikatoren. Es muss davon ausgegangen werden, dass durch den Kühleffekt höhere Energiemengen notwendig sind, um diese peripheren Kühleffekte zu umgehen, damit die Läsion vergleichbare Ausmaße zur Idealläsion, ohne Kühleffekt, aufweist. Sobald sich das Kühlgefäß zwischen zwei Applikatoren befindet, bricht die ringförmige Struktur der Ablation auf und der Kühleffekt erscheint nicht mehr kreisrund, sondern stellt sich nach außen hin offen dar. Bei einem Tumor, welcher ein Gefäß ummauert, kann es dadurch zu einer unvollständigen Ablation kommen. Ab einem Abstand des Gefäßes zum Mittelpunkt der Läsion von über 2,5 mm beginnt die Läsion aufzubrechen, indem es zu einem verstärkten Kühleffekt auf der applikatorabgewandten Gefäßseite kommt. Der Kühleffekt kann dadurch wiederum eine vollständige Ablation, von den Applikatoren aus betrachtet, hinter dem Gefäß verhindern.

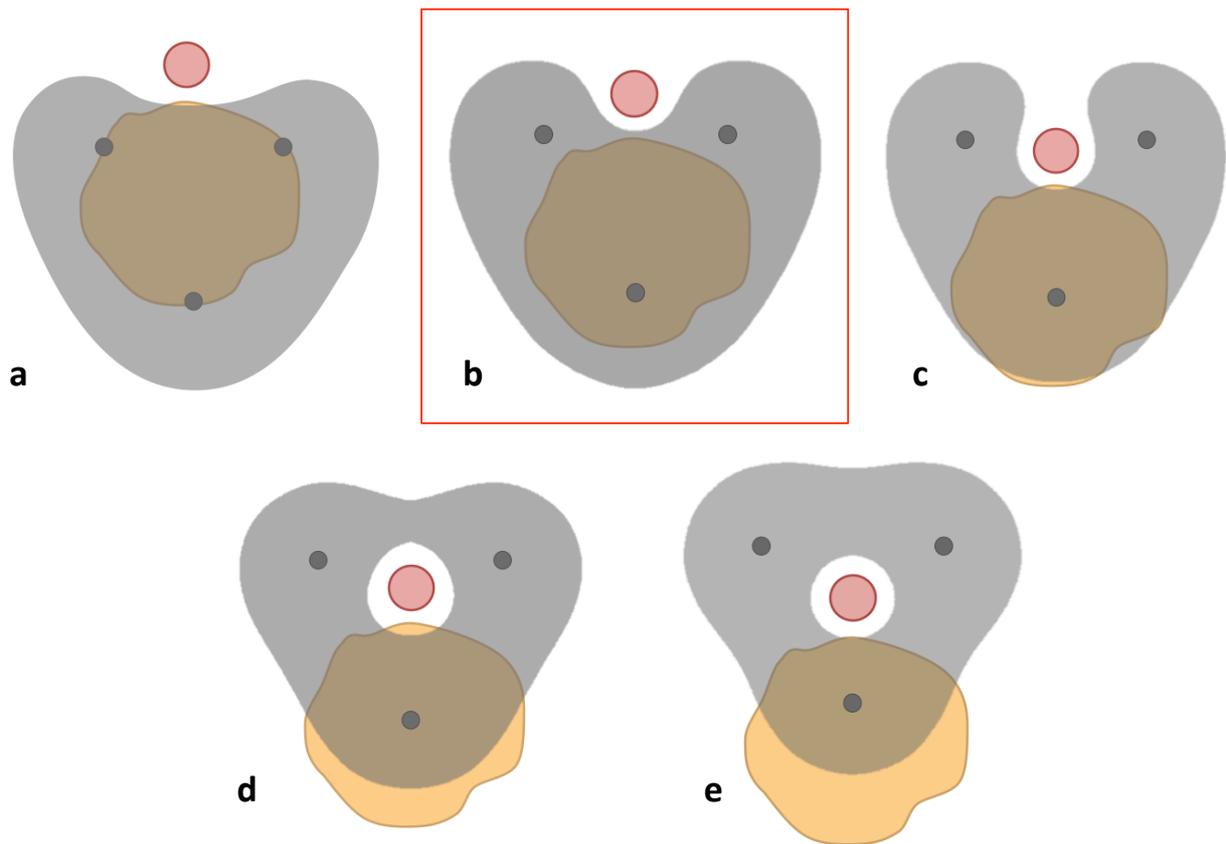


Abbildung 44: Hypothetische klinische Relevanz verschiedener Applikatorpositionierungen.: für die sichere Ablation eines Tumors ist die Position der Applikatoren entscheidend. a) Die Applikatoren umzingeln den Tumor, es besteht ein kritischer Bereich zwischen Kühlgefäß und Tumor; b) Die Applikatoren wurden etwas weiter in Richtung Lebergefäß platziert, auch hier ist der Bereich zwischen Tumor und Gefäß kritisch, jedoch wird der Tumor vollständig erfasst; c-e) Je weiter die Applikatoren vom Tumor entfernt liegen und dabei das Gefäß umzingeln, kommt es auf der gefäßabgewandten Seite des Tumors zu einer unvollständigen Ablation. Abbildung (b) kann als ideal angesehen werden, jedoch sollte der Abstand zwischen Tumor und Gefäß bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm mindestens 3 mm und im Idealfall > 8 mm betragen. Wenn dies nicht gegeben ist, sollte über eine temporäre Unterbindung der Leberperfusion nachgedacht werden. Einschränkend ist zu beachten, dass die Versuche ex vivo in nativem Lebergewebe durchgeführt wurden. Für die klinische Anwendung müssen die Gewebeeigenschaften von nativem Leber- in Tumorgewebe umgerechnet werden, was für die RFA anhand der elektrischen Leitfähigkeit geschehen kann. Zudem liegt in der klinischen Situation eine erhaltene kapilläre Leberperfusion vor, so dass der diffuse nichtgerichtete Kühleffekt einzubeziehen ist. Hierdurch ist eine insgesamt kleinere Läsion bei jedoch gleicher Läsionsgeometrie zu erwarten.

Für eine sichere Ablation spielt der quantitative Kühleffekt eine untergeordnete Rolle, da er immer und unabhängig von der Positionierung der Applikatoren um das Gefäß auftritt. Viel mehr muss man sich der qualitativen Form des Kühleffekts bewusst werden, da sich die Form des Kühleffekts in Abhängigkeit der Positionierung um das Gefäß verändert und somit zu einer erhöhten Gefahr von lokalen Rezidiven führen kann.

Die aktuelle Studie wurde ex vivo an nativer Schweineleber durchgeführt. Durch den sehr standardisierten Versuchsaufbau konnte ausschließlich die potentielle Auswirkung des Kühleffekts von Lebergefäßen verdeutlicht werden. Für die klinische Umsetzung der Ergebnisse sind weitere Studien notwendig, welche die physikalischen und elektrischen Gewebeeigenschaften von humaner Leber und Tumorgewebe in Bezug auf eine RFA untersuchen. Zusätzlich werden tierexperimentelle, in vivo Versuche notwendig sein, um die aktuellen Ergebnisse zu bestätigen und im Zusammenhang mit dem komplexen Gefäßbaum und den damit einhergehenden Kühleffekten einer Leber zu evaluieren.

5 Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion gilt als Therapie der Wahl zur kurativen Behandlung von malignen Lebertumoren. Allerdings sind viele Tumoren einer Resektion nicht zugänglich. Die Radiofrequenzablation hat sich als alternativer Therapieansatz zur Behandlung von nichtresektablen Lebertumoren etabliert. Allerdings muss in Abhängigkeit der Tumorgroße und dem Bezug des Tumors zu größeren Lebergefäßen mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden. So gelten Tumoren mit einem Durchmesser von kleiner 3 cm und einem Abstand von über 5 mm zu einem kühlrelevanten Lebergefäß (größer 3 mm) als ideal für eine sichere Ablation. Nachdem diese Voraussetzungen nur in den seltensten Fällen gegeben sind und um die RFA zunehmend als primären leberschonenden und kurativen Therapieansatz mit einer niedrigen Morbiditätsrate zu etablieren, wurde die RFA technisch weiterentwickelt. Nachdem zunächst mono- und bipolare RFA-Systeme verwendet wurden, sind nun Ablationssysteme mit multiplen Elektroden (multipolare RFA) verfügbar. Die Elektroden können in der Leber so platziert werden, dass sie einen Tumor vollständig umkreisen. Durch eine gleichmäßigere Energieverteilung im Zielgewebe können größere Ablationen erzielt werden.

Während Kühleffekte von Lebergefäßen bei der mono- und bipolaren RFA bereits beschrieben wurden, sind diese für die multipolare RFA bisher noch nicht untersucht. So wäre es theoretisch vorstellbar, dass Kühleffekte durch eine entsprechende Platzierung der Applikatoren um das Lebergefäß vermieden werden könnten. Das Hauptziel der vorliegenden ex vivo Arbeit war es, den Kühleffekt von Lebergefäßen bei der multipolaren RFA systematisch zu quantifizieren. Zuvor wurden ideale Ablationsparameter (Startleistung, Energiezufuhr und Applikatorabstand) ermittelt, welche zu zirkulären und reproduzierbaren Ablationen führten. Auf Basis dieser Vorversuche wurden Ablationen mit einer perfundierten Glasröhre als Kühlgefäß durchgeführt. Es wurden fünf verschiedene Applikator-Gefäß-Anordnungen untersucht, wobei die Versuche mit einer Versuchsreihe ohne Kühlfluss verglichen wurden.

Folgende Aussagen können als Ergebnis dieser Studie für die multipolare RFA festgehalten werden:

- Die Größe einer Ablation ist abhängig von der zugeführten Energie bzw. Ablationszeit und dem Abstand der Applikatoren.
- Nach Überschreiten einer ablationsspezifischen Energiezufuhr tritt ein Gleichgewicht zwischen zugeführter und abgeführter Energie auf. Die Ablation dehnt sich nicht weiter aus.
- Die Ablationsparameter können so gewählt werden, dass kleinere Abweichungen zwischen den geplanten und tatsächlichen Ablationsparametern keinen Einfluss auf eine sichere und vollständige Ablation haben.
- Auch bei der multipolaren RFA treten Kühleffekte in der unmittelbaren Nähe von Lebergefäßen auf.
- Lebergefäße haben Auswirkungen auf die Form einer Ablation.
- Unabhängig von der Positionierung der Applikatoren zum Lebergefäß tritt immer unmittelbar um das Gefäß ein Kühleffekt auf.
- Die Anordnung der Applikatoren um ein Lebergefäß hat einen erheblichen Einfluss auf die geometrische Form einer Ablation.

Für die Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Versuche ex vivo an nativer Schweineleber durchgeführt wurden. Die vorliegenden Versuche können daher als experimentell validierte Grundlage für in vivo Versuche angesehen werden. Die Ergebnisse können zudem als mathematische Grundlage zur Erstellung und Validierung von Simulationsmodellen für die RFA verwendet werden.

Letztlich muss auch bei multipolarer RFA von Kühleffekten um Lebergefäße ausgegangen werden. Eine temporäre Unterbrechung der Leberperfusion zur Ausschaltung des Kühleffekts bei Tumoren in der Nähe von größeren Lebergefäßen erscheint auch bei der multipolaren RFA bis zum vollständigen Verständnis der Kühleffekte als klinisch notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2012 Feb 17 [cited 2012 Feb 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353262>
3. Pox C, Aretz S, Bischoff S, Graeven U, Hass M, Heußner P, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [Internet]. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2014 Aug. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf
4. Settmacher U, Scheuerlein H, Rauchfuss F. Techniques in Vascular and Interventional Radiology. *Chirurg*. 2013 Aug 12;85:24–30.
5. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997 Aug;84(8):1136–40.
6. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5–16.
7. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, Jamison PM, Friedman C, Bell BP. National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998-2003. *Prev Chronic Dis*. 2008 Jul;5(3):A74.
8. Shaw JJ, Shah SA. Rising incidence and demographics of hepatocellular carcinoma in the USA: what does it mean? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;5(3):365–70.
9. Tangutur NKR, Medvedev SF, Regenstein F, Balart LA. Hepatocellular carcinoma, a rapidly increasing public health problem: the Tulane experience 2003-2009. *J La State Med Soc*. 2011 Aug;163(4):185–90.
10. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1142–3.
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
12. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2005 May 20;3:27.

13. Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat.* 1999 Sep;6(5):411–3.
14. Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol.* 1998 Aug;29(2):173–83.
15. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1661–70; quiz 1660, 1671.
16. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998 Oct;28(4):1161–5.
17. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol.* 1999 Jul;31(1):133–41.
18. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3):579–84.
19. Wang L-Y, You S-L, Lu S-N, Ho H-C, Wu M-H, Sun C-A, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control.* 2003 Apr;14(3):241–50.
20. Chen Z-M, Liu B-Q, Boreham J, Wu Y-P, Chen J-S, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer.* 2003 Oct 20;107(1):106–12.
21. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med.* 2005;56:139–56.
22. Haberland J, Bertz J, Wolf U, Ziese T, Kurth B-M. German cancer statistics 2004. *BMC Cancer.* 2010;10:52.
23. Benson AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm.* 2007 Aug;13(6 Suppl C):S5–18.
24. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M.

- Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):254–9.
25. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1907–17.
 26. Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol*. 2008 Aug;67(2):336–47.
 27. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):61–74.
 28. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 14;15(26):3210–6.
 29. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181–200.
 30. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol*. 2007 Aug;17(8):2062–70.
 31. Hao CY, Ji JF. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Jun;32(5):473–83.
 32. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2011 Dec 27;3(12):183–96.
 33. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240–3.
 34. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *Presse Med*. 1954 May 5;62(33):709–12.
 35. Healey JE. Clinical anatomic aspects of radical hepatic surgery. *J Int Coll Surg*. 1954 Nov;22(5 Sect. 1):542–50.
 36. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20–37.
 37. Song T-J, Ip EWK, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S248–60.
 38. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 May;107(19):335–42.

39. Pacella CM, Valle D, Bizzarri G, Pacella S, Brunetti M, Maritati R, et al. Percutaneous laser ablation in patients with isolated unresectable liver metastases from colorectal cancer: Results of a phase II study. *Acta Oncol.* 2006;45(1):77–83.
40. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* 2001 May;8(4):347–53.
41. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon A-H. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):462–8.
42. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006 Mar;243(3):321–8.
43. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 Jun;16(6):779–90.
44. de Baere T, Denys A, Madoff DC. Preoperative portal vein embolization: indications and technical considerations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar;10(1):67–78.
45. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology.* 1997 Nov;26(5):1176–81.
46. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 2:ii13–6.
47. Chinn SB, Lee FT Jr, Kennedy GD, Chinn C, Johnson CD, Winter TC 3rd, et al. Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Mar;176(3):789–95.
48. Yin X-Y, Xie X-Y, Lu M-D, Xu H-X, Xu Z-F, Kuang M, et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer.* 2009 May 1;115(9):1914–23.
49. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):493–508.
50. ARONOW S. The use of radio-frequency power in making lesions in the brain. *J*

Neurosurg. 1960 May;17:431–8.

51. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol.* 1990 Mar;25(3):267–70.
52. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori.* 1990 Feb 28;76(1):54–7.
53. Pereira PL, Trübenbach J, Schenk M, Subke J, Kroeber S, Schaefer I, et al. Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology.* 2004 Aug;232(2):482–90.
54. Lee JM, Han JK, Kim HC, Choi YH, Kim SH, Choi JY, et al. Switching monopolar radiofrequency ablation technique using multiple, internally cooled electrodes and a multichannel generator: ex vivo and in vivo pilot study. *Invest Radiol.* 2007 Mar;42(3):163–71.
55. Lau WY, Leung TWT, Yu SCH, Ho SKW. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg.* 2003 Feb;237(2):171–9.
56. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol.* 1995 May;2(5):399–404.
57. Koutcher JA, Barnett D, Kornblith AB, Cowburn D, Brady TJ, Gerweck LE. Relationship of changes in pH and energy status to hypoxic cell fraction and hyperthermia sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Jun;18(6):1429–35.
58. Emami B, Song CW. Physiological mechanisms in hyperthermia: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Feb;10(2):289–95.
59. Maehara Y, Kusumoto T, Kusumoto H, Anai H, Akazawa K, Sugimachi K. Excised human neoplastic tissues are more sensitive to heat than the adjacent normal tissues. *Eur Surg Res.* 1988;20(4):254–9.
60. Tamaki K, Shimizu I, Oshio A, Fukuno H, Inoue H, Tsutsui A, et al. Influence of large intrahepatic blood vessels on the gross and histological characteristics of lesions produced by radiofrequency ablation in a pig liver model. *Liver Int.* 2004 Dec;24(6):696–701.
61. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(1):13–7.
62. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time

on lesion size. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):559–65.

63. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol.* 1976 1977;39(2):69–76.

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

65. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf K-J, Albrecht T. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology.* 2005 Dec;237(3):1056–62.

66. Ng KK, Lam CM, Poon RT, Shek TW, Yu WC, To JY, et al. Porcine liver: morphologic characteristics and cell viability at experimental radiofrequency ablation with internally cooled electrodes. *Radiology.* 2005 May;235(2):478–86.

67. Wakai T, Shirai Y, Suda T, Yokoyama N, Sakata J, Cruz PV, et al. Long-term outcomes of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 28;12(4):546–52.

68. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, Marvin M, Nagubandi R, Ravindra KV, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg.* 2008 Sep;248(3):475–86.

69. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005 Aug;242(2):158–71.

70. McGhana JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jan;176(1):3–16.

71. Clasen S, Schmidt D, Dietz K, Boss A, Kröber SM, Schraml C, et al. Bipolar radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver: prediction of coagulation volume from applied energy. *Invest Radiol.* 2007 Jan;42(1):29–36.

72. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol.* 1992 May;3(2):291–7.

73. Goette A, Reek S, Klein HU, Geller JC. Case report: severe skin burn at the site of the indifferent electrode after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001 Sep;5(3):337–40.

74. Ni Y, Mulier S, Miao Y, Michel L, Marchal G. A review of the general aspects of

radiofrequency ablation. *Abdom Imaging*. 2005 Aug;30(4):381–400.

75. de Baère T, Rehim MA, Teriitheau C, Deschamps F, Lapeyre M, Dromain C, et al. Usefulness of guiding needles for radiofrequency ablative treatment of liver tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Aug;29(4):650–4.

76. Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Oct;177(4):777–82.

77. Chen M-H, Yang W, Yan K, Zou M-W, Solbiati L, Liu J-B, et al. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):260–71.

78. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Oct;12(10):1135–48.

79. Lorentzen T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol*. 1996 Jul;3(7):556–63.

80. Cosman ER, Nashold BS, Ovelman-Levitt J. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*. 1984 Dec;15(6):945–50.

81. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol*. 1996 Aug;3(8):636–44.

82. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*. 1998 Feb;9(1 Pt 1):101–11.

83. Gillams AR, Lees WR. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005 Aug;28(4):476–80.

84. Boehm T, Malich A, Goldberg SN, Reichenbach JR, Hilger I, Hauff P, et al. Radio-frequency tumor ablation: internally cooled electrode versus saline-enhanced technique in an aggressive rabbit tumor model. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):805–13.

85. Lee JM, Han JK, Kim SH, Lee JY, Choi SH, Choi BI. Hepatic bipolar radiofrequency ablation using perfused-cooled electrodes: a comparative study in the ex vivo bovine liver. *Br J Radiol*. 2004 Nov;77(923):944–9.

86. Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB, Clouse ME. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol*. 1999 Aug;10(7):907–16.
87. Schmidt D, Trübenbach J, Brieger J, Koenig C, Putzhammer H, Duda SH, et al. Automated saline-enhanced radiofrequency thermal ablation: initial results in ex vivo bovine livers. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):163–5.
88. Burdío F, Güemes A, Burdío JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, et al. Bipolar saline-enhanced electrode for radiofrequency ablation: results of experimental study of in vivo porcine liver. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):447–56.
89. McGahan JP, Gu WZ, Brock JM, Tesluk H, Jones CD. Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery. *Acad Radiol*. 1996 May;3(5):418–22.
90. Clasen S, Schmidt D, Boss A, Dietz K, Kröber SM, Claussen CD, et al. Multipolar radiofrequency ablation with internally cooled electrodes: experimental study in ex vivo bovine liver with mathematic modeling. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):881–90.
91. Tacke J, Mahnken A, Roggan A, Günther RW. Multipolar radiofrequency ablation: first clinical results. *Rofo*. 2004 Mar;176(3):324–9.
92. Tong NY, Ru HJ, Ling HY, Cheung YC, Meng LW, Chung PCH. Extracardiac radiofrequency ablation interferes with pacemaker function but does not damage the device. *Anesthesiology*. 2004 Apr;100(4):1041.
93. Goldberg SN, Solbiati L, Halpern EF, Gazelle GS. Variables affecting proper system grounding for radiofrequency ablation in an animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Sep;11(8):1069–75.
94. Haemmerich D, Tungjitkusolmun S, Staelin ST, Lee FT Jr, Mahvi DM, Webster JG. Finite-element analysis of hepatic multiple probe radio-frequency ablation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002 Aug;49(8):836–42.
95. Haemmerich D, Lee FT Jr. Multiple applicator approaches for radiofrequency and microwave ablation. *Int J Hyperthermia*. 2005 Mar;21(2):93–106.
96. Holmer C. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Therapieplanung und Effektivitätssteigerung thermischer In-situ-Ablationsverfahren zur Behandlung von Leber-, Lungen- und Schilddrüsentumoren [Habilitationsschrift]. [Berlin]: Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2014.
97. Haemmerich D, Lee FT Jr, Schutt DJ, Sampson LA, Webster JG, Fine JP, et al. Large-volume radiofrequency ablation of ex vivo bovine liver with multiple cooled cluster

electrodes. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):563–8.

98. Lee FT Jr, Haemmerich D, Wright AS, Mahvi DM, Sampson LA, Webster JG. Multiple probe radiofrequency ablation: pilot study in an animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Nov;14(11):1437–42.

99. Lee JM, Rhim H, Han JK, Youn BJ, Kim SH, Choi BI. Dual-probe radiofrequency ablation: an in vitro experimental study in bovine liver. *Invest Radiol*. 2004 Feb;39(2):89–96.

100. Laeseke PF, Sampson LA, Haemmerich D, Brace CL, Fine JP, Frey TM, et al. Multiple-electrode radiofrequency ablation creates confluent areas of necrosis: in vivo porcine liver results. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):116–24.

101. Laeseke PF, Sampson LA, Haemmerich D, Brace CL, Fine JP, Frey TM, et al. Multiple-electrode radiofrequency ablation: simultaneous production of separate zones of coagulation in an in vivo porcine liver model. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Dec;16(12):1727–35.

102. Lee JM, Han JK, Lee JY, Kim SH, Choi JY, Lee MW, et al. Hepatic radiofrequency ablation using multiple probes: ex vivo and in vivo comparative studies of monopolar versus multipolar modes. *Korean J Radiol*. 2006 Jun;7(2):106–17.

103. Lu DSK, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Oct;14(10):1267–74.

104. Mahnken AH, Buecker A, Spuentrup E, Krombach GA, Henzler D, Günther RW, et al. MR-guided radiofrequency ablation of hepatic malignancies at 1.5 T: initial results. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Mar;19(3):342–8.

105. Rose SC, Hassanein TI, Easter DW, Gamagami RA, Bouvet M, Pretorius DH, et al. Value of three-dimensional US for optimizing guidance for ablating focal liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Apr;12(4):507–15.

106. Kelekis AD, Terraz S, Roggan A, Terrier F, Majno P, Mentha G, et al. Percutaneous treatment of liver tumors with an adapted probe for cooled-tip, impedance-controlled radio-frequency ablation under open-magnet MR guidance: initial results. *Eur Radiol*. 2003 May;13(5):1100–5.

107. Kettenbach J, Köstler W, Rücklinger E, Gustorff B, Hüpfl M, Wolf F, et al. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun;180(6):1537–45.

108. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for

- radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):11–7.
109. McGee MF, Rosen MJ, Marks J, Onders RP, Chak A, Faulx A, et al. A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. *Surg Innov*. 2006 Jun;13(2):86–93.
110. Boni L, Benevento A, Rovera F, Dionigi G, Di Giuseppe M, Bertoglio C, et al. Infective complications in laparoscopic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 2:S109–11.
111. Gillams AR, Lees WR. The importance of large vessel proximity in thermal ablation of liver tumours. *Radiology*. 1999;(213):123.
112. Ahmed M, Goldberg SN. Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Sep;13(9 Pt 2):S231–44.
113. Kainuma O, Asano T, Aoyama H, Takayama W, Nakagohri T, Kenmochi T, et al. Combined therapy with radiofrequency thermal ablation and intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 1999 Apr;46(26):1071–7.
114. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology*. 1998 Dec;209(3):761–7.
115. Ng KK, Poon RT, Lo C-M, Yuen J, Tso WK, Fan S-T. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):183–91.
116. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7):1358–64.
117. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf K-J, et al. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol*. 2008 Apr;43(4):211–8.
118. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosière A, Khoury A, Marchal G, et al. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Dec;29(10):867–78.
119. Haemmerich D, Wright AW, Mahvi DM, Lee FT Jr, Webster JG. Hepatic bipolar radiofrequency ablation creates coagulation zones close to blood vessels: a finite element study. *Med Biol Eng Comput*. 2003 May;41(3):317–23.
120. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Quaretti P, Zangrandi A. Percutaneous

- radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med.* 1999 Apr;20(2):47–53.
121. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchianò A, Fornari F, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology.* 2000 Oct;217(1):119–26.
122. Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, Foroutani A, et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol.* 2000 Mar;7(2):106–13.
123. Lu DSK, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the “heat sink” effect. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):47–51.
124. Rossi S, Garbagnati F, De Francesco I, Accocella F, Leonardi L, Quaretti P, et al. Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularization. *Tumori.* 1999 Apr;85(2):128–32.
125. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg.* 1989 Feb;209(2):211–8.
126. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002 Oct;89(10):1206–22.
127. Boddie AW Jr, Wright K, Frazer JW, Stephens LC, Montgomery L, McBride CM, et al. Mechanisms of synergism between arteriolar embolization and hyperthermia in a rabbit V-2 model of solitary hepatic metastasis. *Cancer Res.* 1986 Sep;46(9):4576–81.
128. Boddie AW Jr, Wright K, Frazer JW, Stephens LC, McBride CM, Wallace S, et al. Selective occlusion and focal hyperthermia therapy of V-2 tumors in the rabbit hindlimb. *Invest Radiol.* 1985 Oct;20(7):736–41.
129. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology.* 2000 Mar;214(3):761–8.
130. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001 Oct;221(1):159–66.
131. Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):460–6; discussion 466–7.

132. Lai EC, You KT, Ng IO, Shek TW. The pathological basis of resection margin for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1993 Dec;17(6):786–90; discussion 791.
133. Maeda T, Takenaka K, Adachi E, Matsumata T, Shirabe K, Honda H, et al. Small hepatocellular carcinoma of single nodular type: a specific reference to its surrounding cancerous area undetected radiologically and macroscopically. *J Surg Oncol.* 1995 Oct;60(2):75–9.
134. Pulvirenti A, Garbagnati F, Regalia E, Coppa J, Marchiano A, Romito R, et al. Experience with radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas before liver transplantation. *Transplant Proc.* 2001 Mar;33(1-2):1516–7.
135. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging.* 2001 Aug;26(4):345–60.
136. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2001 May;33(5):1124–9.
137. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Piscaglia F. Tumor dissemination after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2001 Sep;34(3):608; author reply 610–1.
138. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST, et al. Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg.* 2004 Apr;239(4):441–9.
139. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, et al. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 May;394(3):475–81.
140. Welp C, Siebers S, Ermert H, Werner J. Investigation of the influence of blood flow rate on large vessel cooling in hepatic radiofrequency ablation. *Biomed Tech (Berl).* 2006 Dec;51(5-6):337–46.
141. Rieder C, Poch F, Tiesler H, Lehmann K, Preusser T. Software Tool for the Analysis of the Coagulation Zone from Multipolare Radiofrequency Ablation. Conference Paper: Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC), At Düsseldorf. 2012;
142. Rohr K, Stiehl HS, Sprengel R, Buzug TM, Weese J, Kuhn MH. Landmark-Based Elastic Registration Using Approximating Thin-Plate Splines. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING.* 2001 Jun;VOL. 20(No. 6):526–34.

143. Wahba R, Bangard C, Kleinert R, Rösgen S, Fischer J-H, Lackner K-J, et al. Electro-physiological parameters of hepatic radiofrequency ablation--a comparison of an in vitro versus an in vivo porcine liver model. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 May;394(3):503–9.
144. Mulier S, Jiang Y, Wang C, Jamart J, Marchal G, Michel L, et al. Bipolar radiofrequency ablation with four electrodes: ex vivo liver experiments and finite element method analysis. Influence of inter-electrode distance on coagulation size and geometry. *Int J Hyperthermia.* 2012;28(7):686–97.
145. Chan ACY, Chan SC, Chok KSH, To Cheung T, Wing Chiu D, Poon RTP, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: Salvage transplantation, repeated resection or radiofrequency ablation? *Liver Transpl.* 2013 Feb 27;
146. Bruners P, Pandeya GD, Levit E, Roesch E, Penzkofer T, Isfort P, et al. CT-based temperature monitoring during hepatic RF ablation: feasibility in an animal model. *Int J Hyperthermia.* 2012;28(1):55–61.
147. Kim YN, Rhim H, Choi D, Kim Y, Lee MW, Chang I, et al. The effect of radiofrequency ablation on different organs: ex vivo and in vivo comparative studies. *Eur J Radiol.* 2011 Nov;80(2):526–32.
148. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver.* 2013 Jan;7(1):1–6.
149. Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Hosaka T, Kobayashi M, et al. Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: an experimental animal study. *Hepatol Res.* 2013 Sep 16;
150. Ayav A, Germain A, Marchal F, Tierris I, Laurent V, Bazin C, et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *Am J Surg.* 2010 Oct;200(4):435–9.
151. Lee JM, Kim SH, Han JK, Sohn KL, Choi BI. Ex vivo experiment of saline-enhanced hepatic bipolar radiofrequency ablation with a perfused needle electrode: comparison with conventional monopolar and simultaneous monopolar modes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005 Jun;28(3):338–45.
152. Terraz S, Constantin C, Majno PE, Spahr L, Mentha G, Becker CD. Image-guided multipolar radiofrequency ablation of liver tumours: initial clinical results. *Eur Radiol.* 2007 Sep;17(9):2253–61.
153. Clasen S, Rempp H, Schmidt D, Schraml C, Hoffmann R, Claussen CD, et al.

Multipolar radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver: correlation between volume of coagulation and amount of applied energy. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):111–3.

154. Snoeren N, van Hillegersberg R. Radiofrequency ablation for liver tumors: going multipolar? *Expert Rev Med Devices.* 2011 Jan;8(1):1–2.

155. Mulier S, Ruers T, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ni Y. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. *Dig Surg.* 2008;25(6):445–60.

156. Bitsch RG, Dux M, Helmberger T, Lubienski A. Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. *Invest Radiol.* 2006 Apr;41(4):422–7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franz Gerd Martin Poch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Quantifizierung des Gefäßkühleffektes von Lebergefäßen bei der multipolaren Radiofrequenzablation ex vivo*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Franz Gerd Martin Poch hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

Rieder C, Poch F, Tiesler H, Lehmann K, Preusser T..

„Software Tool for the Analysis of the Coagulation Zone from Multipolar Radiofrequency Ablation.“

Conference Paper: Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC), 2012

Beitrag im Einzelnen:

Grundlegende Idee zur ringförmigen Segmentierung von vaskulären Kühleffekten. Mitarbeit an der Entwicklung der Software. Praktische Versuchsdurchführung und Segmentierung.

Publiziertes Abstrakt (130th Congress of the German Society for Surgery):

Poch F, Rieder C, Tiesler H, Knappe V, Frericks BB, Ritz JP, Buhr HJ, Lehmann KS, „The vascular cooling effect in hepatic multipolar radiofrequency ablation significantly reduces effective energy densities.“

Langenbecks Arch Surg 398:639-640, 2013

Beitrag im Einzelnen:

Zusammenfassung und Diskussion der vorliegenden Arbeit.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir auf meinem bisherigen akademischen Weg zur Seite gestanden und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Kreis, der mich stets, als mein Chef, sowohl wissenschaftlich, als auch chirurgisch unterstützt und fördert.

Herr PD Dr. med. Kai Lehmann hat mich über die gesamte Zeit persönlich und engmaschig betreut. Er war jederzeit bei Fragen ansprechbar. Von seiner systematischen Herangehensweise an ein wissenschaftliches Thema habe ich sehr profitiert und viel gelernt. Besonders möchte ich mich bedanken, dass er mich stets motiviert hat und mich fortwährend sowohl wissenschaftlich, als auch chirurgisch unterstützt. Er ist zu einem der wichtigsten Ansprechpartner im universitätsmedizinischen Alltag geworden.

Herzlich danken möchte ich auch den Mitarbeitern unseres Kooperationspartners Fraunhofer MeVis. Herr Dr. Christian Rieder und Frau Dr. Hanne Ballhaus haben intensiv mit uns zusammengearbeitet und gemeinsam neue Ideen entwickelt. Herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Thomas Stein und Frau Verena Knappe, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatten und mich tatkräftig unterstützt haben. Christoph Danders hat mit seinen technischen Kenntnissen und Fähigkeiten durch den schnellen, unkomplizierten und professionellen Bau des Zielgerätes zu einer exakten Versuchsdurchführung beigetragen. Bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern unseres chirurgischen Forschungslabors.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Größter Dank gilt meinen Eltern, welche mir mit viel Liebe, Zeit, Mühe und jeglicher Unterstützung den Weg bis hierher ermöglicht haben. So haben sie auch durch zahlreiche konstruktive Gespräche mit neuen Sichtweisen und Änderungsvorschlägen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Geschwistern, Eva, Pia und Felix, welche mich besonders bei den letzten Feinarbeiten unterstützt haben.

Von ganzen Herzen möchte ich mich nicht zuletzt bei meiner lieben Frau Gabriela bedanken. Sie hat mich vom ersten Versuch bis zur Abgabe der Arbeit unterstützt, motiviert und stets an mich geglaubt. Durch ihre konstruktive Kritik hat die Arbeit an Gehalt gewonnen.