

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Radiologische Diagnostik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Perkutane Radiofrequenzablation der Leber:  
Vergleich vier verschiedener Radiofrequenzsysteme in  
einer tierexperimentellen Studie mit und ohne Modulation  
der physiologischen Leberperfusion**

INAUGURAL-DISSERTATION  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
INES KUHLICKE, geb. SCHÄFER  
aus Engen  
(2006)

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen  
Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Pereira  
Berichteratatter: Professor Dr. I. Aclat

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome</b>	<b>1</b>
1.2	<b>Aktuelle Therapiemöglichkeiten</b>	<b>3</b>
1.2.1	Behandlung primärer Lebertumoren	3
1.2.2	Behandlung des CCC und FLC	8
1.2.3	Behandlung kolorektaler Metastasen	9
1.3	<b>Die Radiofrequenzablation (RF-Ablation)</b>	<b>11</b>
1.3.1	Expandierbare Ablationssonden	12
1.3.2	Perfundierte Ablationssonden	13
1.3.3	Gepulste Energieabgabe	13
1.3.4	Gewebedurchblutung	14
1.3.5	Bipolare Ablationssonden	14
1.4	<b>Indikationen und Kontraindikationen der RF-Ablation</b>	<b>15</b>
1.5	<b>Ziele dieser Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	<b>Material</b>	<b>17</b>
2.1.1	Versuchstiere	17
2.1.2	Generatoren und Elektrodennadeln (in alphabetischer Reihenfolge)	17
2.1.3	RF-Systeme und Verfahren	17
2.1.3.1	System 1, Berchtold: Perfundierte Elektrode	18
2.1.3.2	System 2, Radionics: Innengekühlte Cluster-Elektrode	18
2.1.3.3	System 3, Radiotherapeutics: Expandierbare Elektrode	19
2.1.3.4	System 4, RITA Medical System: Expandierbare Elektrode	20
2.1.4	Präparate und Verarbeitung	20
2.2	<b>Methoden</b>	<b>21</b>
2.2.1	Studiendesign	21
2.2.2	Experimenteller Ablauf/Versuchstiere	22
2.2.3	Bilderbearbeitung	23
2.2.4	Statistische Analyse	25

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1	Volumen und Durchmesser der Koagulation	27
3.2	Geometrische Form der Koagulation	31
3.3	Reproduzierbarkeit des Volumens	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
4.1	<b>Studie I</b>	<b>38</b>
4.1.1	Koagulationsvolumina	38
4.1.2	Energetische Effizienz der RF-Systeme	40
4.1.3	Geometrische Gestalt der Koagulationen	41
4.1.4	Reproduzierbarkeit der Koagulationsvolumina	44
4.2	<b>Studie II (Blutflussmodulationen)</b>	<b>45</b>
4.2.1	Koagulationsvolumina	46
4.2.2	Energetische Effizienz der RF-Systeme	49
4.2.3	Geometrische Gestalt der Koagulationen	50
4.2.4	Reproduzierbarkeit des Koagulationsvolumens	51
4.3	<b>Beschränkungen der Studie</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>
7.1	Abbildungen der RFA-Elektroden	72
7.2	Abbildung einer Leberscheibe nach digitaler Bildbearbeitung	73

## 1 Einleitung

### 1.1 Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome

Unter den **primären Lebermalignomen** werden hepatozelluläre (HCC), cholangiozelluläre (intrahepatische Cholangiokarzinome [CCC]) und fibrolamelläre Leberkarzinome (FLC) unterschieden.

Das HCC stellt weltweit mit etwa 80% den größten Anteil an primären Leberkarzinomen dar und zählt in Hepatitisgebieten Afrikas und Asiens, die zu den Hochrisikogebieten für das HCC gehören, zu den häufigsten Malignomen. Dort liegen die Inzidenzraten über 20 pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Zu Gebieten mittleren Risikos mit Inzidenzraten zwischen 10 und 20 pro 100.000 Einwohner und Jahr werden Japan und Südeuropa gerechnet, wohingegen England, Nord- und Südamerika, Skandinavien, Indien, Australien und auch Deutschland zu Niedrigrisikogebieten mit Inzidenzraten unter 5 pro 100.000 Einwohner und Jahr gezählt werden [66].

In Deutschland beträgt die Inzidenzrate für Männer 4,5 und für Frauen 1,7 pro 100.000 Einwohner und Jahr (International Agency for Research in Cancer, 1989) [2].

Weltweit steht das HCC in der Häufigkeitsliste der malignen Tumoren für Männer an 7. und für Frauen an 9. Stelle, so dass pro Jahr etwa 1.250.000 Menschen am HCC versterben [1].

Das HCC entsteht meist auf dem Boden der Leberzirrhose. Bei 60%-95% aller Patienten mit HCC findet sich begleitend eine Leberzirrhose [26].

Als Ursache werden in entsprechenden Gebieten wie Südost-Asien, China und Teilen Afrikas hauptsächlich die chronische Hepatitis B und C für das Auftreten des HCC verantwortlich gemacht.

In Europa dagegen stellt in erster Linie die alkoholinduzierte Zirrhose die häufigste Ursache dar. Es spielen aber auch Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie wie die Hämochromatose,  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis, Morbus Wilson oder die primär biliäre Zirrhose eine Rolle bei der Entstehung

des HCC. Als seltenere Ursache wird das Aflatoxin des Pilzes *Aspergillus flavus*, welches Nahrungsmittel wie Nüsse und Getreide kontaminiert, diskutiert. Das CCC, auch als Klatskin's Tumor als zentrale Form bekannt, tritt wesentlich seltener als das HCC auf (7% aller primärer Leberkarzinome) und betrifft vorwiegend das männliche Geschlecht.

Das FLC ist eine Variante des HCC, die histopathologisch ebenso bösartig ist wie das HCC, bei der jedoch beide Geschlechter zugleich betroffen sind und welche mit einer Häufigkeit von 2% aller Leberkarzinome auftritt. Im Gegensatz zum HCC ist das FLC nicht mit Leberzirrhose und Hepatitis assoziiert. Hinzukommt, dass die Patienten bei Diagnosestellung wesentlich jünger (5-35 Jahre) als beim HCC sind, wodurch die Prognose gegenüber dem HCC eindeutig besser ist [67].

Weit aus häufiger als das primäre Leberkarzinom treten **sekundäre Lebermalignome** in Form von Metastasen auf. In der Regel handelt es sich um Metastasen eines Primärtumors aus dem Bronchialsystem oder dem Magen-Darm-Trakt, aber auch um Tochterzellen aus der Mamma oder dem neuroendokrinen System [26]. Aufgrund des portal-venösen Blutabflusses finden sich hämatogene Metastasen gastrointestinaler Karzinome häufig zuerst und nur in der Leber, wohingegen das Auftreten von Lebermetastasen beim Mamma- oder Bronchialkarzinom ein Hinweis auf eine disseminierte Erkrankung ist.

Eine spezielle Gruppe sind Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRM). Annähernd 20% der Patienten mit kolorektalem Karzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon Lebermetastasen, weitere 30%-40% der Patienten entwickeln diese zu einem späteren Zeitpunkt [68].

Das kolorektale Karzinom tritt mit einer jährlichen Prävalenz von 700.000 diagnostizierten Fällen weltweit und 125.000 Fällen in den Vereinigten Staaten und einer annähernd gleich großen Zahl in Europa auf [23, 62].

In Deutschland kommt es pro Jahr zu mehr als 400.000 Neuerkrankungen an malignen Tumoren, wobei in der Statistik aller Krebstodesursachen das

kolorektalen Karzinom an zweiter Stelle nach dem Bronchialkarzinom zu nennen ist [27].

## **1.2 Aktuelle Therapiemöglichkeiten**

### **1.2.1 Behandlung primärer Lebertumoren**

Charakteristisch für das primäre Leberkarzinom ist ein langes asymptomatisches Wachstum des Tumors, so dass bei Diagnosestellung meist ein fortgeschrittenes Stadium erreicht ist, welches eine kurative Behandlung ausschließt. Unbehandelt liegt die Überlebensrate für Patienten mit HCC bei 54%, 40% und 28% nach 1, 2 bzw. 3 Jahren. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei weniger als 2 Monaten [16].

Die Leberteilektomie stellt bis heute sowohl bei den primären als auch bei sekundären Lebertumoren unter kurativem Ansatz die Methode der Wahl dar [5].

Im Falle des HCC sind jedoch nur etwa 10%-20% der Patienten kurativ resektabel [3].

Die Prognose für das HCC nach Resektion hängt zum einen von der Tumorgröße und intrahepatischen Metastasen (TNM-staging) ab, zum anderen von einem tumorfreien Resektionsabstand von mindestens 1cm und von der Leberfunktion (Child-Pugh Kriterien für Leberzirrhose). Bei entsprechend positiven Kriterien können die 5-Jahres-Überlebensraten bei bis zu 80% liegen [61]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit TNM-Stadium I oder II des HCC liegt beispielsweise bei 60%-70% [16].

Diese Prognose haben jedoch von den wenigsten Patienten. Die Zahl der chirurgischen Resektionen wird durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit ungünstiger Tumorlokalisation und -ausdehnung, sowie die Anzahl der Herde begrenzt. Darüber hinaus limitiert eine unzureichende Restfunktion der Leber des Patienten oder dessen schwere Begleiterkrankungen die chirurgische Therapieoption auf einen Prozentsatz von etwa 10%-25% der Patienten mit

HCC [30, 24, 64]. Selbst in ausgewiesenen Zentren beträgt die vollständige Resektionsrate nur zwischen 10%-37% [65].

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) wird von einigen Autoren als eine definitiv kurative Therapiemöglichkeit des HCC angesehen, wobei dieser Therapieansatz kontrovers diskutiert wird [60]. Die 5-Jahres-Überlebensraten des HCC liegen wegen häufigen Rezidives je nach Patientenselektion zwischen 20% und 80%, wobei das wichtigste Selektionskriterium die Tumorgröße und die Gefäßinfiltration darstellen. Bei der Behandlung solitärer Tumoren unter 5cm ohne intrahepatische Metastasen oder maximal 3 Tumoren mit je maximal 3cm Größe erreicht die Transplantation gute Ergebnisse [60, 61]. Absolute Voraussetzung für die OLT ist ein sicherer Ausschluss von extrahepatischen Metastasen. Typische Probleme stellen die erforderliche postoperative Immunsuppression bei einem malignen Tumor als Grunderkrankung dar. Darüber hinaus tritt bei Patienten, die an einer chronischen HBV-, HCV- oder HDV-Infektion litten, häufig eine Reinfektion der Transplantatleber auf.

Die OLT – mit den damit verbundenen sehr hohen Kosten und dem ethischen Problem des chronischen Organmangels – stellt sicher keine generelle Alternativtherapie dar. Allerdings wird durch die totale Hepatektomie bei zirrhotischen Lebern der Risikofaktor Leberzirrhose bei der Entstehung des HCC komplett ausgeschaltet, demnach könnte die OLT auch als Prophylaxe des HCC angesehen werden [1].

Ebenso könnte auch die Interferon-Therapie als präventive Maßnahme bei Leberzirrhose, besonders als Folge von HCV-Infektionen, als eine solche Prophylaxe angesehen werden [45].

Systemische Chemotherapien – sowohl eine Einzelsubstanz (Doxorubicin), als auch eine Kombinations-Chemotherapie – bei Patienten mit HCC erweisen sich mit Ansprechraten deutlich < 25 % als ineffektiv [20, 26].

Von den lokalen Chemotherapien sind die hepatische intraarterielle Chemotherapie (HIA) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zur Anwendung beim HCC bekannt.

Die HIA basiert auf dem Prinzip, dass die meisten HCC von der Arteria hepatica gespeist werden und durch diese Methode Chemotherapeutika dem Tumor



direkt zugeführt werden können. Hierdurch wird eine höhere lokale Medikamentenkonzentration mit erheblich weniger systemischen Nebenwirkungen erzielt. Die Ansprechraten liegen bei bis zu 50%, es wurde aber auch berichtet, dass gegenüber der systemischen Chemotherapie kein Überlebensvorteil erreicht wurde [16].

Die TACE kombiniert die intraarterielle Injektion von Chemotherapeutika mit der Embolisation der tumorversorgenden Gefäße, mit dem Ziel, durch Devaskularisierung den Tumor von der Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff abzuschneiden und ausgedehnte Tumornekrosen zu induzieren. Die Kombination der beiden Verfahren soll eine Wirkungsverstärkung gegenüber der alleinigen Durchführung der Verfahren erzielen. Es wurde wie bei der HIA von Ansprechraten bis zu 50% und einer 2-Jahresüberlebensrate von 25% berichtet [16, 27]. In einer neueren Untersuchung von Llovet et al. wurden randomisierte Studien für nicht resektable HCCs von 1978 bis 2002 analysiert und hierbei für die TACE ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit nicht resektablem HCC gegenüber systemischer Chemotherapie festgestellt [76]. Das Verfahren ist in Japan für nicht resezierbare Fälle des HCC mit 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten von 44%, 29% und 15% ein fester Bestandteil der Therapie des inoperablen HCC geworden. Die TACE als alleinige Therapie wurde in einer Arbeit von Allison et al. untersucht. Das Ziel, die Palliation von Symptomen zu erlangen, wurde erreicht, die mittlere Überlebenszeit lag jedoch nur bei 9,5 Monaten [13, 69].

Ein wesentlicher Nachteil der TACE ist, dass diese Methode aufgrund der Gefahr eines vollständigen Gefäßverschlusses nicht unbegrenzt wiederholt werden kann. Eine weitere Einschränkung ist die Reduktion der Leberfunktion, die je nach Tumorgröße bis zu 50% betragen kann. In den meisten Instituten wird die TACE als etabliertes Verfahren zur palliativen Behandlung primärer und postoperativ rezidivierender hepatozellulärer Karzinome verwendet [16, 64].

Die Strahlentherapie kann grundsätzlich als alleiniges Therapieprinzip, als neoadjuvante Behandlung, als adjuvante Therapie in Kombination mit Operation, TACE oder PEI, in kurativer oder palliativer Intention oder in

Kombinationstherapien mit systemischer oder lokaler Chemotherapie zum Einsatz kommen. Der wichtigste limitierende Faktor der Strahlentherapie ist die begrenzte Strahlentoleranz des Normalgewebes der Leber. Bestrahlungen der gesamten Leber über 30Gy werden mit strahleninduzierter Hepatitis und Leberversagen assoziiert. Die Vorschädigung durch Leberzirrhose kann die Strahlentoleranz jedoch noch deutlich herabsetzen.

Daher sind Verfahren in Erprobung, die hohe Dosen im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes gewährleisten. Dazu zählen die 3-D-geplante konformale perkutane Strahlentherapie, die Bestrahlung mit Protonen, die interstitielle Brachytherapie oder die interne Radiotherapie mit mikroverkapseltem Jod-131 oder Yttrium-90. Ermutigend sind zum Beispiel erste Daten zur perkutanen Strahlentherapie mit Protonen (250MeV) aus einer Arbeit von Matsuyaki, in der von lokalen Ansprechraten von 92% nach einem Jahr und moderaten Akut- sowie Langzeitnebenwirkungen berichtet wird [73]. Dennoch ist der Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung des HCC gering und befindet sich weitgehend noch im experimentellen Stadium. Es gibt derzeit keine randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil eindeutig belegen [74].

Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren hat sich die perkutane Ethanolinstillation (PEI oder besser „ethanol ablation“) etabliert [10, 12].

Die 1- bzw. 5-Jahresüberlebensraten für die PEI bei der Behandlung von Patienten mit HCC liegt bei ca. 60% - 95%, bzw. 0% - 50% (in Abhängigkeit des Zirrhoseausmaßes und der Tumorgöße) [27]. Besonderer Nachteil der PEI ist eine hohe Rezidivrate von ca. 60% [80]. Ebenfalls nachteilig ist – da mehrere Eingriffe nötig sind und die Instillation des Alkohols häufig mit lokalen Schmerzen verbunden ist – die Belastung der Patienten. Das sehr große Risiko des Wiederauftretens von Tumoren, die einen Durchmesser > 5cm hatten, führt dazu, dass eine PEI nur bei HCC Tumoren unter 1,5cm Durchmesser und auch nur bei einem einzig bestehenden Tumor in Betracht gezogen wird [31].

Aufgrund der insgesamt unbefriedigenden Ergebnisse der aktuellen Therapiemodalitäten ist der Bedarf an weiteren Therapieansätzen in der letzten Zeit weiter gestiegen. Eine denkbar alternative Behandlungsmodalität sind die

thermischen Ablationsverfahren. Ziel der thermoablativen Verfahren ist eine lokale temperaturabhängige Koagulation des Tumors plus Sicherheitsabstand, die entweder durch starke lokale Unterkühlung (Kryotherapie) oder durch starke Überwärmung (örtlich begrenzte Hitzeablation) hervorgerufen wird.

Die Kryotherapie ist das älteste ablativ Verfahren und wurde zum ersten Mal 1845 von Dr. James Arnott zur Behandlung von Brust- und Zervixkarzinomen angewandt [14]. Das Prinzip der Kryoablation besteht aus der Erzeugung eines Eisballs mittels flüssigem Stickstoff oder Argon (erreicht Temperaturen bis zu  $-180^{\circ}\text{C}$  [70]) und führt über eine Vielzahl von Mechanismen zum Zelltod. Vorteile dieses lokal destruierenden parenchymatösen Verfahrens sind die großen Ablationszonen (bis zu 10cm Durchmesser) und die Möglichkeit des Ultraschall- und MR-realtime-monitoring [15].

Nachteilig ist, dass die Kryoablation wegen der großen Sonden (3-10mm) bisher in der Regel eine Laparotomie erforderte und somit im Verhältnis zu anderen Thermoverfahren wie der Radiofrequenz- oder Laser-Ablation, welche zumeist perkutan eingesetzt werden, eine höhere Morbiditätsrate beobachtet wurde. Allerdings ist die Laparotomie mittlerweile auch durch ein laparoskopisches Vorgehen ersetzbar, was zweifellos einen Vorteil bezüglich der Belastung und Morbidität für den Patienten darstellt. In-vitro und in-vivo-Untersuchungen von Haage und Tacke haben gezeigt, dass die Kryotherapie effektiv und sicher perkutan durchgeführt werden kann [70]. Bei der perkutanen Anwendung der Kryoablation ist jedoch keine Blutungskontrolle möglich, sollte es zu Blutungen aus den sogenannten „cracks“ im Eisball kommen, die bei bis zu 50% der Patienten beschrieben wurden [17].

Die Langzeitüberlebensraten werden oft denen der Resektion gleichgesetzt und liegen bei 5 Jahren zwischen 44% und 62% [25].

Die zweite Form der Thermodestruktion mittels Erzeugung von Hitze kann auf verschiedene Arten und Weisen erreicht werden. Bei allen Verfahren wird durch entsprechende Energie Hitze im Gewebe erzeugt. Laser-Ablation (früher Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie LITT: Lichtenergie wird zu Hitze) und Mikrowellen-Ablation (früher Mikrowellen-Thermokoagulation MTC: Mikrowellenenergie wird zu Hitze) sind bereits hoffnungsbringende Verfahren

[18, 43]. Ein weiteres Verfahren ist der fokussierte Ultraschall (FUS: Ultraschallenergie wird zu Hitze) bei dem der nicht invasive Aspekt, da keine Nadel eingeführt wird, im Vordergrund steht. Die Gefahr der Hautverbrennung und die bedeutend zu kleinen Ablationszonen (Reiskorngröße) führen jedoch dazu, dass sich der fokussierte Ultraschall noch im experimentellen Stadium befindet [30].

Ein weiteres, zunehmend in den Vordergrund rückendes, thermoablatives Verfahren stellt die Hochfrequenztherapie (HFTT), bzw. Radiofrequenzablation (RF-Ablation: Strom wird zu Hitze im Temperaturbereich zwischen 60°C und 110°C) dar.

Potenzielle Vorteile gegenüber der chirurgischen Resektion liegen bei allen diesen Therapieformen in der geringen Morbidität und Mortalität, den geringeren Kosten, des Therapiemonitorings durch bildgebende Verfahren, einer ambulanten Durchführung und der Möglichkeit einer Wiederholung der Therapie [21, 36, 37]. Diese Verfahren werden zunehmend bei nicht operablen Patienten, als Mono- oder Kombinationstherapie angewandt. Kombinationstherapien, wie zum Beispiel die Kombination von Chemotherapie oder transarterieller Chemoembolisation mit anschließender RF-Ablation oder die zu einer RF-Ablation simultane Doxorubicin®-Gabe können zu größeren Koagulationsvolumina führen, befinden sich jedoch noch im experimentellen Stadium [19, 20]. Eine Kombinationstherapie bedeutet aber auch ein Therapiekonzept in Zusammenarbeit mit der Chirurgie, also RF-Ablation in Kombination mit einer Leberresektion.

### **1.2.2 Behandlung des CCC und FLC**

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) wird nach anatomischer Lokalisation in intrahepatische (periphere), hiläre (sog. Klatskin-Tumore) und extrahepatische (distale) Gallengangskarzinome eingeteilt und gehört als seltener maligner Tumor zur Differentialdiagnose des HCC. CCC sind durch bildgebende Verfahren nur schwer fassbar und werden klinisch meist sehr spät auffällig. Der Großteil der Patienten ist aus diesem Grund einer chirurgischen Therapie nicht mehr zugänglich und wird palliativen Therapieoptionen, wie z.B. der

symptomatischen, endoluminalen Therapie zur Beseitigung der Gallengangsobstruktion oder der Strahlentherapie zugeführt [74].

Das fibrolamelläre Karzinom (FLC) ist eine weniger bösartige Variante des HCC. Wird die Diagnose früh gestellt, das heißt sofern noch keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen, so ist das FLC operabel und dadurch heilbar [75].

### **1.2.3 Behandlung kolorektaler Metastasen**

Die Mehrzahl aller Patienten, deren maligner Primärtumor bereits hämatogen in die Leber metastasiert ist, zeigt im Rahmen dieser systemischen Tumorausbreitung einen multiplen Organbefall. Eine Ausnahme stellt hierbei das kolorektale Karzinom dar. Bei einem Großteil dieser Patienten beschränkt sich die Tumorausbreitung zuerst und alleinig auf die Leber.

Unbehandelt beträgt die mediane Überlebenszeit 7,5 Monate mit einer Überlebensrate von weniger als 3% nach 5 Jahren [8].

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Resektion solitärer Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms ein sehr hoher Stellenwert eingeräumt. Prinzipiell ist die Indikation zur Resektion von Lebermetastasen immer dann gegeben, wenn ein extrahepatisches Rezidiv oder ein Zweittumor ausgeschlossen sind. Daneben spielt die Operabilität des Patienten sowie die Menge und Funktion des verbleibenden Lebergewebes eine entscheidende Rolle [8].

Der Anteil operabler Patienten mit kolorektalen Metastasen liegt jedoch nur bei ca. 5%-20% [7]. Die Indikation und Risikoabschätzung zur Resektion wird aber unterschiedlich beurteilt und an spezialisierten Zentren sehr weit gestellt.

Die 5-Jahres Überlebensrate nach Resektion liegt je nach Literatur zwischen 20% und 40% [4, 6, 7]. Nach potenziell kurativer Leberresektion ist in 50% der Fälle mit einem intrahepatischen Rezidiv zu rechnen, wovon wiederum 10%-20% dieser Patienten einer erneuten Resektion zugänglich sind [8].

Für Patienten, bei denen eine Resektion nicht in Frage kommt oder bei denen nach Resektion ein Rezidiv aufgetreten ist, welches nicht erneut chirurgisch angegangen werden kann, stellt die Chemotherapie eine Therapieoption dar.

Die systemische Chemotherapie bei kolorektalen Metastasen spricht jedoch nur bei 40% der Patienten an und führt zu großen Nebenwirkungen an anderen Organen, wodurch die Lebensqualität der Patienten deutlich herabgesetzt ist. Die Überlebenszeit nach systemischer Chemotherapie beträgt durchschnittlich 15 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate liegt bei weniger als 20%. Folglich wird diese Therapieform wenn möglich nur als palliatives oder adjuvantes Verfahren nach Operationen angewandt [23, 30, 62].

Die lokale hepatische intraarterielle Chemotherapie (HIA) verspricht hingegen etwas mehr Erfolg. Sie basiert auf dem Prinzip, dass die kolorektalen Metastasen, soweit sie über 3mm Durchmesser hinaus gewachsen sind, im Gegensatz zu den Hepatozyten von der Arteria hepatica gespeist werden und durch diese Methode Chemotherapeutika dem Tumor direkt zugeführt werden. Hierdurch kann eine höhere Medikamentenkonzentration mit erheblich weniger systemischen Nebenwirkungen erreicht werden. Die Ansprechraten liegen bis dreimal höher als bei der systemischen Chemotherapie, einen Überlebensvorteil gibt es jedoch nicht [30, 62].

Die selektive TACE, die bei der Behandlung des HCC als standardisiertes Verfahren angesehen wird, stellt zusätzlich ein weiteres, palliatives und neoadjuvantes Therapieverfahren dar, nicht nur im Bezug auf kolorektale Metastasen, sondern auch auf Lebermetastasen des Mammakarzinoms und neuroendokriner Tumoren. In einer Arbeit von Vogl et al. wurde von Ansprechraten zwischen 24% und 70% und einer mittleren Überlebenszeit für Patienten von 8,2 Monaten mit kolorektalen Lebermetastasen berichtet [27].

Weiterhin stehen wie auch beim HCC verschiedene neue lokale Therapieoptionen zur primär palliativen Behandlung der Lebermetastasen zur Verfügung. Hierzu zählen –wie oben aufgeführt– thermische Ablationsverfahren, wie die Laser-Ablation, die RF-Ablation und die Kryoablation, aber auch die lokale Ethanolinstillation [14, 36, 71, 72], wobei die größte Akzeptanz bei der RF-Ablation liegt.

### 1.3 Die Radiofrequenzablation (RF-Ablation)

Von den oben genannten minimal-invasiven Therapieverfahren hat die RF-Ablation in vergangener Zeit die weiteste Verbreitung gefunden und wesentliche Entwicklungen durchgemacht.

Unter RF-Ablation versteht man die lokale Applikation von hochfrequentem Strom im Radiofrequenzbereich von 365kHz bis 480kHz, bei der ein umschriebenes Gewebeareal durch Hitzeokoagulation zerstört wird. Diese Wirkungsweise wurde sich in den 60er Jahren in der Neurochirurgie zur lokalen Zerstörung kleiner Gehirnareale zu Nutze gemacht und ist heute ein Standardverfahren zur Blutstillung durch Elektrokauterisation während Operationen [9]. Der von einem RF-Generator gelieferte sinusförmige hochfrequente Wechselstrom wird von einer in situ positionierten aktiven Elektrode in das umliegende Gewebe emittiert und von ein bis vier Neutralelektroden, die extern am Körper angelegt werden, abgeleitet (monopolares Prinzip). Die Elektrode besteht aus einem Metallschaft, der bis auf die aktive Elektrodenspitze isoliert ist. Zwischen der Elektrode und den Neutralelektroden wird ein Spannungsfeld aufgebaut. Die Spannungs- und Stromdichte um die Elektroden-spitze herum ist so hoch, dass sie durch die Verstärkung von intrazellulären Ionenbewegungen eine lokale Erhitzung (Reibungswärme) des Gewebes bewirkt. Temperaturen über 40°C unterbrechen die Aufrechterhaltung der Zellhomöostase. Schon ein Anstieg der Temperatur im Gewebe auf 42°C bis 45°C (Hyperthermie) lässt die Zellen sensibler auf zerstörende Einwirkungen wie zum Beispiel Chemotherapeutika oder Bestrahlung reagieren, führt aber auch bei längerer Anwendung (< 60 Minuten) nicht zwangsläufig zur Zerstörung aller Zellen [29]. Erst eine Temperatureinwirkung von 45°C über einen Zeitraum von 60 Minuten führt zu einem irreversiblen Zellschaden. Temperaturen zwischen 50°C und 60°C über einen kurzen Zeitraum appliziert (< 3 Minuten) führen zur Koagulation und somit zu vollständigem Zelltod. Zwischen 60°C und 100°C kommt es sofort zu einer irreversiblen Proteindenaturierung. Übersteigt man die 100°C-Grenze, führt dies zu einer Wasserverdunstung (Vaporisation), die dann im Gewebe in einer

Karbonisation (Kohlenstoffbildung/charring) des anliegenden Gewebes resultiert [28, 30]. Hierdurch erhöht sich der Gewebewiderstand, wodurch die Wärmekonduktion und elektrische Leitfähigkeit verhindert bzw. herabgesetzt wird. Folge davon ist eine begrenzte Koagulationsfläche. Aus diesen Gründen wird eine Temperatur zwischen 65°C und 100°C als optimal angesehen. Um einen frühzeitigen Gewebewiderstand zu vermeiden, muss ebenso darauf geachtet werden, dass Temperaturen von 90°C und mehr nicht zu schnell erreicht werden [30].

Bis vor wenigen Jahren war die klinische Anwendung der RF-Ablation durch zu kleine Koagulationsvolumina (maximaler Querdurchmesser der induzierten Koagulationszone von 1.6cm [22]) limitiert. Verantwortlich hierfür war auf der einen Seite die Technik der Geräte, auf der anderen Seite aber auch die potenzielle biophysikalische Beschränkung der induzierten Koagulation, eine durch den hepatischen Blutfluss herbeigeführte perfusionsbedingte Gewebeabkühlung. In beiden Richtungen sind in der letzten Zeit viele bedeutende Fortschritte gemacht worden.

### 1.3.1 Expandierbare Ablationssonden

Obwohl das Koagulationsvolumen mit einer längeren, monopolaren Elektroden- spitze vergrößert werden konnte, war das Ergebnis aufgrund der eher geometrisch ovalen Gestalt der Koagulation unbefriedigend. Daraus entstand die Idee der Mehrfachsonden, mehrere zusammengefasste, monopolare Elektroden wie zum Beispiel ausfahrbare Schirm- oder Tannenbaumelektroden (**Abb.1+2**). In Studien wurde der Effekt von gleichzeitiger Energieabgabe im Vergleich zu hintereinandergeschalteten Elektroden geprüft. Es hat sich herausgestellt, dass bei gleichzeitiger Energieabgabe in Mehrfachsonden (2-5 monopolare Elektroden) das Koagulationsvolumen erheblich gesteigert werden konnte [39].



### 1.3.2 Perfundierte Ablationssonden

Hier wurden zwei unterschiedliche Applikatoren entwickelt:

Zum einen die geschlossen-perfundierte Sonde, zum anderen die offen-perfundierte Sonde. Ziel dieser Technik ist es, eine höhere Energieabgabe zu ermöglichen, ohne dass es zu Gewebekarbonisation und Widerstandsanstieg kommt.

Die **geschlossen-perfundierte, bzw. innengekühlte** Elektrode (**Abb.3**) wird mit eisgekühltem Wasser in internen Lumina über eine externe Pumpe gekühlt. Es konnten mit der gekühlten Einzelelektrode in ex vivo Lebern größere Koagulationsvolumina (4,5cm Koagulationsquerdurchmesser) erreicht werden als mit nicht perfundierten Einzelelektroden (1.6cm Koagulationsquerdurchmesser) [39, 40].

Eine Weiterentwicklung dieser Applikatoren ist die Cluster-Elektrode, bestehend aus drei parallel angeordneten innengekühlten Einzelelektroden. Im Vergleich zu innengekühlten Einzelelektroden konnten die Koagulationsquerdurchmesser in ex vivo Lebern bei einer Ablationsdauer von 45 Minuten deutlich vergrößert werden (7,0cm im Vergleich zu 2,7cm Einzelelektrode) [30].

Die **offen-perfundierte** Sonde (**Abb.4**) basiert auf dem Prinzip einer kontinuierlichen Kochsalzinjektion durch 2-4 Mikroporen im Bereich der aktiven Elektrode in das Gewebe während der Ablation. Einerseits scheint somit der Bereich der aktiven Elektrode durch erhöhte lokale Ionenkonzentration vergrößert, andererseits ist die Wärmeleitung durch die Diffusion von Kochsalz ins Gewebe verbessert.

Auch hier konnten in ex vivo Lebern größere Volumina erreicht werden (4,1cm Koagulationsquerdurchmesser im Vergleich zu 1,6 cm mit der konventionellen monopolen Elektrode) [39].

### 1.3.3 Gepulste Energieabgabe

Mit dieser Strategie sollte eine höhere lokale Stromdichte erzeugt werden, während eine Karbonisation verhindert, bzw. verzögert werden sollte. Das

Prinzip ist eine Abkühlung im Bereich der aktiven Elektrode jedoch nicht weiter peripher im Gewebe. So kann sowohl eine längere Ablationsdauer als auch eine höhere Energieabgabe erreicht werden.

In einer Arbeit von Goldberg und Gazelle wird berichtet, dass die Kombination von innengekühlten Ablationssonden (Cluster-Elektrode) mit gepulster Energieabgabe deutlich größere Koagulationsvolumina hervorgerufen hat als mit nicht gepulster Energieabgabe. Es wurden in ex vivo Lebern abwechselnd über 15 Sekunden Strom in Höhe von 1500mA bis 2000mA appliziert und dieser anschließend über 15 Sekunden auf 500mA reduziert. So wurden nach 15 Minuten Koagulationsdurchmesser von 3,6cm, 4,0cm und 4,0cm Größe unter Verwendung von 3-, 4-, bzw. 5-cm-Elektroden erzielt, wohingegen bei konstanter, nicht gepulster Stromabgabe von max. 750mA bis 1350mA Durchmesser von 2,9cm, 2,9cm und 3,5cm Größe erreicht wurden [39].

#### **1.3.4 Gewebedurchblutung**

Eine wesentliche Beschränkung der RF-Ablation der Leber entsteht durch die duale hepatische Blutversorgung (*Art. hepatica* und *Vena portae*), welche zu einem erheblichen Verlust der erzeugten Wärme führt (Thermokonvektion).

Eine Modulation des Blutflusses während der RF-Ablation stellt eine weitere Möglichkeit dar, größere Koagulationsareale zu erzielen.

Dies kann zum einen durch mechanischen Verschluss der Gefäße (z.B. Ballonkatheter), zum anderen durch pharmakologische Modulation des Blutflusses (z.B. TACE) erreicht werden.

Mit einer Unterbrechung des Blutflusses durch den Verschluss der *Vena portae*, der *Art. hepatica* oder einem kombinierten Verschluss der *Vena portae* und *Art. hepatica* (Pringle-Manöver) mittels eines Ballonkatheter kann der oben erwähnte Abtransport der erzeugten Wärme verhindert werden [30, 39].

#### **1.3.5 Bipolare Ablationssonden**

Ein weiteres innovatives System basiert auf der bipolaren RF-Technik (Fa. Celon, Berlin). Hierbei verfügt eine 2mm durchmessende Sonde im distalen

Sondenschaft über eine positive und weiter proximal eine negative Elektrode, so dass keine externen Neutralelektroden erforderlich sind. Im Gegensatz zur monopolarer Elektrode wird hier die Hitze nicht nur von der aktiven Elektrode erzeugt, sondern auch von der negativen Elektrode. In einer klinischen Arbeit von McGahan et al. an ex vivo Lebern konnten mit dem bipolaren System (Abstand zweier monopolarer Elektroden ca. 4cm) Koagulationszonen mit einem Längsdurchmesser von 4,0cm hervorgerufen werden. Der Querdurchmesser im Querschnitt lag lediglich bei 1,4cm. Das Ergebnis war zwar ein größeres Volumen, die deutlich elliptische Form bedeutet jedoch für die Klinik einen klaren Nachteil, da Tumoren eine annähernd kugelige Gestalt haben. Die Erfahrungen in der perkutanen Tumorablation mit diesem System sind aber bisher gering, die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten [64].

#### **1.4 Indikationen und Kontraindikationen der RF-Ablation**

Eine RF-Ablation kommt immer dann als Alternativverfahren in Frage, wenn eine Leberteileresektion oder Lebertransplantation nicht möglich sind, bzw. eine R<sub>0</sub>-Resektion nicht erreicht werden kann (zum Beispiel bei Multizentrität, zentralem Sitz der Koagulation oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten).

Unter palliativem Aspekt werden neben dem HCC vor allem Metastasen kolorektaler Karzinome, aber auch Metastasen anderer Tumoren, wie zum Beispiel Tumoren des Pankreas, des Magens oder der Mamma mit RF-Ablation behandelt. Gegenwärtig hat sich das Indikationsspektrum auch auf Nieren-, Lungen- und Knochentumoren erweitert [11, 32, 33, 34, 41].

Die RF-Ablation wird prinzipiell nicht angewandt bei extrahepatischen Metastasen zum Beispiel bei einer Peritonealkarzinose, einem fortbestehenden Primärtumor oder einer nachweislich extrahepatischen Tumorprogression.

Weitere Kontraindikationen sind wie bei allen Eingriffen, die über einen perkutanen Zugang erfolgen, Quickwerte unter 50% und Thrombozytenzahlen unter 50000/mm<sup>3</sup>. Ebenso stellen Tumorgrößen über 60mm Durchmesser für das HCC, je 50mm für solitäre kolorektale Metastasen, bzw. je 35mm für multiple Metastasen Kontraindikationen dar [42, 64].

## 1.5 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit verfolgte zwei große Schwerpunkte und kann in zwei Studienteile gegliedert werden.

Der erste Schwerpunkt der Studie lag auf dem Vergleich der vier verschiedenen, weltweit am häufigsten eingesetzten Ablationssysteme in Bezug auf Koagulationsvolumen und -geometrie.

Hierzu wurden 6 gesunde Schweine in vivo mit vier verschiedenen RF-Systemen, die sich auf dem neuesten Stand der Technik befinden, behandelt, die Lebern anschließend explantiert und hinsichtlich des Volumens und der Geometrie der Ablationszonen untersucht.

Der zweite Schwerpunkt galt der Blutperfusion der Lebern während der Ablation. Hierzu wurden bei 10 gesunden Schweinen während der Ablation mit drei verschiedenen RF-Systemen hepatische Blutgefäße abgeklemmt. Drei Schweine wurden mit arterieller Okklusion (*Art. hepatica*), drei mit okkludierter Vena portae und vier Schweinelebern mit okkludierter *Arteria hepatica* und *Vena portae* ablatiert (die Tannenbaumelektrode "RITA Medical System®" wurde in der zweiten Versuchsreihe nicht mehr verwendet, da die in der ersten Versuchsreihe erzeugten Ablationszonen zu klein waren).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Versuchstiere

Für die Versuche wurden mit Genehmigung vom National Institute of Agriculture (Laboratory agreement A 78760) 16 männliche Landrassenschweine verwendet. Die Tiere waren ca. 3 Monate alt und wogen zwischen 25 und 34 kg. Eine Nacht vor den Versuchen blieben die Tiere nüchtern, hatten jedoch ausreichend Wasser zur Verfügung.

#### 2.1.2 Generatoren und Elektrodennadeln (in alphabetischer Reihenfolge)

- HiTT Elektrotom 106 und HiTT®, **Berchtold**, Tuttlingen, Deutschland
- CC CoolTip und CoolTip®, **Radionics**, Burlington, MA, USA
- RF3000 und LeVeen®, **Radiotherapeutics**, Sunnyvale, Mountain View, Ca, USA
- Model1500 und Starburst™XL ®, **RITA Medical System**, Mountain View, Ca, USA

#### 2.1.3 RF-Systeme und Verfahren

Bei allen 4 Systemen besteht ein Stromkreislauf zwischen einem RF Generator und dem Gewebe. Über eine Ablationssonde wird hochfrequenter Wechselstrom in den Körper eingebracht. Dieser fließt frei zwischen der Sonde und großflächigen Neutralelektroden, die auf der Haut angebracht werden hin und her.

Die von der in situ positionierten, aktiven Elektrode emittierten Radiofrequenzwellen bewirken eine verstärkte Ionenbewegung und somit eine Erhitzung und gezielte Koagulation des Gewebes.

#### **2.1.3.1 System 1, Berchtold: Perfundierte Elektrode**

Bei diesem System handelt es sich um eine perfundierte, doppelwandige Nadelelektrode mit 2-4 Seitöffnungen an der aktiven Nadelspitze (1,5cm), durch die über eine Perfusionspumpe (Pilot C, Fresenius Vial SA, Brezins, Frankreich) kontinuierlich 0,9% NaCl-Lösung ins Gewebe geleitet wird.

Durch ständige Impedanzmessung über die Sonde wird bei Zunahme des Widerstandes automatisch ein NaCl Bolus über die Sondenporen abgegeben. Der Schaftdurchmesser der Elektroden beträgt 1,7mm. Der 375kHz Generator (Elektrotom 106 HITT) verfügt über eine maximale Leistung von 60 Watt, wobei die insgesamt perfundierte NaCl Menge von der jeweiligen Leistung abhängt. Im vorliegenden Fall wurde 30 Sekunden vor Ablationsbeginn das Gewebe in der Umgebung der Nadelspitze mit 20ml/h NaCl perfundiert. Es wurde eine Neutralelektrode in der Nähe des Ablationsgebietes angebracht. Die RF-Ablation war bei 40 Watt nach 20 Minuten beendet.

#### **2.1.3.2 System 2, Radionics: Innengekühlte Cluster-Elektrode**

Das Prinzip dieses Systems basiert auf einer innengekühlten Nadelelektrode, die über zwei Innenlumina mit kalter NaCl Lösung perfundiert wird, mit dem Ziel, eine Karbonisation von Gewebe in der unmittelbaren Umgebung der Sonde durch Abtransport der Wärme zu verhindern und dadurch die Abgabe höherer Energiemengen zu erlauben. Dies geschieht mit Hilfe einer Pumpe (PEPM Perfusion PUMP; Radionics), die auf 3 °C gekühlte NaCl-Lösung in die Sonde abgibt, um die Sondentemperatur unter 25 °C zu halten.

Um ein größtmöglichstes Ablationsvolumen zu erhalten, besteht die Sondenspitze aus einem Cluster, d.h. aus drei parallel zueinander

angeordneten, innengekühlten Einzelelektroden (Abstand 0,5cm, Durchmesser 1,6mm, aktiver Teil distal 2,5cm). Bei diesem System ist die Anwendung von 4 Neutralelektroden notwendig.

Eine ständige Impedanzmessung während der Versuche erlaubte die maximale Energieabgabe von 250 Watt über einen 480kHz Generator (CC; Radionics) über einen Zeitraum von 12 Minuten. Bei einem Anstieg der Impedanz um  $10\Omega$  über den Ausgangswert, wurde der Stromfluss automatisch unterbrochen.

### **2.1.3.3 System 3, Radiotherapeutics: Expandierbare Elektrode**

Bei diesem System handelt es sich um eine expandierbare Sonde mit 12 aus- und einfahrbaren Hakenelektroden, die sich distal biegen und so bei ausgefahrenem Modus die Form eines Schirms bilden (Schirmelektrode). Die Sonde hat einen Durchmesser von 2,3mm, der Durchmesser der ausgefahrenen Hakenelektroden beträgt 4cm senkrecht zur Sondenachse. Zudem werden 2 Neutralelektroden benötigt.

Der 480kHz Generator verfügt über eine maximale Leistung von 200 Watt, wobei die initiale Energieabgabe bei 80 Watt begann und dann alle 30 Sekunden in 10 Watt Schritten bis 130 Watt erhöht wurde. Erfolgte nach 5 Minuten kein Impedanzanstieg über  $200\Omega$  wurde die Energieabgabe weiter unter Impedanzüberwachung um 10 Watt alle 30 Sekunden bis auf 190 Watt gesteigert und bis zur Ablationsdauer von insgesamt 15 Minuten aufrechterhalten. Hatte sich kein unkontrollierbarer Impedanzanstieg innerhalb 30 Sekunden abgezeichnet, ist eine zweite, der ersten entsprechende Ablationsphase begonnen worden.

War innerhalb der ersten 5 Minuten bei 130 Watt ein unkontrollierbarer Impedanzanstieg zu beobachten, wurde nach 30 Sekunden mit 50% der Energie, die bei dem Impedanzanstieg erreicht wurde, erneut gestartet.

#### **2.1.3.4 System 4, RITA Medical System: Expandierbare Elektrode**

Das Prinzip dieses Systems ist ebenfalls eine expandierbare Sonde. Die 2,1mm dicke Sonde beinhaltet 9 gebogene Elektroden, die ausgefahren die Form eines Tannenbaums bilden und einen Durchmesser von 5cm haben. Die Steuerung der Ablation mit diesem System erfolgt über die Temperatur, die in 5 der 9 Elektroden kontinuierlich gemessen wird.

Die Elektroden wurden unter Temperaturkontrolle stufenweise ausgefahren.

Der 460kHz Generator (Model 1500®; RITA Medical Systems) verfügt über eine maximale Energieabgabe von 150 Watt, die bis zum Erreichen der Temperaturschwelle von 110 °C appliziert wurde.

Für dieses Ablationssystem sind 2 Neutralelektroden am Oberschenkel erforderlich.

#### **2.1.4 Präparate und Verarbeitung**

- Aspikpulver GILDE Silber 1a, Göppingen, Deutschland
- Schneidemaschine Bizerba Typ SE 12 D mit Schlittenneigung 0°, Balingen, Deutschland
- Digitalkamera KODAK Professional DCS 460, Objektiv Nikon N90s AF Nikor 50mm 1:1.4D



## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Studiendesign

Im ersten Teil der Studie (**Studie I**) wurden unter Beibehaltung der physiologischen Leberperfusion in 6 Schweinelebern insgesamt 16 RF-Ablationszonen hervorgerufen (4 Ablationszonen je RF-System).

Im zweiten Teil der Studie (**Studie II**) waren es in 10 Schweinelebern 27 RF-Ablationszonen, wobei der Schwerpunkt auf die Variation der Leberperfusion gelegt wurde.

Bei allen vier RF-Systemen wurde streng auf die Richtlinien der Hersteller geachtet (die technischen Daten der vier Geräte sind in **Tabelle 1** zusammengefasst). Pro Vorgang wurde nur ein Ablationszyklus durchgeführt.

Die Vorgehensweise wurde von den verschiedenen Herstellern entwickelt und getestet, und entsprechend sind mit dem HiTT 106-System von Berchtold und dem RF 3000-Gerät von Radiotherapeutics zwei Ablationsphasen erzielt worden.

Jeder Vorgang wurde unter kontinuierlicher digitaler Aufnahme in Realzeit über die Geräteschnittstelle für das Radionics-, Radiotherapeutics- und RITA-System durchgeführt. Das Berchtold-System sammelt während des Vorgangs die Energie und zeigt die elektrischen Daten direkt an. Um mögliche Schwankungen bei der Durchführung der Ablation zu minimieren, wurden alle RF-Ablationsvorgänge nur von zwei Radiologen (PLP, JT), die mit der Handhabung der vier Systeme vertraut sind, durchgeführt. Die Positionierung der Nadelelektroden erfolgte unter intraoperativer Ultraschallsteuerung (7.5 MHz linear probe; Versa; Siemens, Forchheim, Deutschland), um sicher zu gehen, dass die Nadelspitze mindestens 2cm von der Leberkapsel, von einer vorangegangenen, erzeugten Koagulation in der gleichen Leber und von großen Gefäßen (> 3mm Durchmesser) entfernt platziert ist. Pro Tier wurden maximal drei Ablationsvorgänge durchgeführt, wobei sowohl die Auswahl der

verschiedenen RF-Systeme und des Leberlappens als auch die Reihenfolge der Ablationen zufällig geschah. Für jeden Ablationszyklus wurden neue Elektroden verwendet.

<b>Tabelle 1: Technische Daten der vier verschiedenen RF-Geräte</b>				
<b>Generator</b>	<b>HiTT 106 Elektrotom</b>	<b>Cool Tip</b>	<b>RF 3000</b>	<b>Model 1500</b>
Max. Leistungsabgabe	60 W	250 W	200 W	150 W
Frequenz	375 kHz	480 kHz	480 kHz	460 kHz
Überwachung des Vorgangs	Impedanz	Impedanz	Impedanz	Impedanz und Temperatur
Elektrodentyp	Kontinuierl. Perfusion	innengekühlt	12 Haken ausfahrbar	9-Haken ausfahrbar
Nadeldurchmesser	1.7 mm	3x1.6 mm	2.3mm	2.1 mm
Konfiguration der aktiven Elektrode	gerade Spitze: 1.5cm	gerade Spitze: 2.5 cm	Schirmförmig Durchmesser 4 cm	Tannenbaum-förmig Durchmesser 5 cm

### 2.2.2 Experimenteller Ablauf/Versuchstiere

An 16 männlichen Landrassen-Schweinen im Alter von 3 Monaten erfolgten Ablationsversuche der Leber mit 4 verschiedenen RF-Systemen (verschiedene Elektrodenkonfigurationen). Die Eingriffe geschahen unter Vollnarkose (intramuskuläre Injektion von 20mg/kg Ketaminhydrochlorid (Cloketam®, Vetoquinol, Lure, France), 4mg/kg Azoperon (Stressnil®, Janssen-Cilag, Issy-

les-Moulineaux, France), 0,05mg/kg Atropinsulfat (Atropinet, Aguetant, Lyon, France), venöse Injektion einer einmaligen Dosis von 6mg/kg Pentobarbital (Pentobarbital sodique®, Sanofi, Libourne, France) und zur Aufrechterhaltung der Narkose 0,3l/min Isofluran in Sauerstoff über eine Atemmaschine.

Die Tiere wurden zwei Stunden nach der letzten Ablation mit einer Überdosis Pentobarbital von 60mg/kg (Dolethal®, Vetiquinol, Lure, France) eingeschläfert. Die Lebern wurden explantiert und in 10%iger gepufferter Formaldehydlösung für 3 - 4 Wochen fixiert.

### **2.2.3 Bilderbearbeitung**

Nachdem die 16 Lebern der behandelten Schweine ca. 24h gewässert worden waren, erfolgte eine Markierung mit 4 verschiedenfarbigen Markern, um eine Orientierung für die 3-dimensionale Darstellung (3D-Darstellung) der Ablationszonen zu erhalten. Anschließend wurden die Organe in Sülzblöcke eingebettet. Diese Blöcke wurden daraufhin mit einer Schneidemaschine (Bizerba Typ SE 12 D, Balingen, Deutschland) in exakt 3mm dicke Scheiben geschnitten.

Die einzelnen Leberscheiben wurden der Reihenfolge nach nummeriert, nacheinander mit einer Digitalkamera fotografiert und als Tif-Dateien gespeichert.

Um die Datenmenge der einzelnen Bilder zu komprimieren, wurden diese mit dem Programm Adobe Photoshop (D 1-3.0, Unterschleißheim Deutschland) in Jpg-Formate konvertiert.

Um nun die sichtbaren Koagulationsareale auf den einzelnen Leberscheiben zu markieren, wurde das Programm Corel Photo-Paint 8 (Corel Draw, Unterschleißheim, Deutschland) verwendet.

Die Arbeit bestand nun darin, auf jeder einzelnen Scheibe, das sichtbare Koagulationsareal des bestimmten RF-Systems mit einer zugehörigen Farbe zu umzeichnen.

Parallel zu dieser Arbeit hat der Pathologe aus den Randzonen der Koagulationsareale, die makroskopisch als weiße (anämisch nekrotisch) und

rotbraune (hämorrhagisch nekrotisch) Koagulationen sichtbar waren, Proben entnommen. Dadurch konnten bei unklarer Abgrenzbarkeit genaue Angaben dazu gemacht werden, wo sich sichtbar anämisches, vollständig nekrotisches Gewebe von hämorrhagischem, nicht vollständig nekrotischem Gewebe unterscheiden und abgrenzen ließ. Die Zuordnung der Ablationssysteme zu den Ablationszonen, aus denen Proben entnommen wurden, blieben unbekannt. Mittels DNA-Strangbrüchen, die über einen immunohistochemical TUNEL assay (Boehringer, Mannheim, Deutschland) hervorgerufen wurden, ist diese Unterscheidung in allen Fällen möglich gewesen. Für die farbige Bearbeitung der Bilder wurden ausschließlich auf anämisch nekrotisches Gewebe geachtet, da hier die vollständige Zellzerstörung gesichert ist [63].

Die Einstichsstelle der Elektrode wurde auf mindestens 3 Scheiben markiert, um später in der 3-dimensionalen Darstellung das Verhältnis des Elektrodenschafts zur geometrischen Figur der Koagulation zu bestimmen. Die exakte Darstellung der Elektrodenspitze, bzw. der Achse der Figur war jedoch nicht immer möglich.

Die Berechnung des Volumens erfolgte mit dem Programm Optimas 6.0, (Optimas Corporation, Bothell, NJ), die 3D-Darstellung der geometrischen Form der Koagulationsareale mittels eines rechnergestützten Zeichnungsprogramms (Academic Suite, Bentley System, Exton, PA, USA).

Diese Software ermöglichte eine 3D-Darstellung der einzelnen Ablationszonen, sowie die geometrische Beziehung der Koagulationsausdehnung zur Elektrodennadel.

Weiterhin wurde zur Bestimmung der geometrischen Gestalt (G) auf drei repräsentativen Scheiben (mit den größten Durchmessern) jeder Koagulation zwei Querdurchmesser ( $d_1$  und  $d_2$ ) senkrecht zur Elektrodenachse eingezeichnet und gemessen. Auch hier wurde nur die anämische Koagulation in der Berechnungen berücksichtigt. Den Längsdurchmesser (l) erhielt man durch multiplizieren der Anzahl der Scheiben mit sichtbarem Koagulationsareal mit der Schichtdicke 3mm. Aus der Rechnung  $G = l/[(d_1+d_2)/2]$  lässt sich die Gestalt der Koagulation ermitteln. Ein Ergebnis  $G \sim 1$  lässt auf eine sphärische Gestalt schließen, ein Wert  $G > 1$  bedeutet eine ovale Koagulationsform mit

dem längeren Durchmesser parallel zur Elektrodenachse und ein Wert  $G < 1$  eine ovale Koagulationsform mit dem längeren Durchmesser senkrecht zur Elektrodenachse.

Ergänzend wurde ein Variationskoeffizient der Volumina als umgekehrtes Maß für die Reproduzierbarkeit errechnet. Je näher der Wert bei null liegt, um so reproduzierbarer ist die Koagulation.

#### **2.2.4 Statistische Analyse**

Die Volumina, Querdurchmesser, Längsdurchmesser, geometrischen Formen und Variationen wurden digital festgehalten und als Wert  $\pm$  Standardabweichung für alle Dimensionen angegeben. Für die statistische Analyse wurden die Daten zunächst logarithmiert, um die Varianzen zu stabilisieren, welche daraufhin für die Varianzanalyse mit fixem Faktor "Gerät" und Einflussfaktor "Schwein" verwendet wurden. Schätzungen wurden mit der Restricted Maximum Likelihood Methode erhalten.

Es wurde das Statistikpaket JMP 5.0.1.2. (SAS Institute Inc., Cary, NC) verwendet.

Für die Messungen "direkter Vergleich zweier unpaariger Proben" kam der rank sum test (Wilcoxon) zur Anwendung. Vielfache Proben wurden mit dem HSD Test (Tukey-Kramer) geprüft. Ein Alphawert unter 0.05 wurde als signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 43 Ablationen an 16 Schweinen durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden in zwei Teilen entsprechend der Aufteilung der Studie zusammengefasst.

Im ersten Studienteil (**Studie I**) wurden 16 Ablationen an 6 Schweinen, bei welchen die physiologische Leberperfusion nicht unterbrochen wurde, durchgeführt.

Im zweiten Teil (**Studie II**) waren es 27 Ablationen an 10 Schweinen mit Okklusionen der Gefäße *Arteria hepatica* (*Art.hepatica*), *Vena portae* oder beiden (Pringle-Manöver).

Da zwei Tiere während des Eingriffs verstarben, wurden zwei Ablationen von der statistischen Berechnung ausgenommen.

#### **Studie I: 16 Ablationen:**

n = 4 offen-perfundierte Elektrode (HiTT®), n = 4 innengekühlte Cluster-Elektrode (CoolTip®),

n = 4 Schirmelektrode (LeVeen®), n = 4 Tannenbaumelektrode (Starburst™XL®)

#### **Studie II: 27 Ablationen:**

Bei okkludierter *Art. hepatica* wurden 9 Ablationen (n = 3 offen-perfundierte Elektrode, n = 3 innengekühlte Cluster-Elektrode, n = 3 Schirmelektrode) durchgeführt.

Bei okkludierter *Vena portae* wurden 8 Ablationen (n = 2 offen-perfundierte Elektrode, n = 3 innengekühlte Cluster-Elektrode, n = 3 Schirmelektrode) durchgeführt.

Beim Pringle-Manöver (okkludierte *Art. hepatica* und *Vena portae*) wurden ebenfalls 8 Ablationen (n = 3 offen-perfundierte Elektrode, n = 3 innengekühlte Cluster-Elektrode, n = 2 Schirmelektrode) durchgeführt.

Die Tannenbaumelektrode (RITA Medical System Starburst™XL®) wurde in der Versuchsreihe mit okkludierten Gefäßen nicht mehr verwendet, da mit diesem System in Studie I die kleinsten Koagulationen hervorgerufen wurden.

### 3.1 Volumen und Durchmesser der Koagulation

**Tabelle 2** zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der **Studie I**.

Innerhalb dieser Versuchsreihe (ohne Okklusionen) erhielt man die größten Koagulationsvolumina mit der offen-perfundierten ( $31.50 \pm 16.8\text{cm}^3$ ) und innengekühlten Nadelelektrode ( $20.5 \pm 2.6\text{cm}^3$ ), gefolgt von der Schirm- und Tannenbaumelektrode ( $16.2 \pm 7.3\text{cm}^3$  bzw.  $9.8 \pm 3.2\text{cm}^3$ ). Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) innerhalb der Koagulationsvolumina wurde zwischen offen perfundierter Elektrode und Tannenbaumelektrode beobachtet.

Zwischen innengekühlter Elektrode und offen-perfundierter Elektrode, als auch zwischen Schirm- und Tannenbaumelektrode wurde kein statistischer Unterschied festgestellt.

Allgemein konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Längsdurchmessern innerhalb der vier Systeme beobachtet werden, nicht jedoch bei den Querdurchmessern.

Die Reihenfolge der größten Längsdurchmesser entspricht nicht der der Volumina. In absteigender Reihenfolge wurde für die offen-perfundierte Elektrode der höchste Wert für den Längsdurchmesser mit  $58.5 \pm 15\text{mm}$  gemessen, gefolgt von der innengekühlten Nadelelektrode mit  $42 \pm 9.7\text{mm}$ , der Tannenbaumelektrode mit  $38.3 \pm 3.8\text{mm}$  und der Schirmelektrode mit  $31 \pm 6.2\text{mm}$ .

Ähnlich wie bei den Unterschieden zwischen den Koagulationsvolumina innerhalb der vier Systeme, zeigten die Vergleiche des Längsdurchmessers einen signifikanten Unterschied zwischen offen-perfundierter Elektrode und den beiden ausfahrbaren Elektroden (Schirmelektrode:  $p=0.03$ , Tannenbaumelektrode:  $p=0.04$ ).

Innerhalb der Messungen für die Querdurchmesser ergab sich der höchste Wert für die Schirmelektrode mit  $34.4 \pm 2.1\text{mm}$ , gefolgt von der innengekühlten Elektrode mit  $30.4 \pm 2.6\text{mm}$ , der Tannenbaumelektrode mit  $27 \pm 7.6\text{mm}$  und der offen-perfundierten Elektrode mit  $23 \pm 9.4\text{mm}$ .

**Tabelle 3** zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der **Studie II**:

Innerhalb dieser Versuchsreihe (mit Okklusionen) war bei okkludierter *Art. hepatica* kein signifikanter Unterschied bezüglich der Koagulationsvolumina innerhalb der getesteten Systeme zu erkennen (Cluster-Elektrode mit  $30.1 \pm 9.3\text{cm}^3$ , gefolgt von der offen-perfundierten Elektrode mit  $23 \pm 8.5\text{cm}^3$  und der Schirmelektrode mit  $20.7 \pm 4.9\text{cm}^3$ ).

Im Vergleich zu den Messungen mit okkludierter *Art. hepatica* nahm das Volumen des abladierten Gewebes bei allen Systemen bei den Ablationen sowohl mit okkludierter *Vena portae* als auch mit dem Pringle-Manöver deutlich ( $p < 0.05$ ) zu. Beispielsweise erhöhte sich das Koagulationsvolumen bei Verwendung der innengekühlten Cluster-Elektrode von  $30.1 \pm 9.3\text{cm}^3$  auf  $61 \pm 9.9\text{cm}^3$ , hatte man eine Okklusion der Portalvene anstelle der *Art. hepatica* durchgeführt.

Bezüglich des Quer- und Längsdurchmessers konnte bei Ablationen mit der innengekühlten Elektrode und okkludierter *Vena portae* (Querdurchmesser:  $41.7 \pm 7.3\text{mm}$ , Längsdurchmesser:  $54 \pm 0\text{mm}$ ) und dem Pringle-Manöver (Querdurchmesser:  $42 \pm 2.9\text{mm}$ , Längsdurchmesser:  $67 \pm 9.7\text{mm}$ ) im Vergleich zu okkludierter *Art. hepatica* (Querdurchmesser:  $31.5 \pm 5.2\text{mm}$ , Längsdurchmesser:  $43 \pm 1.4\text{mm}$ ) ein signifikanter Anstieg ( $p < 0.05$ ) beobachtet werden.

Ebenso stieg der Längsdurchmesser bei Ablationen mit der Schirmelektrode und okkludierter *Vene portae* ( $48 \pm 0\text{mm}$ ) und Pringle-Manöver ( $55.5 \pm 1.5\text{mm}$ ) im Vergleich zu okkludierter *Art. hepatica* ( $45 \pm 8.4\text{mm}$ ) signifikant ( $p < 0.05$ ) an. Des weiteren konnte bei Ablationen mit der offen-perfundierten Elektrode und okkludierter *Vena portae* bezüglich des Längsdurchmessers ein deutlicher ( $p < 0.05$ ) Anstieg im Vergleich zu den anderen Systemen beobachtet werden, was aber zu einem Nachteil im Bezug auf die geometrische Form der Koagulation geführt hat. Der Längsdurchmesser bei Verwendung der offen-perfundierten Elektrode vergrößerte sich zum Beispiel von  $41 \pm 13.4\text{mm}$  bei okkludierter *Art. hepatica* auf  $76.5 \pm 1.5\text{mm}$  bei okkludierter *Vena portae*. Im Vergleich hierzu vergrößerte sich der Längsdurchmesser bei Verwendung der Schirmelektrode



lediglich von  $45 \pm 8.4\text{mm}$  auf  $48 \pm 0\text{mm}$ , bei Verwendung der innengekühlten Elektrode von  $43 \pm 1.4\text{mm}$  auf  $54 \pm 0\text{mm}$  bei jeweils entsprechender Okklusion der Gefäße (siehe auch **Tabelle 3**).

**Tabelle 2:** Größen der Koagulationen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) unter Beibehaltung der physiologischen hepatischen Durchblutung

	<b>Parameter</b>	<b>Offen-perfundierte Elektrode</b>	<b>Innengekühlte Cluster-Elektrode</b>	<b>Schirm-elektrode 12 Haken</b>	<b>Tannenbaum-elektrode 9 Haken</b>
<b>ohne Okklusion</b>	Querdurchmesser (mm)	$23 \pm 9.4$	$30.4 \pm 2.6$	$34.4 \pm 2.1$	$27 \pm 7.6$
	Längsdurchmesser (mm)	$58.5 \pm 15^{\text{ab}}$	$42 \pm 9.7$	$31 \pm 6.2^{\text{a}}$	$38.3 \pm 3.8^{\text{b}}$
	Volumen ( $\text{cm}^3$ )	$31.50 \pm 16.8^{\text{c}}$	$20.5 \pm 2.6$	$16.2 \pm 7.3$	$9.8 \pm 3.2^{\text{c}}$

<sup>a</sup>p=0.002 Offen-perfundierte Elektrode gegenüber Schirmelektrode

<sup>b</sup>p=0.02 Offen-perfundierte Elektrode gegenüber Tannenbaumelektrode

<sup>c</sup>p<0.5 Offen-perfundierte Elektrode gegenüber Tannenbaumelektrode

**Tabelle 3:** Größen der Koagulationen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) unter Veränderung des physiologischen hepatischen Blutflusses

	<b>Parameter</b>	<b>Offen- perfundierte Elektrode</b>	<b>Innengekühlte Cluster- Elektrode</b>	<b>Schirm- elektrode 12 Haken</b>
<b>Art. hepatica</b>	Querdurch- messer (mm)	24 $\pm$ 2.3	31.5 $\pm$ 5.2	26.5 $\pm$ 4.7
	Längsdurch- messer (mm)	41 $\pm$ 13.4	43 $\pm$ 1.4	45 $\pm$ 8.4
	Volumen (cm <sup>3</sup> )	23.0 $\pm$ 8.5	30.1 $\pm$ 9.3	20.7 $\pm$ 4.9
<b>Vena portae</b>	Querdurch- messer (mm)	31.5 $\pm$ 4.25	41.7 $\pm$ 7.3*	37.8 $\pm$ 3.9
	Längsdurch- messer (mm)	76.5 $\pm$ 1.5	54 $\pm$ 0***	48 $\pm$ 0***
	Volumen (cm <sup>3</sup> )	67.2 $\pm$ 23.5	61 $\pm$ 9.9*	51.8 $\pm$ 11*
<b>Art. hepatica +</b> <b>Vena portae</b>	Querdurch- messer (mm)	35.5 $\pm$ 3.4	42.0 $\pm$ 2.9*	38.1 $\pm$ 0.9
	Längsdurch- messer (mm)	76 $\pm$ 12.3	67 $\pm$ 9.7*	55.5 $\pm$ 1.5*
<b>Pringle- Manöver</b>	Volumen (cm <sup>3</sup> )	75.7 $\pm$ 9.1	68.6 $\pm$ 8.1	61.0 $\pm$ 9.8*

\* $p < 0.05$  gegenüber okkludierter *Art. hepatica*

\*\* $p < 0.05$  gegenüber Cluster- und Schirmelektrode

### 3.2 Geometrische Form der Koagulation

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4 und 5** zusammengefasst.

Um die geometrische Gestalt der Ablationszonen zu beurteilen, wurden 3-dimensionale Bilder erstellt.

Anhand der Querdurchmesser ( $d_1+d_2$ ) und des Längsdurchmessers ( $l$ ) konnte die Gestalt ( $G$ ) mit der Formel  $G = l/[(d_1+d_2)/2]$  quantitativ erfasst werden (siehe auch Abschnitt 2.2.3 Bearbeitung der Bilder).

**In Studie I (ohne Okklusion der Gefäße)** wurde die Koagulation mit der sphärischsten Form durch Verwendung der Schirmelektrode ( $G = 0.9$ ) hervorgerufen.

Mit der innengekühlten Elektrode wurde eine elliptische Gestalt in der koronaren Ebene erreicht ( $G = 1.38$ ).

Die durch die Tannenbaumelektrode hervorgerufene Koagulation stellte sich eher umgekehrt birnenförmig dar ( $G = 1.42$ ). Bei Verwendung der offen-perfundierten Elektrode errechnete sich aus den Werten der Durchmesser die geometrische Form  $G = 2.54$ .

Bei allen drei Systemen konnte bezüglich des geometrischen Wertes  $G$  kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Aufgrund der extremen Unregelmäßigkeiten aller Ablationszonen, die durch die offen-perfundierte Elektrode hervorgerufen wurde, konnte trotz zuverlässiger Messungen der Querdurchmesser und des Längsdurchmessers nur ein geschätzter Wert  $G$  bestimmt werden. Die Ablationszonen dieses Systems stellten sich in der koronaren Ebene zylindrisch dar.

Verliefen in der näheren Umgebung des Koagulationsareals große Gefäße, wurden Deformationen der Koagulationsform unabhängig vom verwendeten System beobachtet.

Die subjektive Beurteilung der 3D-Bilder bestätigten die objektive Beurteilung der 2-dimensionalen Messungen der Parameter (Quer- und Längsdurchmesser) der Koagulation.

**In Studie II (mit Unterbrechung des hepatischen Blutflusses)** verhielt es sich mit dem offen-perfundierten System genauso wie in oben aufgeführter Versuchsreihe. Der Wert G für alle drei Okklusionsmodi wird aufgrund der starken Unregelmäßigkeiten nur als geschätzter Wert betrachtet.

Die geometrischen Formen der Ablationszonen, die durch die innengekühlte Cluster-Elektrode hervorgerufen wurden, zeigten bei okkludierter *Vena portae* ( $G = 1.29 \pm 0.2$ ) und dem Pringle-Manöver ( $G = 1.59 \pm 0.7$ ) keinen signifikanten Unterschied gegenüber okkludierter *Arteria hepatica* ( $G = 1.30 \pm 0.2$ ). Verglichen mit der offen-perfundierten Elektrode und okkludierter *Vena portae* ( $G = 2.42 \pm 0.2$ ) ergab sich für die innengekühlte Cluster-Elektrode ( $G = 1.29 \pm 0.2$ ) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) bezüglich der geometrischen Form der Koagulation. Bei allen drei Okklusionsmodi wurde hier eine mehr sphärische Figur erreicht.

Innerhalb der Versuche mit der Schirmelektrode zeigte sich bei okkludierter *Vena portae* ( $G = 1.26 \pm 0.1$ ) ein signifikanter ( $p < 0.05$ ) Unterschied bezüglich der geometrischen Form (sphärische Form) gegenüber der Versuche mit okkludierter *Arteria hepatica* (elliptische Form). ( $G = 1.69 \pm 0.6$ ).

Des Weiteren konnte mit der Schirmelektrode und okkludierter *Vena portae* eine deutlich rundere Koagulationsform ( $G = 1.26 \pm 0.1$ ) verglichen mit der offen-perfundierten Elektrode ( $G = 2.42 \pm 0.2$ ) erreicht werden ( $p < 0.05$ ).

**Tabelle 4:** Geometrische Form (G)\* der Koagulationen (Mittelwert und Standardabweichung) unter Beibehaltung der hepatischen Durchblutung

	<b>Offen- perfundierte Elektrode</b>	<b>Innengekühlte Cluster- Elektrode</b>	<b>Schirm- elektrode 12 Haken</b>	<b>Tannenbaum- elektrode 9 Haken</b>
<b>Ohne Okklusion</b>	2.54**	1.38	0.90	1.42

**Tabelle 5:** Geometrische Form (G)\* der Koagulationen (Mittelwert und Standardabweichung) unter Veränderung der hepatischen Durchblutung

	<b>Offen- perfundierte Elektrode</b>	<b>Innengekühlte Cluster- Elektrode</b>	<b>Schirmelektrode 12 Haken</b>
<b>Art. hepatica</b>	1.70 ± 0.4**	1.30 ± 0.2 <sup>a</sup>	1.69 ± 0.6
<b>Vena portae</b>	2.42 ± 0.2**	1.29 ± 0.2 <sup>a</sup>	1.26 ± 0.1 <sup>a,b</sup>
<b>Art. hepatica + Vena portae (Pringle- Manöver)</b>	2.14 ± 0.3**	1.59 ± 0.7 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.005 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p<0.05 gegenüber offen-perfundierter Elektrode

<sup>b</sup>p<0.05 gegenüber okkludierter *Art. hepatica*

\*ein Wert gegen 1 bedeutet eine sphärische Gestalt

\*\* Aufgrund der unregelmäßigen Gestalt der Koagulation (Beurteilung der 3D-Bilder), die durch die offen-perfundierte Elektrode hervorgerufen wurde, sind die Werte dieser Elektrode nur hinweisend zu beurteilen.

### 3.3 Reproduzierbarkeit des Volumens

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Bei der Berechnung des Variationskoeffizienten in **Studie I** erreichten die Ablationen, hervorgerufen durch die innengekühlte Cluster-Elektrode die größte Reproduzierbarkeit (0.13). Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) konnte zwischen der offen-perfundierten Elektrode (0.50) und der Cluster-Elektrode (0.13) beobachtet werden.

In **Studie II** war die Reproduzierbarkeit bei allen drei Geräten beim Okklusionsmodus Pringle-Manöver im Vergleich zu den beiden anderen Okklusionsmodi größer (z.B. Cluster-Elektrode/Pringle-Manöver: 0.11 gegenüber Cluster-Elektrode/*Art. hepatica*: 0.31). Den Wert der größten Reproduzierbarkeit erreichten in dieser Studie die innengekühlte Cluster-Elektrode (0.11) gefolgt von der offen-perfundierten Elektrode (0.12) bei okkludierter *Art. hepatica* und *Vena portae* (Pringle-Manöver).

Tabelle 6: *Variationskoeffizient\* zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit des Volumens der Koagulationsnekrosen*

	<b>Perfusions- elektrode</b>	<b>Cluster- Elektrode</b>	<b>Schirm- elektrode 12 Haken</b>	<b>Tannenbaum- elektrode 9 Haken</b>
<b>Ohne Okklusion</b>	0.50**	0.13**	0.45	0.33
<b>Art. hepatica</b>	0.37	0.31	0.24	
<b>Vena portae</b>	0.35	0.16	0.21	
<b>Art. hepatica + Vena portae (Pringle- Manöver)</b>	0.12	0.11	0.16	

\*Je näher der Wert an 0 grenzt, desto reproduzierbarer die Koagulation

\*\*p<0.05 Offen-perfundierte Elektrode gegenüber Cluster-Elektrode

## 4 Diskussion

Die Erstbeschreibung der Wärmeinduktion durch hochfrequenten Wechselstrom geht auf das Jahr 1891 zurück. D'Arsonval beschrieb erstmals die Hitzeinduktion in biologischem Gewebe durch radiofrequente Wellen ohne neuromuskuläre Erregungen. Das Verfahren wurde Anfang des 20. Jahrhunderts zur Diathermie bzw. Elektrokauterisation weiterentwickelt [64].

Geräte für die Radiofrequenz-Elektrokauterisation werden seit mehr als 70 Jahren zur direkten Gewebeablation genutzt, hauptsächlich zur Blutstillung während chirurgischen Maßnahmen. Seit vielen Jahren wird die RF-Ablation auch dazu verwendet, pathologische Leitungsbahnen oder ektope Störherde im Myokard mittels Katheterelektroden zu koagulieren. Fortschritte bezüglich der Gerätetechnik führten zur Entwicklung von mono- und bipolaren Ablationselektroden, deren Design es ermöglichte, größere Gewebeareale, besonders Tumore zu zerstören. Das Gewebe, durch welches RF-Strom fließt, wird über die erzeugte Ionenbewegung auf zytotoxische Temperaturen erhitzt. Die Temperatur im zu abladierenden Gewebe kann über die RF-Leistung und Energieabgabe auf 50°C bis 100°C gesteuert werden. Für die monopolare Tumorablation wird eine Nadelelektrode entweder über einen perkutanen Zugang oder intraoperativ im Tumor platziert und eine oder mehrere (bis zu vier) ableitende Neutralelektroden auf der Haut des Patienten angebracht.

Die erzeugte Hitze, die vom Gewebe aufgenommen wird, strahlt gleichmäßig von der Elektrode ab, so dass sich die Geometrie des RF-Stromflusses um die Elektrode herum als eine relativ gleichmäßige, millimeterdicke, zirkuläre Hitzezone darstellt. Solange die Gewebeimpedanz relativ niedrig ist, entwickelt sich daraus ein sich dynamisch ausbreitendes Ablationsgebiet in Form einer Kugel. Die endgültige Größe dieser Ablationskugel ist proportional zum Quadrat des RF-Stromes.

Der von einer monopolaren Elektrode abgegebene Strom sinkt ebenfalls proportional zum Quadrat des Abstandes von der Elektrode. Dadurch fällt die Gewebetemperatur rapide mit steigender Distanz zur Elektrode. Daraus



resultieren Ablationsareale von nur 1-1,5cm Querdurchmesser unter Verwendung von einfachen monopolaren Nadelelektroden [35].

Damit die RF-Ablation als ein weit verbreitetes Instrument zur Behandlung von Tumoren anerkannt wird, muss der Durchmesser des Koagulationsareals die Größe einer typischen Metastase (3-4cm) zuzüglich einer Sicherheitszone von mindestens 0,5-1cm erreichen [44]. Ebenso entscheidend für eine routinemäßige, klinische Anwendung ist, dass die Durchführung der RF-Ablation am Patienten möglichst nur einmal geschieht.

Die hauptsächliche Limitation der RF-Ablation im Gewebe ist die Karbonisierung bzw. die Gewebeverkohlung entlang der aktiven Elektrode und der damit verbundene Anstieg des Widerstands, aus welchem wiederum eine verminderte Energieabgabe und eine kleinere Koagulation resultiert.

Es haben sich daher die vier, weltweit am meisten vertretenen Firmen mit der oben erwähnten Problematik befasst und mit verschiedenen RF-Geräten, Ablations- und Monitoringmechanismen experimentiert. Alle mit dem Ziel, die Energieabgabe zu steigern und größere Koagulationsareale zu erzeugen.

Zwei der Firmen haben sich auf eine besondere Elektrodenkonfiguration spezialisiert und ausfahrbare Nadelelektroden entwickelt. Die anderen beiden Firmen entwarfen perfundierte Elektroden. Die eine Elektrode wird mit Eiswasser von innen gekühlt (innengekühlte- bzw. geschlossen-perfundierte Elektrode, das zweite System bedient sich einer Perfusionstechnik mit Kochsalzlösung nach außen (offen-perfundierte Elektrode).

Die ausfahrbaren Elektroden, unter den Namen **RITA Medical Systems** und **Radiotherapeutics** vermarktet, bestehen aus mehreren nach außen isolierten Nadeln, die aus einer einzigen ebenfalls isolierten Nadel ausgefahren und wieder zurückgezogen werden können. Diese Hakennadeln werden erst im Gewebe ausgefahren und präsentieren sich dort in Form eines Schirms (Schirmelektrode: Radiotherapeutics [**Abb.1**]) oder in Form eines Tannenbaums (Tannenbaumelektrode: RITA Medical Systems [**Abb.2**]). So wird die RF-Ablation gleichzeitig von mehreren Seiten aus appliziert mit dem Ziel, dass sich die RF-Energie addiert und somit ein größeres Gewebeareal zerstört wird.

Die beiden perfundierten Elektroden arbeiten mit dem Prinzip, über Kühlung sowohl des Gewebes (offen-perfundiertes System: **Berchtold [Abb.4]**) als auch der Elektrode selbst (innengekühltes System: **Radionics**) einen frühzeitigen Anstieg der Gewebeimpedanz zu verhindern und somit die Menge der Energieabgabe steigern zu können.

Die in unserem Experiment verwendete, innengekühlte Elektrode besteht aus drei parallel angeordneten Nadelelektroden, die mit einem gemeinsamen Mittelpunkt eine Art Dreizack bilden, die sogenannte Cluster-Elektrode („cool-tip“ **[Abb.3]**). Das gekühlte Wasser zirkuliert in allen drei Nadeln durch die Innenlumina und soll so einer frühzeitigen Karbonisierung des Gewebes und des damit verbundenen Impedanzanstiegs um die aktive Elektrodenspitze herum vorbeugen. Im Gegensatz zum offen-perfundierten System besteht kein Kontakt von kühlendem Wasser mit dem umliegenden Gewebe.

Die vierte Firma entwickelte ein offen-perfundiertes System, bei dem eine Perfusorpumpe, die an den RF-Generator angeschlossen ist, einen kontrollierten, kontinuierlichen Kochsalzfluss von der Elektrode ins umliegende Gewebe ermöglicht. Dies geschieht über 2-4 Mikroporen an der Elektrodenspitze. Der potenzielle Effekt dieser kontinuierlichen Kochsalzinjektion besteht in einer gesteigerten Gewebeleitfähigkeit. Weiterhin nimmt man an, dass durch die Diffusion von erhitztem Wasser die thermische Energie weiter von der Elektrodenspitze weg verteilt wird.

Die verschiedenen Systeme arbeiten mit zwei Kontrollmechanismen. Die Firma RITA Medical Systems bedient sich bei der Steuerung der Energieabgabe der Temperaturmessung in den Elektroden. Die 3 anderen Firmen regeln die Energieabgabe über die Impedanzmessung des Gewebes.

## 4.1 Studie I

### 4.1.1 Koagulationsvolumina

In Studie I haben wir beobachtet, dass in einem einzigen Ablationszyklus tatsächlich die größten Koagulationsareale mit den perfundierten Systemen erreicht wurden (offen-perfundiert:  $31.50\text{cm}^3 \pm 16.80\text{cm}^3$ ; innengekühlt:  $20.50\text{cm}^3 \pm 2.60\text{cm}^3$ ). Die ausfahrbaren Hakensysteme erreichten deutlich

kleinere Volumina (Schirmelektrode:  $16.20\text{cm}^3 \pm 7.30\text{cm}^3$ ; Tannenbaumelektrode:  $9.80\text{cm}^3 \pm 3.20\text{cm}^3$ ). Diese Ergebnisse bestätigen jene einer Studie von de Baere et al., in welcher die innengekühlte Cluster-Elektrode gegenüber der ausfahrbaren Tannenbaumelektrode ebenfalls größere Koagulationsvolumina erzielte [40]. Die Ergebnisse von de Baere et al. sind insofern zu diskutieren, da in dieser Studie für die ausfahrbare Elektrode ein 50 Watt Generator verwendet wurde, für die innengekühlte Cluster-Elektrode jedoch ein 200 Watt Generator. In unserer Studie betrug die Leistung des Generators des innengekühlten Systems 250 Watt, diejenige des ausfahrbaren Elektrodensystems (Tannenbaumelektrode) 150 Watt.

Die Temperatur des an der Nadel unmittelbar anliegenden Gewebes wird durch die innengekühlte Cluster-Elektrode auf unter  $20^\circ\text{C}$  gehalten. Dadurch wird die Ablationszone, welche nicht perfundierte Elektroden unmittelbar umgibt, durch die Kühlung zentrifugal verlagert. Durch die somit verhinderte frühzeitige Karbonisation kann mit höheren Leistungen über eine längere Zeit ablatiert werden. Stellt sich bei nicht perfundierten Elektroden ein Gleichgewicht zwischen im Gewebe entstehender Wärme und aus dem Gewebe abgeleiteter Wärme nach einer Ablationsdauer von 6 Minuten ein, verlängert sich die Ablationsdauer bei der innengekühlten Elektrode auf 10 Minuten [37].

Das Ziel der höheren Energieabgabe und die längere Ablationsdauer mit Vermeidung eines frühzeitigen Impedanzanstiegs konnte mit dem System der ^^innengekühlten Elektrode erreicht werden.

Die größeren Koagulationsvolumina, die mit dem offen-perfundierten Gerät der Firma Berchtold erzielt wurden, können auf zwei Gründe zurückgeführt werden. Zum einen konnte gezeigt werden, dass mit der Injektion von Kochsalz in das Gewebe während der Ablation die Gewebeleitfähigkeit so gesteigert wird, dass eine erhöhte Energieabgabe ohne exzessive Überhitzung möglich ist [57].

Zudem glaubt man, dass die ständige Diffusion von Kochsalz ins Gewebe die thermische Energie weiter von der Elektrode weg verteilt und die Wärme tiefer ins Gewebe vordringen kann. Durch die kontinuierliche Kochsalzinfusion wird die effektive Oberfläche der Elektrode durch eine höhere lokale Ionenkonzentration vergrößert [46, 57].

Möglicherweise ist das größere Volumen, welches mit der offen-perfundierten Elektrode erzielt wurde, das Resultat aus dem Effekt der besseren Wärmeleitfähigkeit durch die Flüssigkeit kombiniert mit dem Effekt der Diffusion von Wärme in tiefere Gewebe [57]. Weiterhin geht man auch von einem zusätzlichen, direkt gewebezerstörenden Einfluss des Kochsalzes aus [49].

Die Menge an injiziertem Kochsalz während der Ablation wurde in einer früheren Studie von Schmidt et al. untersucht [47]. Diese variiert zwischen 38ml/h und 120ml/h abhängig vom Gewebewiderstand während der Ablation. Der deutliche Nachteil in diesem vorangegangenen Experiment war die unkontrollierte Diffusion von erhitztem Kochsalz ins Gewebe, welche zu unregelmäßig geformten Koagulationsarealen führte. Diese unregelmäßigen Formen traten besonders dann auf, wenn die Kochsalzlösung entlang von größeren Gefäßen ins Gewebe diffundierte, was auch in unserer aktuellen Studie beobachtet wurde.

#### **4.1.2 Energetische Effizienz der RF-Systeme**

Trotz der verschiedenen Leistungsunterschiede der vier Geräte steht die Leistung nicht unbedingt an erster Stelle. In oben erwähnter Studie von Schmidt et al. wurde beobachtet, dass bei der offen-perfundierten Elektrode Leistungen zwischen 40 Watt und 60 Watt über einen Zeitraum von 40 Minuten ex vivo appliziert die besten Ergebnisse hervorbrachten [47]. Dies könnte mit der Tatsache erklärt werden, dass an der Schnittstelle von Gewebe und Elektrode bei einer Leistung > 50 Watt gehäuft eine Karbonisation auftrat [50].

In einer ersten Studie über die energetische Effizienz der vier verschiedenen RF-Systeme Berchtold, Radionics, Radiotherapeutics und RITA Medical System, die aus demselben Tierexperiment wie diese Doktorarbeit entstand, zeigten die Ergebnisse von Brieger et al., dass die energetische Effizienz für das offen-perfundierte System Berchtold mit Kochsalzinstillation, welches einen Generator mit lediglich einer 40 Watt Leistung nutzte, sehr hoch ist [79]. Dies ist im Vergleich mit der alleinigen RF-Ablation der anderen Systeme ohne Perfusionsmechanismus wahrscheinlich durch die - wie oben erwähnt - dominierende Hitzeverteilung der Flüssigkeit begründet. Weiterhin sichern die

zusätzlichen Ionen, die in der Kochsalzlösung enthalten sind, eine niedrige Impedanz zwischen den Elektroden und dadurch einen kontinuierlichen Stromfluss.

Auch das zweite perfundierte, jedoch innengekühlte RF-System Radionics, arbeitet mit einer hohen energetischen Effizienz. Mit einer potenziellen Leistung von 250 Watt des Generators kann der hohe Strom, welcher in gepulster Technik appliziert wurde, in einem weiten Gebiet wirken, ohne dass es zur befürchteten Karbonisation an der aktiven Elektrodenspitze kommt.

Die beiden Systeme RITA und Radiotherapeutics, die mit dem Mechanismus der ausfahrbaren Hakenelektroden arbeiten, sind vergleichsweise ineffektiver als die beiden Systeme Berchtold und Radionics, was die Erzeugung der Koagulationsvolumina aus der gelieferten Energie betrifft. Sie benötigen 250% bzw. 350% mehr Energie als der durchschnittliche Verbrauch der Systeme mit perfundierten Elektroden.

#### **4.1.3 Geometrische Gestalt der Koagulationen**

Seit der RF-Ablation in der Behandlung von Tumoren, besonders der Lebertumoren, eine bedeutende Rolle zukommt, besteht das Interesse nicht nur darin, größere Koagulationsareale hervorzubringen, sondern auch an der Erzeugung sphärischer bzw. kugeliger Ablationszonen. Von dem Ablationsareal wird gefordert, dass sowohl der Tumor mit seiner annähernd sphärischen Gestalt plus eine 0,5cm breite Sicherheitszone aus gesundem Gewebe in die Koagulation eingeschlossen wird. Daher ist die geometrische Gestalt bzw. Form der Koagulation mindestens ebenso wichtig wie das Koagulationsvolumen. Die geometrische Form des Koagulationsareals wird durch viele Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel der Lage des Tumors, der Tumorkonsistenz, der Durchblutung des Gewebes und der damit verbundene Abkühlungseffekt, der Elektrodenkonfiguration oder der Diffusion von Kochsalzlösung in Gewebe wie bei der offen-perfundierten Elektrode.

Unsere Studie demonstriert, dass die geometrische Gestalt sehr stark vom Elektrodentyp abhängt. Die Schirmelektrode mit 4cm Durchmesser hat die

sphärischste Koagulation erzeugt, gefolgt von der innengekühlten Elektrode, der Tannenbaumelektrode und der offen-perfundierten Elektrode.

Die annähernd kugelige Form der Koagulation, die durch die Schirmelektrode hervorgerufen wird, kann durch die Anordnung der 12 Haken erklärt werden (siehe **Abb.1**). Die Cluster-Elektrode (innengekühltes System) erzeugt zwar größere Koagulationsvolumina, stellt sich aber in der Koronarebene eher elliptisch als sphärisch dar. Vergleicht man die Elektrodenkonfiguration der beiden Geräte, stellt man in der Tat fest, dass sich die Anordnung der Elektroden deutlich unterscheidet. Die Cluster-Elektrode besteht aus drei geraden Elektroden, die parallel in einem 5 mm Abstand und einem gemeinsamen Mittelpunkt eine Art Dreizack bilden (siehe **Abb.3**). Gazelle et al. beschreiben jedoch auch bei dieser Elektrodenanordnung eine annähernd sphärische Koagulationszone [48].

Die 3-dimensionale Darstellung der Koagulation, die mit der Tannenbaumelektrode erzeugt wurde, erscheint eher umgekehrt kegelförmig. Betrachtet man die Anordnung der Elektroden erscheinen die Deformationen entsprechend den Zacken, die sich wie ein Tannenbaum oder ein Kegel darstellen (siehe **Abb.2**).

Die unregelmäßigste Form der Koagulationsnekrose ergab sich jedoch bei der Ablation mit dem offen-perfundierten System. Die durch Diffusion von Kochsalzlösung erzeugte Koagulation ergab zwar die größten Volumina, zeigte sich in der 3-dimensionalen Darstellung jedoch als die Koagulation mit den meisten auffälligen Verzerrungen. An den Ergebnissen dieses Geräts wird deutlich, dass das Koagulationsvolumen an sich die Effektivität des Systems kaum widerspiegelt, da allein ein großes Volumen noch nicht bedeutet, dass der Radius entsprechend groß ist. Die sehr unregelmäßigen Formen hängen eng mit den beschränkten Radien zusammen, die zu einer eher zylindrischen Koagulationsform mit Verzerrungen führten. Diese Tatsache schmälert den Vorteil des großen Koagulationsvolumens deutlich und stellt die Effektivität des Systems in Frage. Livraghi et al. haben in einer früheren Arbeit ebenfalls solche Unregelmäßigkeiten beschrieben [49]. In dieser ex vivo-Leberstudie wurde die Kochsalzlösung zunächst als Bolus (5ml, 10ml, 20ml) vor der Ablation und im

Vergleich als kontinuierliche Infusion (0.1ml/min) instilliert. Bei der Anwendung der Infusion wurden deutlich größere Koagulationsdurchmesser erzielt (max. 3.9cm) als mit der Bolusinstillation (max. 1.8cm bei 10ml Bolus), jedoch wurden die oben erwähnten Unregelmäßigkeiten in der Koagulationsform beobachtet. Livraghi et al. führen zwei mögliche Erklärungen auf: Möglicherweise führt die Diffusion von Kochsalzlösung zu einem ungleichmäßigen Gewebewiderstand. Auf der anderen Seite könnte aber auch die heiße Flüssigkeit im Gewebe zu Koagulationsnekrosen entlang der Diffusionsstrecke führen. Möglich ist auch, dass beide Erklärungen gemeinsam zutreffen. Da Lebertumoren, insbesondere Metastasen, von gemischter Konsistenz sind, würde sich nach der oben erwähnten Hypothese das diffundierende Kochsalz seinen Weg durch die geringsten Tumorgewebewiderstände suchen. Demzufolge würden solche Anteile der Metastase, die konsistenter sind, von der Hitze unberührt bleiben und daraus resultierend Tumorzellen überleben. Auf der anderen Seite könnte dieses Phänomen aber auch einen Vorteil in der Behandlung von umkapselten Tumoren wie zum Beispiel Nierenkarzinomen oder Hepatomen bieten [59]. Hierzu werden jedoch noch weitere klinische Untersuchungen benötigt.

Die Verzerrungen, die aus der unkontrollierten Ausdehnung des Ablationsareals entstehen, führten in unserer Studie in einem Fall zu thermischen Schäden an angrenzenden Strukturen (Verbrennung des Magens während der Ablation im mittleren linken Leberlappen). Boehm et al. berichteten ebenfalls von einer erhöhten Komplikationsrate bei der Verwendung des offen-perfundierten Systems im Vergleich zu dem innengekühlten System in einer Studie zur Behandlung von Brustkrebs, in welcher Rattentumore im Retroperitonealraum ablatiert wurden. Es wurden Komplikationen wie zum Beispiel freie retroperitoneale Flüssigkeit und Verletzungen angrenzender anatomischer Strukturen beobachtet [46].

Wir haben immer dann große Unregelmäßigkeiten der Koagulationskontur festgestellt, wenn ein relativ großes Gefäß in unmittelbarer Nähe des Ablationsareals –unabhängig vom Gerätetyp– verlief. Gefäße mit einem Durchmesser > 3mm zeigen eine protektive Wirkung im Sinne einer Wärmeableitung durch den Blutfluss. Dieser Effekt wird auch „heat sink effect“

genannt. Gefäße mit einem Durchmesser  $< 3\text{mm}$ , die durch das Ablationsgebiet verlaufen, thrombosieren in der Regel. Da in der Umgebung der Leberoberfläche große Gefäße fehlen, folgt daraus, dass periphere oder an der Oberfläche gelegene Koagulationen eher als kugelförmige Ablationszonen erscheinen als tiefer gelegene Koagulationen. Dies stellt bei der Behandlung von Lebertumoren ein besonderes Problem dar, da die hepatischen Tumorkläsionen und somit die Ablationszonen oft an große Gefäße angrenzen.

Neben der Berechnung der Durchmesser, Volumina und geometrischen Formen wurden letztere auch digital in ihrer 3-dimensionalen Darstellung abgebildet. Die entstandenen 3-D-Bilder entsprechen den errechneten Ergebnissen.

#### **4.1.4 Reproduzierbarkeit der Koagulationsvolumina**

Für die Anwendung der Radiofrequenzablation als Routinetherapieverfahren ist neben der Größe und Form der Koagulationzone natürlich auch die Reproduzierbarkeit von besonderer Bedeutung. Gerade bei der Planung einer RF-Ablation spielt die Vorhersehbarkeit eine entscheidende Rolle.

Unsere In-vivo-Studie zeigte, dass die Koagulationsvolumina, mit der Cluster-Elektrode hervorgerufen, deutlich reproduzierbarer waren als diejenigen der anderen Elektroden. Der Variationskoeffizient für die Cluster-Elektrode war mit 0.13 signifikant besser als für das offen-perfundierte System (0.50), wohingegen beide ausfahrbaren Elektroden ähnliche Variationswerte (Tannenbaumelektrode: 0.33; Schirmelektrode: 0.45) ergaben. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die ausfahrbaren Systeme empfindlicher auf die umgebenden Gewebeeigenschaften, speziell auf den Wärmeverlust reagieren als die perfundierten Systeme. Wenn ein oder mehrere Haken der Elektrode in ein Blutgefäß reichen, folgt daraus ein unregelmäßiges Temperatur- und Widerstandsprofil mit Abweichungen im Ablationsmodus. De Baere et al. haben allerdings in einer Arbeit beschrieben, dass Ablationszonen, die mit der ausfahrbaren Elektrode in vitro erzeugt wurden, bedeutend reproduzierbarer in



ihrer Größe waren als diejenigen, die mit dem innengekühlten System erzeugt wurden. Im in vivo Versuch ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Variabilität zwischen den beiden Systemen. Die höhere Variabilität beider Systeme in vivo wird mit dem Wärmeverlusteffekt („heat sink effect“) erklärt, wobei die Größe und Lokalisation von Gefäßen die Koagulationsgröße und –form verändern kann [40].

In unserer Studie können die Ablationszonen, die mit dem offen-perfundierten System hervorgerufen wurden, als nicht vorhersehbar angesehen werden, da die Variabilität einen Wert von 50% erreicht hat. In einer Ex-vivo-Studie von Schmidt et al. wurde ebenfalls festgestellt, dass mit dem offen-perfundierten System zwar ausgedehnte Koagulationsareale erzeugt werden können, die Ergebnisse aber nicht vorhersehbar sind [47].

#### **4.2 Studie II (Blutflussmodulationen)**

Im zweiten Teil der Studie wurde ein weiterer Ansatzpunkt, die Koagulationsareale zu vergrößern, untersucht. Vorangegangene RF-Studien haben gezeigt, dass RF-Ablationen in Ex-vivo-Versuchen deutlich größere Ablationsareale (Koagulationsdurchmesser bis zu 4.5cm) hervorbringen als in In-vivo-Versuchen (Koagulationsdurchmesser von  $2.4\text{cm} \pm 0.2\text{cm}$ ) [44, 52, 55]. Dieser große Unterschied zwischen den In-vivo- und Ex-vivo-Resultaten unterstützt die Hypothese, dass die duale Durchblutung der Leber zu dem Phänomen des Hitzeverlustes („heat sink effect“) führt und hauptsächlich für die kleineren thermoinduzierten Läsionen in vivo verantwortlich ist. Daher bietet die Minderung der Leberperfusion eine weitere Möglichkeit, die Koagulationszonen zu vergrößern. Es wurden mehrere Strategien in Bezug auf die Blutflussmodulation entwickelt:

- okkludierte *Arteria hepatica*,
- okkludierte *Vena portae* und
- das Pringle-Manöver (okkl. *Art. hepatica* und *Vena portae*)

Bisher wurden letztere Eingriffe in den Blutfluss hauptsächlich während offener Laparotomien angewandt [35]. Allerdings gehen somit für den klinischen Einsatz alle Vorteile der minimal-invasiven Technik der RF-Ablation verloren.

Die minimal-invasive Modulation der Leberdurchblutung vor perkutaner RF-Ablation ist die arterielle oder venöse Gefäßokklusion mittels eines Ballonkatheters oder der Verschluss durch einen künstlichen Embolus (spongiöse Gelatinepartikel). Diese Blutflussmodulation wurde beispielsweise bei der Behandlung vom HCC erfolgreich eingesetzt [54].

Die perkutane Anwendung des Pringle-Manövers ist technisch möglich, aber relativ schwierig im praktisch-klinischen Einsatz zu bewerkstelligen [56].

In unserer Studie wurden erstmalig drei verschiedene Ablationssysteme in Bezug auf das Koagulationsvolumen und die geometrische Koagulationsform unter dem Einfluss des modulierten hepatischen Blutflusses verglichen. Während der Durchführungen der Ablationen mit den drei kommerziell erhältlichen Geräten (Berchtold, Radionics, Radiotherapeutics) wurde im Wechsel in der *Arteria hepatica*, der *Vena portae* oder in beiden Gefäßen gleichzeitig (Pringle-Manöver) der Blutfluss unterbrochen.

#### **4.2.1 Koagulationsvolumina**

Die meisten Studien –wie auch die vorliegende- wurden an gesundem, nicht-tumorösem Lebergewebe durchgeführt. Hier führte die Anwendung isolierter arterieller Okklusion zu einem geringen Anstieg der thermoinduzierten Läsionsgrößen [7, 44]. Auch in unserem Beispiel konnte keine signifikante Steigerung des Koagulationsvolumens festgestellt werden. Anders ist jedoch der Fall bei der Behandlung von hypervaskularisierten Tumoren, wie zum Beispiel dem HCC. Hier spielt sowohl die Vermeidung des „heat sink effect“ als auch die Unterbrechung der Versorgung des Tumors durch die arterielle Okklusion eine wichtige Rolle. Rossi et al. konnten in einer Follow-up-Studie einen positiven Effekt der Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr des HCC bestätigen [54]. Neben einer deutlichen Vergrößerung des Koagulationsareals konnten sie auch feststellen, dass die Koagulationszone den Tumor in seiner 3-

dimensionalen Form reproduzierte. Sie erklärten dies dadurch, dass die kritischen, gewebezerstörenden Temperaturen lediglich innerhalb des Tumors erreicht wurden. Rossi et al. führen diese Temperaturdifferenz innerhalb und außerhalb des Tumors auf die Durchblutung des Gewebes zurück und erklären, dass das HCC hauptsächlich von der hepatischen Arterie versorgt wird und nur unwesentlich von der Portalvene im Gegensatz zum umgebenden, dual versorgten Lebergewebe. Demzufolge breitet sich die Hitze bis zum Tumorrand aus, darüber hinaus jedoch nicht. Weiterhin wird in ihrer Studie beschrieben, dass der Gewebewiderstand im Tumor während der RF-Ablation unerwartet niedriger war bei Okklusion der Arterie als bei unverändertem Blutfluss. Rossi et al. erklären sich dies dadurch, dass nach arterieller Okklusion ein stetig langsamer, portalvenöser Blutfluss besteht, welcher die Hydrierung des HCC-Gewebes aufrechterhält und zu einem niedrigeren Gewebewiderstand führt. Eine ihrer früheren Studien, in welcher es bei gesunden Schweinen nach subtotaler Okklusion der hepatischen Venen zu einer Gewebeüberwässerung mit ebenfalls vermindertem Gewebewiderstand kam, erhärtet diese Erklärung. Um die genauen Mechanismen der komplexen Beziehung zwischen der Vaskularisierung des HCC und des umgebenden, meist zirrhotischen Lebergewebes und deren Auswirkungen auf die RF-Ablation zu verstehen, sind weitere Untersuchungen nötig. Ebenso fehlen auch Langzeitstudien, um das Wiederauftreten von Tumoren zu beurteilen, bzw. um von Erfolgsaussichten zu sprechen.

Somit bleibt die arterielle Okklusion zumindest für Patienten mit nicht-resektablem HCC eine interessante Option zur adjuvanten Therapie. Bei der Anwendung der hepatischen arterielle Okklusion, die mit selektiver Chemoembolisation kombiniert werden kann, und nachfolgende RF-Ablation könnte sich der therapeutische Effekt addieren (Hitze plus hohe Konzentration von Chemotherapeutikum).

Im Gegensatz zur arteriellen Okklusion stiegen die Werte der Koagulationsvolumina in unserer Studie bei venöser Okklusion, sowie dem Pringle-Manöver bei allen drei Geräten deutlich an. In einer Arbeit von de Baere

et al. wird dieser Effekt ebenfalls beschrieben. In ihrer Studie bei Patienten mit Lebertumoren wurde nach Okklusion entweder einer bestimmten hepatischen Vene oder eines Teils der Portalvene mittels Ballonkatheter eine verminderte Leberperfusion beobachtet, was durch die verlängerte Verweildauer von Kontrastmittel nach dessen Injektion bestätigt wurde. Diese herabgesetzte Leberdurchblutung verhindert wiederum den Abtransport von Hitze („heat sink effect“) und führt zu größeren Koagulationszonen [56]. Auch Goldberg et al. haben in einem Modell mit Schweinen beobachtet, dass die Okklusion der Portalvene zu deutlich größeren Koagulationsdurchmessern führt als diejenige der hepatischen Arterie allein [44]. Nach einer Untersuchung von Arvidsson et al. an gesunden Schweinen sinkt der hepatische venöse Ausfluss um 20% nach Okklusion der *Arteria hepatica*, jedoch um 87% nach Okklusion der Portalvene [81]. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass, wie oben erwähnt, eine herabgesetzte Leberdurchblutung durch den akuten Verschluss der Portalvene zu einer stärkeren Stauung und Überwässerung des betreffenden Gewebes führt, woraus ein verminderter Gewebewiderstand mit einer folglich besseren Hitzediffusion und dadurch größeren Koagulationsarealen resultiert.

Den größten Effekt zeigte in unserer Studie die Kombination von arterieller und portaler Okklusion (Pringle-Manöver) auf die Koagulationsgröße im Gegensatz zu den Okklusionen einzelner Gefäße. Dies beobachteten beispielsweise auch Denys et al [53] und Chinn et al. [82]. In der Studie von Denys et al. wurde an Schweinen untersucht, welcher Okklusionsmodus (okkl. *Art. hepatica*, *Vena portae* und Pringle-Manöver) zu größeren Koagulationsdurchmessern führt. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stellten Denys et al. fest, dass mit okkludierter hepatischer Arterie gegenüber okkludierter Portalvene bessere Ergebnisse (Koagulationsdurchmesser) erzielt wurden. Sie erklären diesen Effekt mit einem Phänomen, das von Lauth bei Schweinen beobachtet wurde [55].

Lauth beobachtete, dass sich der arterielle und portalvenöse Blutfluss im Sinne eines Puffers gegenseitig stark beeinflussen. In seinen Studien wurde gezeigt, dass die Abnahme des portalvenösen Blutflusses eine Zunahme des arteriellen

Blutflusses verursacht, um den Gesamtblutfluss in der Leber aufrecht zu erhalten. Mit dieser sogenannten „Pufferantwort“ könnten demzufolge die größeren Läsionsvolumina bei Anwendung des Pringle-Manövers im Vergleich zur Okklusion der *Art. hepatica* und *Vena portae* allein erklärt werden.

Chinn et al. untersuchten ebenfalls an gesunden Schweinen den Effekt vaskulärer Okklusion auf die Koagulationsgröße und konnten auch feststellen, dass die kleinsten Koagulationsvolumina ohne vaskuläre Unterbrechung, die größten Koagulationsvolumina mit dem Pringle-Manöver auftraten. Im Gegensatz zu Denys et al. dafür jedoch analog zu unseren Ergebnissen erzielten die RF-Ablationen allein mit okkludierter *Vena porta* größere Koagulationsvolumina als die Okklusion der *Arteria hepatica*. Die Tatsache, dass der Leber mehr Blut über die *Vena portae* zugeführt wird, könnte dafür eine Erklärung bieten.

#### **4.2.2 Energetische Effizienz der RF-Systeme**

Brieger et al. untersuchten wie vorangehend erwähnt die energetische Effizienz auch im zweiten Teil der Studie mit den drei verschiedenen Okklusionsmodi okkludierte *Art. hepatica*, okkludierter *Vena portae* und dem Pringle-Manöver [79]. Unabhängig von den unterschiedlichen Systemtechniken (Berchtold, Radionics und Radiotherapeutics) nahm die benötigte Energie für 1cm<sup>3</sup>-große Koagulationen mit den angewendeten Okklusionsmodi ab.

Aufgrund des relativ geringen Energiewertes des Berchtold-Systems im ersten Teil der Studie verbunden mit einer sehr hohen Standardabweichung war eine Aussage über eine statistisch signifikante Verbesserung der energetischen Effizienz hier nicht machbar.

Für das Radionics-System bot die Studie den Beweis, dass eine Abnahme der Blutperfusion die energetische Effizienz erhöht. Die Okklusion der Portalvene und das Pringle-Manöver zeigten sich sehr effektiv bei Verwendung dieses Systems.

Auch das RTC-System verringerte den Energieverbrauch unter der Blutflussmodulation signifikant. Die Okklusion der Portalvene und das Pringle-Manöver steigerten die energetische Effizienz am Deutlichsten [79].

#### 4.2.3 Geometrische Gestalt der Koagulationen

Unerwartet ergaben alle Ablationen der drei Systeme eine eher elliptische Koagulationsform bei allen Okklusionsmodi. Auch die Anwendung der Schirmelektrode, die mit ihrer besonderen geometrischen Elektrodenkonfiguration eine eher sphärische Koagulation erwarten ließ, erzielte eine elliptische Koagulationsform bei allen drei Okklusionsmodi in normalem Lebergewebe im Gegensatz zur Ablation mit physiologischer Leberdurchblutung. Betrug der Wert für die geometrische Form  $G$  bei Beibehaltung der physiologischen Leberperfusion 0.90, so erhöhte er sich beim Okklusionsmodus *Art. hepatica* auf  $1.69 \pm 0.6$ , bei Okklusion der *Vena portae* auf  $1.26 \pm 0.1$  und beim Pringle-Manöver auf  $1.45 \pm 0.005$  (Schirmelektrode). Chinn et al. machten in ihrer ähnlichen Studie jedoch die Beobachtung, dass die geometrische Gestalt der Koagulation stark von der vaskulären Okklusion abhängt [82]. Gefäße, die an das Koagulationsareal grenzten oder in der unmittelbaren Nähe verliefen, riefen Eindellungen bzw. Verzerrungen hervor, da das kühlende Blut an dieser Stelle zur Temperatursenkung führte. Daher erzielten die RF-Ablationen mit Okklusionen sphärische, dem Tumor am ehesten entsprechende Koagulationen im Gegensatz zu den Koagulationen ohne Gefäßunterbrechung. Auch Scott et al. beobachteten in einer Tumor-Modell-Studie an Schweinen, dass die Koagulationen ohne vaskuläre Unterbrechung überall dort Verzerrungen der Koagulationskontur aufwiesen, wo sich Blutgefäße in der Nachbarschaft befanden. Dieses Phänomen trat jedoch nicht bei RF-Ablationen mit dem Pringle-Manöver auf [83].

Wieder ist es wichtig zu erwähnen, dass es sich bei diesen und unserer Studie um Tiermodelle mit gesundem Lebergewebe handelt.

Rossi et al. beschrieben in der oben erwähnten Arbeit (bei Patienten mit HCC), dass bei Unterbrechung der arteriellen Versorgung des Tumors

Koagulationsnekrosen hervorgerufen wurden, welche die kugelige Tumorform reproduzierten und das umgebende, nicht tumoröse Gewebe aussparten [54]. Verantwortlich für diese Phänomene machen Rossi et al. die Temperaturdifferenz innerhalb und außerhalb des Tumors, die entsteht, da dem den Tumor umgebenden Gewebe Blut sowohl arteriell als auch portalvenös (duale Blutversorgung) zugeführt wird.

Für die offen-perfundierte Elektrode gilt, wie auch schon im ersten Teil der Studie, dass auch bei Modulation des Blutflusses sehr unregelmäßige, geometrische Koagulationsformen mit großen Verzerrungen entstanden.

#### **4.2.4 Reproduzierbarkeit des Koagulationsvolumens**

Im zweiten Teil der Studie stieg die Reproduzierbarkeit der Koagulationsvolumina mit einer Ausnahme bei allen drei Geräten, sowie den Perfusionsmodulationen an, was den Schluss zulassen könnte, dass die Ablationen unter Blutflussmodulation eher vorherzusehen sind als unter physiologischer Leberperfusion.

Besonders hervorzuheben ist das Pringle-Manöver. Im Vergleich zu den Variationskoeffizienten bei Okklusionen der einzelnen Gefäße und auch bei physiologischer Perfusion verbesserte sich die Reproduzierbarkeit bei der offen-perfundierten und der Schirm-Elektrode sehr deutlich. Bei der innengekühlten Cluster-Elektrode veränderte sich der Variationskoeffizient im Vergleich zu demjenigen bei physiologischer Leberperfusion unwesentlich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Vorhersagbarkeit für die innengekühlte Cluster-Elektrode (0.11) und die offen-perfundierte Elektrode (0.12), ebenso wie für die Schirmelektrode (0.16) unter Einsatz des Pringle-Manövers am Eindeutigsten ist.

### **4.3 Beschränkungen der Studie**

Über die Beschränkungen in dieser Studie müssen einige Anmerkungen gemacht werden. Alle erzielten Resultate sind nur für gesundes Lebergewebe gültig. Es ist jedoch bekannt, dass Tumorzellen sensibler auf Hitze im Sinne

einer Schädigung reagieren als gesunde Gewebezellen [58]. So können die Ergebnisse dennoch als relevant angesehen werden. Es ist außerdem anzunehmen, dass Tumore mit verschiedenen Eigenschaften die Menge der Energieabgabe und die Ausdehnung der Koagulationsfläche auch verschieden beeinflussen und dementsprechend variieren können. Dies können nur weitere klinische Studien nachweisen.

In unserem Experiment wird die Beschränkung, dass es sich um gesundes Lebergewebe handelt, als akzeptabel angesehen, da das primäre Ziel dieser Studie der Vergleich der Effektivität der vier verschiedenen RF-Systeme war.

Eine weitere Beschränkung stellt die Anzahl der Anwendungen pro Ablationssitzung dar. In der Klinik werden häufig wiederholte Anwendungen der RF-Ablation durchgeführt. In unserem Experiment wurde darauf verzichtet. Da es sich um eine Vergleichsstudie handelt, erschien es wichtig, laut Herstellerrichtlinien eine Ablationsphase pro Experiment durchzuführen, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen. Um Unterschiede der vier am weitverbreitetsten RF-Systeme hervorzuheben, war es wichtig, die RF-Ablationen unter exakt gleichen Bedingungen durchzuführen.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Im Vergleich der verschiedenen Systeme sollte das optimale RF-System ein möglichst großes Koagulationsvolumen mit einer annähernd sphärischen Form und einer vorhersehbaren Reproduzierbarkeit erzielen.

Unter normaler Leberperfusion wäre für die Klinik bei der Behandlung von kleinen Läsionen (Durchmesser <3.4cm) die Schirmelektrode (Radiotherapeutics) von besonderem Vorteil, da sie die sphärische Gestalt einer Metastase oder eines Tumors am deutlichsten reproduziert. Steht die Koagulationsgröße im Vordergrund, wären die perfundierten Systeme (offen-perfundiert und innengekühlt) zu bevorzugen. Allerdings sind die Koagulationen mit dem offen-perfundierten System nicht reproduzierbar, was für die Klinik den entscheidenden Nachteil darstellt. Es wäre somit bei großen Läsionen das innengekühlte System (Radionics) zu bevorzugen.



Unter Blutflussmodulation geht insgesamt der kugelige Charakter der Koagulationsform bei allen drei verwendeten Systemen verloren. Hier spielen die Faktoren Koagulationsvolumen und Reproduzierbarkeit die wichtige Rolle bei der Entscheidung, welches Gerät sich für die Klinik eignet. Die deutlich größten Koagulationen wurden bei allen Systemen bei Okklusion der *Arteria hepatica* und *Vena portae* (Pringle-Manöver) erreicht. Im Vergleich zu den anderen Okklusionsmodi zeigten sich hier auch die Koagulationen am ehesten reproduzierbar. Alle Koagulationsvolumina als auch die Variationskoeffizienten liegen bei den drei Geräten in einem ähnlichen Bereich.

Dennoch bietet das Pringle-Manöver einige für den klinischen Alltag nicht unerhebliche Nachteile. Zum einen ist die Durchführung des Pringle-Manövers nur über einen offen chirurgischen Zugang möglich [35]. Ob die größeren Koagulationen allerdings eine Laparotomie rechtfertigen, ist kritisch abzuwägen, denn gerade in der minimal-invasiven Anwendung der RF-Ablation liegt der entscheidende Vorteil für die Patienten. Zum anderen wird möglicherweise das Risiko, dass biliäre oder portale Okklusionen in der klinischen Anwendung entstehen bzw. bestehen bleiben, unterschätzt, da die Tiere im Versuch sofort nach der Anwendung der RF-Ablation eingeschläfert wurden und eventuelle Schäden nicht verfolgt werden konnten.

Mit Sicherheit spielt der Unterschied tumoröses Gewebes im Vergleich zu gesundem Lebergewebe eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der RF-Systeme, denn zu bedenken ist zum Beispiel, dass das HCC bis zu 40% als eine enkapsulierte, noduläre, große Raumforderung vorkommt [75]. In solchen Strukturen wird aufgrund der Tumorkapsel eine intensivere Hitzeausbreitung im Sinne eines "Ofen-Effektes" beschrieben [77]. Zudem unterstützen einige Autoren die Hypothese, dass Tumorzellen sensibler auf Hitze reagieren als normale Zellen [52, 58], was den Schluss nahe legt, dass bei der RF-Behandlung von Tumoren die gewünschte Koagulation früher als im Tiermodell erreicht wird, ohne dass es zur gefürchteten Karbonisation im Gewebe kommt.

Um eine präzisere Aussage über die Qualität der einzelnen RF-Systeme und den Effekt der Gefäßunterbindungen während der RF-Ablation machen zu

können, sind sicher weitere Vergleichsstudien nötig. Besonders wichtig sind Studien am Tumormodell, wo ja, wie oben erwähnt, andere physiologische Bedingungen zu erwarten sind. Diese werden nicht nur auf die Koagulationsgröße und -form, sondern auch auf die verschiedenen Okklusionsmodulationen Auswirkungen haben. Auch die Perfusionsmodulationen, vor allem das Pringle-Manöver bedürfen weiteren Studien, um die Anwendung am Patienten zu optimieren und wenn möglich eine Technik zu erarbeiten, die einen minimal-invasiven Eingriff möglich macht und Komplikationen minimiert.

## 5 Zusammenfassung

Unter den Thermoablationsverfahren hat die perkutane, bildgesteuerte RF-Ablation in den letzten Jahren eine sprunghafte Verbreitung bei der Behandlung von primären und auch sekundären Lebermalignomen gefunden.

Die RF-Ablation bietet neben den bisherigen Therapieoptionen, wie zum Beispiel systemischer oder lokaler Chemotherapien, perkutaner Ethanolinstillation (PEI) oder anderen thermoablativen Verfahren (Laser-Ablation, Mikrowellen-Ablation, fokussierter Ultraschall) eine neue, alternative, minimal-invasive und nachweislich effektivere Therapiemaßnahme nicht nur im Hinblick auf Palliation.

Das zugrundeliegende Prinzip basiert auf einem geschlossenen Stromkreislauf zwischen einem RF-Generator und dem Patienten, wobei durch die lokale Applikation von hochfrequentem Strom im Radiofrequenzbereich von 365kHz bis 480kHz ein umschriebenes Gewebeareal durch Hitzekoagulation zerstört wird.

Vier auf RF-Ablation spezialisierte Firmen haben sich in den letzten Jahren mit folgender Problematik beschäftigt. Unter Verwendung von einfachen Einzelelektroden konnte bisher nicht die notwendige Größe und 3-dimensionale Form der Koagulationsareale erzielt werden. Aufgrund des Phänomens der Gewebekarbonisation kam es immer wieder zum frühzeitigen Anstieg der Gewebeimpedanz und somit zum Abbruch der Energie-Applikation. Um dieses Problem der frühzeitigen Karbonisation mit nachfolgend kleinen Koagulationsarealen zu umgehen, entwickelten verschiedene Firmen Elektrodensysteme nach folgenden Prinzipien:

Das offen-perfundierte Elektrodensystem der Firma Berchtold verfügt über eine gleichmäßige Instillation von Kochsalz ins Gewebe.

Bei dem geschlossen-perfundierten, bzw. innengekühlten Elektrodensystem der Firma Radionics wird während der Ablation die Elektrode von innen gekühlt.

Die Firma Radiotherapeutics entwickelte eine ausfahrbare Hakenelektrode in Form eines Schirms, die Firma RITA Medical System® ebenfalls ein System mit ausfahrbaren Haken, jedoch in Form eines Tannenbaums.

Die Studie bestand aus zwei Teilen. In Studie I wurde die physiologische Leberdurchblutung beibehalten. In Studie II wurde der Blutfluss moduliert (Okklusion der *Art. hepatica*, der *Vena portae* und Pringle-Manöver (beide Gefäße zur selben Zeit).

#### Studie I:

Unter physiologischer Perfusion der Leber wurden mit den oben erwähnten RF-Systemen an 6 gesunden Schweinen insgesamt 16 RF-Ablationen durchgeführt und im Anschluss die Koagulationsgröße und die geometrische Gestalt berechnet.

Das größte Koagulationsvolumen wurden mit dem offen-perfundierten RF-System (Berchtold) erzielt.

Die am ehesten kugelige Form der Koagulation wurde mit der Schirmelektrode (Radiotherapeutics) hervorgerufen.

#### Studie II:

Unter Perfusionsmodulation wurden 3 der oben aufgeführten Systeme in vivo verglichen (Berchtold, Radionics und Radiotherapeutics).

Betrachtet man die einzelnen Dimensionen des Koagulationsareals, ist eine markante Verbesserung der Koagulationsvolumina bei den Okklusionsmodulationen *Vena portae* und Pringle-Manöver und allen drei RF-Geräten im Vergleich zu den Ergebnissen ohne Okklusionen erkennbar.

Das größte Koagulationsvolumen erhielt man mit der Kombination offen-perfundiertes RF-System (Berchtold) und Pringle-Manöver.

Bei okkludierter *Art. hepatica* war bei allen Geräten nur ein mäßiger Anstieg der Koagulationsgrößen gegenüber denjenigen bei physiologischer Perfusion zu verzeichnen. Zum Beispiel:

Koagulationsquerdurchmesser Offen-perfundierte Elektrode:  $24.0 \pm 2.3\text{mm}$

( $23 \pm 9.4\text{mm}$  ohne Okklusion)

Koagulationsquerdurchmesser Innengekühlte Clusterelektrode:  $31.5 \pm 5.2\text{mm}$

( $30.4 \pm 2.6\text{mm}$  ohne Okklusion)

Koagulationsquerdurchmesser Schirmelektrode:  $26.5 \pm 4.7\text{mm}$   
( $34.4 \pm 2.1\text{mm}$  ohne Okklusion)

Bei okkludierter *Vena portae* nahm das Koagulationsvolumen im Vergleich zur physiologischen Perfusion und zu okkludierter *Art. hepatica* bei allen Geräten signifikant zu. Zum Beispiel:

Koagulationsvolumen Offen-perfundierte Elektrode:  $67.2 \pm 23.5\text{cm}^3$   
( $31.5 \pm 16.8\text{ cm}^3$  ohne Okklusion;  $23 \pm 8.5\text{ cm}^3$  art. Okklusion)

Koagulationsvolumen Innengekühlte Clusterelektrode:  $61 \pm 9.9\text{ cm}^3$   
( $20.5 \pm 2.6\text{ cm}^3$  ohne Okklusion;  $30.1 \pm 9.3\text{ cm}^3$  art. Okklusion)

Koagulationsvolumen Schirmelektrode:  $51.8 \pm 11\text{ cm}^3$   
( $16.2 \pm 7.3\text{ cm}^3$  ohne Okklusion;  $20.7 \pm 4.9\text{ cm}^3$  art. Okklusion)

Dies gilt ebenfalls für das Pringle-Manöver, bei welchem die Ergebnisse der Koagulationsvolumina diejenigen bei okkludierter *Vena portae* noch übertreffen.

Koagulationsvolumen Offen-perfundierte Elektrode:  $75.7 \pm 9.1\text{ cm}^3$

Koagulationsvolumen Innengekühlte Clusterelektrode:  $68.6 \pm 8.1\text{ cm}^3$

Koagulationsvolumen Schirmelektrode:  $61 \pm 9.8\text{ cm}^3$

Insgesamt stellten sich die Ablationen in ihrer geometrischen Gestalt eher elliptisch dar. Die geometrische Form bei Verwendung der Schirmelektrode ist lediglich bei der Okklusion der *Vena portae* ( $G=1.26 \pm 0.1^*$ ) annähernd sphärisch. Bei den beiden anderen Geräten (offen-perfundiert und innengekühlt) verbesserte sich die geometrische Gestalt der Koagulation bei der arteriellen Okklusion im Gegensatz zur Koagulationsform ohne Okklusion:

Offen-perfundierte Elektrode/art. Okklusion:  $G=1.70 \pm 0.4^*$

Offen-perfundierte Elektrode/ohne Okklusion:  $G=2.54^*$

Innengekühlte Elektrode/art. Okklusion:  $G=1.30 \pm 0.2^*$

Innengekühlte Elektrode/ohne Okklusion:  $G=1.38^*$

Das Pringle-Manöver wirkte sich nicht verbessernd auf die geometrische Gestalt der Koagulation aus:

Geben Sie hier noch mal indikativ die Werte ein.

Offen-perfundierte Elektrode/Pringle-Manöver:  $G=2.14 \pm 0.3^*$

Innengekühlte Elektrode/Pringle-Manöver:  $G=1.59 \pm 0.7^*$

Schirmelektrode/Pringle-Manöver:  $G=1.45^*$

\*Ein Wert  $G = 1$  bedeutet eine kugelige Form.

### **Diskussion:**

#### Studie I:

Zusammengefasst ergab das größte Ablationsvolumen die Anwendung des offen-perfundierten Systems mit kontinuierlicher Kochsalzinjektion, die geometrische Gestalt hingegen stellte sich mit starken Verzerrungen nicht kugelig dar. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Diffusion von Kochsalzlösung liegen, was zu einem ungleichmäßigen Gewebewiderstand führt. Auf der anderen Seite könnte aber auch die heiße Flüssigkeit im Gewebe zu Koagulationsnekrosen entlang der Diffusionsstrecke führen. Mit einem Variationkoeffizienten von 0.5 können die Ablationen bei diesem System jedoch nicht als vorhersehbar betrachtet werden.

Es wurde ein durchschnittlich etwas kleineres Volumen jedoch mit einer deutlich größeren Reproduzierbarkeit und einer zufriedenstellenden sphärischen Form unter Verwendung der Cluster-Elektrode, dem innengekühlten System erzielt. Die Temperatur des an der Nadel unmittelbar anliegenden Gewebes wird durch die innengekühlte Cluster-Elektrode auf unter  $20^{\circ}\text{C}$  gehalten. Dadurch wird die Koagulationszone, welche nicht perfundierte Elektroden unmittelbar umgibt, durch die Kühlung zentrifugal verlagert. Durch die somit verhinderte frühzeitige Karbonisation kann mit höheren Leistungen über eine längere Zeit ablatiert werden.

Auf der anderen Seite produzierte die Schirmelektrode eine im Vergleich deutlich kugeligere Form, dies jedoch auf Kosten eines geringfügig reduzierten Koagulationsvolumens gegenüber dem Volumen der perfundierten Systeme. Für die kugeligere Form kann die Anordnung der ausgefahrenen Haken verantwortlich gemacht werden (siehe Abbildungen im Anhang).

Mit der Tannenbaumelektrode wurden die schlechtesten Ergebnisse produziert, so dass dieses System im zweiten Teil der Studie nicht mehr verwendet wurde.

Studie II:

Die Leber stellt mit ihrer dualen Blutzufuhr (*Arteria hepatica* und *Vena portae*) eine besondere Herausforderung an die RF-Ablation dar. Die starke Durchblutung des Gewebes führt durch dessen Abkühlung zu einem großen Hitzeverlust, dem sogenannten „heat sink effect“, welcher bisher dafür verantwortlich gemacht wird, dass die Koagulationen in ihrem Ausmaß beschränkt blieben (Koagulationdurchmesser von max. 1.6cm [22, 39, 40]). Daher bietet die Minderung der Leberperfusion eine Möglichkeit, diesen „heat sink effect“ zu verhindern und die thermoinduzierten Läsionen zu vergrößern. Mit okkludierter *Arteria hepatica* nahm in unserem Fall das Koagulationsvolumen nur wenig zu, hingegen stieg das Koagulationsvolumen bei okkludierter *Vena portae* und dem Pringle-Manöver stark an. Die zunehmende Vergrößerung der Koagulationen korreliert vermutlich mit der Reduktion der Durchblutung des Organs. Da die Leber zu ca. 2/3 Blut aus dem portalvenösen System erhält und nur zu 1/3 aus der *Arteria hepatica*, steigen die Koagulationsgrößen nach Unterbrechung der portal-venösen Blutzufuhr stärker an als nach Unterbindung der arteriellen Zufuhr, und folglich erhält man mit dem Pringle-Manöver die besten Ergebnisse.

Da im Hinblick auf die Klinik aber nicht nur die Koagulationsgrößen eine Rolle spielen, sondern auch die geometrische Gestalt der Koagulation ein entscheidendes Kriterium zur Beurteilung darstellt, welches RF-System und welche Perfusionsmodulation sich zur Behandlung von Lebertumoren eignen, haben wir unser Augenmerk auch auf die 3-dimensionale Darstellung der Koagulationen gerichtet. Unerwartet ergaben alle RF-Ablationen der drei Systeme eine eher elliptische Koagulationsform bei allen Okklusionsmodi. Auch die Anwendung der Schirmelektrode, die mit ihrer besonderen geometrischen Elektrodenkonfiguration eine eher sphärische Koagulation erwarten ließ, wurde im Gegensatz zur RF-Ablation mit physiologischer Leberdurchblutung den Anforderungen nicht gerecht. Chinn et al. [82] und Scott et al. [83] haben in ihren Arbeiten jedoch die Erfahrung gemacht, dass sich die vaskuläre Unterbindung positiv auf die 3-dimensionale Darstellung der Koagulationen auswirkt. Die Ergebnisse müssen insofern diskutiert werden, da es sich um

gesundes Lebergewebe handelt und bekannt ist, dass Tumorgewebe bzw. Tumorzellen sensibler auf Hitzeeinwirkung reagieren [58]. So haben Rossi et al. bei der Behandlung von Patienten mit HCC beobachtet, dass die Koagulation nach arterieller Okklusion die Gestalt des Tumors reproduzierte und das umgebende, gesunde Lebergewebe aussparte [54]. Rossi et al. erklären sich dieses Phänomen dadurch, dass das HCC Blut lediglich aus dem arteriellen Kreislauf, das umgebende Gewebe jedoch zusätzlich aus dem portalvenösen Kreislauf erhält. Somit verhindert außerhalb des Tumors die Thermokonvektion im Sinne des „heat sink effect“ eine unerwünschte Koagulation.

### **Schlussfolgerung:**

Im Vergleich der verschiedenen Systeme sollte das optimale RF-System ein möglichst großes Koagulationsvolumen mit einer annähernd sphärischen Form und einer vorhersehbaren Reproduzierbarkeit erzielen.

Unter normaler Leberperfusion ist für die Klinik bei der Behandlung von kleinen Läsionen (Durchmesser <3.4cm) die Schirmelektrode (Radiotherapeutics) von besonderem Vorteil, da sie die sphärische Gestalt einer Metastase oder eines Tumors am deutlichsten reproduziert. Steht die Koagulationsgröße im Vordergrund, sind die perfundierten Systeme (offen-perfundiert und innengekühlt) zu bevorzugen. Allerdings sind die Koagulationen mit dem offen-perfundierten System nicht reproduzierbar, was für die Klinik den entscheidenden Nachteil darstellt. Es wäre somit bei großen Läsionen das innengekühlte System (Radionics) zu bevorzugen.

Unter Blutflussmodulation geht insgesamt der kugelige Charakter der Koagulationsform bei allen drei verwendeten Systemen verloren. Hier spielen die Faktoren Koagulationsvolumen und Reproduzierbarkeit die wichtige Rolle bei der Entscheidung, welches Gerät sich für die Klinik eignet. Die deutlich größten Koagulationen wurden bei allen Systemen bei Okklusion der *Arteria hepatica* und *Vena portae* (Pringle-Manöver) erreicht. Im Vergleich zu den anderen Okklusionsmodi zeigten sich hier auch die Koagulationen am ehesten reproduzierbar. Alle Koagulationsvolumina als auch die Variationskoeffizienten liegen bei den drei Geräten in einem ähnlichen Bereich. Dennoch bietet das Pringle-Manöver einige für den klinischen Alltag nicht unerhebliche Nachteile.



Zum einen ist die Durchführung des Pringle-Manövers nur über einen offen chirurgischen Zugang möglich [35]. Ob die größeren Koagulationen allerdings eine Laparotomie rechtfertigen, ist kritisch abzuwägen, denn gerade in der minimal-invasiven Anwendung der RF-Ablation liegt der entscheidende Vorteil für die Patienten.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Graeven U, Klempnauer J, Dienes HP, Schmiegel W.  
Neoplasien der Leber und Gallenwege.  
In: Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W  
(Hrsg) Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel 2000; S.704-729
- 2 Carr BI, Flickinger JC, Lotze MT.  
Hepatobiliary cancers.  
In: De Vita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA.(Hrsg): CANCER principles  
& practice of oncology Vol 1. 5<sup>th</sup> edition. S.1087ff  
Lippincott-Raven 1997
- 3 Grothey A, Kegel T, Dempke W, Schmoll HJ.  
Systematische Therapie des hepatozellulären Karzinoms.  
In: Der Onkologe 2000; 6:327-335
- 4 Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott.  
WV, Jessup JM, Both A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC.  
Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical  
and improvable determinant of outcome.  
Ann Surg 1998; 227:566-571
- 5 Little SA, Fong Y.  
Hepatocellular carcinoma: current surgical management.  
Semin oncol 2001; 28:474-486
- 6 Moroz P, Salama PR, Gray BN.  
Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases.  
ANZ J Surg 2002; 72(1):5-10
- 7 De Baere T, Elias D, Dromain C, El Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige  
V, Lassau N, Marteau V, Lasser P, Roche A.  
Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-  
up of more than 1 year.  
Am J Roentgenol 2000; 175:1619-1625
- 8 Lehnert T, Golling M.  
Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion.  
Radiologe 2001; 41:40-48
- 9 Aronow S.  
The use of radio-frequency power in making lesions in the brain.  
J Neurosurg 1960; 17:431-438

- 10 Allgaier HP, Deipert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE.  
Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection—a single-center analysis including 132 patients.  
Int J Cancer 1998; 79(6):601-605
- 11 Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, Rubin J, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Lewis BD, Welch TJ, Farrell MA, Maus TP, Lee RA, Reading CC, Petersen IA, Pickett DD.  
Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT-and US-guided radio-frequency ablation.  
Radiology 2002; 224(1):87-97
- 12 Livraghi T.  
Role of percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma.  
Dig Dis 2001; 19(4):292-300
- 13 Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A.  
Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization.  
Am J Surg 1992; 163(4):387-394
- 14 Onik GM, Atkinson D, Zemel R, Weaver ML.  
Cryosurgery of liver cancer.  
Sem Surg Oncol 1993; 9:309-317
- 15 Chapman WC, Debelak JP, Wright Pinson C, Washington MK, Atkinson JB, Venkatakrisnan A, Blachwell TS, Christman JW.  
Hepatic cryoablation, but not radiofrequency ablation, results in lung inflammation.  
Ann Surg 2000; 231(5):752-761
- 16 Aguayo A, Patt YZ.  
Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma.  
Semin Oncol 2001; 28(5):503-513
- 17 Seifert JK, Heintz A, Junginger Th.  
Kryotherapie primärer und sekundärer Lebertumoren.  
Zentralbl Chir 2002; 127:275-281

- 18 Hamazoe R, Hirooka Y, Ohtani S, Katoh T, Kaibara N.  
Intraoperative microwave tissue coagulation with patients with nonresectable hepatocellular carcinoma.  
Cancer 1995; 75(3):794-800
- 19 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 in Med 1999; 20:47-53
- 20 Leung TWT, Johnson PJ.  
Systemic therapy for hepatocellular carcinoma.  
Semin oncol 2001; 28:514-520
- 21 Shetty SK, Rosen MP, Raptopoulos V, Goldberg SN.  
Cost effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation for malignant hepatic neoplasms.  
J Vasc Interv Radiol 2001; 12(7):823-833
- 22 Trübenbach J, König CW, Duda SH, Schick F, Huppert PE, Claussen CD, Pereira PL.  
Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic neoplasms using a clustered electrode - first clinical results.  
Fortschr Röntgenstr 2000; 172:905-910
- 23 O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Haller DG, Rotman N, Giantonio BJ.  
Follow-up of stage B and C colorectal cancer in the United States and France.  
Semin oncol, 2001; 28:45-49
- 24 Gahan Mc JP, Dodd III GD.  
Radiofrequency ablation of the liver: current status.  
AJR 2001; 176:3-11
- 25 Haddad FF, Chapman WC, Wright JK, Blair TK, Wright Pinson C.  
Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors.  
J Surg Res 1998; 75:103-108
- 26 Schönfelder T, Matern S.  
Hepatologie.  
In: Thiemes Innere Medizin 1999; 778-781

- 27 Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO et al.  
Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, techniques, results.  
Fortschr Röntgenstr 2002; 174:675-683
- 28 Heisterkamp J, van Hillegersberg R, IJzermans NM.  
Critical temperature and heating time for coagulation damage: Implications for interstitial laser coagulation (ILC) of tumors.  
Lasers Surg Med 1999; 25:257-262
- 29 Goldberg SN.  
Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques.  
Eur J Ultrasound 2001; 13:129-147
- 30 Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D.  
Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen.  
Fortschr Röntgenstr 2003; 175:20-27
- 31 Barnett CC, Curley SA.  
Ablative techniques for hepatocellular carcinoma.  
Semin Oncol 2001; 28(5):487-496
- 32 Erickson JK, Rosenthal DI, Zaleske DJ, Gebhardt MC, Cates JM.  
Primary treatment of chondroblastoma with percutaneous radiofrequency heat ablation: report of three cases.  
Radiology 2001; 221(2):463-468
- 33 Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, Wood BJ.  
Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results.  
J Urol 2002; 167(1):10-15
- 34 Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Craig Hall M.  
Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone.  
J Urol 2002; 168:2401-2405
- 35 Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F.  
Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients.  
Ann Surg 1999; 230(1):1-8

- 36 Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN.  
Treatments of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation : complications encountered in a multicenter study.  
Radiology 2003; 226:441-451
- 37 Trübenbach J, Huppert PE, Pereira PL, Ruck P, Claussen CD.  
Radiofrequenzablation der Leber in vitro: Effektivitätserhöhung mittels perfundierter Sonden.  
Fortschr Röntgenstr 1997; 167(6):633-637
- 38 Goldberg SN.  
Comparison of techniques for image-guided ablation of focal liver tumors.  
Radiology 2002; 223:304-307
- 39 Goldberg SN, Gazelle GS.  
Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis.  
Hepato-gastroenterol 2001; 48:359-367
- 40 De Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, Menu Y, Roche A.  
Radiofrequency ablation: experimental study of water-cooled versus expandable systems.  
AJR 2001; 176:187-192
- 41 Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H.  
Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung.  
AJR 2000; 174(1):57-59
- 42 Kormann J, Ockert D, Bunk A.  
Hochfrequenz-Thermoablation bei Lebertumoren.  
Zentralbl Chir 2001; 126:576-585
- 43 Bremer C, Kreft G, Roggan A, Filler T, Reimer P.  
Ex vivo evaluation of novel miniaturized laser-induced interstitial thermotherapy applicators for effective small-volume tissue ablation.  
Invest Radiol 2001; 36(6):327-334
- 44 Goldberg SN, Hahn PF, Kenneth KT, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati S, Gazelle GS.  
Percutaneous radiofrequency tissue ablation: Does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis.  
JVIR 1998; 9:101-111

- 45 Frano J, Saeian K.  
Role of antiviral therapy in the prevention of hepatocellular carcinoma.  
J Vasc Interv Radiol 2002; 13:191-196
- 46 Boehm T, Malich A, Goldberg SN, Reichenbach JR, Hilger I, Hauff P, Reinhardt M, Fleck M, Kaiser WA.  
Radio-frequency tumor ablation: internally cooled electrode versus saline-enhanced technique in an aggressive rabbit tumor model.  
Radiology 2002; 222:805-813
- 47 Schmidt D, Trübenbach J, Brieger J, Koenig C, Putzhammer H, Duda HD, Claussen CD, Pereira PL.  
Automated saline-enhanced radiofrequency thermal ablation: initial results in ex vivo bovine livers.  
AJR 2003; 180:163-165
- 48 Gazelle GZ, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T.  
Tumor ablation with radio-frequency energy.  
Radiology 2000; 217:633-646
- 49 Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, Pellicanò S, Solbiati L, Gazelle GS.  
Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases.  
Radiology 1997; 202:205-210
- 50 McGahan JP, Wei-Zhong G, Brock JM, Tesluk H, Jones CD.  
Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery.  
Acad Radiol 1996; 3:418-422
- 51 Hansen PD, Rogers S, Corless CL, Swanstrom LL, Siperstein AE.  
Radiofrequency ablation lesions in a pig liver model.  
J Surg Res 1999; 87:114-121
- 52 Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N.  
Heating efficiency of radiofrequency capacitative hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity.  
J Surg Oncol 1991; 48:176-179
- 53 Denys AL, De Baere T, Mahe C, Sabourin JC, Sa Cunha A, Germain S, Roche A.  
Radio-frequency tissue ablation of the liver: effects of vascular occlusion on lesion diameter and biliary and portal damages in a pig model.  
Eur Radiol 2001; 11:2102-2108

- 54 Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchianò A, Fornari F, Quaretti P, Di Tolla G, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000; 217(1):119-126
- 55 Lauth W.  
Hepatic vasculature: a conceptual review.  
*Gastroenterology* 1977; 73:1063-1173
- 56 De Baere T, Bessoud B, Dromain C, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Smayra T, Girish BV, Roche A, Elias D.  
Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion.  
*AJR* 2002; 178:53-59
- 57 Miao Y, Ni Y, Yu J, Zhang H, Baert A, Marchal G.  
An ex vivo study on radiofrequency tissue ablation : increased lesion size by using an "expandable-wet" electrode.  
*Eur Radiol* 2001; 11:1841-1847
- 58 Strom R, Santoro AS, Bozzi CCA, Mondavi`B, Rossi Fanelli A.  
The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells: IV. Inhibition of RNA synthesis.  
*Eur J cancer* 1973; 9:103-112
- 59 Miao Y, Ni Y, Yu J, Marchal G.  
A comparative study on validation of a novel cool-wet electrode for radiofrequency liver ablation.  
*Invest Radiol* 2000; 35:438-444
- 60 Mela M, Manusco A, Burroughs AK.  
Review article: hepatocellular carcinoma: indications for liver transplantation.  
*Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2):130-137
- 61 Gerbes AL, Helmberger RS, Waggershauer T, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A.  
Primäre und sekundäre Lebermalignome.  
Tumorzentrum München,  
*Manual: Gastrointestinale Tumoren* 2001; 147-165
- 62 Dizon DS, Kemeny NE.  
Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: clinical results.  
*Semin oncol* 2002; 29:126-135



- 63 Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, Kane RA, Lee Jr FT, Livraghi T, McGahan JP, Rhim H, Silvermann SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ.  
Image-guided tumor ablation: Proposal for standardization of terms and reporting criteria.  
Radiology 2003; 228:335-345
- 64 Tacke J.  
Perkutane Radiofrequenzablation – klinische Indikationen und Ergebnisse.  
Fortschr Röntgenstr 2003; 175:156-168
- 65 Fong Y, Sun RL, Janargin W, Blumgart LH.  
An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center.  
Ann Surg 1999; 229:790-800
- 66 Bolondi L, Masi L, Pini P.  
Epidemiology and clinical features of hepatocellular carcinoma.  
In: Baert AL, Heuck FHW, Youker JE.(Hrsg): Liver malignancies-diagnostic and interventional radiology. S.39-46  
Springer Verlag 1999
- 67 Rapaccini GL.  
Clinico-pathological classification of liver malignancies.  
In: Baert AL, Heuck FHW, Youker JE.(Hrsg): Liver malignancies-diagnostic and interventional radiology. S.47-70  
Springer Verlag 1999
- 68 Conte PF, Falcone A, Pfanner E.  
Rationale for treatment of metastatic disease of the liver.  
In: Baert AL, Heuck FHW, Youker JE.(Hrsg): Liver malignancies-diagnostic and interventional radiology. S.335-338  
Springer Verlag 1999
- 69 Allison D, Jordan H, Hennessy O.  
Therapeutic embolization of the hepatic artery. A review of 75 procedures.  
Lancet 1985; 1:595-598
- 70 Haage P, Tacke J.  
MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen.  
Radiologe 2001; 41:77-83

- 71 Becker D, Hänsler JM, Strobel D, Hahn EG.  
Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases—techniques and results.  
Langenbeck's Arch surg 1999; 384:339-343
- 72 Gillams AR.  
Thermal ablation of liver metastases.  
Abdom Imaging 2001; 26:361-368
- 73 Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, Chuganji Y, Tanaka N, Shoda J, Tsuji H, Tsujii H.  
A new effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma.  
Gastroenterology 1994; 106:1032-1041
- 74 Weinmann M, Hehr T, Budach W.  
Strahlentherapie des hepatozellulären Karzinoms.  
Der Onkologe 2000; 6:336-341
- 75 Pereira PL, Kopp A, Trübenbach J, Huppert PE.  
Primäre Lebertumoren  
Bildgebende diagnostische Strategien und radiologisch interventionelle Therapie.  
Der Onkologe 2000; 6:301-310
- 76 Llovet JM, Bruix J.  
Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival.  
Hepatology 2003; 37:429-442
- 77 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS.  
Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions.  
Radiology 2000; 214:761-768
- 78 Aschoff AJ, Merkle EM, Wong V, Zhang Q, Mendez MM, Duerk JL, Lewin JS.  
How does alteration of hepatic blood flow affect liver perfusion and radio-frequency-induced thermal lesion size in rabbit liver?  
J Magn Reson Imaging 2001; 13:57-63

- 79 Brieger J, Pereira PL, Trübenbach J, Schenk M, Kröber SM, Schmidt D, Aubé C, Claussen CD, Schick F.  
In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems. A comparative experimental study in pig liver.  
Invest Radiol 2003; 38:609-616
- 80 Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors.  
Radiology 1986; 161:309-312
- 81 Arvidsson D, Svensson H, Haglund U.  
Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow.  
Am J Physiol 1988; 254:G471-G476
- 82 Chinn SB, Fred TL, Kennedy GD, Chinn C, Johnson CD, Winter III TC, Warner TF, Mahvi DM.  
Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model.  
AJR 2001; 176:789-795
- 83 Scott DJ, Fleming JB, Watumull LM, Linberg G, Tefay ST, Jones DB.  
The effect of hepatic inflow occlusion on laparoscopic radiofrequency ablation using simulated tumors.  
Surg Endosc. 2002; 16(9):1286-1291

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungen der RFA-Elektroden

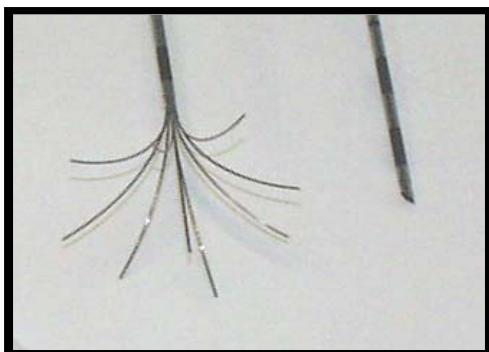


Abb.1: Radiotherapeutics™  
Schirmelektrode

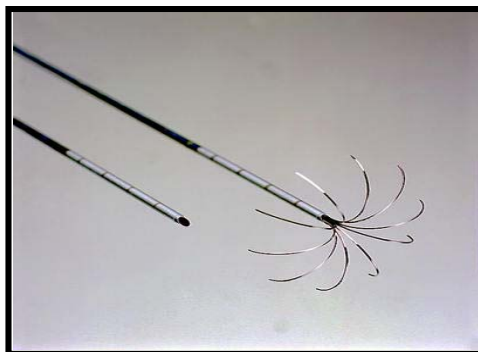


Abb.2: RITA Medical System®  
Tannenbaum-elektrode

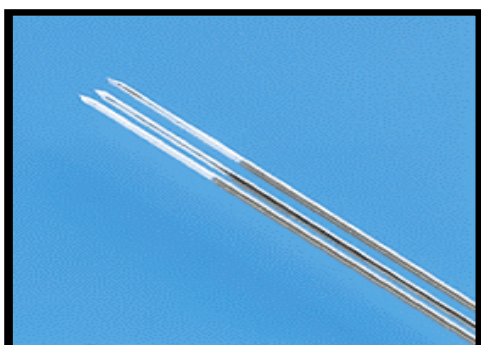


Abb.3: Radionics™ Cluster-Elektrode

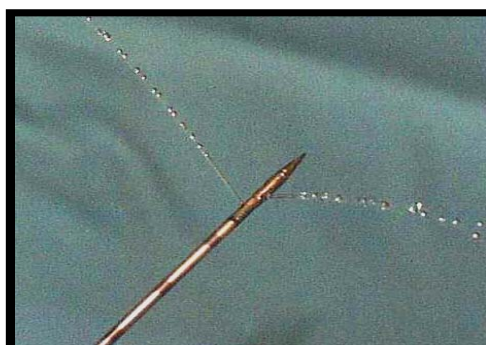


Abb.4: Berchtold® Perfusionselektrode

## 7.2 Abbildung einer Leberscheibe nach digitaler Bildbearbeitung



## Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. P.L. Pereira, stellvertretender ärztlicher Direktor der Abteilung für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Tübingen für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung und Beurteilung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin Prof. Dr. med. C.D. Claussen, Direktor der Abteilung für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Tübingen, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau M. Kelch, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Gerichtsmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, die mir während der gesamten Zeit der praktischen Arbeit bei jedem Problem zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn M. Schenk, Abteilung für Allgemeinchirurgie (Ärztlicher Direktor Becker), der während seiner eigenen Arbeit an der Studie die Berechnung der Ergebnisse vorgenommen hatte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Kommilitonin Anne Thämer, die sich trotz Prüfungsstress die Mühe gemacht hat, meine Arbeit einmal kritisch zu lesen und ebenso bei meinem Mann, der alle meine Stimmungen während der Arbeit mitgetragen hat, und ohne dessen Hilfe ich an der Formatierung der Arbeit oft verzweifelt wäre.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Ines Kuhlicke, geb. Schäfer
Anschrift	Haußerstr. 34 72076 Tübingen
Geburtsdatum	08. Februar 1978
Geburtsort	Engen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, drei Kinder

### Schulausbildung:

1984 - 1988	Grundschule in Singen
1988 - 1997	Gymnasium in Singen und Konstanz
1997	Allgemeine Hochschulreife, Konstanz

### Studium:

04/1998 -08/ 2000	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München
04/2000	Ärztliche Vorprüfung, LMU München
09/2000 - 09/2002	Fortführen des Studiums an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
08/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, EKU Tübingen
08/2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, EKU
24/05/2006	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, EKU