Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung der Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

Ex-Vivo Charakterisierung eines Hybridsystems aus Kryoapplikator und intern gasgekühlter bipolarer Radiofrequenz-Sonde

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

Der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Simone Kathrin Mergenthaler geb. Kempf

aus

Bruchsal

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. L. Pereira

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. D. Claussen

Inhaltsverzeichnis

1.	**Einleitung**	Seite 8 - 15
1.1	**Vorteile sowie Limitationen der minimalinvasiven Therapien**	Seite 8
1.2	**Darstellung verschiedener lokal–ablativer Verfahren**	
1.2.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	Seite 9
1.2.2	Perkutane Alkoholinjektion (PEI)	Seite 10
1.2.3	Laser (LITT)	Seite 10
1.2.4	Radiofrequenz–Ablation (RFA)	Seite 11
1.2.5	Microwellen-Ablation (MWA)	Seite 11-12
1.2.6	Fokusierter Ultraschall (HIFU)	Seite 12
1.3	**Darstellung verschiedener RF-Systeme**	
1.3.1	monopolar	Seite 12-13
1.3.2	bipolar	Seite 13
1.4	**Darstellung verschiedener Kühlsysteme**	
1.4.1	geschlossen perfundierte Kühlung	Seite 14
1.4.2	offen perfundierte Kühlung	Seite 14
1.5	**Ziel der Studie**	Seite 14 - 16

2.	**Material und Methoden**	Seite 17- 24
2.1	**Material**	
2.1.1	**Versuchsaufbau**	
2.1.1.1	Generator und RF-Applikatoren – Technischer Aufbau	Seite 17 - 19
2.2	**Methoden**	
2.2.1	**Versuchsablauf**	Seite 19 - 21
2.2.2	**Einzelversuche**	
2.2.2.1	Versuche zum Einsatzbereich der Sonde	Seite 21
2.2.2.2	Versuche zum Impedanzverhalten unter Kühlung– Dauer der Ablationen	Seite 22
2.2.2.3	Versuche zur Parameterkombination mit festgelegter Ablationsdauer von 15 min	Seite 23
2.2.3	**Auswertung**	Seite 23
2.2.3.1	Auswertung der Versuche zum Einsatzbereich der Sonde	Seite 24
2.2.3.2	Auswertung der Versuche zum Impedanzverhalten unter Kühlung – Dauer der Ablation	Seite 24
2.2.3.3	Auswertung der Versuche zur Parameter – kombination mit festgelegter Ablationsdauer von 15 min	Seite 24
2.2.4	**Ziele der einzelnen Versuchsreihen**	Seite 25
3.	**Ergebnisse**	Seite 26 - 39
3.1	**Ergebnisse der Versuche: Arbeitsbereich der Sonde**	Seite 26 - 29
3.2	**Ergebnisse der Versuche: Impedanzverhalten unter Kühlung bzw. Ablationsdauer**	Seite 30 - 32

3.3 **Ergebnisse der Versuche: Parameterkombination mit festgelegter Ablationszeit von 15 min** Seite 34 – 39

4. **Diskussion** Seite 40 - 50
4.1 **Entwicklung der RFA** Seite 40 - 41

4.2 **Ergebnisdiskussion- Schlussfolgerungen** Seite 42 - 46

4.3 **Auswertung der Ergebnisse**

(1) Arbeitsbereich der Sonde Seite 46 - 48
(2) Impedanzverhalten Seite 48
(3) Feste Ablationszeit Seite 48

4.4 **Auswertung der Kurzachse** Seite 49

4.5 **Limitationen** Seite 50

4.6 **Schlussfolgerung** Seite 50

5. **Zusammenfassung** Seite 51 - 52

6. **Abbildungen und Tabellen** Seite 53 - 61

7. **Literaturverzeichnis** Seite 62 - 65

8. **Danksagung** Seite 66

9. **Lebenslauf** Seite 67

1. Einleitung

1.1 Vorteile sowie Limitationen der minimalinvasiven Therapien

Primäre und sekundäre Lebermetastasen zählen auf dem Gebiet der Onkologie zu den häufigsten Erkrankungen. Der konventionellen Therapie in Form von chirurgischer Resektion ist bei einer Mehrheit der Patienten eine Grenze in der Durchführbarkeit gesetzt. Diese Therapie ist durch die Lokalisation und Verteilung der Metastasen sowie durch die ungünstige Lage und den schlechten Allgemeinzustand des Patienten oft limitiert. Als Alternative bewähren sich verschiedene ablative Verfahren. Hierzu zählen Radiofrequenzablation, laserinduzierte Thermotherapie (1), Kryotherapie, Mikrowellenkoagulation, perkutane Alkoholinjektion, transarterielle Chemoembolisation, sowie fokusierter Ultraschall (2). Als großen Vorteil liegt allen lokalablativen Verfahren gemeinsam gegenüber der operativen Resektion eine geringere periinterventionelle Morbidität und Mortalität zugrunde (3). Weitere Vorteile der minimalinvasiven Therapien sind außerdem die schnellere Wundheilung, die geringeren Behandlungskosten, die kurzen Hospitalisierungszeiten und die Möglichkeit bei Rezidiv die Behandlung zu wiederholen. Des Weiteren wird dieses Verfahren von Patienten genutzt, die eine Operation ablehnen oder die aufgrund ihres Allgemeinzustandes inoperabel sind. Außerdem sind diese Verfahren nicht so radikal wie die Resektion, da der Verlust an gesundem Lebergewebe in vielen Fällen geringer ist. Trotzdem darf die Tatsache, dass bei den lokalablativen Verfahren noch eine Unsicherheit bezüglich der vollständigen Tumordestruktion vorhanden ist, nicht außer Acht gelassen werden (3, 4, 5, 6, 7). Eine weitere Option kann die Kombination aus Resektion und lokalablativen Verfahren für Patienten sein, bei denen eine rein operative Therapieform nicht durchführbar ist. Die Kombination Ablation und Chirurgie kann potenziell eine kurative Therapie ermöglichen (45).

1.2 Darstellung verschiedener lokal ablativer Verfahren

1.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) beim HCC wird meist ein Gemisch aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum über einen Katheter selektiv in die Leberarterie oder direkt in eine tumorversorgende Arterie injiziert. Es erfolgt eine Akkumulation des Lipiodolgemisches in den Tumorgefäßen (3).

Von dort wird das Chemotherapeutikum verzögert an das umgebende Tumorgewebe abgegeben. Anschließend wird bedingt durch die temporäre Embolisation der Gefäße eine Hypoxie im Tumorgewebe verursacht und damit ein schnelles Ausschwemmen des Chemotherapeutikums verhindert. Der Grund für eine Schonung des gesunden Lebergewebes liegt in der Tatsache, dass das Tumorgewebe ausschließlich arteriell versorgt wird, im Gegensatz zur zusätzlichen portalen Blutversorgung des normalen Lebergewebes. Das Verfahren der TACE findet nur zur Behandlung hypervaskularisierter Metastasen oder zur palliativen Reduktion der Hormonproduktion neuroendokriner Tumoren statt (38, 3). Um eine vollständige Tumorbehandlung zu erreichen, sind in den meisten Fällen mehrere Therapiesitzungen notwendig. Eine weitere Variante ist die transarterielle blande Embolisation (TAE), bei dieser handelt es sich um eine reine Embolisation, darunter versteht sich der Verschluss der den Tumor versorgenden Gefäße. Dies führt zur Hypoxie (8).

1.2.2 Perkutane Alkoholinjektion (PEI)

Unter der perkutanen Alkoholinjektion (PEI) versteht man ein Verfahren, bei dem meist unter sonografischer Kontrolle hochprozentiger Alkohol direkt in den Tumor verabreicht wird. Die erwünschte Tumornekrose erfolgt durch eine Denaturierung der Proteine sowie eine Thrombosierung der Gefäße und durch Dehydration der Gefäße. Dieses Verfahren kam bei der Behandlung kleiner hepatozellulärer Karzinome zum Einsatz. Es handelt sich um ein technisch einfaches und sehr kostengünstiges Verfahren. Allerdings wird die PEI nur in Ausnahmefällen durchgeführt, bedingt durch die Gefahr unvollständiger Tumornekrosen (3). Dieses Verfahren wird jetzt durch thermoablative Verfahren ersetzt.

1.2.3 Laser (LITT)

Ein weiteres zu der Kategorie thermische Ablation zugehöriges Verfahren ist die laserinduzierte Thermotherapie (LITT). Bei diesem minimalinvasiven Therapieverfahren werden ein oder mehrere Laser-Applikatoren perkutan ins Tumorgewebe der Leber eingeführt. Dort werden die Tumorzellen durch aus einer Glasfaser abgegebenes Laserlicht mit einer Wellenlänge von 1064 nm erhitzt und abgetötet. Häufigste Anwendung findet der Nd:YAG-Laser. Die laserinduzierte Thermotherapie wird meist bei Lebermetastasen eingesetzt, die aufgrund ihrer Lage, Größe oder Vorerkrankungen des Patienten nicht chirurgisch reseziert werden können. Als Ausschlusskriterien für dieses Verfahren gelten verallgemeinernd das Vorhandensein von mehr als 5 Tumore in der Leber sowie ein Durchmesser des Tumors, der 5 cm überschreitet. Die maximal behandelbare Läsionsgröße ist derzeit auf 5 cm beschränkt (9, 10, 11, 27).

1.2.4 Radiofrequenzablation (RFA)

Die RFA wird zur Therapie von Tumoren eingesetzt, insbesondere in folgenden Bereichen: Leber, Lunge, Niere und Knochen (14, 15, 16). Bei der RFA handelt es sich um ein Verfahren, das mit Hilfe von hochfrequentem Wechselstrom durch Hitze zu einer lokalen thermischen Destruktion des Gewebes führt. Das Verfahren wird minimal-invasiv mit bildgebender Steuerung durch Sonographie, CT, MRT oder offen chirurgisch verwendet. Die Besonderheit der Sonde liegt in der Unterteilung zwischen isoliertem Schaft (Stiel) und nicht isolierter Sondenspitze. Das elektrische Wechselfeld, das sich im den Applikator umgebenden Gewebe aufbaut, führt zu einer raschen Ionenbewegung. Die dadurch verursachte Reibungswärme sorgt für ein Abtöten des Tumorgewebes. Das abgetötete Gewebe bleibt als Narbe vor Ort. Der Eingriff wird meist unter Lokalanästhesie durchgeführt (12).

Bei der RFA kommen mehrere Systeme zum Einsatz. Dabei gibt es die Differenzierung in monopolares, bipolares und multipolares RF-System (25).

Weitere Unterscheidungen können im Kühlsystem des RF-Systems getroffen werden. Diese sind einerseits in offen perfundierte und andererseits in geschlossen perfundierte und intern gekühlte Systeme zu unterteilen (25).

1.2.5 Microwellen-Ablation (MWA)

Das thermalablative Verfahren mit Mikrowellen fand häufig bei der Behandlung von kleinen Tumoren Verwendung. Jetzt mit neuen Systemen ist die Behandlung von Lebertumoren bis 5 cm möglich. Dabei wird mit einer bis zu 3 Mikrowellen-Antenne gearbeitet, die über ein flexibles Kabel mit einem Mikrowellengenerator verbunden sind. Aufgrund des hohen

Energieaufkommens während der Sitzung ist eine Kühlung des umliegenden Gewebes notwendig. Die Kühlung erfolgt über zuführendes doppellumiges Kabel (13, 26, 40).

1.2.6 „High Intensified“ Fokusierter Ultraschall (HIFU)

Fokussierter Ultraschall (FUS) ist eine nicht invasive Methode zur Behandlung von Ersttumoren sowie Metastasen. Dabei wird durch FUS eine hohe Energieabgabe ins Gewebe genutzt und es entstehen innerhalb von Sekunden Koagulationsnekrosen (39). Es handelt sich um eine besonders schonende, sichere und wiederholbare Methode. Sie wird meist nur bei gutartigen Tumoren eingesetzt, die kein aggressives Wachstum zeigen. Die durch FUS entstandene Zonen der Ablationszone ist meist zu gering (22, 23). Dies kommt bisher nur bei Uterus-Myomen zum Einsatz.

1.3 Darstellung verschiedener RF – Systeme

1.3.1 Monopolar

Das Verfahren bei einem monopolaren RF-System sieht wie folgt aus: es sind zwei elektrische Pole notwendig, einer befindet sich am Sondenkopf und der zweite auf der Haut in Form eines großen Hautpflasters. Daraufhin erfolgt eine Konzentration des elektrischen Feldes auf die Sondenspitze und führt dort zur

Erhitzung. Eine Komplikationsgefahr besteht bei einer teilweisen Ablösung des Hautpflasters, dies birgt die Gefahr von Hautverbrennungen.

Mit den monopolaren RF – Elektroden können gezielt kleinere Gewebsnekrosen erzeugt werden. Dabei handelt es sich um eine einzige aktive Elektrode. Daher sind sie gut geeignet für Ablationen im Herzbereich und für hyperaktive Nervenbereiche. Wichtig ist dabei das Erreichen von Temperaturen über 50 °C, um eine zelltoxische Wirkung zu erzielen (24).

1.3.2 Bipolar

Das bipolare RF-System benötigt im Gegensatz zum monopolaren keinen Pol auf der Haut, deshalb kann auf ein Hautpflaster verzichtet werden.

Bei einer bipolaren Sonde sind zwei aktive Elektroden im Einsatz. Sie liegen nah beieinander und sind durch einen Isolationsbereich getrennt, um eine Koagulation zwischen den beiden Elektroden zu erreichen (18, 20, 25).

Es entstehen dadurch meist ellipsoidförmige Ablationszonen, die eine Länge von 4 cm entlang der Langachse aufweisen können (17, 19, 24).

Neben dem bipolaren RF-System gibt es auch ein multipolares. Diese multipolaren Systeme werden auch nach ihrem Aussehen zufolge „Regenschirm“ oder „Weihnachtsbaum“ Elektroden genannt. Aus einer Sondenspitze werden nach dem Einführen mehrere Spitzen ausgefahren, um so das Ablationsvolumen zu vergrößern (25).

1.4 Darstellung verschiedener Kühlsysteme

1.4.1 geschlossen perfundierte Kühlung

Geschlossen perfundierte bzw. intern gekühlte Sonden besitzen im Inneren der Sonde einen Hohlraum, in dem das Perfusat (Wasser oder Kochsalzlösung) fließt. Es besteht kein direkter Kontakt zu dem Gewebe außerhalb der Sonde. Mehrere nah bei einander liegende intern gekühlte Sonden werden auch Clusterelektroden genannt (18, 20, 25).

1.4.2 offen perfundierte Kühlung

Bei der offen perfundierten Kühlung sind an der aktiven Sondenspitze kleine Öffnungen angebracht, durch die Kochsalzlösung vor, während oder nach der Ablation an das umliegende Gewebe abgegeben werden kann (21, 25). Zurzeit existieren keine kommerziell erhältlichen Systeme mehr.

1.5 Ziel der Studie

In den vergangenen 15 Jahren haben sich die thermoablativen Therapieverfahren besonders weiterentwickelt. Bei der RFA wird die Größe der dabei entstandenen Ablationszonen durch mehrere Faktoren limitiert; einmal

durch die Austrocknung des sondennahen Gewebes und des Weiteren durch die damit verbundene reduzierte Leitfähigkeit der Sondenspitze (31).

Therapieziel der RFA ist die vollständige Destruktion des Tumorgewebes sowie die Erlangung eines ausreichenden Sicherheitssaums in seiner direkten Umgebung. Leider zeigen mehrere klinische Studien, dass insbesondere für größere Läsionen die Lokalrezidivrate erhöht ist (4, 5, 6, 41). Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Techniken entwickelt, die die Länge des Querdurchmessers (der sogenannten Kurzachse) der Ablationszonen (welche nicht direkt durch eine Verlängerung der aktiven Spitze erzielt werden kann) erhöhen sollen. Zur Verfügung stehen Sonden, an deren Spitze ausfahrbare Applikatoren (18), sog. Schirmchenelektroden, integriert sind. Diese bewirken eine Vergrößerung des Umfangs der Koagulationszone, aber durch das notwendige Einfahren der Schirmchen vor dem Zurückziehen der Sonde geht der Vorteil der gleichzeitigen Koagulation zur Blutstillung und der damit verbundenen Vermeidung einer Tumorzellaussaat beim Zurückziehen größtenteils verloren. Zusätzlich ist die notwendige höhere Anzahl von Applikationen und die schwierige Vorhersagbarkeit ihrer genauen Lage von Nachteil und führt zur erhöhten Komplikationsgefahr. Die in den Versuchen verwendeten RF-Applikatoren mit interner Wasserkühlung können größere Nekrosezonen bewirken und damit auch größere Tumore behandelt werden im Vergleich zu Applikatoren gleichen Aufbaus ohne Wasserkühlung (32). Dieser Effekt beruht auf einer Kühlung der Kontaktfläche zwischen Sonde und Gewebe, die eine Austrocknung und somit den Verlust der elektrischen Leitfähigkeit verhindert. Daraus leitet sich die Arbeitshypothese für dieses Forschungsprojekt ab: mit einer effizienteren Kühlung (gasbasierte Kryotechnologie) der Sonde soll eine sondennahe Austrocknung des Zielgewebes verhindert und eine Vergrößerung des Nekroseareals insbesondere der kritischen Kurzachse erzielt werden.

Zunächst soll der Arbeitsbereich der Sonde evaluiert werden. Dabei werden die einzelnen Parameter kombiniert und nach Effizienz untersucht. Des Weiteren werden die maximalen erreichbaren Applikationszeiten im Zusammenhang mit

dem Impedanzverhalten der Rinderleber erfasst. Ein weiterer Aspekt der Studie beschäftigt sich mit der Bewertung der Energiebilanz im Zusammenhang mit der Größe der Ablationszone. In dieser Studie erfolgt die Ex-vivo-Charakterisierung eines Hybridsystems aus Kryoapplikator und intern gasgekühlter bipolarer RF-Sonde.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Versuchsaufbau

2.1.1.1 Generator und Applikatoren - Technischer Aufbau

Für die ex-vivo Versuchsreihe an einer frischen Rinderleber wurden die Versuche mit einer intern gasgekühlten starren bipolaren Prototypen-Sonde durchgeführt (ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen).

Die verwendete Sonde (Fig.1) besteht aus einem Handgriff und einem Schaft (Länge 224 mm). Der Schaft ist koaxial aufgebaut. Über ein inneres Rohr mit einem Durchmesser von 1,8 mm ist ein weiteres Rohr geschoben, welches einen Außendurchmesser von 2,0 mm besitzt. Beide Rohre sind durch eine auf das innere Rohr aufgebrachte Isolationsschicht voneinander elektrisch isoliert. Auf das äußere Rohr des Schaftes ist eine weitere Isolationsschicht aufgebracht. Das innere Rohr, die innere Isolationsschicht, das äußere Rohr und die äußere Isolationsschicht sind so zueinander platziert, dass sich am distalen Ende eine aktive bipolare Elektrode ausbildet. Diese besteht aus zwei Elektroden, die jeweils eine Länge von 25 mm besitzen und auf der Längsachse durch einen isolierten Bereich von 4 mm voneinander getrennt sind. Die Elektroden sind mit dem RF-Generator über einen Stecker elektrisch verbunden. Am distalen Ende des inneren Rohres befindet sich eine Spitze mit Trokarschliff, welche mit der distalen Elektrode elektrisch und mechanisch verbunden ist. Durch die Spitze ist das innere Rohr gasdicht verschlossen.

Im Inneren des Schaftes liegt zentral ein Düsenrohr. Durch dieses Rohr wird Gas mit entsprechend hohem Druck bis zum distalen Ende der Sonde geleitet. Am Ende des Düsenrohres tritt das Gas über eine Düse aus und expandiert in

der Expansionskammer, welche sich direkt unter den Elektroden befindet (Fig.2). Dabei wird der Umgebung Wärme entzogen und es kommt zu einer Abkühlung der Elektroden (Joule-Thomson-Effekt). Das bestehende Druckgefälle am Düsenaustritt hat Einfluss auf den erreichbaren Temperaturabfall bzw. die Temperatur an der Elektrodenoberfläche. Das expandierte Gas mit niederem Druck wird über das Lumen des inneren Rohres zurückgeleitet. Die Zuleitung und die Rückleitung erfolgt über einen an der Sonde befindlichen Anschluss, welcher in die Gasversorgungseinheit eingesteckt ist (42).

Für die unterschiedlichen Versuchsreihen wurden zwei unterschiedliche Sondentypen verwendet. Prototyp II verfügt im Gegensatz zu Prototyp I über eine im Lumen der Expansionskammer angebrachte Wendel zum besseren Temperaturaustausch.

Bei der Gaskühlung der Sonde handelt es sich um eine CO_2-Kühlung. Die Gasversorgung der Sonde erfolgt über das Kryo-Chirurgie-Gerät, welches über einen Verbindungsschlauch und einem Druckregler mit einer CO_2-Gasflasche verbunden ist. Das Kryo-Chirurgie-Gerät dient als Gasventil, welches über einen Schalter den Gasdruck an der Sonde zu- oder abschaltet. Der Gasdruck ist über den Druckregler stufenlos einstellbar. Zwischen dem Ausgang des Kryo-Chirurgie-Gerätes und dem Gas-Anschluss der Sonde befindet sich ein Drucksensor (GMSD /0 BAE, Greisinger Elektronik, Regenstauf, Germany), mit dem der Eingangsdruck an der Sonde gemessen wird. Der Wert des Gasdruckes wird mit einem digitalen Gasdruckmessgerät (GMH 3155, Greisinger Elektronik, Regenstauf, Germany) angezeigt.

Die Sonde ist jeweils über einen Stecker mit dem RF-Generator (VIO 300D, ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany) und dem Kryo-Chirurgie-Gerät (ErboKryo CA, ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany) verbunden. Die Abgabe der RF-Energie in das Gewebe erfolgt über die distal befindliche bipolare Elektrode. Der RF-Generator steuert die Abgabe des

hochfrequenten Wechselstroms nach den voreingestellten Parametern (Leistung, Effekt ≡ Spannung). Das Gerät erzeugt eine maximale Leistung von 300 Watt und verfügt über eine Arbeitsfrequenz von 350 kHz. Die Spannung kann im vorgegebenen Bereich frei reguliert werden.

Der RF-Generator ist mit einem PC verbunden. Die elektrischen Parameter (Strom, Spannung, und Gewebeimpedanz) werden mit einer speziellen Software (VIO Doku, Version 1.1.2; ERBE Elektromedizin GmbH) erfasst bzw. aufgezeichnet und online in einem Diagramm dargestellt. Die Darstellung erfolgt über ein Achsendiagramm, bei dem die X-Achse die Ablationszeit in [s] und die Y-Achse den Strom in [A], die Spannung in [V], und die Gewebeimpedanz [Ω] wiedergibt. (33, 34, 35, 42)

2.2 Methode

2.2.1 Versuchsablauf

Für die Versuche wurden frische ex vivo Rinderlebern verwendet, die bis zum Erreichen der Raumtemperatur belassen wurden. Die bipolare Sonde wurde mittig in der horizontalen Achse zur Leber platziert. Dem Platzieren der Sonde geht das Kontrollieren der Gefäßverläufe voraus, um genügend Abstand zwischen Ablationszone und großem Gefäß (definiert als > 3mm) einhalten zu können. Außerdem sollte die Lage der Ligamenta beachtet werden um ebenfalls ein Übergreifen der Ablationszone zu vermeiden. Ein weiteres Kriterium ist das Einhalten ausreichender Distanz zum Leberrand.
Für die Versuche wurde jeweils zwischen den einzelnen Ablationszonen ein Mindestabstand von 5 cm eingehalten. Vor Versuchsbeginn wurden folgende Parameter festgelegt:

- Ablationszeit [s],

- CO_2-Gasdruck [PSI],
- Spannung [Effekt] und
- Leistung [Watt].

Bei Festlegung einer maximalen vom Generator zu erbringenden Leistung wurde die Spannung vom Gerät selbst reguliert. Für die gewählten Parameterkombinationen von Leistung und Druck wurden jeweils unterschiedliche Ablationszeiten voreingestellt.

Nach erfolgter Versuchsdurchführung wurde das Gewebe aufgeschnitten. Die Schnittführung erfolgte median durch die Ablationszone entlang der Sondenachse. Anschließend erfolgte das makroskopische Ausmessen der Ablationszone mit einem Messchieber. Hierbei wurde sowohl die kurze Achse als auch die lange Achse der Ablationszone bestimmt. Der Verlauf der Längsachse entspricht der Achse der vorgeschobenen Sonde und die Kurzachse wird in der Senkrechten zur Sonde abgelesen (Fig.3). Die ausgemessenen Werte wurden mit den gewählten Parametereinstellungen in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Ebenso wurden die Vollständigkeit, die Homogenität und die gute Abgrenzbarkeit der Ränder der Koagulationszone dokumentiert.

Der Ablationserfolg wurde „negativ“ bewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- nicht kongruente Ablation, z.B in Form von zwei nicht zusammenhängenden Ablationszonen oder nicht koagulierten Gewebsanteilen innerhalb einer Ablationszone.
- Bildung von Eiskristallen im Ablationsbereich infolge von Überkühlung der Sonde.
- Unscharfe Ränder der Koagulationszone mit einem Übergangsbereich von über 5 mm.

Ein negativer Ablationserfolg wurde mit Kurzbeschreibung der aufgetretenen Problematik in der Versuchstabelle dokumentiert.
Technische Störungen wie auftretende Isolationsdefekte an den Sonden während eines Versuchs, Schwankungen des Gasdrucks oder fehlerhafte Sondenpositionierung wurden als Fehlversuche gewertet und ebenfalls dokumentiert.

Ziel der Versuchsreihe ist es, eine geeignete Parameterkombination aus den Variablen Leistung, CO_2-Druck und Zeit zu ermitteln, um eine optimale Größe der Ablationszone zu erhalten.

2.2.2 Einzelversuche

(a) Versuche zum Einsatzbereich (Arbeitsbereich) der Sonde

Um das Karbonisationsverhalten der Leber mit der Sonde [Prototyp I, ohne Wendel] darzustellen werden die Parameter Leistung, Kühlung sowie Dauer der Applikation miteinander kombiniert. Es werden Versuche mit 20 Watt, 30 Watt, 35 Watt, 40 Watt und 50 Watt durchgeführt. Gleichzeitig wird die Kühlung durch Variation des CO_2-Gasdruckes im Bereich zwischen 645, 630, 615, 600 und 585 psi beeinflußt. Die Applikationsdauer wird zwischen 5 min, 10 min, 15 min und 20 min variiert. Die Versuchsdurchführung erfolgt wie oben bereits beschrieben. Die Ablation wird mit voreingestellter Leistung und dem zuvor eingestellten Gasdruck gestartet. Nach Ablauf der jeweils zu Beginn festgelegten Zeit wird die Leber aufgeschnitten und die Ablationszone makroskopisch vermessen. Parallel zur Ablationsdauer zeichnet das Softwareprogramm VIODocu Strom, Spannung und Gewebeimpedanz auf.

(b) Versuche zum Impedanzverhalten unter Kühlung – Dauer der Ablationen

Für diese Versuchsreihe ist das Bewertungskriterium die Dauer bis zum Erreichen eines irreversibel hohen Gewebewiderstandes.

Um den Zusammenhang zwischen der Ablationsdauer und dem Impedanzverhalten darzustellen werden drei verschiedene Versuchstypen durchgeführt.

Der erste Unterversuchstyp [b1] dient zur groben Orientierung. Prototyp I wird verwendet. Die Ablationsdauern werden in 300 sec Schritten verlängert. Der Gasdruck wird während den Versuchen mit 585 psi, 600 psi, 615 psi, 630 psi und 645 psi eingestellt. Die Leistung wird zwischen 30 Watt, 35 Watt, 40 Watt, 45 Watt sowie 50 Watt variiert.

Der zweite Unterversuchstyp [b2] unterscheidet sich vom ersten durch kürzere Abstände der Leistungsparameter. Prototyp II wird verwendet. Die Leistung wird zu Beginn der Versuche mit 24 Watt gestartet, wurde in 2- Watt- Schritten variiert und endet bei 50 Watt. Weiteres Unterscheidungsmerkmal zum ersten Untertyp ist die Gasdruckeinstellung. Sie beginnt schon bei 500 psi, weiter folgen 525 psi, 550 psi, 575 psi und 600 psi. Die effektive Ablationszeit wird definiert als Dauer bis zum irreversiblen Erreichen einer hohen Gewebeimpedanz mit Werten über 200 Ohm. Der Zeitpunkt des Erreichens wird dokumentiert.

Bei dem dritten Unterversuchstyp [b3] wird der Gasdruck nur in drei Variationen eingestellt: ohne Kühlung, 500 psi und 600 psi. Die Leistung wird zwischen 50 Watt und O Watt dargestellt. Die Variation erfolgt in 10-Watt-Schritten. Die Ablationszeit wird nach dem in [b2] beschriebenen Verfahren ausgewertet.

(c) Versuche zur Parameterkombination mit festgelegter Ablationsdauer von 15 min

Die Ablationsdauer beträgt bei allen Versuchen konstant 15 min. Variabel eingestellt werden die Leistung sowie der Druck. Die Einstellung der Leistung wird in 2-Watt-Schritten zwischen 32 Watt und 46 Watt variiert. Es folgen 34 Watt, 36 Watt, 40 Watt, 42 Watt, 44 Watt und 46 Watt. Der weitere Parameter Druck wird wie folgt kombiniert: 500 psi, 525 psi, 550 psi, 575 psi und 600 psi.
Bei diesen Versuchen wird neben Kurzsachse und Langachse auch der Shape Faktor bestimmt. Dieser setzt sich aus dem Quotient der Langachse durch die Kurzachse zusammen[sf= (a)/(b); (a)=Langachse, (b)= Kurzachse].

2.2.3 Auswertung

Als in der Pathologie repräsentatives Erkennungszeichen von koaguliertem Gewebe gilt die sogenannte „weiße Ablationszone“, die durch die Abwesenheit der Kerne innerhalb der abgestorbenen Zellen charakterisiert wird. Sie entspricht einer definitiven irreversiblen Koagulationsnekrose. Laut einigen Autoren wird die „weiße Zone“ von einer variablen „roten Zone“ umgeben, die in die Messung nicht miteinbezogen werden soll. Die „rote Zone“ ist allerdings in ex vivo Versuchen selten eindeutig abgrenzbar nachweisbar. Beide Messmethoden sind anerkannt. In dieser Versuchsreihe wird nur die „weiße Zone“ allein gemessen (36).

(a) Versuche zum Einsatzbereich der Sonde

Die Kriterien bzw. die Kategorisierung der Versuchsergebnisse für eine effiziente Ablation zeigt sich in folgenden Punkten:
Die festgelegte Ablationszeit sollte erreicht werden und nicht durch einen frühzeitigen Abbruch gestoppt werden. Dies geschieht durch übermäßige Karbonisierung sowie Widerstandserhöhung. Eine weitere Kategorie stellt die Karbonisierung am Ende der Messzeit dar. Im Gegensatz dazu sollte die Ablationszone eine homogene Zone darstellen und nicht durch Überkühlung in mehrere einzelne Zonen gegliedert sein. In die letzte Kategorie werden die Ablationen mit guter Leistungsabgabe und vollständiger Ablation eingeteilt.

(b) Versuche zum Impedanzverhalten unter Kühlung bzw. Ablationsdauer

Das Bewertungskriterium dieser Versuchsreihe ist das Verhalten der Dauer der Ablationszeit in Bezug zur Kühlung. Kommt es zu einer Veränderung bzw. Verlängerung bei einer Ablation ohne Kühlung oder steigender Kühlung?

(c) Versuche zur Parameterkombination mit festgelegter Ablationsdauer von 15 min

Analysiert wird die Größe der Ablationszone und die daraus resultierende Energiebilanz, d.h. wie viel Energie/Volumeneinheit abladiertes Gewebe verwendet wird.

2.2.4 Ziele der Versuchsreihen (a)-(c)

- Analyse des Arbeitsbereiches der Sonde unter effizienter Parameterkombination

- Erfassen der maximalen Applikationszeit in Abhängigkeit von Gasdruck und Leistung im Zusammenhang mit dem Impedanzverhalten der Rinderleber

- Bewertung der Energiebilanz in Zusammenhang mit der Größe der Ablationszone

3. Ergebnisse

Ergebnisse der Einzelversuche

(a) Ergebnisse der Versuche: Arbeitsbereich der Sonde

Bei jeder Ablationsdauer zwischen 5 min und 20 min mit einer Leistungseinstellung von 50 Watt ist unabhängig vom eingesetzten Gasdruck eine Karbonisierung vor Ende der Messzeit sowie eine Widerstandserhöhung eingetreten (Tabelle 1). Mit zunehmender Ablationslänge tritt eine Karbonisierung vor Messzeitende bereits bei weniger Leistung, d.h. bei 40 Watt ein. Dies wird besonders bei der Dauer von 20 min deutlich, teilweise auch von 15 min (Tabelle 2).

Eine Karbonisierung am Ende der Messzeit tritt bei einer Ablation von 15 min und 40 Watt und gleichzeitiger Leistungsabgabe von 600 und 630 psi ein. Dies findet auch bei einer Ablationszeit von 10 min, 40 Watt und der Leistungseinstellung von 615, 630 und 645 psi statt. Selten kommt es zu einer deutlich früheren Karbonisierung (Tabelle 2).

Die Versuche, die eine gute Leistungsabgabe und vollständige Ablation zeigen, kommen hauptsächlich mit der Leistungseinstellung 30 Watt zustande (Tabelle 3). Dabei kann dies mit jeder Ablationdauer zwischen 5 min und 20 min erreicht werden. Bei geringerer Kühlung im Gasdruckbereich 585 psi sowie 600 psi wird eine vollständige Ablation auch mit 20 Watt und gleichzeitig kurzer Ablationszeit von 5 min, 10 min und 15 min dargestellt. Des Weiteren zeigt sich eine optimale Ablation bei einer Parameterkombination von kurzer Ablationsdauer (5 min) und hoher Leistung (40 Watt) unabhängig der variablen Gasdruckeinstellungen.
Die festgelegten Kriterien für eine vollständige Ablation sowie eine gute Leistungsabgabe konnten nicht in allen Versuchen erfüllt werden. Ursachen für einen Misserfolg sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Die Versuche mit Parameterkombinationen, die zu Überkühlung und zentral nicht abladierten Bereichen führen, treten in allen Meßintervallen: 5 min, 10 min, 15 min und 20 min bei 20 Watt auf. Bei einer kurzen Ablationsdauer von 5 min und hoher Druckeinstellung von 645 psi zeigt sich eine Überkühlung, wohingegen es bei gleicher Einstellung und niedrigerem Druck zu keiner Überkühlung kommt (Tabelle 5).
Auch bei längerer Ablationszeit und niedrigem Druck von 585 psi tritt eine Überkühlung ein.

Achsenlängen

Die Durchschnittswerte der Langachse werden exemplarisch für eine konstante Leistungseinstellung bei 30 Watt verwendet. Die Durchführung erfolgte bei den verglichenen Ablationen mit einem Druckintervall von 600 psi, 615 psi, 630 psi sowie 645 psi. Variiert wird der Zeitintervall zwischen 5 min, 10 min, 15 min und 20 min. Bei einem Druck von 600 psi und 615 psi zeigt sich bei einer längeren Ablationszeit von 5 min, 10 min und 15 min eine Vergrößerung der Längsachse und somit der Ablationszone. Auffällig ist ein leichter Rückgang jeweils bei einer Ablationszeit von 20 min. Der Vergleich der Langachsen berücksichtigt nur vollständige Ablationen bei 30 Watt. Keine Berücksichtigung finden Werte mit 5 min Ablationszeit bei einem Druck von 630 psi und 645 psi.

Bei 600 psi und 30 Watt steigt die Längsachse von 3,4 cm nach 5 min auf 4,1 cm nach 10 min und auf 4,8 cm nach 15 min. Nach Veränderung des Druckes von 600 psi auf 615 psi und 30 Watt steigt die Längsachse von 4,1 cm nach 5 min auf 4,6 cm nach 15 min. Weitere Druckerhöhung auf 630 psi bei 30 Watt zeigt nach 10 min eine Längsachse von 3,4 cm, diese vergrößert sich auf 4,6 cm nach 15 min und auf 4,7 cm nach 20 min. Bei 645 psi und 30 Watt steigt die Längsachse nach 10 min von 4,1 cm auf 4,2 cm nach 15 min und auf 5,9 cm nach 20 min.

Übersicht

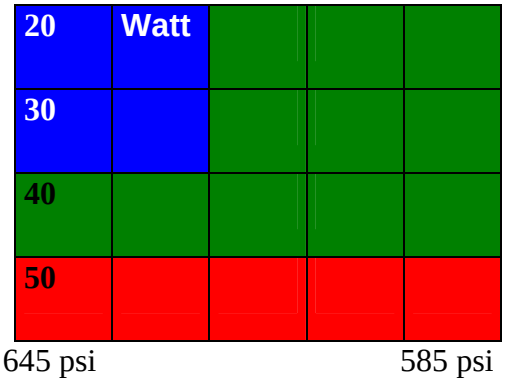
Karbonisierung und Widerstandserhöhung

Karbonisierung am Ende der Messzeit

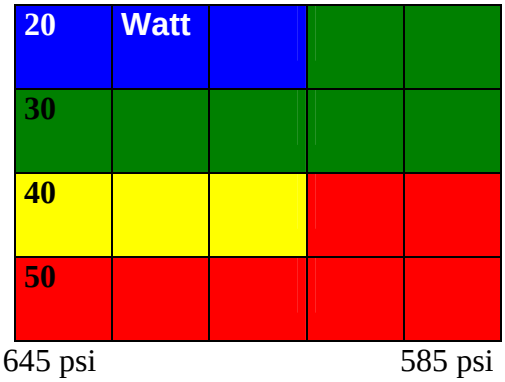
Gute Leistungsabgabe und vollständige Ablation

Überkühlung und zentral nicht abladierte Bereiche

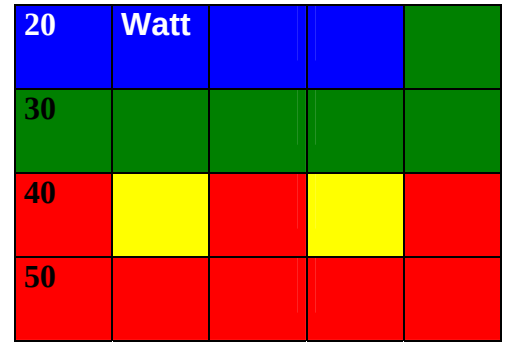
5 min



10 min

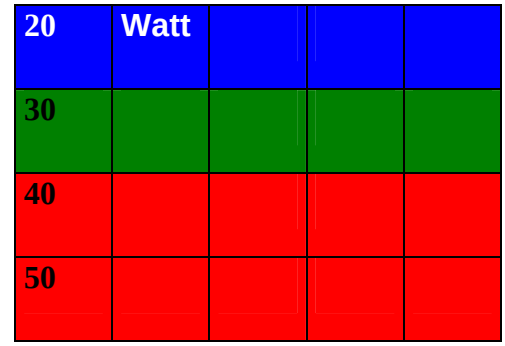


15 min



645 psi 585 psi

20 min



645 psi 585 psi

(b) Ergebnisse der Versuche: Impedanzverhalten unter Kühlung bzw. Ablationsdauer

Unterversuch (1)

Die längste Ablationszeit wird bei einer Leistungseinstellung von 30 Watt erreicht. Die Ablationsdauer steigert sich stetig von 15 min auf 40 min durch Erhöhung des Gasdruckes. Eine Ablationslänge von 15 min wird bei einer Kühlung von 585 psi Gasdruck, 20 min bei 600 psi, 25 min bei 615 psi, 35 min bei 630 psi sowie 40 min bei 645 psi erreicht.
Die Ablationszeit bei einer Leistungsabgabe von 35 Watt und 585 psi Gasdruck beträgt 10 min und steigert sich maximal auf eine Dauer von 30 min bei einer Kühlung von 645 psi.
Bei einer Parameterkombination von 40 Watt und 585 psi wird eine Ablationsdauer von 7 min erreicht. Diese steigert sich auf eine Länge von 15 min. Die Ablationsdauer beträgt 5 min bei einer Gasdruckeinstellung von 585 psi sowie der Leistung von 45 Watt. Durch stärkere Kühlung im Bereich von 645 psi kann die Zeit geringfügig um ungefähr 5 min verlängert werden. Die kürzeste Ablationszeit von 3 min wird mit der Parameterkombination von 585 psi und Leistung von 50 Watt erzielt. Eine Verlängerung der Ablationszeit um ungefähr 3 min wird durch Erhöhung der Kühlung auf 645 psi Gasdruck erreicht.

Die Steigung der Näherungsgeraden ist bei einer Leistungseinstellung von 30 Watt am größten. Mit steigender Leistung verlaufen die Geraden flacher. Bei hoher Leistungsabgabe (50 Watt) kann die Ablationszeit bei einer Steigerung des Gasdrucks von 585 psi auf 645 psi nur um etwa 3 min erhöht werden.

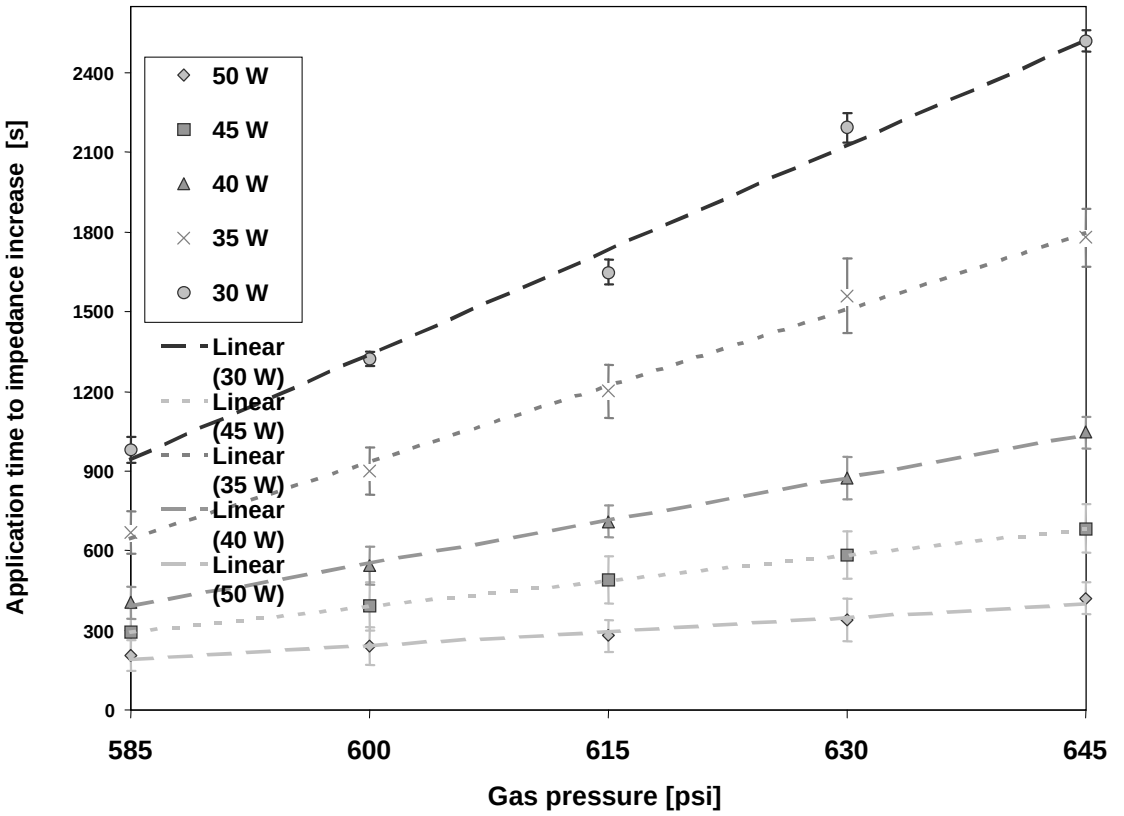


Schaubild 1: Ablationsdauer in Sekunden bei steigenden Gasdruckeinstellungen/ Impedanzverhalten des Lebergewebes mit steigender Kühlung

Das Schaubild 1 zeigt das Impedanzverhalten des Lebergewebes mit steigender Kühlung und der daraus resultierenden Ablationszeit. Die Y-Achse des Schaubildes gibt die Ablationsdauer in Sekunden wieder. Die relevanten Versuchszeiten liegen im Bereich zwischen 150 sec und 2400 sec. Die X-Achse zeigt den Gasdruck zwischen 585 psi und 645 psi. Die Versuchsreihe wird mit 50 Watt, 45 Watt, 40 Watt, 35 Watt und 30 Watt durchgeführt. Näherungsgeraden verbinden die mittleren Ablationszeiten (43, 44).

Unterversuch (2)

Das Schaubild 2 zeigt den Anstieg der Gewebsimpedanz während der Ablationszeit im Verhältnis zur eingestellten Leistung. Es zeigt sich, dass unabhängig von der gewählten Kühlung, bei einer höheren Leistung der Impedanzanstieg in kürzerer Ablationszeit eintritt als bei niedriger Leistung. Die Abnahme der Ablationsdauer senkt sich stetig.

Bei Betrachtung der unterschiedlichen Kühlungen ist festzustellen, dass stärkere Kühlung mit 600 psi eine längere Ablationszeit bis zum Erreichen des Impedanzanstiegs bewirkt. Gleichzeitig bei Abnahme des CO2- Gasdruckes von 575 psi auf 550 psi, 525 psi sowie 500 psi ist die Ablationszeit bis zum Gewebsanstieg verkürzt (43, 44).

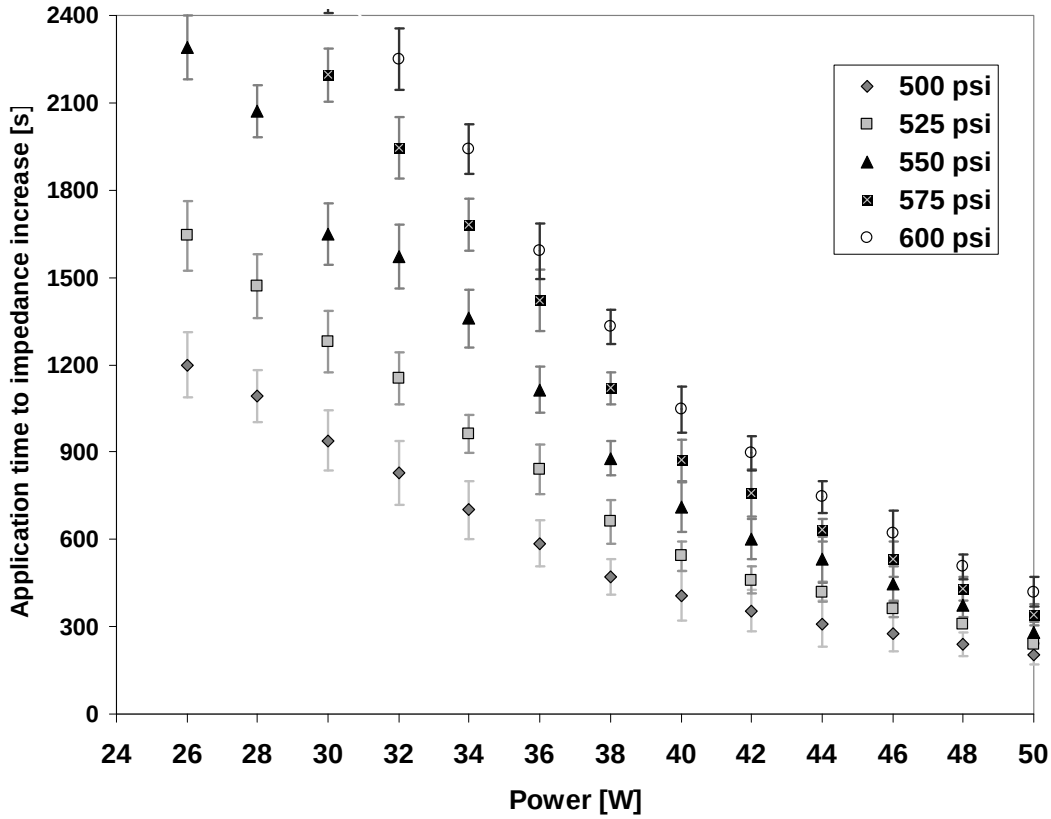


Schaubild 2: Anstieg der Gewebsoimpedanz während der Ablationszeit in Sekunden im Verhältnis zur steigenden Leistung (Watt)

Unterversuch (3)

Diese Darstellung (Schaubild 3) gibt erneut den Zusammenhang der Kühlung (600 psi und 500 psi) bei gleichzeitig eingesetzter Leistungserhöhung und verlängertem Zeitintervall wieder. Interessant ist dabei besonders die Verlaufskurve ohne Kühlung. Sie zeigt, dass ohne ausreichende Kühlung auf einen längeren Zeitraum gesehen keine hohe Leistungsabgabe möglich ist.

Bei einer Druckeinstellung von 500 psi mit gleichzeitiger Kühlung sind Ablationen mit 50 Watt und fast 5 min möglich, bei längerer Ablationszeit bis 20 min ist die Leistung stetig auf 25 Watt verkleinert worden.

Bei 600 psi mit Kühlung sind Ablationen zwischen 50 und 40 Watt bei einer Zeitspanne von 400 sec bis 1100 sec möglich (43, 44).

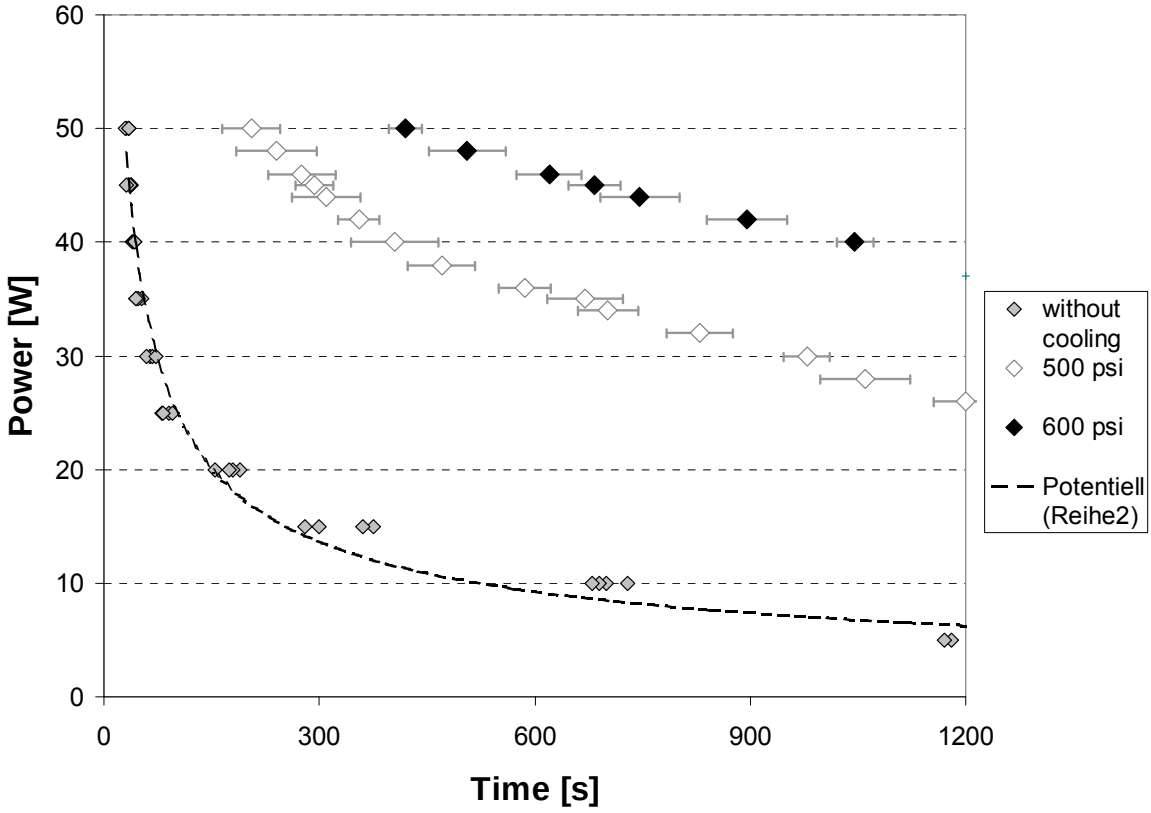


Schaubild 3: Mit und ohne Kühlung bei Leistungserhöhung in Watt und verlängerter Ablationszeit in Sekunden

c) Parameterkombination mit festgelegter Ablationszeit von 15 min

Nach den Versuchen die unter 3b diskutiert wurden, wurde eine weitere Versuchsreihe gestartet. Die bisherigen Versuche waren dazu gedacht die Parameter herauszufinden, in denen die Sonde zuverlässig arbeiten kann. Nun sollte in diesen wirksamen Bereichen die Parameter in kleineren Schritten variiert werden, um eine optimale Parametereinstellung zu erreichen. Hierfür wurde eine Ablationszeit von 15 min gewählt, da diese eine gerade noch tolerierbare Behandlungszeit darstellt. Ausgehend von den vorherigen Versuchen war hier eine Leistung von 30 Watt noch erfolgreich. Hier wurde nun mit verschiedenen Kühldrücken in 2 Watt-Schritten weitere Versuche durchgeführt. Zudem lag auch die Sonde der Generation 2 vor. Hiermit wurden nun auch erfolgreich Versuche von 15 min im Bereich oberhalb 40 Watt durchgeführt. Hier wird nun auch auf die Form der Ablation eingegangen.

Mit diesen Einstellungen ergaben sich überall homogene Zonen. Die größte Kurzachse mit 44 mm wird bei 600 psi und 44/46 Watt erreicht. Bei 575 psi reicht die Kurzachse von 26 mm bei 32 Watt bis 39 mm bei 46/48 Watt. Bei 550 psi erreicht die Kurzachse Werte zwischen 28 mm und 39 mm bei einer Leistung von 32 Watt und 46 Watt. Bei 525 psi wird die größte Kurzachse mit 36 mm bei 40 Watt und bei 500 psi ist diese bei 36 mm und 40 Watt erreicht. Alle Ergebnisse siehe Tabelle.

Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Gasdruckeinstellungen (500 psi bis 600 psi) bei gleichzeitig variierender Leistung in einem sehr kurzen Intervallbereich, d.h. in 2 Watt Schritten im Bereich von 32 Watt bis teilweise maximal 50 Watt (43). Aufgezeichnet wurde dabei die Langachse sowie die Kurzachse der Ablationszone und der jeweilige Shape Faktor berechnet. Die Gestalt der Ablationszone lässt sich anhand des sog. shape factors (Gestaltfaktors) darstellen. Dieser setzt sich aus dem Quotient der Langachse durch die Kurzachse zusammen[sf= (a)/(b); (a)=Langachse, (b)= Kurzachse].

Angestrebt wird dabei, dass die Gestalt der weißen Koagulationszone in beiden Flächen rund oder oval ausgebildet und somit symmetrisch ist. Laut der Tabelle erreichten die Ablationen eine symmetrische und in sich homogene Form. Die Werte der Kurzachse zeigen mit steigender Leistung eine Verlängerung der Kurzachse bis zu einem maximalen Punkt. Ist dieser maximale Wert überschritten, dann ist eine rückläufige Tendenz der Kurzachslänge zu sehen.

Bei unterschiedlichem Gasdruck lässt sich durch gesteigerte Leistung eine leichte Korrektur zu längeren Kurzachsen feststellen. Zusammenfassend sind die höchsten Werte der Kurzachsen bei 500 psi und 40 Watt mit einer Länge von 36 +/- 2 mm erreicht; bei 525 psi / 40 Watt / 36 +/- 2 mm; bei 550 psi/ 44 Watt/ 39 +/- 4 mm; 575 psi/ 46 Watt/ 39 +/- 4mm; 600 psi/ 46-50 Watt/ 44 +/- 1 mm (43, 44).

Power	500 psi				525 psi				550 psi				575 psi				600 psi			
Output [Watt]	N=	Long axis [mm]	Short axis [mm]	shape factor	N=	Long axis [mm]	Short axis [mm]	shape factor	N=	Long axis [mm]	Short axis [mm]	shape factor	N=	Long axis [mm]	Short axis [mm]	shape factor	N=	Long axis [mm]	Short axis [mm]	shape factor
32	6	48 ± 2	**29 ± 1**	1,7	6	45 ± 2	**28 ± 2**	1,6	6	44 ± 2	**28 ± 2**	1,6	6	42 ± 3	**26 ± 3**	1,6	6	42 ± 2	**24 ± 1**	1,8
34	6	49 ± 1	**31 ± 2**	1,6	6	47 ± 3	**30 ± 2**	1,6	6	45 ± 2	**32 ± 2**	1,4	6	44 ± 2	**28 ± 1**	1,6	6	43 ± 1	**25 ± 2**	1,7
36	6	49 ± 3	**32 ± 3**	1,5	6	48 ± 2	**33 ± 2**	1,5	5	46 ± 3	**34 ± 2**	1,4	5	45 ± 1	**32 ± 2**	1,4	6	44 ± 2	**31± 2**	1,4
38	6	51 ± 2	**35 ± 2**	1,5	5	49 ± 3	**35 ± 2**	1,4	6	49 ± 2	**36 ± 1**	1,4	6	49 ± 3	**34 ± 2**	1,4	6	49 ± 2	**35 ± 2**	1,4
40	6	51 ± 2	**36 ± 2**	1,4	6	50 ± 3	**36 ± 2**	1,4	5	50 ± 1	**37 ± 1**	1,4	5	50 ± 2	**35 ± 2**	1,4	5	51 ± 3	**36 ± 2**	1,4
42	5	50 ± 1	**30 ± 2**	1,7	5	49 ± 4	**34 ± 3**	1,4	5	50 ± 2	**38 ± 3**	1,3	5	51 ± 3	**36 ± 1**	1,4	5	52 ± 2	**38 ± 2**	1,4
44	5	52 ± 1	**28 ± 2**	1,9	5	52 ± 2	**30 ± 3**	1,7	5	53 ± 1	**39 ± 4**	1,3	5	54 ± 2	**38 ± 3**	1,4	5	54 ± 1	**39 ± 2**	1,4
46	6	53 ± 2	**25 ± 1**	2,1	6	54 ± 3	**26 ± 1**	2,0	5	56 ± 2	**39 ± 1**	1,4	5	57 ± 3	**39 ± 4**	1,5	6	57 ± 3	**44 ± 1**	1,3
48									6	56 ± 2	**34 ± 2**	1,6	5	57 ± 4	**39 ± 3**	1,5	5	56 ± 3	**44 ± 1**	1,3
50													6	59 ± 5	**33 ± 3**	1,8	6	58 ± 4	**44 ± 1**	1,3

Zusammenfassung der Parameterstudie für ex vivo hybrid Cryo- und Radiofrequenzablationsverfahren der Dauer 15 Minuten bei unterschiedlichen Gasdrücken und Leistungen. Langachs- und Kurzachslänge ± Standardabweichung. Shape Faktor ergibt sich aus: Langachse / Kurzachse.

Durch den shape factor wird die Form der Ablation dargestellt. Der Faktor variiert zwischen 1,3 und 2,1. Ist der shape factor 1 nimmt die Ablationszone eine sphärische Form an. Abweichender bzw. größerer shape factor zeigt eine ellipsoidförmige Ablation. Eine sphärische Form wird in dieser Versuchsreihe angestrebt.

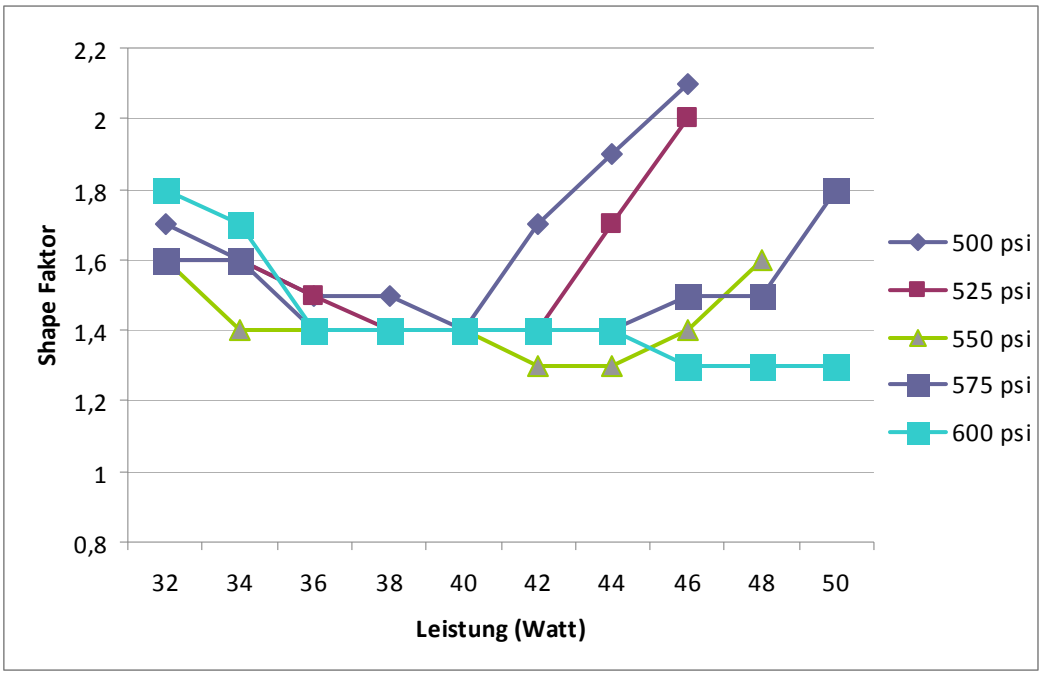


Schaubild 4: Darstellung Größe des shape factors bei steigender Leistung und unterschiedlicher Kühlung

In der ersten Reihe der Diagrammbalken von Schaubild 5 sind Versuche mit einer Leistung von 32 Watt dargestellt und in der zweiten Reihe Versuche mit einer höheren Leistung von 46 Watt. Der Gasdruck nimmt vom linken zum rechten Balken ausgehend von 500 psi in 25 psi Schritten bis auf 600 psi zu. Anhand des Diagrammes zeigt sich, dass ab einem Gasdruck von 550 psi die Kurzachse bei 46 Watt gegenüber der Kurzachse bei 32 Watt stetig ansteigt. Des Weiteren lässt sich an dem Diagramm ablesen, dass bei steigendem Gasdruck und gleichzeitig steigender Leistung eine Verdopplung der Kurzachslänge bei einem Gasdruck von 600 psi/ 46 Watt gegenüber 600 psi /32 Watt stattfindet.

Zur Auswertung der Ergebnisse wird zuerst die Kurzachse näher betrachtet. Ziel ist eine Optimierung der Kurzachse durch Parametervariation.

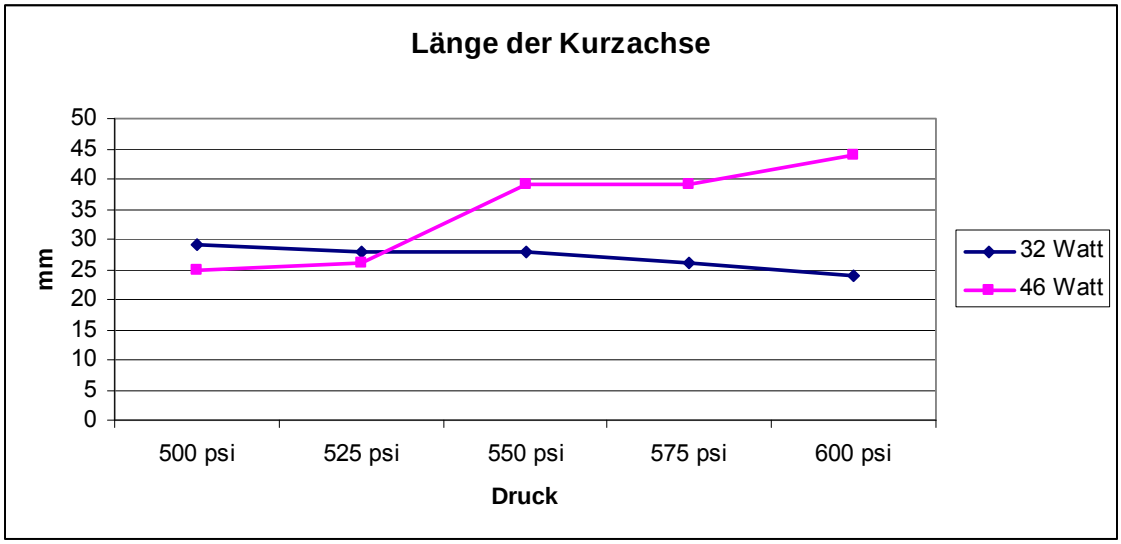


Schaubild 5: Darstellung Länge der Kurzachse mit unterschiedlichen Leistungseinstellungen bei 32 Watt und 46 Watt und unterschiedlicher Kühlung

Die Auswertung der Kurzachse in Bezug auf die Variabilität innerhalb des Gasdruckes sowie der Leistung ist in folgendem Schaubild dargestellt (43, 44).

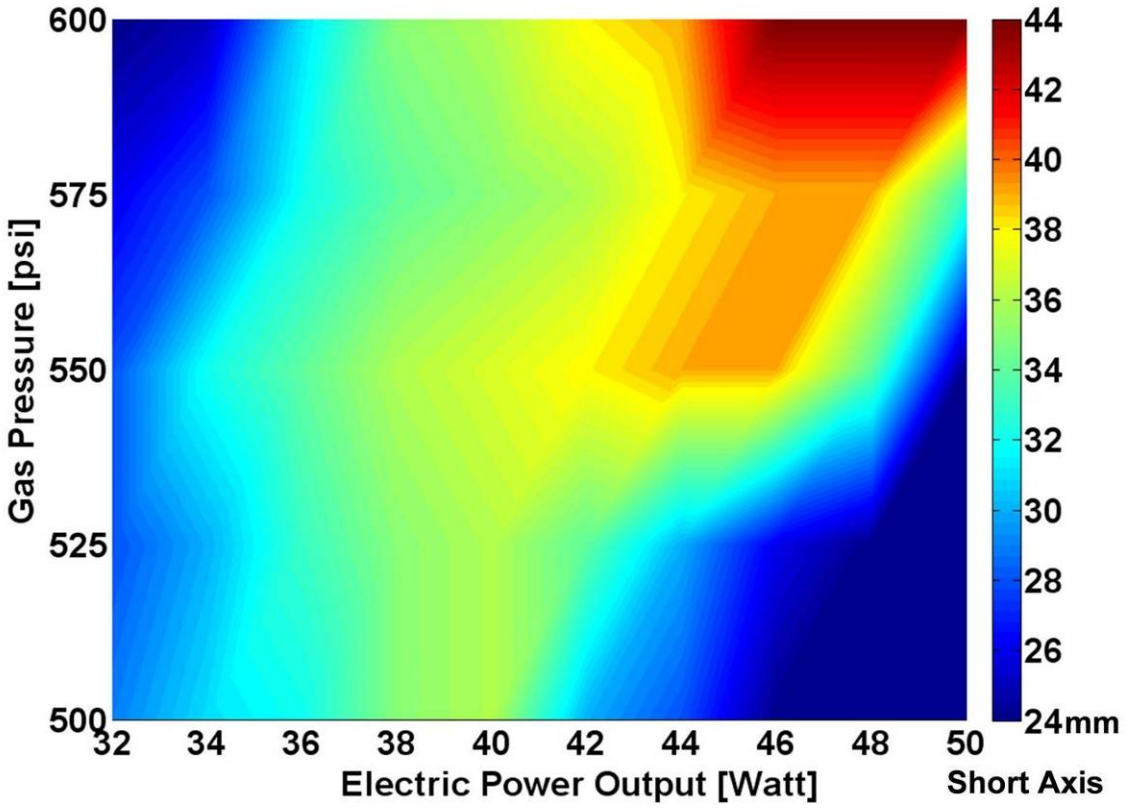


Schaubild 6: Auswertung der Kurzachse innerhalb steigender Kühlung und Leistung

Anhand der Farbskala in Form einer Säule im rechten Randbereich, kann eine Einteilung der Kurzachslänge der Ablationszone vorgenommen werden. Die jeweiligen Längen werden bestimmten Farbbereichen zugeordnet. Die Einheit der Kurzachse ist in [mm] festgelegt. Das Spektrum ist wie folgt untergliedert: die maximal definierte Kurzachslänge beträgt 44 mm und ist farblich rot markiert. Der rote Bereich erstreckt sich von 44 bis 40 mm. Anschließend folgt ein Übergangsbereich zwischen rot und gelb, der gelbe Bereich ist bei 38 mm erreicht. Der grüne Bereich beginnt bei 36 mm und reicht bis 34 mm, danach zeigt sich der türkisfarbene bis blaue Bereich. Die minimal definierte Kurzlängsachse beträgt 24 mm.

Das Schaubild 6 zeigt die Abhängigkeit der Kurzachse von Leistung und Gasdruck. Die Y-Achse gibt den Gasdruck in [psi] wieder. Er ist zwischen 500 bis 600 psi in 25 psi Schritten aufgeteilt. Dagegen ist aus der X-Achse die Leistung abzulesen. Die Einteilung erfolgt zwischen 32 und 50 Watt in 2 Watt Schritten.

Anhand des Schaubildes ist erkennbar, dass eine geringe Leistung im Bereich von 32 bis 36 Watt trotz maximalem Gasdruck von 600 psi nur relativ kleine Ablationszonen zeigen. Diese beschränken sich auf den blauen Bereich. Des Weiteren sind kleine Ablationszonen mit hoher Leistung zwischen 42 und 50 Watt bei gleichzeitig geringem Gasdruck mit 500 und 525 psi zu erwarten. Gleichzeitig ist zu erkennen, dass bei sehr hoher Leistung zwischen 46 und 50 Watt und höherem Druck zwischen 550 und 575 die Zone trotzdem stetig kleiner wird.

Der Ursprung der größeren Zone liegt zwischen 38 und 40 Watt bei einem Gasdruck von 500 psi und endet bei 44 bis 50 Watt bei 600 psi.

4. Diskussion

4.1 Entwicklung der RFA

Die RFA hat sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt und die Anwendung hat stark zugenommen (14, 15). Diese minimalinvasive Methode hat sich in mehreren medizinischen Bereichen etabliert. Dazu zählen die Anwendung bei der Zerstörung von Tumorgewebe an unterschiedlichen Organen wie Leber, Lunge, Niere, Knochen, Prostata oder Brust. Trotzdem ist die RFA in der Anwendbarkeit noch eingeschränkt durch die limitierte Größe der Koagulationszone. Dadurch ist neben allgemeinen Komplikationen während und nach dem operativen Eingriff auch die Gefahr von Lokalrezidiven vorhanden. Eingeschränkt sind auch die Anwendung bei großen Tumoren und die Steuerbarkeit der Behandlung. Diese liegen meist in dem Gewebe begründet (37). Daraus ist zu schließen, dass zur Weiterentwicklung der RFA noch klinische Studien notwendig sind, um die bereits genannten Einschränkungen einzudämmen. Ziel der Forschung derzeit ist eine ex- vivo Charakterisierung eines Hybridsystems aus Kryoapplikator und intern gasgekühlter bipolarer RF-Sonde. Dabei liegt das Augenmerk auf einer optimalen Parameterkombination, die zu größerem Ablationsvolumen und/ oder zur Beeinflussung der Tumorbiophysiologie führen. Ansatzpunkte dafür sind Veränderungen im Blutfluss oder der Gewebeleitfähigkeit (24).

Bei der Weiterentwicklung der palliativen Therapieverfahren im Bereich der RFA liegt das besondere Augenmerk auf dem Erreichen von einer größeren und kontrollierbar induzierten Koagulation. Der Einsatz einer perfundierten Ablationssonde löste die konventionelle Sonde aufgrund der Erreichbarkeit von größeren Ablationsvolumina ab. Dies wurde durch Erhöhung der Fläche der Elektroden zum Teil durch Verwendung von ausfahrbaren Schirmchen oder Cluster erreicht oder durch Veränderung und Anpassung der Kühlung.

Bei der Forschung nach innovativen und minimalinvasiven Therapieformen für fortgeschrittene Tumorerkrankungen liegt ein besonderes Augenmerk auf dem Einsatzgebiet der RFA.

Die perkutane RFA ist ein verbreitetes und mittlerweile etabliertes Verfahren für die Behandlung von Osteomosteoiden, Lebertumoren sowie Nierenzellkarzinome (NCC). Diese Therapieform zeichnet sich durch einfache Durchführbarkeit aus und die Anwendung wird bei selektiven Patienten als potentiell kurativ angesehen. Die Komplikationsrate liegt unter 2% bezüglich Major-Komplikation.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen RFA - Systemen soll anhand der Versuche mit intern CO_2 gekühlten bipolaren Applikatoren gezeigt werden, dass eine geringere Austrocknung durch die Kühlung zu beobachten ist, mit dem Ziel größere Tumore mit Sicherheitsabstand ablativ behandeln zu können. Dadurch soll in den Versuchen mit nur einem Applikator größere Ablationsvolumina erreicht werden. Bei der Verwendung herkömmlicher Sonden bedarf es für die Tumortherapie eines größeren Tumors eine häufige Umpositionierung. Dies birgt gewisse Risiken wie ein erhöhtes Blutungsrisiko durch die größere Invasivität und die erhöhte Gefahr eines Rezidivs durch nicht zugängliche, übergangene und sich überschneidende Ablationsränder. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor stellt dabei auch die verlängerte Operationszeit dar.

4.2 Ergebnissdiskussion

(1) Ex vivo Ablationen mit RF-Technik und kryo-gekühltem Applikator sind möglich

Nach einer Anzahl von Versuchen, bei denen Ablationen mit RF- Technik und kryo-gekühltem Applikator an der Rinderleber durchgeführt wurden, zeigt sich die mögliche Anwendbarkeit dieses Verfahrens. Durch geeignete Parameterauswahl und gleichzeitiger Gaskühlung werden insuffizient behandelte Gewebeareale um den gekühlten Applikator vermieden und homogene Ablationszonen erzielt. Der Einsatzbereich der Sonde lässt sich besonders gut anhand der Übersichtstabelle (Farbwürfel) im Ergebnisteil darstellen. Laut der Übersichtstabelle zeichnen sich die grün unterlegten Felder durch eine homogene, symmetrische Ablationszone sowie durch eine gute Leistungsabgabe aus. Dies wird generell bei einem Zeitintervall von 10 min, 15 min und auch bei 20 min, einer Leistungseinstellung von 30 Watt und jeder Gasdruckeinstellung innerhalb des festgelegten Bereichs zwischen 645 bis 585 psi erreicht. Bei einer kürzeren Ablationszeit von 5 min werden auch bei geringerer Leistung von nur 20 Watt und 615 bis 585 psi gute Ergebnisse erzielt (Übersichtstabelle Seite 28/29).

Zusammenfassend ist es, einzig auf die erste Schlussfolgerung bezogen, für die Umsetzung in der Praxis als sinnvoller zu erachten, eine kürzere Ablationszeit bei geringerem Gasdruck zu wählen.

(2) Die Gaskühlung führt zu größeren Ablationszonen

Die Gaskühlung beeinflusst die Größe der Ablationszone, dies zeigen die Versuche: Kurzachse und Langachse während 15 min Ablation sowie das Diagramm: Leistung-Gasdruck- Diagramm während 15 min Ablation (Seite 34 und 36). Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei unzureichender oder fehlender Gaskühlung ein Abbruch des Versuchs oder eine Übertrocknung resultieren. Gleichzeitig sind bei ausreichender Gaskühlung größere und homogenere Ablationszonen zu erkennen. Wichtig ist die Form der Ablationszone, die sich durch den shape faktor wie bereits oben beschrieben darstellen lässt. Die angestrebte Form sollte sphärisch sein (Shape Factor gleich 1).

(3) Die Gaskühlung führt zu einer verlängerten Applikationszeit und zu höherem Energieeintrag

Die Erhöhung des Gasdruckes, der für die Kühlung des Gewebes verantwortlich ist, führt zu einer Verlängerung der möglichen Ablationszeit. Dies zeigen die Ergebnisse der Versuche zum Impedanzverhalten unter Kühlung bzw. Ablationsdauer [(b)1].

Durch die verlängerte Ablationszeit mittels Gaskühlung, kann mehr Energie appliziert werden und entsprechend entsteht eine größere Koagulationszone.

Die Gaskühlung verhindert eine zu frühzeitige Karbonisation, die einsetzt, bevor die gewünschte Ablationsgröße erreicht ist. Als Konsequenz daraus resultieren größere Koagulationszonen.

(4) Parameterwahl

Die Wahl der richtigen Parameter ist bei diesem System
entscheidend. Variation der einzelnen Parameter kann die Ablationszonen unterschiedlich enorm beeinflussen. Ist die Kühlung zu groß bei kleiner Leistung besteht die Gefahr der Überkühlung und damit nicht kongruente abladierte Bereiche. Bei geringer Kühlung in Kombination mit kleiner Leistung ist eine lange Ablationsdauer nötig. Andererseits ist die Kühlung gering bei zu großer Leistung zeigt sich die Problematik der Karbonisation. Diese unterbricht die Ausbreitung der Ablationszone.
Die geeignete Parameterkombination wird bei einer angemessenen Ablationszeit von 15 min erreicht. Um eine größere und somit geeignete Koagulationszone zu erreichen, ist eine ausreichend hohe Leistung und hohe Kühlung notwendig.
Die ideale Koagulation sollte in sich homogen sein und eine sphärische Gestalt aufweisen. Wichtig ist auch die schnelle Durchführbarkeit, klinisch akzeptabel ist eine Zeitspanne bis 15 Minuten. Diese besten Voraussetzungen sind bei den ex vivo Versuchen bei folgender Kombination unter Berücksichtigung des shape factors gegeben: 600 psi, 46- 50 Watt für eine Ablationszeit von 15 min.

(5) Limitationen

Variabilität innerhalb der Ergebnisse von festen Parameterkombinationen ist durch einige Faktoren zu erklären. Diese Faktoren sind: Temperatur, Leberbeschaffenheit, Gasdruckschwankungen und Messverfahren.

Es treten Temperaturschwankungen zwischen der Anfangstemperatur bei Beginn des Versuchstages und leichte Temperatursteigerung im Verlauf der Versuche auf. Die Anfangstemperatur ist abhängig von der vorausgegangenen Lagerungsform der Leber in der Metzgerei, d.h. frische Anlieferung nach Schlachtung, Lagerung im Kühlraum oder tiefgefrorene Lagerung und der

anschließende Zustand nach dem Auftauen. Durch längere Liege-, sowie Bearbeitungszeit kommt es zu einer leichten Temperaturerhöhung. Bedingt durch diese geringfügige Schwankung kann eine Ablationszone etwas verlängert bei stärker gekühlter Leber oder verkürzt sein.

Je nach Lagerung und Kühlung der Leber können Veränderungen in der Leberkonsistenz festgestellt werden. Mit zunehmender Erwärmung der Leber ist eine Feuchtigkeitszunahme und ein Feuchtigkeitsverlust zu erkennen. Eine weitere Variabilität zeigt sich durch die anatomische Morphologie. Durchziehen größere Gefäße neben den Hauptgefäßen unregelmäßig das Gewebe, kann es zu einem frühzeitigen Abbruch kommen. Liegen Gefäße an den Rändern der Ablationszone kommt es zwangsläufig zu geringgradigen Messungenauigkeiten mit der Schieblehre.

Gasdruckschwankungen werden häufig durch fallenden Gasdruck verursacht. Dadurch folgt weniger Kühlung des Lebergewebes, dies kann ein Grund für Veränderungen der Ergebnisse sein. Neigt sich der Inhalt der CO2- Gasflasche dem Ende zu, beginnt ein schleichender Gasdruckabfall. Dieses Problem ist beschrieben, da die Problematik bei den ex-vivo Versuchen aufgetreten ist. Dies ist aber bei korrekter Durchführung, d.h. gefüllter Co2-Gasflasche während klinischer Anwendung nicht relevant.

(6) Wirkungsweise der untersuchten Parameter

- Leistung:
  Der Einsatz hoher Leistung über die Zeit ermöglicht eine hitzebedingte Therapie wie die RFA. Die alleinige Anwendung von hoher Leistung ohne gleichzeitiger Kühlung läuft auf eine frühzeitige Karbonisation hinaus. Um den optimalen Einsatz mit

hoher Leistung zu ermöglichen, ist eine Energie-Applikation mit gleichzeitiger Kühlung zur Unterstützung notwendig.

- Kühlung:
  Anhand der durchgeführten Versuche zeigt sich, dass die eingesetzte Kühlung bei hoher Leistung optimal wirken kann. Sie verhindert die frühzeitige Karbonisation bei hoher Leistung. Dabei liegt die Theorie zugrunde, dass die Grenzflächen zwischen Applikator und Gewebe durch die Kühlung durchlässig bleibt für elektrische Leitung.
  Allerdings ist ein Übergewicht an Kühlung zu vermeiden, da die Folge eine Verhinderung der Koagulation in Applikatornähe wäre.

4.3 Auswertung der Ergebnisse

(1) Arbeitsbereich der Sonde

Die unter Verwendung einer intern gasgekühlten RF Sonde entstandenen Ablationszonen müssen in geeignete und nicht geeignete Ablationen kategorisiert werden. Eine geeignete Ablationszone sollte folgende Kriterien erfüllen: eine einzelne homogen abladierte Zone, die keine Unterbrechungen aufweist (Bild 1,2); die Übergänge von abladierter Zone zu umliegendem nicht abladiertem Gewebe sollten klar definiert dargestellt sein. Die Form der Ablationszone entspricht einer Kugel, ist sphärisch oder zeigt die Tendenz in Richtung eines Ellipsoids. Die Ausbreitung sollte symmetrisch erfolgen.

Als nicht geeignete Ablationen werden Zonen eingestuft, die keine klar definierten Ränder und ausgewaschene, verstrichene Übergänge aufweisen. Unerwünscht sind mehrere unterbrochene, voneinander abgetrennte Ablationszonen (Bild 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Die Größe der Ablationszone bzw. das gewünschte Ablationsvolumen sollte auf die Tumorgröße abgestimmt sein. Die Thematik stellt sich wie folgt dar: die Ablationszone muss aus therapeutischer Sicht größer sein als der zu behandelnde Tumor. Es muss ein Sicherheitsabstand eingehalten werden, um tumorfreie Randbereiche zu gewährleisten. Gleichzeitig sollte eine übermäßige Ausdehnung der Koagulation des umliegenden Gewebes verhindert werden, um einen unnötigen Gewebeverlust zu limitieren und um die Therapie kalkulierbar und komplikationsarm zu halten.

Eine weitere unbrauchbare Ablation entsteht durch einen Abbruch des Gerätes, bedingt durch Überhitzung (Bild 4, 5, 7). Dies führt einerseits zu einer Unterbrechung der notwendigen elektrischen Leitfähigkeit sowie andererseits der Wärmeleitfähigkeit.

Zur Auswertung der Ergebnisse wird zuerst die Kurzachse näher betrachtet. Ziel ist eine Optimierung der Anwendungsbreite der Kurzachse durch Parametervariabilität. Der Fokus liegt auf der Kurzachse im Gegensatz zur Langachse, da das Ablationsvolumen einer Kugel entspricht oder sich einem Ellipsoid annähert. Die Ausbreitung und somit die jeweils unterschiedliche Tumorform entspricht selten der Idealablationsform. Aus diesem Grund ist die Treffsicherheit und die Nutzfläche von der Kurzachse sicherer als bei der Langachse, da bei der Kurzachse eine Kugel entsteht und bei der Langachse ein Zylinder.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Einteilung zwischen funktionellen und nicht funktionellen Parameterbereichen getroffen werden kann. Dies wurde anhand der Versuche gezeigt. Es ist prinzipiell möglich diese Versuche auf in vivo Verhältnisse zu übertragen, allerdings nicht mit den exakten Werten, aufgrund von gewebespezifischen Gegebenheiten. Des Weiteren ist die Einhaltung der Parameterkombination innerhalb eines Arbeitsbereichs notwendig, um die Gefahr von verbleibendem Tumorgewebe nach Ablation zu minimieren.

(2) Impedanzverhalten

Anhand der Versuche konnte gezeigt werden, dass eine stärkere Kühlung eine längere Ablationszeit ermöglicht bis zum Erreichen des Impedanzanstiegs. Dabei wurde auch gezeigt wie wichtig es für das Impedanzverhalten ist, den Energiefluss lange aufrecht zu erhalten. Gleichzeitig bedeutet ein langer Energiefluss nicht automatisch, dass eine größere Ablationszone entsteht. Unabhängig von der Kühlung bewirkt höhere Leistung ein Impedanzanstieg, der zu einer kürzeren Ablationszeit führt.

(3) Feste Ablationszeit

Die Bedeutung der Parameterkombination konnte anhand der Versuche mit fester Ablationszeit gut dargestellt werden. Durch die Variabilität der Kombinationen zeigt sich, dass für funktionelle Ergebnisse Leistung, Kühlung und Druck aufeinander abgestimmt sein müssen. Hohe Leistung kombiniert mit geringer oder keiner Kühlung ergibt keine zufriedenstellende Ablationszone. Große Ablationszonen konnten durch das Zusammenspiel hoher Leistung und hoher Druck bei gleichzeitig hoher Kühlung erreicht werden.

4.4 Auswertung der Kurzachse

Die Auswertung der Kurzachse in Bezug auf die Variabilität innerhalb des Gasdruckes sowie der Leistung zeigt, dass es einen definierten Bereich gibt, innerhalb von diesem Bereich sind zufriedenstellende Ablationen möglich. Anhand der Versuche zur Kurzachse ist erkennbar, dass eine geringe Leistung im Bereich von 32 bis 36 Watt trotz maximalem Gasdruck von 600 psi nur relativ kleine Koagulationszonen zeigen. Des Weiteren sind kleine Ablationszonen mit hoher Leistung zwischen 42 und 50 Watt bei gleichzeitig geringem Gasdruck mit 500 und 525 psi zu erwarten. Bei sehr hoher Leistung zwischen 46 und 50 Watt und höherem Druck 600 psi werden die Zonen am größten. Ziel der Versuchsreihe ist es, dass die größte mögliche Kurzachse durch Parametervariabilität erreicht werden soll. Die Kombination aus schneller Ablationsdauer von maximal 15 min sowie eine homogene und sphärische Form der Ablationszone werden angestrebt.

Bei jeder Ablation muss eine gewisse Toleranzbreite von ca. 2-3 mm eingerechnet werden. Somit sollte die Parameterzusammenstellung so gewählt werden, dass die Toleranzbreite miteingerechnet wird oder eine weitere lokal versetzte Ablation einkalkuliert werden muss. Ein funktionaler Arbeitsbereich zeigt sich zwischen 42 und 50 Watt und 550 und 600 psi. Grundsätzlich sollte eine Kombination ausgewählt werden, innerhalb eines konstanten Bereichs, der nicht so stark sensibel auf äußere Einflüsse reagiert. Bei den Versuchsreihen gingen ungewollte Größenveränderungen mit den Grenzbereichen einher, die dann wie bereits besprochen zu unvollständigen Ablationen oder frühzeitiger Karbonisation führten.

4.5 Limitationen

Die experimentell erzielten Ergebnisse sind nicht direkt auf in vivo Versuche oder klinische Studien übertragbar. Ein Grund dafür ist die Tatsache, dass die ex vivo Versuche an normalen Rinderlebern durchgeführt wurden, ohne Tumorgewebe. Als weitere Limitation sind oft gewebespezifische Gründe verantwortlich. Diese Abweichungen können möglicherweise durch unterschiedliche Blutzirkulation zwischen benignem und malignem Gewebe auftreten. Unterschiede zu den in vivo Versuchen liegen in der vorhandenen Gewebeperfusion. Einmal die Makroperfusion, die sich durch die zusätzliche Kühlung von lokalen größeren Gefäßen auswirkt. Diese transportieren die entstandene Hitze ab. Des Weiteren durch die Mikroperfusion, die neben dem Abtransport der Hitze auch den Kühleffekt weitertransportiert. Insgesamt kommt es zu einer Verringerung der Gewebeaustrocknung. Ein entscheidender Faktor für die gelungene RFA ist die Heterogenität der Ablationszone. In unterschiedlichen Versuchsreihen werden Einstellungsvariablen überprüft. Die Modifizierungen gehen in zwei Richtungen: einerseits die stärkere Erwärmung des Gewebes zu ermöglichen, andererseits Vergrößerung der Ablationszone durch die abgegebene Wärme.

4.6 Schlussfolgerungen:

(1) Ex vivo Koagulationen mit Kombination RF-Technik und kryo-Kühlung sind möglich
(2) Die Gaskühlung führt zu einer verlängerten Applikationszeit und zu höherem Energieeintrag und damit zu größeren Ablationszonen.
(3) Die Wahl der richtigen Parameter ist bei diesem System entscheidend (Gefahr der Überkühlung versus Karbonisation auf der anderen Seite)

5. Zusammenfassung

Die Untersuchungen zeigen, dass eine Ex-vivo Charakterisierung des eingesetzten Hybridsystems aus Kryoapplikator und intern gasgekühlter bipolarer RF-Sonde prinzipiell möglich ist. Der Arbeitsbereich der Sonde konnte durch strukturierte Kombination der einzelnen Parameter wie Leistung, Kühlung und Zeitintervalle ex vivo evaluiert werden. Bei zu hoher Leistung von 50 Watt ohne Kühlung konnte generell eine Ablationsmesszeit von 5 min bis 20 min aufgrund von frühzeitiger Karbonisierung nicht eingehalten werden. Insgesamt zeichnete sich eine Tendenz der Karbonisierung vor Ablauf der Messzeit ab, bei höheren Watteinstellungen wie bereits bei 40 Watt und gleichzeitig langer Ablationszeit von 20 min. Nach den vorher festgelegten Ablationskriterien haben Kombinationen mit einer Leistungsabgabe von 30 Watt und einem Gasdruck zwischen 585 psi und 600 psi unabhängig von der gewählten Zeit bessere Ergebnisse gezeigt.

Die ideale Kombination mit diesem Hybrid-System unter Berücksichtigung des shape factors setzt sich wie folgt zusammen: aus einem shape factor von 1,3 und einer Ablationszeit von 15 min bei einer größtmöglich erreichten Kurzachslänge von 44 mm mit einer Kühlung von 600 psi und gleichzeitiger Leistung von 46/ 48 oder 50 Watt. Der shape factor 1,3 wird auch bei der Einstellung mit 550 psi und 42 oder 44 Watt erreicht, aber mit maximaler Kurzachslänge von 38 mm.

Eine wichtige Komponente der Untersuchung war das Vorhandensein von Kühlung. Dies wurde durch eine intern gasgekühlte bipolare RF-Sonde gewährleistet. Es konnte gezeigt werden, dass durch stärkere Kühlung eine längere Ablationszeit bis zum Erreichen des Impedanzanstiegs möglich ist.

Fehlt die interne Gaskühlung resultiert daraus Übertrocknung des Gewebes und Abbruch der Versuche. Auch die Stärke der Kühlung muss in der richtigen Dosis erfolgen. Ist die Kühlung zu stark kommt es zur unerwünschten Überkühlung und somit bleiben nicht abladierte Bereiche zurück.

In präklinischen Studien sollte jetzt geprüft werden, in wieweit diese Ergebnisse in vivo reproduzierbar sind.

6. Abbildungen und Tabellen

Bild 1:

Homogene, sphärische Ablationszone

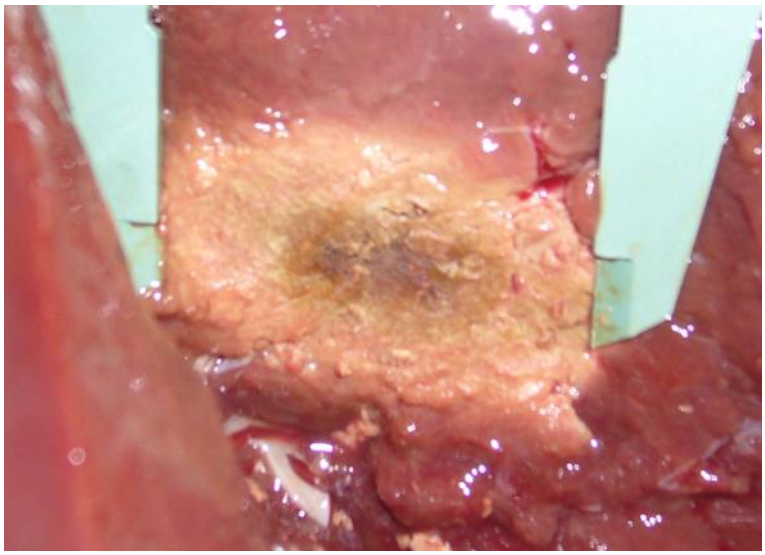


Bild 2:

Homogene, sphärische Ablationszone

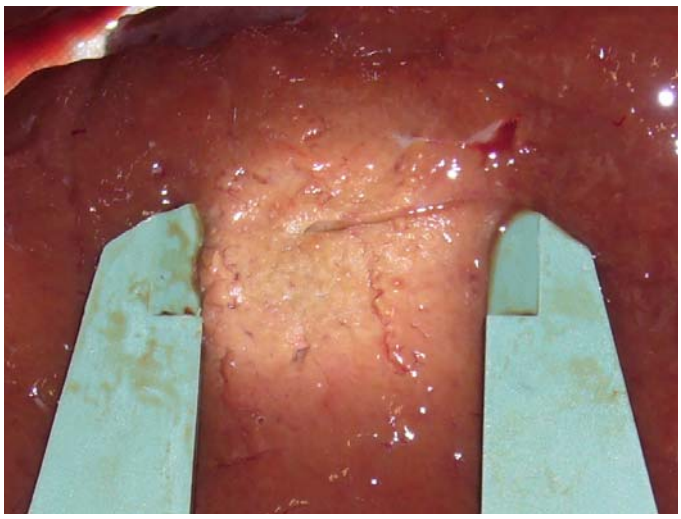


Bild 3:

Überkühlte, inhomogene und unterbrochene Ablationszone

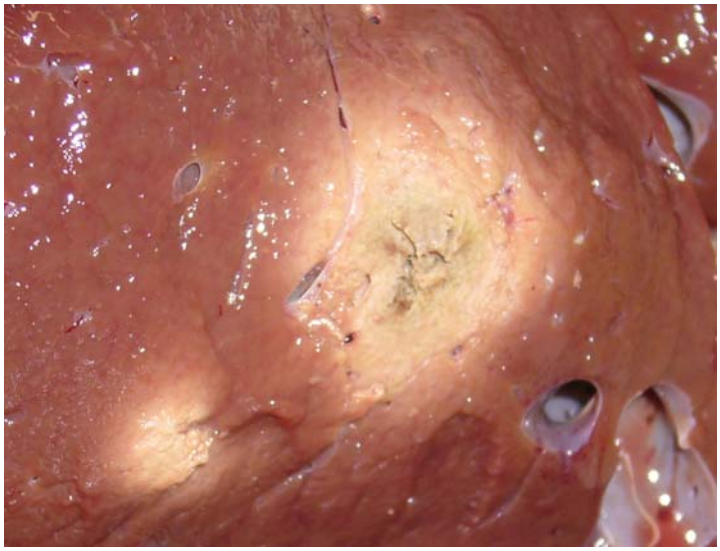


Bild 4:

Karbonisierte Ablationszone

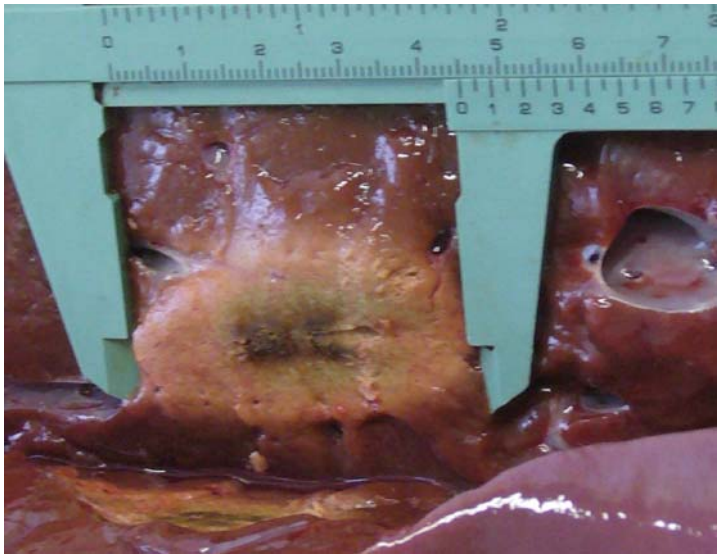


Bild 5:

Karbonisierte Ablationszone

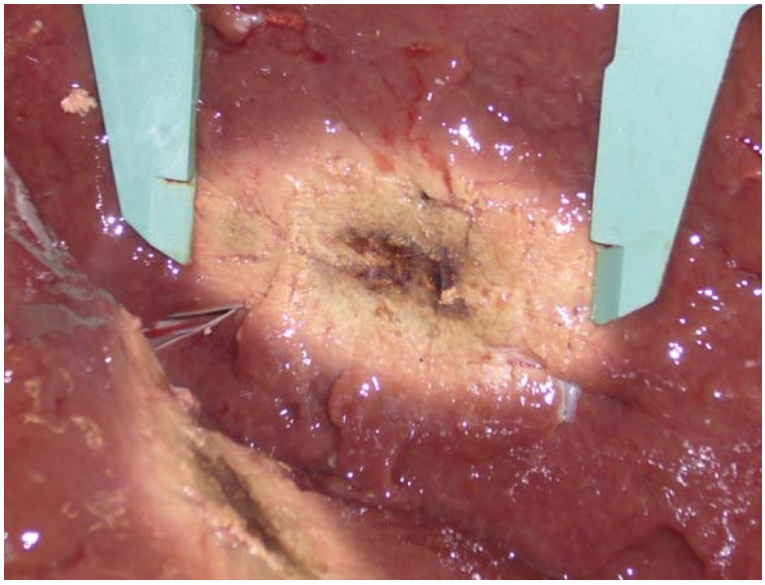


Bild 6:

Gemischt: Überkühlung und Karbonisierung

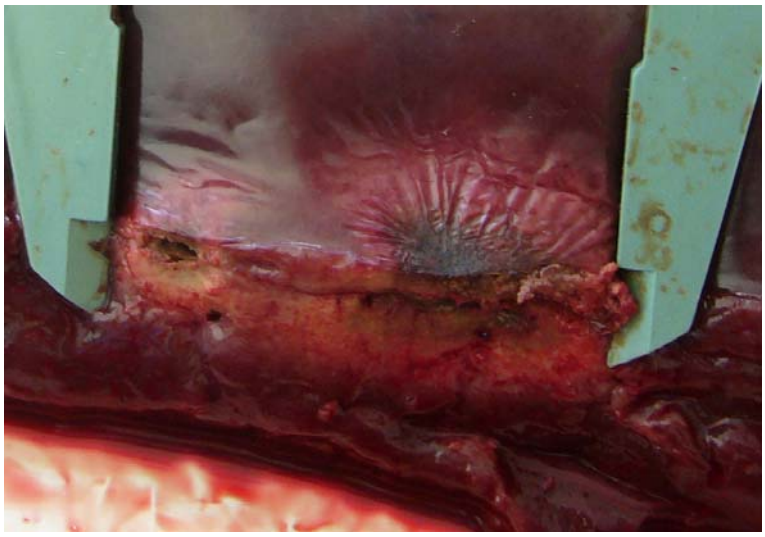


Bild 7:

Karbonisierte Ablationszone

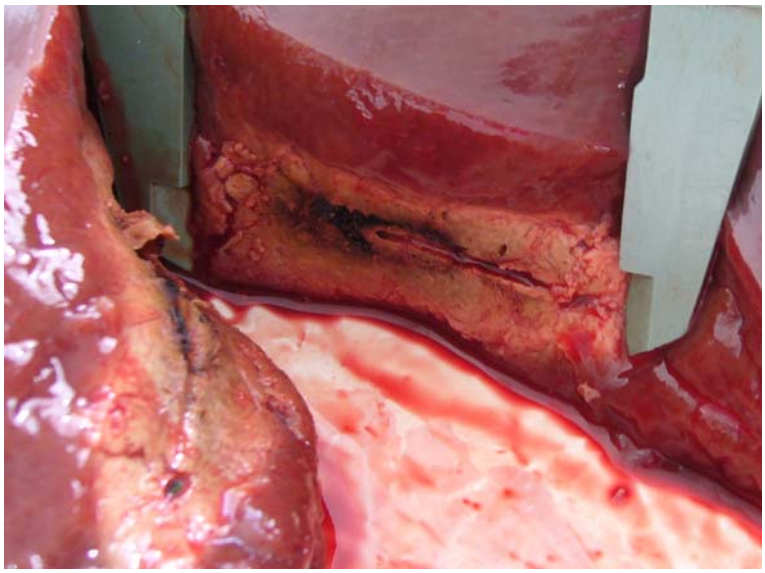


Bild 8:

Überkühlung, kleine Ablationszonen

Tabelle 1:

Zu der Kategorie starke Karbonisierung und Widerstandserhöhung werden folgende Versuche gezählt:

Zeit	Versuchsanzahl	Watt	Druck	Bemerkung
5 min	2	50 Watt	585 psi	Abbruch
	2	50 Watt	600 psi	Abbruch
	2	50 Watt	615 psi	Abbruch
	2	50 Watt	630 psi	Abbruch
	2	50 Watt	645 psi	Abbruch

10 min		40 Watt	585 psi	Abbruch
		40 Watt	600 psi	Abbruch
		50 Watt	585 psi	Abbruch
		50 Watt	600 psi	Abbruch
		50 Watt	615 psi	Abbruch
		50 Watt	630 psi	Abbruch
		50 Watt	645 psi	Abbruch

15 min		40 Watt	585 psi	Abbruch
		40 Watt	615 psi	Abbruch
		40 Watt	645 psi	Abbruch
		50 Watt	585 psi	Abbruch
		50 Watt	600 psi	Abbruch
		50 Watt	615 psi	Abbruch
		50 Watt	630 psi	Abbruch
		50 Watt	645 psi	Abbruch

20 min		40 Watt	585 psi	Abbruch
		40 Watt	600 psi	Abbruch
		40 Watt	615 psi	Abbruch
		40 Watt	630 psi	Abbruch
		40 Watt	645 psi	Abbruch
		50 Watt	585 psi	Abbruch
		50 Watt	600 psi	Abbruch
		50 Watt	615 psi	Abbruch
		50 Watt	630 psi	Abbruch
		50 Watt	645 psi	Abbruch

Tabelle 2:

Eine Karbonisierung am Ende der Messzeit wurde bei folgenden Parametereinstellungen festgestellt:

15 min	1	40 Watt	600 psi	Abbruch am Ende der Messzeit, ca. 920 sec
	3	40 Watt	630 psi	Abbruch am Ende der Messzeit, ca. 920 sec oder bereits nach 400 sec

10 min	3	40 Watt	615 psi	Abbruch gegen Ende der Messzeit, 600 sec, 430 sec und 320 sec
	2	40 Watt	630 psi	Abbruch gegen Ende, 470 und 440 sec
	3	40 Watt	645 psi	Abbruch gegen Ende 480, 280 und 180 sec

Tabelle 3:

Eine gute Leistungsabgabe und eine vollständige Ablation haben folgende Versuche erreicht:

5 min	3	40 Watt	585 psi	
	3	40 Watt	600 psi	
	3	40 Watt	615 psi	
	3	40 Watt	630 psi	
	3	40 Watt	645 psi	
	9	30 Watt	585 psi	
	8	30 Watt	600 psi	
	6	30 Watt	615 psi	
	10	20 Watt	585 psi	
	5	20 Watt	600 psi	
	7	20 Watt	615 psi	

10 min	3	30 Watt	570 psi	
	5	30 Watt	585 psi	
	4	30 Watt	600 psi	
	3	30 Watt	615 psi	
	5	30 Watt	630 psi	
	5	30 Watt	645 psi	
	6	20 Watt	585 psi	
	4	20 Watt	600 psi	

15 min	6	30 Watt	585 psi	
	4	30 Watt	600 psi	
	4	30 Watt	615 psi	
	4	30 Watt	630 psi	
	3	30 Watt	645 psi	
	2	20 Watt	585 psi	

20 min	5	30 Watt	585 psi	
	4	30 Watt	600 psi	
	4	30 Watt	615 psi	
	1	30 Watt	630 psi	
	1	30 Watt	645 psi	

Tabelle 4:

Ursachen für einen Misserfolg sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

5 min	585 psi, 600 psi, 615 psi, 630 psi, 645 psi bei 40 Watt	10 Versuche	Abbruch vor Messzeitende, großes Gefäß, Gefäß am Rand, Gasdruckabfall, Überkühlung
	585 psi, 600 psi, 615 psi bei 30 Watt	1 Versuch	Abbruch vor Messzeitende
	585 psi, 600 psi, 615 psi bei 20 Watt	2 Versuche	Gasdruckabfall bei vermindertem Gaszufuhr

10 min			
	570 psi, 585 psi, 600 psi, 615 psi, 630 psi, 645 psi bei 30 Watt	8 Versuche	Fallender Gasdruck, Gefäß am Rand, Abbruch vor Messzeitende
15 min			
	585 psi, 600 psi, 615 psi, 630 psi, 645 psi bei 30 Watt	12 Versuche	Gefäßrand, Leberrand, Abbruch vor Messzeitende, Überkühlung

Tabelle 5:

Überkühlung und zentral nicht abladierte Bereiche zeigen sich in den folgenden Versuchen:

5 min	1	20 Watt	645 psi	
	5	20 Watt	630 psi	
	1	30 Watt	645 psi	
	4	30 Watt	630 psi	

10 min	4	20 Watt	645 psi	
	1	20 Watt	630 psi	
	2	20 Watt	615 psi	

15 min	2	20 Watt	645 psi	
	3	20 Watt	630 psi	
	1	20 Watt	615 psi	
	3	20 Watt	600 psi	

20 min	1	20 Watt	645 psi	
	1	20 Watt	630 psi	
	2	20 Watt	615 psi	
	1	20 Watt	600 psi	
	2	20 Watt	585 psi	

7. Literaturverzeichnis

(1) Vogl, T., Straub, R., Eichler, K., Sollner, O., Mack, M. (2004) Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. Radiology. 230:450-8.

(2) Ritz, J.-P., Buhr, H. ; Grenzen und Perspektiven ablativer Verfahren bei Lebertumoren; Viszeralchirurgie 2004; Thieme Medical Publishers, Inc.

(3) Mohr, L., Spangenberg, H.-C., Harder, J., Blum, H. ; Alternative Verfahren zur chirurgischen Resektion- lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen; Klinikarzt 2005; Thieme Medical Publishers, Inc.

(4) Solbiati L, Livraghi T, Goldberg S., et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 2001; 221:159-166.

(5) Van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburt JM, et al: Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2006; 13:651-658.

(6) Berber, E., Siperstein, A. : Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. Ann Surg Oncol 2008; 15:2757-2764.

(7) Van Oud-Alblas MB, Fioole B, Jansen MC, et al: Radiofrequency ablation of colorectal metastases to the liver: results since the first application in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152:880-886.

(8) Pleguezuelo, M., Marelli, L., Germani, G., Calvaruso, V., Xiruochakis, E., Pinelopi, M., Burroughs, AK. . Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Oct; 8(10):1623-41. Review.

(9) Vogl, T., Mack, M., Straub, R., Zangos, S., Woitaschek, D., Eichler, K., Engelmann, K.,:Thermal ablation of liver metastases. Current status and prospects in Radiologie 2001 Jan: 41 (1): 49-55.

(10) Schmitz-Rode, T.: Miniaturization and related trends in technology: not applicable for radiology? In Rofo. 2003 Feb; 175(2):152-5 German

(11) Hosten, N. et al.: Laser induzierte Thermotherapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen in Fortschr. Röntgenstr. Bd 175, S. 393-400.

(12) CMP Healthcare Media LLC 1996-2007.

(13) Shibata, T., Iimuro, Y., Yamamoto, Y., Maetani, Y., Ametani, F., Itoh, K., Kenishi, J.: Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Radiofrequency Ablation and Percutaneous Microwaves Coagulation Therapie. Radiology 2002; 223:331-337.

(14) Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S., et al. (2001) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology 221:159-166.

(15) Livraghi, T., Goldberg, S., Lazzaroni, S., et al. (2000) Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. Radiology 214:761-768.

(16) Pereira, P.L., Trubenbach, J., Schenk, M. et al. (2004) Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. Radiology 2004; 232; 482-490.

(17) McGahan, J., Gu, W.Z., Brock, J., Tesluk, H., Jones, C. (1996) Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery. Acad Radiol 3:418-422.

(18) De Baere, T., Denys, A., Wood, B., et al. (2001) Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. AJR Am J Roentgenol 176: 187-192.

(19) Goldberg, S., Gazelle, G., Dawson, S., Rittman, W.J., Mueller, P.R., Rosenthal, D.I. (1995) Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. Acad Radiol 2:670-674.

(20) Goldberg, S., Stein, M., Gazelle, G., et al. (1999) Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. J Vasc Interv Radiol. 10:907-916.

(21) Livraghi, T., Goldberg, S., Monti, F., et al. (1997) Saline-enhanced radiofrequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. Radiology 202:205-210.

(22) Cline, H., Hynynen, K., Watkins, R., Adams, W., Schenck JF, Ettinger RH, Vetro JP, Jolesz FA: Focussed US System of MR imaging-guided tumor ablation. Radiology

(23) Jolesz, F., Hynynen, K., McDannold, N., Tempany, C.: MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: a noninvasive image-guided surgery. Magn Reson Imaging Clin N Am: 2005 Aug: 13 (3): 545-60.

(24) Goldberg, S.: Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. Eur J Ultrasound. 2001 Jun; 13 (2): 129-47.

(25) Goldberg, S., Grassi, C., Cardella, J., et al.; Society of international Radiology Technology Assessment Committee and the international Working Group on image-guided tumor ablation: Image-guided Tumor ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. J Nasc Intern Radiol. 2009 Jul; 20(7 Suppl): S 377-90.

(26) Lu,M., Xu, H., Xie, X., et al. (2005) Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. J Gastroenterol.2005 Nov; 40(11):1054-60.

(27) Vogl, T., Straub, R., Eichler, K., Sollner, O., Mack, M. (2004) Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. Radiology. 230:450-8

(28) Wu,F., Wang, Z., Chen, W., Zhu, H., et al. (2004) Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 11:1061-9

(29) Silverman, S., Tuncali, K., Adams, D., et al. (2004) MR imaging-guided percutaneous cryotherapy of liver tumors: initial experience. Radiology 217: 657-664

(30) Jungraithmayer, W.; Burger, D., Olschewski, M., Eggstein, S. (2005) Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 4:554-60

(31) McGahan, J., Dodd, G. III. (2001) Radiofrequency ablation of liver tumors: current status. AJR Am J Röntgenol. 176:3-16

(32) Lorentzen, T. (1996) A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. Acad Radiol. 3:556-563.

(33) Atkins, P.: Physikalische Chemie. Wiley-VCH, Weinheim 2001, ISBN 3-527-30236-0.

(34) Refah Ayber: Thomson-Joule-Effekt von Methan-Wasserstoff- und Äthylen-Wasserstoff-Gemischen (VDI-Forschungsheft; Bd. 511). VDI-Verlag, Düsseldorf 1965.

(35) Lew Dawidowitsch Landau und Jewgeni Michailowitsch Lifschitz: Lehrbuch der theoretischen Physik. Akademie-Verlag, Berlin.

(36) Goldberg, S., Grassi, C., Cardella, J., et al.: Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. Radiology 2005; 235(3):728-739.

(37) Enrique J Berjano: Theoretical modelling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for the future; Biomed Eng Online, 2006; 5:24

(38) Vogl, T., Zangos, S., Balzer, J., et al.: Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. Rofo, 2007 Nov; 179(11): 1113-26.

(39) Dubinsky, T., Cuevas, C., Dighe, M., Kolokythas, O., Hwang, J. : High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jan; 190 (1): 191-9

(40) Ohmoto, K., Yoshioka, N., Tomiyama, Y., Shibata, N., Kawase, T., Yoshida, K., Kuboki, M., Yamamoto, S.: Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Feb; 24(2)223-7. Epub 2008 Sep.24.

(41) Gilliams, A., Lees, W. (2009): Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. Eur Radiol 19:1206-1213.

(42) Dipl.-Ing. Matthias Voigtländer aus der Entwicklungsabteilung der Firma ERBE Elektromedizin GmbH Tübingen.

(43) Rempp, H., Voigtländer, M., Clasen, S., et al.: Increased ablation zones using a cryo-based internally cooled bipolar RF applicator in ex vivo bovine liver. Invest Radiol. 2009 Dec; 44(12):763-8.

(44) Diagramm aus Daten der Arbeitsgruppe zum Thema Ablation, siehe auch (43);

(45) Stippel, D., Bangard, C., Töx, U., Beckurts, T., Grossmann, A., Hölscher, A.: Langfristiges Überleben nach kombinierter Resektion und Radiofrequenz-Ablation colorektaler Lebermetastasen. Z Gastroenterol 2005;43 DOI: 10.1055/s-2005-920401

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Claus D. Claussen, Ärztl. Direktor der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingens bedanken, der mir ermöglichte meine Dissertation in seiner Abteilung zu schreiben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Philippe L.Pereira, Klinikdirektor der SLK-Kliniken Heilbronn GmbH – Klinik für Radiologie, minimalinvasive Therapien u. Nuklearmedizin- danke ich für die Betreuung und die fachliche Bewertung meiner Arbeit.

Der größte Dank gilt Herrn Dr. med. Hansjörg Rempp, Klinischer Mitarbeiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen für die kompetente Unterstützung und Hilfestellung während dem experimentellen Versuchsteil und auch als fachlicher Ansprechpartner in der gesamten Zeit.

Weiteren Dank an Dipl.-Ing. Matthias Voigtländer aus der Entwicklungsabteilung der Firma ERBE Elektromedizin GmbH Tübingen für die Unterstützung bei technischen Informationen.

Ich danke besonders meiner Familie für die Motivation und Ratschläge.

9. Lebenslauf

Persönliche Informationen:

Name: Simone Kathrin Mergenthaler geb. Kempf

Geburtsdatum: 25.06.1981

Geburtsort: Bruchsal

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Ausbildung:

• 29.05.2008	Zahnärztliche Prüfung
• März 2003 – Mai 2008	Zahnmedizinstudium, Universität Tübingen Abschluss: Staatsexamen
• September 2004	zahnärztliche Vorprüfung
• Sept. 2000 – März 2003	Zahnmedizinstudium, Universität Heidelberg
• Oktober 2001	naturwissenschaftliche Vorprüfung
• Juni 2000	Abitur
• 1991 – 2000	Justus–Knecht–Gymnasium Bruchsal

Beruflicher Werdegang:

• Sept. 2008 - Sept. 2010	Assistenzzahnärztin Praxis Feld-Bornemann In Großburgwedel
• Okt. 2010 - März 2011	Zahnärztin im Angestelltenverhältnis Praxis Feld-Bornemann in Großburgwedel
• Ab März 2011	ZÄ im AV Praxis Luckhaus in Laatzen

Fortbildungen / Sonstiges:

• September 2006	Beginn der Doktorarbeit (experimenteller Teil)
• Fortbildung 2009-2010	Strukturierte Fortbildung Parodontologie (Prof.Dr.Dr. A. Sculean, Zahnärztekammer Niedersachsen)