

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Untersuchung von Applikationsalgorithmen eines
hybriden Kryo-Radiofrequenzablations-Systems
hinsichtlich der Optimierung
des Ablationsergebnisses**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Bustamante, Johannes Miguel

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clasen
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. la Fougère

Tag der Disputation: 10.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome	11
1.2	Therapieverfahren	13
1.2.1	Lokal ablativ Verfahren	14
1.2.1.1	Radiofrequenzablation (RFA)	14
1.2.1.2	Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	15
1.2.1.3	Laserinduzierte Thermoablation (LITT)	15
1.2.1.4	Mikrowellenablation (MWA)	16
1.2.1.5	Kryotherapie	16
1.2.1.6	Irreversible Elektroporation (IRE)	17
1.2.1.7	Hochfokussierter Ultraschall (HIFU)	18
1.2.2	Embolisierende Verfahren	18
1.2.2.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	18
1.2.2.2	Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	19
1.3	Behandlung primärer Lebertumoren	20
1.3.1	Behandlung von BCLC 0 (very early HCC)	21
1.3.2	Behandlung von BCLC A (early HCC)	21
1.3.3	Behandlung von BCLC B (intermediate HCC)	22
1.3.4	Behandlung von BCLC C (advanced HCC)	22
1.3.5	Behandlung von BCLC D (end-stage HCC)	23
1.4	Entwicklung der Radiofrequenztherapie	23
1.5	Physikalische Grundlagen der Radiofrequenzablation	24
1.6	Sondenarten	26
1.6.1	Konventionelle monopolare Elektroden	26
1.6.2	Intern gekühlte Elektroden und Cluster-Elektroden	26
1.6.3	Offen perfundierte Elektroden	28
1.6.4	Expandierbare Elektroden	28
1.6.5	Gepulste Energieabgabe	29
1.7	Fragestellung	30
2	Material und Methoden	33
2.1	Geräte	33
2.1.1	Hochfrequenz-Chirurgiegeneratoren (HF-Generator)	33
2.1.1.1	Intern gasgekühltes Kryo-RF-System	33
2.1.1.2	Intern flüssigkeitgekühltes RF-System	34
2.1.2	Kühlgeneratoren	34
2.1.3	Ablationssonden	35
2.1.3.1	Kryo-gekühlte RF Sonde (ERBE Elektromedizin)	35
2.1.3.2	Intern flüssigkeitsgekühlte RF Sonde	36
2.2	Arbeitsprinzip	36
2.2.1	Intern gasgekühltes Kryo-RF-System	36
2.2.2	Intern flüssigkeitgekühltes RF-System	37
2.3	Software	37
2.4	Versuchsdurchführung, Auswertung, Ausschlusskriterien	38

2.5	Versuchsprotokolle	40
2.5.1	Vorversuch: Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke im Puls mit gefüllter Pause bei definierter maximaler Applikationszeit	40
2.5.2	Hauptversuche	41
2.5.2.1	Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit.....	41
2.5.2.2	Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit.....	42
2.5.2.3	Kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit	43
2.5.2.4	Vergleich der optimalen Einstellungen aus den Versuchen „Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.1) und „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2)	44
2.5.2.5	Vergleich der optimalen Einstellungen aus den Versuchen „Variation der Pausendauer bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2) und „Kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.3).....	44
2.5.2.6	Vergleich der optimalen Einstellung aus Versuch „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer“ (2.5.2.2) und dem intern flüssigkeitsgekühlten RF-System	45
2.6	Statistische Analyse.....	46
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Ergebnisse des Vorversuchs	47
3.2	Ergebnisse Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit	49
3.3	Ergebnisse Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit.....	51
3.4	Ergebnisse kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit.....	54
3.5	Ergebnisse der Vergleiche der besten Applikationsalgorithmen	56
3.5.1	Ergebnisse des Vergleichs der besten Parametereinstellungen der Versuche „Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation des Stromes in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.1) und „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation des Stromes bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2).....	56
3.5.2	Ergebnisse des Vergleichs der besten Parametereinstellungen der Versuche „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei	

impedanzgesteuerter Pulsdauer“ (2.5.2.2) und der kontinuierlichen Applikation (2.5.2.3)	60
3.6 Ergebnisse des Vergleichs des CO₂-gekühlten RF-Systems im impedanzgesteuerten Algorithmus (2.5.2.2) und des intern flüssigkeitsgekühlten impedanzgesteuerten RF-Systems	64
4 Diskussion	69
4.1 Ziel der Arbeit.....	71
4.2 Applikationsalgorithmen.....	72
4.3 Applikationszeit	74
4.4 Geometrische Form und Größe der Koagulationszone	76
4.5 Vergleich zum derzeit etablierten Standardverfahren.....	78
4.6 Limitationen der Studie.....	80
4.7 Vergleich mit anderen ex vivo Ergebnissen	82
4.8 Klinischer Bezug.....	83
4.9 Schlussfolgerung	83
5 Zusammenfassung	87
6 Referenzen.....	91

Abbildungsverzeichnis:

<u>Abbildung 1:</u> BCLC Staging-System.....	21
<u>Abbildung 2:</u> Einzelelektrode mit Wasserkühlung.....	27
<u>Abbildung 3:</u> 17 – gauge intern gekühlte Cluster – Elektrode.....	27
<u>Abbildung 4:</u> Berchtold® Perfusionselektrode	28
<u>Abbildung 5:</u> Radiotherapeutics™ Schirmelektrode	29
<u>Abbildung 6:</u> RITA Medical System® Tannenbaum-Elektrode.....	29
<u>Abbildung 7:</u> VIO300D Hochfrequenz-Chirurgiegenerator (ERBE Elektromedizin).....	33
<u>Abbildung 8:</u> Kryogenerator Erbokryo CA (ERBE Elektromedizin).....	34
<u>Abbildung 9:</u> Digital-Druckmessgerät (GMH 3144, Greisinger Elektronik)	35
<u>Abbildung 10:</u> Katie Starr Monopolar (ERBE Elektromedizin).....	36
<u>Abbildung 11:</u> Softwareprogramm VIO_Doku, VIO_Doku Version 1.2.10 (ERBE Elektromedizin).....	37
<u>Abbildung 12:</u> ex vivo Rinderleber	38
<u>Abbildung 13:</u> Leberpräparat mit Koagulationszone.....	38
<u>Abbildung 14:</u> Messer, Führungsröhrchen, digitaler Messschieber.....	40
<u>Abbildung 15:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen der gepulsten Applikation mit gefüllter Pause mit Variation der Pausenstromstärke und Pausendauer.....	51
<u>Abbildung 16:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen der impedanzgesteuerten Applikation mit leerer Pause mit Variation der Pulsstromstärke und Pausendauer	54
<u>Abbildung 17:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen der kontinuierlichen Applikation mit Variation der Pulsstromstärke.....	56
<u>Abbildung 18:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2	59
<u>Abbildung 19:</u> Darstellung der Sphärizitätsindices der Ablationszonen des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2	59

<u>Abbildung 20:</u> Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2	60
<u>Abbildung 21:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen des Vergleichs der Versuche 2.5.2.2 und 2.5.2.3	63
<u>Abbildung 22:</u> Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen des Vergleichs der Versuche 2.5.2.2 und 2.5.2.3	64
<u>Abbildung 23:</u> Darstellung der Kurzachsendurchmesser des Vergleichs des CO ₂ -gekühlten Systems und flüssigkeitsgekühlten Systems	67
<u>Abbildung 24:</u> Darstellung der Sphärizitätsindices der Ablationszonen des Vergleichs des CO ₂ -gekühlten und flüssigkeitsgekühlten Systems.....	68
<u>Abbildung 25:</u> Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen der Vergleichsversuche des CO ₂ -gekühlten und flüssigkeitsgekühlten Systems.....	68

Tabellenverzeichnis:

<u>Tabelle 1:</u> Setting der Vorversuche zur Parameterfindung.....	41
<u>Tabelle 2:</u> Setting der gepulsten Applikation mit festen Pulszeiten und gefüllten Pausenzeiten mit geringerer Energiezufuhr	42
<u>Tabelle 3:</u> Setting der gepulsten Applikation mit variablen Pulszeiten und festen Pausenzeiten	43
<u>Tabelle 4:</u> Setting der kontinuierlichen Applikation.....	43
<u>Tabelle 5:</u> Setting des Vergleichs des VIO300D-Systems mit dem Cool-Tip-System.....	45
<u>Tabelle 6:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis und Applikationszeit der Vorversuche.....	48
<u>Tabelle 7:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit und des Sphärizitätindex der gepulsten Applikation mit festen Pulszeiten und gefüllten Pausenzeiten mit geringerer Energiezufuhr (gefüllte Pause).....	50
<u>Tabelle 8:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit und des Sphärizitätindex der gepulsten impedanzgesteuerten Applikation mit festen Pausenzeiten ohne Stromzufuhr (leere Pause).....	53
<u>Tabelle 9:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit und des Sphärizitätindex der kontinuierlichen Applikation.....	55
<u>Tabelle 10:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindex und Koagulationsvolumens der besten Parametereinstellung der gepulsten Applikation mit gefüllter Pause	58
<u>Tabelle 11:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindex und Koagulationsvolumens der besten Parametereinstellung der gepulsten impedanzgesteuerte Applikation mit leerer Pause	58

<u>Tabelle 12:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindexes und Koagulationsvolumens der besten Parametereinstellung der gepulsten impedanzgesteuerten Applikation mit leerer Pause	62
<u>Tabelle 13:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindexes und Koagulationsvolumens der besten Parametereinstellung der kontinuierlichen Applikation	63
<u>Tabelle 14:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindexes und Koagulationsvolumens des CO ₂ -gekühlten Systems im impedanzgesteuerten Modus	66
<u>Tabelle 15:</u> Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung der short axis, long axis, Applikationszeit, des Sphärizitätsindexes und Koagulationsvolumens des flüssigkeitsgekühlten Systems	67

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der primären und sekundären Lebermalignome

Die malignen Lebertumoren werden in primäre und sekundäre Malignome unterteilt. Zu den primären Lebertumoren zählen das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das embryonale Hepatoblastom und das Angiosarkom [1, 2]. Das mit über 80 Prozent häufigste primäre Lebermalignom ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) [3]. Bezogen auf alle Tumoren weltweit, ist dies der fünfthäufigste Tumor bei Männern und der achthäufigste bei Frauen [4, 5]. Zudem ist das HCC mit ungefähr 600000 Todesfällen pro Jahr weltweit die dritthäufigste Todesursache durch Krebserkrankungen [6, 7]. Die Inzidenz unterscheidet sich weltweit: Während sie in Niedrigrisikogebieten wie Nord- und Südamerika, England, Skandinavien, Deutschland, Indien und Australien bei ungefähr 5 pro 100000 Einwohner und Jahr liegt, liegt sie in Gebieten wie Japan und Südosteuropa bei 10-20 pro 100000 Einwohner und Jahr, in Hochrisikogebieten wie Subsahara-Afrika, Südostasien und besonders China bei 20 - 150 pro 100000 Einwohner und Jahr [2, 8, 9]. Allerdings zeigt sich tendenziell ein Anstieg der Inzidenz in den USA. Ähnliche Tendenzen werden in Deutschland und Canada registriert, wohingegen die Inzidenz in den Hochrisikogebieten stetig abnimmt [4]. In Europa und den USA liegt das Hauptmanifestationsalter in der fünften bis sechsten Lebensdekade, in Hochrisikogebieten erkranken die Betroffenen deutlich früher in der dritten bis vierten Lebensdekade [8]. In 70 - 90 Prozent der Fälle entwickelt sich das HCC auf dem Boden einer chronischen Leberzirrhose. Während in den Hochrisikogebieten vor allem die chronischen Hepatitiden B und C, aber auch D, mit über 90 Prozent überwiegen, entstehen in Mitteleuropa und Nordamerika 50 Prozent aller Leberzirrhosen durch Alkoholabusus und 20 - 25 Prozent durch Hepatitiden. Andere Ursachen sind Hämochromatose, α_1 -Antitrypsin-Mangel, Autoimmunhepatitis, Morbus Wilson, primär-biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis [6, 8, 10]. Ein weiterer, in engem Bezug

zu Diabetes und Adipositas stehender, an Relevanz zunehmender Risikofaktor ist die „non-alcoholic steatohepatitis“ (NASH) [11].

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist mit einer Häufigkeit von 10 - 15 % der zweithäufigste primäre Lebertumor. Betroffen ist vorwiegend das männliche Geschlecht [12].

Sekundäre Lebertumoren sind Metastasen und treten deutlich häufiger als primäre Lebertumoren auf. Insgesamt sind 95 % aller malignen Lebertumoren Metastasen [10]. Ursächlich dafür sind die doppelte Blutversorgung, der hohe Blutfluss und die Filterfunktion der Kupffer-Zellen [10]. Nach den Lymphknoten ist die Leber das am zweithäufigsten von Metastasen befallene Organ [13]. In der Regel finden sich Lebermetastasen vor allem bei malignen Tumoren des Bauchraums, aber auch bei Lungenkarzinomen und Mammakarzinomen [10].

Besonders häufig treten Lebermetastasen in Folge eines kolorektalen Karzinoms auf. Der Nachweis von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt des Primarius wird als synchrone Metastasierung, das Auftreten im Intervall als metachrone Metastasierung bezeichnet. Zum Zeitpunkt der Diagnose finden sich bei 15 - 25 % aller Patienten bereits Lebermetastasen [14]. In weiteren 25 - 50 % der Fälle bilden sich Metastasen innerhalb der ersten drei Jahre nach Resektion des primären Tumors [14]. Insgesamt beläuft sich die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms weltweit auf ungefähr 1.000.000 pro Jahr, die Anzahl der Patienten mit Lebermetastasen liegt bei ungefähr 500.000 pro Jahr [15]. In Deutschland liegt die Inzidenz bei circa 25 pro 100000 Einwohner pro Jahr, wobei die Tendenz steigend ist. Das kolorektale Karzinom ist nach dem Prostatakarzinom das zweithäufigste Karzinom beim Mann, auch bei Frauen liegt es nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle [16].

1.2 Therapieverfahren

Je nach Lokalisation und Art des Tumors stehen verschiedene lokale bzw. regionale Therapieverfahren zur Verfügung. Unterteilt werden operative, lokal ablativ und embolisierende Therapieverfahren. Zu den operativen Verfahren zählen [8, 17]:

- Leberteilresektion
- Lebertransplantation

Zu den lokal ablativen Verfahren zählen:

- Radiofrequenzablation (RFA)
- Perkutane Ethanolinjektion (PEI)
- Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)
- Mikrowellenablation (MWA)
- Kryotherapie
- Irreversible Elektroporation (IRE)
- hochfokussierter Ultraschall (HIFU)

Zu den embolisierenden Verfahren zählen:

- Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
- Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Das Ziel der lokalen ablativen Therapieverfahren ist die komplette Tumordestruktion. Das Ziel der embolisierenden Verfahren besteht in der Tumorreduktion.

1.2.1 Lokal ablativ Verfahren

1.2.1.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Bei der Radiofrequenzablation erfolgt die Applikation der Elektrode perkutan, laparoskopisch oder operativ [18]. Die laparoskopische und operative Applikation erfolgt bei perkutan nicht zu erreichenden Herden [19]. Man unterscheidet zwischen monopolarer und bipolarer Radiofrequenzablation. Bei der monopolarer Methode beinhaltet die Sonde lediglich eine aktive Elektrode, als Gegenpol fungiert eine auf der Haut angebrachte Flächenelektrode [20]. Bei der bipolaren Technik beinhaltet die Ablationssonde zwei elektrische Pole [21]. Zwischen den Elektroden fließt ein hochfrequenter Wechselstrom, üblicherweise mit einer Frequenz von 375 - 500 kHz [20].

Die Wirkung beruht auf der hochfrequenten Oszillation der Ionen in der Umgebung der Sondenspitze, die Reibung führt zur Erhitzung. Ab einer Temperatur von 60 °C entstehen innerhalb von Sekunden irreversible Koagulationsnekrosen [22], ein schneller Temperaturanstieg über 90 °C kann jedoch zu Dampfblasen, Vaporisation oder Verkohlungen führen [20]. Dabei führt die Austrocknung des Gewebes zum Verlust der elektrischen Leitfähigkeit und zum Anstieg des elektrischen Widerstands, wodurch die Größe der Nekrose limitiert wird [20]. Die Indikationen umfassen primäre Lebertumoren sowie Lebermetastasen [23].

Nachteil der Radiofrequenzablation ist eine höhere Lokalrezidivrate im Vergleich zur Resektion [24-27]. Jedoch liegt die Mortalitätsrate bei lediglich 0,2 % und das Auftreten von schweren Komplikationen bei 2,2 % [28]. Im Vergleich dazu liegt nach operativer Resektion die Mortalität bei ungefähr 5 %, die Morbidität zwischen 15 - 30 % [29, 30].

1.2.1.2 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Bei der perkutanen Ethanolinjektion erfolgt eine meist sonographisch gesteuerte perkutane Leberpunktion. Nachdem der Lebertumor punktiert ist, wird 100 oder 95 prozentiger Alkohol injiziert. Der Alkohol diffundiert teilweise in die Zellen und bewirkt dort einen nichtselektiven Proteinabbau, sowie eine zelluläre Dehydratation [18]. Daraus resultierend entstehen innerhalb des Tumors und in näherer Umgebung Koagulationsnekrosen [18]. Begleitend entstehen Thrombosen der kleinen Gefäße, woraus eine Tumorschämie resultiert [31]. Die perkutane Ethanolinjektion ist kostengünstig, relativ einfach und zudem sicher in der Anwendung. In einer von Livraghi et al. durchgeführten Arbeit betrug die Rate schwerer Komplikationen bei der perkutanen Ethanolinjektion 0 % [24]. Da mehrere Behandlungssitzungen zur kompletten Tumordestruktion vonnöten sind, ist einer der Nachteile der perkutanen Ethanolinjektion die lange Behandlungszeit. Zudem besteht eine lokale Rezidivrate von 10 - 30 % [32].

1.2.1.3 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Der thermale Koagulationseffekt der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) resultiert aus der Hitzeentstehung durch Lichtabsorption. Es werden vor allem Laser eingesetzt, die nicht sichtbares, infrarotes Licht emittieren, wie zum Beispiel neodymium yttrium aluminum garnet (Nd YAG) oder Dioden-Laser [33]. Je nach Läsionsgröße ist das Einbringen einer bzw. mehrere Lasersonden nötig [34]. Die Sonden werden Ultraschall-, Magnetresonanz- oder CT-gesteuert über Mikrokatheter bzw. Schleusen in die Läsion platziert. [31, 35]

Die Vorteile der laserinduzierten Thermotherapie sind die sehr exakte Steuerbarkeit, die Möglichkeit eines Echtzeit-Monitorings mittels MRT zur Veranschaulichung der räumlichen Temperaturverteilung und die geringe Rate an Kurz- und Langzeitnebenwirkungen [36, 37]. Die Rate an schweren Komplikationen liegt bei 1,6 - 1,95 % [36, 38].

1.2.1.4 Mikrowellenablation (MWA)

Die Applikation bei der Mikrowellenablation erfolgt perkutan oder intraoperativ [36]. Die Mikrowellenenergie wird über eine Antenne in die Leberläsion eingebracht und bewirkt dort eine molekulare Vibration von Dipolen, vor allem von Wassermolekülen im Gewebe [39]. Dadurch entstehende dielektrische Hitze bewirkt eine thermale Koagulation um die Sonde herum [31]. Üblicherweise wird mit einer Frequenz zwischen 900 und 2450 MHz gearbeitet [40]. Die Mikrowellentherapie wird zur Behandlung nicht resektabler kleinerer Primär- und Sekundärtumoren eingesetzt. Eine weitere Anwendung findet sie in der intraoperativen Blutstillung bei rupturierten hepatozellulären Karzinomen und der Leberteileresektion [31, 36, 41-43]. Im Vergleich zur Radiofrequenzablation sind bei älteren Mikrowellenablationssystemen aufgrund des geringeren Ablationsdurchmessers mehrere Ablationen zur kompletten Tumordestruktion nötig [44]. Mit neueren Systemen erreichten Li et al. ex vivo vergleichbare bis größere Ablationszonen, als mit dem Radiofrequenzablationssystem [45].

In einer Kohortenstudie mit 1136 Patienten ergab sich eine Häufigkeit schwerer Komplikationen von 2,6 % [42].

1.2.1.5 Kryotherapie

Das Prinzip der Kryotherapie beruht auf der Nutzung von niedrigen Temperaturen zur Herbeiführung einer Zellnekrose. Hierfür wird zur Behandlung von Lebertumoren üblicherweise flüssiges Nitrogen und Argongas benutzt [46]. Die Zelldevitalisierung entsteht durch wiederholte Zyklen von Gefrieren, welches zur Entstehung intra- und extrazellulärer Eiskristalle führt, und Auftauen [47, 48]. Die intrazelluläre Eisbildung, welche durch schnelles Gefrieren oder sehr niedrige Temperaturen hervorgerufen wird, führt zur Schädigung der Zellmembranen, der intrazellulären Strukturen und letztendlich zum Zelltod [48]. Eine langsamere Gefriereschwindigkeit hingegen führt zur extrazellulären Eisbildung [49]. Daraus resultiert ein Anstieg der Osmolarität der

restlichen extrazellulären Flüssigkeit. Der dabei entstehende osmotische Gradient führt zur Dehydratation der Zellen [48, 50]. Die häufigste Indikation der Kryotherapie sind nicht resektable Metastasen eines kolorektalen Karzinoms oder eines hepatozellulären Karzinoms. Momentan erfolgt die Durchführung der Kryoablation hauptsächlich intraoperativ. Einer der Hauptvorteile der Kryotherapie ist die Möglichkeit, die Bildung des Eisballes mittels intraoperativen Ultraschalls präzise zu überwachen. Dies ermöglicht der Tumorgroße entsprechend ausreichende Gefrierungsausmaße [51]. Die Häufigkeit schwerer Komplikationen wie intrahepatische Blutungen und das Kryoschocksyndrom beträgt 3,4 - 11 % [51-54].

1.2.1.6 Irreversible Elektroporation (IRE)

Das Prinzip der irreversiblen Elektroporation beruht auf der gezielten Zufuhr kurzer (Mikro- bis Millisekunden), intensiver elektrischer Pulse. Diese Pulse bewirken permanente Defekte in der Lipiddoppelschicht der Zellmembran und führen durch den Zusammenbruch des Membranpotentials und einer Störung des Elektrolythaushalts zum Zelltod [55]. Der nichtthermale Aspekt der irreversiblen Elektroporation führt zur relativen Erhaltung der extrazellulären Matrix, weshalb die strukturelle Integrität sich in der Nähe befindender, extrazelluläres Kollagen enthaltender Gewebestrukturen, wie Gefäßen und Gallengängen, meist intakt bleibt [56]. Andere ablativ Verfahren hingegen führen zur Zerstörung von Gallenwegen und Gefäßen [57, 58]. Zudem spielt bei der irreversiblen Elektroporation aufgrund des nicht thermalen Aspektes der „heat - sink“ Effekt, bei dem ein Hitzeverlust infolge des Blutflusses zu inkompletten Tumorablationen führen kann, keine Rolle [59]. Jedoch besteht bei der irreversiblen Elektroporation infolge der intensiven elektrischen Pulse das Risiko der Triggerung kardialer Arrhythmien [60]. Auch kann es zum Auftreten schwerer Muskelkontraktionen und epileptischer Anfälle kommen. Zur Vermeidung muss das Verfahren unter Inhalationsnarkose mit Muskelrelaxation durchgeführt werden [61].

1.2.1.7 Hochfokussierter Ultraschall (HIFU)

Hochfokussierter Ultraschall ist eine nicht-invasive Behandlungsmethode, die Tumorgewebe ohne die Notwendigkeit einer direkten Verletzung der Haut erfasst [62, 63]. Die Applikation der gebündelten Ultraschallwellen über einen Transducer kann je nach Zielorgan extrakorporal, transrektal oder interstitiell erfolgen [64]. Die hochfokussierten Ultraschallwellen führen im Fokus innerhalb von Sekunden zum Temperaturanstieg auf 65 °C - 100 °C [62] und dadurch zum irreversiblen Zelltod innerhalb einer umschriebenen Region [63]. Darüber liegende Gewebsschichten werden dabei nicht oder nur gering beschädigt. Für eine sichere und effektive Therapie ist eine zuverlässige Bildgebung nötig.

Notwendig für die Therapie sind für Ultraschallwellen störungsfreie Übertragungswege zum Zielgebiet. Aufgrund der geringen Schalleitung können Knochen und Luft einen Zugang einschränken oder verhindern [65]. Die sichere Abdeckung des gesamten Tumoreals durch die ungefähr reiskorngroßen Ablationsareale, welche zu einer Ablationszone fusionieren müssen, stellt insbesondere bei mobilen Organen eine Herausforderung dar.

1.2.2 Embolisierende Verfahren

1.2.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Der Effekt der transarteriellen Chemoembolisation basiert darauf, dass insbesondere hepatozelluläre Karzinome überwiegend über hepatische Arterien mit Blut versorgt werden, wohingegen die umgebende Leber sowohl mit arteriellem, als auch portalvenösem Blut versorgt wird [66]. Nach Katheterisierung der den Tumor versorgenden Arterie werden chemotherapeutische Stoffe intraarteriell injiziert. Anschließend erfolgt der Verschluss der Arterie mittels partikulärem Embolisationsmaterial um den arteriellen Zufluss zum Tumor zu verringern und die Auswaschung der therapeutischen Stoffe zu verhindern [66]. Häufig verwendete

Chemotherapeutika sind Doxorubicin, Cisplatin und Mitomycin C [66]. Eine weitgehende Nekrose des Tumors wird bei mehr als 80 % der Patienten erreicht [66]. Mögliche Nebenwirkungen sind u.a.: Leberversagen, starke Schmerzen und die Entstehung von Leberabszessen [66]. Die Häufigkeit schwerer Komplikationen liegt bei 4 - 5 % [67, 68].

1.2.2.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Das hepatozelluläre Karzinom ist ein prinzipiell strahlensensibler Tumor [69]. Jedoch besteht bei einer externen Strahlentherapie die Gefahr einer schweren Leberschädigung [70]. Das Ziel der selektiven internen Radiotherapie ist die punktuelle Abgabe hoher Strahlendosen an intrahepatische Primär- sowie Sekundärtumoren und gleichzeitig die Strahlung auf normales Lebergewebe einzuschränken [71, 72]. Dies erfolgt über das transarterielle Einbringen von an kleinste Glas- oder Kunstharzmikrosphären gebundenes Yttrium⁹⁰, einem β -Strahlen emittierenden Radionuklid, in das Kapillarbett des Tumors [73, 74]. Die geringe Gewebepenetration der energiereichen Strahlungsquelle Yttrium⁹⁰ von maximal 11 mm verhindert die Bestrahlung zu großer Mengen gesunden Lebergewebes [74]. Die zumindest vorübergehende Tumoransprechrates der selektiv internen Radiotherapie beträgt laut einer Metaanalyse nahezu 80 % bei hepatozellulären Karzinomen [75], bei kolorektalen Metastasen liegt diese bei annähernd 90 % [76]. Mögliche Nebenwirkungen sind u.a.: Strahlenpneumonitis, Cholezystitis, Magen- und Duodenalulzerationen [77].

1.3 Behandlung primärer Lebertumoren

Jahrelang galten die Leberteileresektion und die Lebertransplantation als die wichtigsten Verfahren in der Behandlung primärer Lebertumoren. Allerdings sind lediglich 10 - 20 % aller hepatozellulären Tumoren resektabel, denn Anzahl, Lokalisation und Größe der Läsionen, sowie unzureichendes Leberrestparenchym nach der Operation und die Komorbidität mancher Patienten machen eine Operation meist unmöglich [19]. Bei der Behandlungsplanung für Patienten mit HCC ist es wichtig, das Staging mit der Behandlungsindikation zu verknüpfen. Der bekannteste, derzeit beide Faktoren einbeziehende Ansatz ist das „Barcelona Clinic Liver Cancer“ – Stagingssystem [78], welches von der EASL (European Association for the Study of the Liver) und der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) anerkannt wurde. Die Klassifikation verknüpft die Stadiumstratifikation mit einer empfohlenen Behandlungsstrategie und definiert den Behandlungsstandard für jeden Tumorgrad [78, 79]. Unter Berücksichtigung der Faktoren Tumorstadium (definiert über die Anzahl und Größe der Knoten, das Vorhandensein oder Fehlen von vaskulärer Invasion und das Vorhandensein oder Fehlen von extrahepatischer Ausbreitung), Leberfunktionsstatus (definiert über den Child-Pugh-Score und portale Hypertension) und genereller Gesundheitszustand (definiert durch die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) werden die Patienten in die Kategorien sehr früh (0), früh (A), dazwischenliegend (B), fortgeschritten (C) und Endstadium (D) unterteilt [79, 80]. Während Patienten der Kategorien 0 und A kurativ behandelt werden können, ist eine kurative Therapie der Kategorien B und C meist nicht möglich. Die Behandlung von Patienten der Kategorie D ist lediglich symptomatisch.

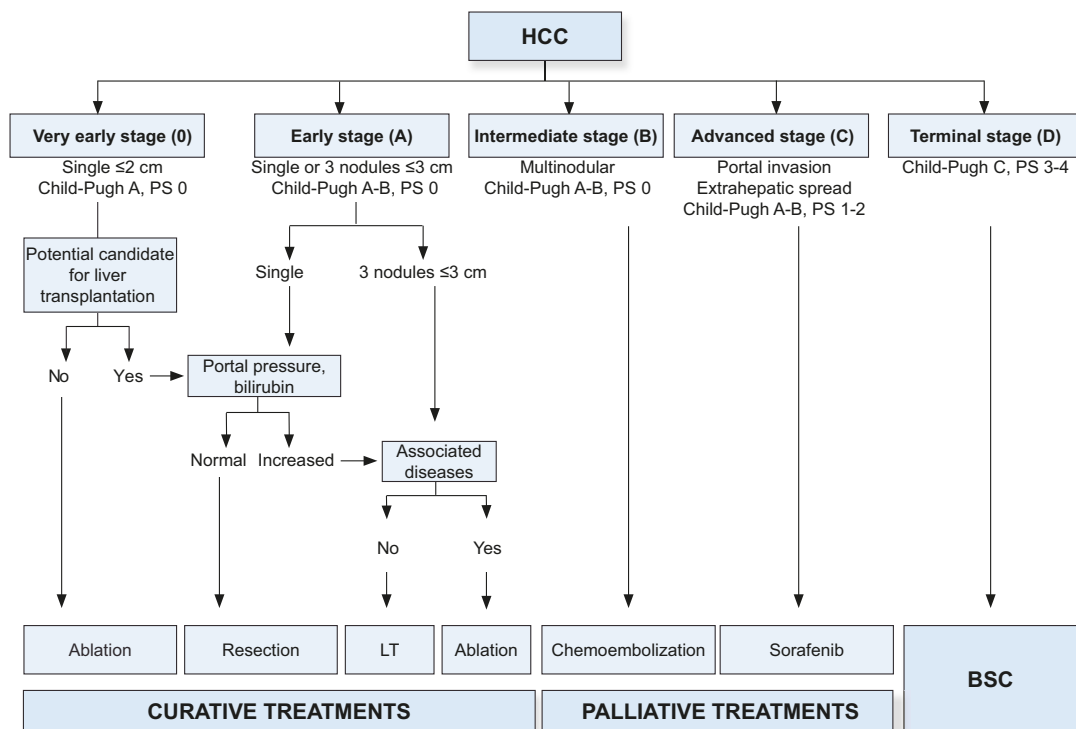


Abbildung 1: BCLC Staging-System; BSC, best supportive care; LT, liver transplantation; PS, performance status [81]

1.3.1 Behandlung von BCLC 0 (very early HCC)

Unter die Kategorie „very early HCC“ fallen Patienten mit einem einzelnen HCC mit einem Durchmesser von ≤ 2 cm in einer gut kompensierten zirrhotischen Leber ohne portale Hypertension. Diese Patienten sind optimale Kandidaten für eine Resektion. Bei Behandlung mittels Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 90 Prozent [78, 79].

1.3.2 Behandlung von BCLC A (early HCC)

In diese Kategorie fallen Patienten mit einem einzelnen HCC oder bis zu 3 HCCs mit einem Durchmesser von < 3 cm mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A-B) und asymptomatischen Zustand. Bei diesen Patienten wird eine radikale Therapie in Betracht gezogen (Resektion, Lebertransplantation oder

lokal ablative Verfahren). Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit bei weniger als 3 Jahren. [78, 81]

1.3.3 Behandlung von BCLC B (intermediate HCC)

Diese Kategorie beinhaltet asymptomatische Patienten mit einem einzelnen großen HCC oder multifokalen Tumoren ohne vaskuläre Invasion oder extrahepatische Ausbreitung mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A-B). Die bevorzugte Behandlung ist die transarterielle Chemoembolisation. [78, 81]. Die Ansprechrate liegt bei über 50 Prozent. Ohne Behandlung liegt die erwartete mediane Überlebenszeit bei ungefähr 16 Monaten, während die transarterielle Chemoembolisation laut Metaanalysen die mediane Überlebenszeit auf mehr als 24 Monate verbessert [81, 82].

1.3.4 Behandlung von BCLC C (advanced HCC)

In diese Kategorie fallen symptomatische Patienten mit noch erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A-B) mit portaler Invasion und extrahepatischer Ausbreitung. Die geschätzte mediane Überlebenszeit liegt bei ungefähr 8 Monaten. Die einzige etablierte Therapie, die einen positiven Einfluss auf die mediane Überlebenszeit hat, ist die medikamentöse Therapie mit Sorafenib [81]. Sorafenib inhibiert intrazelluläre Kinasen, Raf-Kinasen, sowie Rezeptortyrosinkinasen wie VEGFR und PDGFR- β (platelet-derived growth factor receptor beta) [83]. Dadurch werden Zellproliferation und Angiogenese gehemmt [83]. Im Vergleich zur Gabe eines Placebos erbringt die Therapie im fortgeschrittenen Stadium eine nachgewiesene Verlängerung des Überlebens [84].

1.3.5 Behandlung von BCLC D (end-stage HCC)

Patienten dieser Kategorie haben eine stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C) und/oder eine wesentliche physische Verschlechterung. Aufgrund einer geschätzten Überlebenszeit von weniger als 3 Monaten, sollten diese Patienten nur symptomatisch behandelt werden [81].

1.4 Entwicklung der Radiofrequenztherapie

Bereits in den im 2. Jahrhundert v. Chr. von den Ägyptern verfassten Papyri finden sich Hinweise auf den gezielten, therapeutischen Einsatz von Hitze [85]. Ende des 19. Jahrhunderts zeigten Nikola Tesla und Jacques-Arsène d'Arsonval, dass Wechselströme im Frequenzbereich von 2 kHz bis 2 MHz zu einer Gewebeerwärmung führen, ohne dabei Muskel- oder Nervenreizungen hervorzurufen [85]. D'Arsonval entwickelte einen Apparat, dessen gedämpfte Schwingungen mit hohen Spannungsspitzen eine Gewebeerstörung durch Funkenübertritt auf das Gewebe ermöglichten [85]. Simon Pozzi bezeichnete dieses Verfahren als Fulguration [85].

Seit 1907 ist die Elektrodesikkation bekannt. Hierbei kommen Nadelelektroden zur Anwendung, die unter Einfluss von Hochfrequenzstrom zu einer Gewebeerstörung und Austrocknung führen [85].

1909 berichtete Eugène L. Doyen über ein zweipoliges Verfahren zur Zerstörung bösartiger Geschwüre. Die Gewebeerstörung bezeichnete er als „Electrocoagulation“ [85-87].

Schon in den frühen Jahren des 20. Jahrhunderts wurden die ersten Patienten mit zerebralen Tumoren mittels Radiofrequenzablation behandelt, doch erst in den 90er Jahren wurde die Radiofrequenzablation eine akzeptierte, häufig verwendete Behandlungsoption für nicht resektable Tumoren der Leber und im weiteren Verlauf auch der Niere, des Knochens und der Lunge [88].

1990 präsentierten McGahan und Kollegen die erste Generation von monopolaren Elektroden und zeigten, dass damit eine Ablation hepatischer Läsionen bis zu 10 mm Durchmesser möglich war. Seit 2005 wird die

Radiofrequenzablation als eine Behandlungsoption in den Richtlinien der American Association for the Study of Liver Disease empfohlen [89].

1.5 Physikalische Grundlagen der Radiofrequenzablation

Die elektromagnetische Wellenlänge von Radiofrequenz liegt zwischen dem sichtbaren Bereich und dem Infrarotbereich [87]. Radiofrequenzablation ist die Zerstörung von biologischem Gewebe durch elektrischen Strom, vorzugsweise Wechselstrom von circa 500 kHz [87]. Hoch genug (>20kHz), um eine Erwärmung durch molekulare Reibung zu verursachen ohne dabei eine neuromuskuläre Reaktion und Elektrolyse hervorzurufen und tief genug, um die Energieübertragung auf eine kontrollierbare Gewebemasse einzugrenzen [90, 91]. Im Gegensatz zur Röntgenstrahlung in einem wesentlich höheren Frequenzbereich bei 10^{18} Hz, ist Radiofrequenzenergie nicht ionisierend und unter korrekter Anwendung nicht gesundheitsgefährdend [87].

Die Mechanismen der Gewebeerhitzung bei Radiofrequenzablation basieren auf der adäquaten Umwandlung von elektrischer Energie in Wärmeenergie [87]. Die gängigsten Radiofrequenzablationsgeräte sind monopolar, dabei wird ein elektrischer Pol in Form einer nadelförmigen Elektrode im Zielgewebe positioniert und ein zweiter elektrischer Pol in Form von großflächigen Neutralelektroden auf der Körperoberfläche angebracht [87].

Im Rahmen der Radiofrequenzablation eines Tumors erfolgt die Ultraschall-, CT- oder MRT- gesteuerte Platzierung einer dünnen (üblicherweise 21-14 gauge) nadelähnlichen Elektrode in den Tumor [92]. Die Elektrode besteht aus einem Metallschaft, der bis auf die leitfähige Spitze isoliert ist. Diese steht in direktem elektrischen Kontakt mit dem Zielgewebe und wird auch „aktive“ Elektrode genannt. Der vom Generator produzierte Radiofrequenzstrom fließt über die nicht isolierte Spitze in das Gewebe, welches zudem in Verbindung mit einer Neutralelektrode steht. Dabei handelt es sich meist um eine großflächige leitfähige Pflaster-Elektrode, die die Haut des Patienten an einer gut elektrisch- und wärmeleitfähigen Stelle berührt. Die vom Generator produzierte Spannung zwischen der Elektrode im Zielgewebe und der Referenzelektrode auf der Haut

führt zur Entstehung eines elektrischen Feldes im Körper des Patienten [92]. Da der großflächige Kontakt der Neutralelektrode die Entstehung von Wärme durch Verringerung der lokalen Stromdichte und des elektrischen Widerstandes verhindert, generiert und konzentriert sich die wirkliche Reibungshitze lediglich in der unmittelbaren Nähe der Nadelelektrode [87]. Eine ähnliche Art von Gewebedestruktion kann mit bipolaren Radiofrequenz-Ablationsgeräten erzeugt werden. Diese haben zwei aktive Elektroden, welche üblicherweise nah beieinander platziert werden und ohne die Notwendigkeit einer Neutralelektrode hauptsächlich zu einer Zerstörung des dazwischenliegenden Gewebes führen [87].

Die Effekte wärmebedingter Therapien wie der Radiofrequenzablation beinhalten mehrere komplexe Mechanismen und sind abhängig von der Temperatur und der Länge der Wärmeexposition, sowie lokalen Faktoren wie der Organdurchblutung, der Gewebedichte und der Elektrolytkonzentration [87]. Unabhängig von Gewebsunterschieden beginnt der thermische Schaden bei 42°C. Eine moderate kontinuierliche Erhöhung der Temperatur von 42°C auf 45°C über drei bis fünfzig Stunden [93] führt zu einer fortschreitenden zellulären Degeneration ähnlich dem programmierten Zelltod oder der Apoptose. Bei diesen Temperaturen führt aber auch eine verlängerte Einwirkung nicht zur Zerstörung aller Zellen, da weiterhin Zellstoffwechsel und Tumorwachstum stattfinden. Die Erhöhung der Temperatur verkürzt die für den irreversiblen Zellschaden benötigte Expositionszeit exponentiell [94]. Bei einer Temperatureinwirkung von 46°C auf Zellen, findet erstmals nach 60 Minuten ein irreversibler Schaden statt [95]. Schon ein Anstieg der Temperatur auf 50 - 52°C verkürzt die Zeit, die zum irreversiblen Absterben von malignen Zellen durch zytotoxische Effekte führt, auf zwei Minuten [21]. Temperaturen zwischen 60°C und 100°C jedoch führen zu einer sofortigen irreversiblen Proteindenaturierung, was nicht nur in der Freisetzung zytosolischer und mitochondrialer Schlüsselenzyme resultiert, sondern auch in der Zerstörung wichtiger Strukturproteine der DNA [22, 96, 97]. Temperaturen über 105°C haben Gasbildung und Karbonisation zur Folge. Diese Prozesse behindern eine

optimale Ablation durch eine Verringerung der Energieübertragung [98]. Das Erreichen und die Erhaltung einer Temperatur von 60 - 100°C über die gesamte Behandlungsdauer ist daher optimal für ablativ Therapien [92].

1.6 Sondenarten

1.6.1 Konventionelle monopolare Elektroden

Radiofrequenzablationstechniken waren anfangs vor allem auf die Neurochirurgie und Kardiologie ausgerichtet. Sie wurden eingesetzt, um kleine hyperaktive Gehirnareale oder aberrierende intrakardiale Erregungsbahnen zu behandeln. Für diese Bedingungen sind konventionelle monopolare Elektroden geeignet, da sie eine kleine, jedoch präzise Gewebeerstörung ermöglichen [92]. Die Ursache der Limitation des Ablationsdiameters ist der schnelle Anstieg der elektrischen Impedanz [87]. Goldberg et al. haben mit diesen Elektroden einen Nekrosendurchmesser von 1,6 cm erreicht [99]. Um diese Größenlimitation zu überwinden wurden modifizierte Einzelschaftelektroden entwickelt und getestet: gekühlte Elektroden, expandierbare Elektroden, offen perfundierte Elektroden und bipolare Elektroden [87].

1.6.2 Intern gekühlte Elektroden und Cluster-Elektroden

Intern gekühlte Elektroden (Abbildung 2) sind hohle Elektroden über deren Lumina sowohl die Zuführung kühlender, als auch Rückführung erwärmter Flüssigkeit erfolgt. Es kommt zu keinem Übertritt von Flüssigkeit in das Gewebe [87]. Die Kühlung der Spitze reduziert die Erhitzung des Gewebes in unmittelbarer Umgebung der Elektrode und erlaubt eine erhöhte Stromzufuhr ohne Gewebsverkohlungen und Impedanzanstieg. Die dabei entstehenden Koagulationsnekrosen sind signifikant größer als mit nicht perfundierten Elektroden [92]. Solbiati et al. erreichten in der klinischen Anwendung einen Nekrosedurchmesser von $2,8 \pm 0,4$ cm [100].

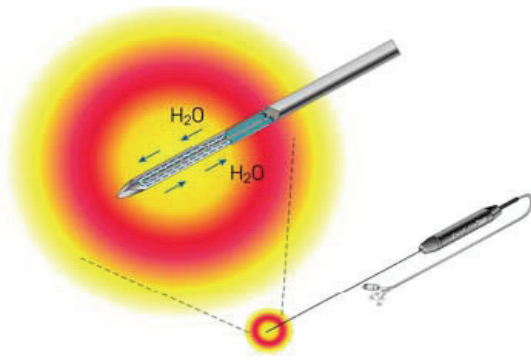


Abbildung 2: Einzelelektrode mit Wasserkühlung © Valleylab, Division of Tyco Healthcare, Burlington, Massachusetts, USA [92]

Die Cluster – Elektrode (Abbildung 3) besteht aus drei triangulär parallel angeordneten gekühlten Elektroden. Die Elektroden sind dabei 5 mm voneinander entfernt und werden gleichzeitig aktiviert. Der größere Gesamtelektroden diameter erlaubt eine höhere Stromstärke mit geringerer Verkohlung in der Umgebung der Elektrodenspitzen und somit größere thermale Läsionen als mit einer einzelnen intern gekühlten Elektrode [87]. Goldberg et al. erzielten in ex vivo Leber bei einer Ablationsdauer von 15, 30 und 45 Minuten Nekrosendurchmesser von $4,7 \pm 0,17$, $6,2 \text{ cm} \pm 0,1$, $7,0 \pm 0,2$ cm. Im Vergleich erreichten sie mit den Einzelelektroden 2,9 cm [101]. Bei der Behandlung von 10 Patienten mit einzelnen kolorektalen Lebermetastasen mit jeweils 1600-1950 mA und einer Ablationsdauer von 12 - 15 min wurden Nekrosendurchmesser von $5,3 \pm 0,6$ cm erreicht [101].

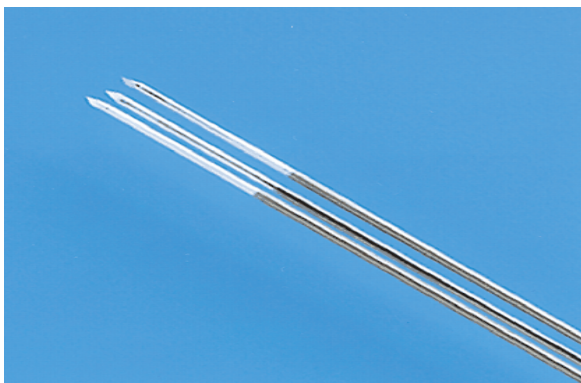


Abbildung 3: 17 - gauge intern gekühlte Cluster - Elektrode (Radionics) [68]

1.6.3 Offen perfundierte Elektroden

Offen perfundierte Elektroden (Abbildung 4) haben im Bereich der aktiven Spitze 2 - 4 Poren. Während der Ablation erfolgt eine kontinuierliche Perfusion von isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung in das umliegende Gewebe. Die Injektion von Kochsalzlösung führt zur Erhöhung der Leitfähigkeit des Gewebes, wodurch eine erhöhte Energiezufuhr ohne exzessive Erhitzung ermöglicht wird. Zudem wird angenommen, dass die Wärmeenergie durch die Diffusion der erhitzten Kochsalzlösung weiter von der Elektrode und tiefer ins Gewebe verteilt wird [102, 103]. In ex vivo Experimenten wurden Nekrosendurchmesser bis 6,0 cm erreicht, jedoch waren diese bei Gefäßdurchmessern von mehr als 3 mm im Bereich der Koagulationszone irregulär und nicht sicher vorhersagbar [21, 104].

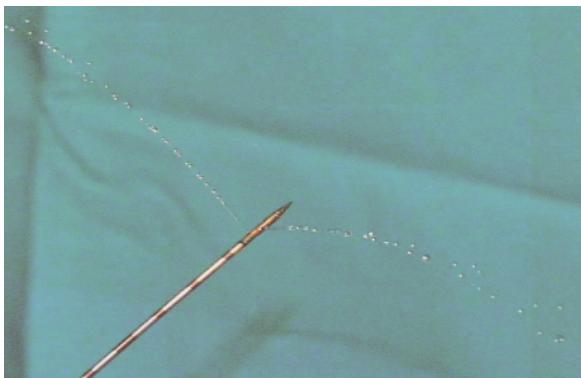


Abbildung 4: Berchtold®
Perfusionselektrode [105]

1.6.4 Expandierbare Elektroden

Die Verlängerung der aktiven Elektrodenspitze führt zur Entstehung größerer Nekrosevolumen, jedoch haben diese ausschließlich eine eher ungünstige zylindrische Form, da die meisten Tumoren kugelförmig sind. Daher begann man mit mehreren monopolaren Elektroden gleichzeitig zu arbeiten, wobei die gleichzeitige Energieabgabe einen höheren Wirkungsgrad zeigte, als die Hintereinanderschaltung der Elektroden [92]. In ex vivo Experimenten zeigte sich ein Anstieg der Koagulationsnekrose um >800 % im Vergleich zu Einzelelektroden mit vergleichbaren aktiven Spitzen [92]. Jedoch gestaltete sich

die gleichzeitige, präzise Positionierung mehrerer Applikationsnadeln in der klinischen Anwendung sehr schwierig [100, 106].

Es folgte die Entwicklung zweier expandierbarer RF-Systeme: die Schirmelektrode von Radiotherapeutics (Abbildung 5), sowie die Haken-
elektrode von RITA (Abbildung 6).

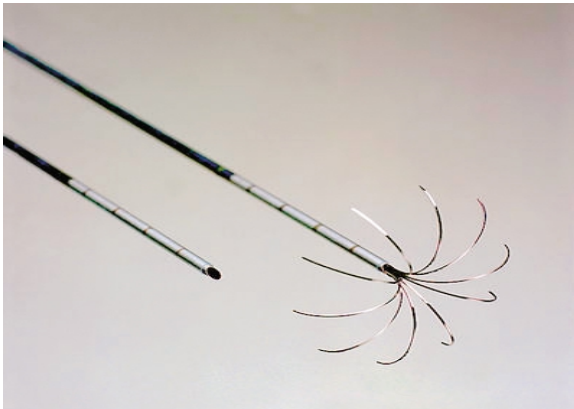


Abbildung 5: Radiotherapeutics™
Schirmelektrode [105]

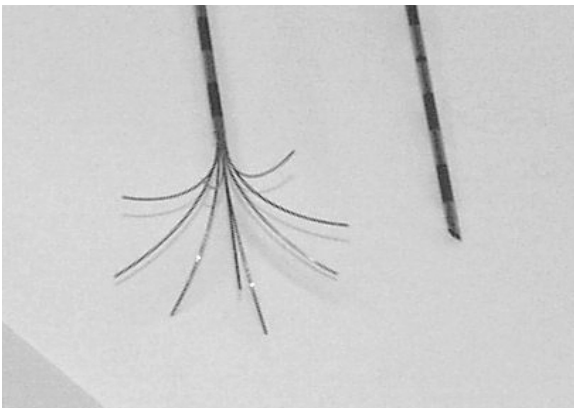


Abbildung 6: RITA Medical System®
Tannenbaum - Elektrode [105]

1.6.5 Gepulste Energieabgabe

Die gepulste Applikation ist eine weitere Strategie zur Maximierung der durchschnittlichen Energieabgabe [107]. Im schnellen Wechsel erfolgt die Abgabe hoher und geringer Energiemengen. Wird eine geeignete Balance zwischen hoher und geringer Energiezufuhr erzielt, kühlt das direkt an die Elektrode grenzende Gewebe während der minimalen Energieabgabe ohne signifikanten Wärmeverlust in tieferen Gewebeschichten ab [107]. Auf diese

Weise kann sowohl eine längere Ablationsdauer als auch eine höhere Energieabgabe erreicht werden, wodurch eine tiefere Wärmepenetration und größere Gewebekoagulation möglich sind [107].

1.7 Fragestellung

Aufgrund der teilweise limitierenden Größe der Ablationszone und ihrer zudem teilweise ellipsoiden Form ist die klinische Anwendung der Radiofrequenzablation begrenzt. Um eine Optimierung dieser Zone zu erreichen, muss die applizierte Energiemenge gesteigert werden. Je höher aber die applizierte Energiemenge, desto schneller kommt es zur Gewebeverkohlungs in unmittelbarer Sondennähe und damit zum Rückgang der Gewebeleitfähigkeit. Um die Gewebeverkohlungs zu verhindern, bedarf es deshalb einer optimalen Kühlung. Momentaner Standard auf dem Markt sind wassergekühlte Ablationssysteme. CO₂-gekühlte Systeme befinden sich derzeit in der experimentellen und klinischen Erprobung.

Das Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist die Optimierung des Koagulationsvolumens und des Durchmessers der Kurzachse unter Verwendung einer monopolaren, intern gekühlten, starren Kryo - RF - Elektrode (Prototyp).

Anhand eines ex vivo Rindermodells wird untersucht, wie sich eine gepulste, beziehungsweise impedanzabhängige Energieapplikation auf das Applikationsergebnis auswirken.

Folgende Fragestellungen der ex vivo Studie sollen in dieser Arbeit geklärt werden:

- 1) Welchen Einfluss haben Puls - Pausen Verhältnis und Variation des Stromes in der Pause (gefüllte Pause) auf Volumen und Querdurchmesser der Ablationszone?

- 2) Welchen Einfluss haben Abschaltung der Stromstärke und Kühlung bei Impedanzanstieg über einen umschriebenen Zeitraum auf Volumen und Querdurchmesser der Ablationszone?

- 3) Welche Effizienz ist nach Optimierung der Punkte 1) und 2) im Vergleich zu
 - a. kontinuierlicher Ablation mit Kryo-Kühlung
 - b. intern wassergekühlter Elektrodezu erzielen?

2 Material und Methoden

2.1 Geräte

2.1.1 Hochfrequenz-Chirurgiegeneratoren (HF-Generator)

2.1.1.1 Intern gasgekühltes Kryo-RF-System

Für die Hauptversuche wird das elektrochirurgische Kryo-RF-System VIO 300 D (ERBE Elektromedizin, Tübingen, Deutschland) mit einer maximalen Leistungsabgabe von 300 Watt und einer Frequenz von 350 kHz verwendet, dessen Leistung dem Gewebe im monopolaren Modus zugeführt wird (Abbildung 7).

Die Energieabgabe erfolgt je nach Versuchsaufbau kontinuierlich, gepulst mit gefüllter Pause (verminderte Energiezufuhr) oder gepulst mit leerer Pause (keine Energiezufuhr). Die maximale Leistung wird mittels Stromregelung am RF-Generator reguliert. Das elektrochirurgische System wird an einen PC gekoppelt und die Messdaten über das Softwareprogramm VIO-Doku Version 1.2.10 (ERBE, Elektromedizin) erfasst.

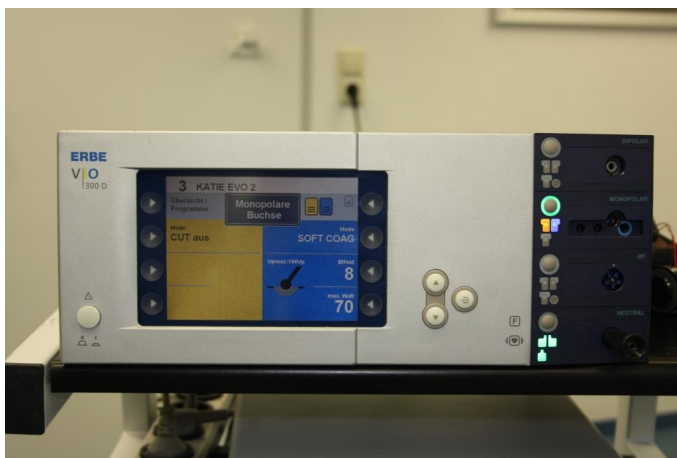


Abbildung 7: VIO 300 D Hochfrequenz-Chirurgiegenerator (ERBE Elektromedizin)

2.1.1.2 Intern flüssigkeitgekühltes RF-System

Der Radiofrequenzgenerator Typ CC-1-220 (Covidien, Dublin, Irland) erbringt eine maximale Leistungsabgabe von 200 Watt bei einer Frequenz von 480 kHz, die Leistung wird dem Gewebe ebenfalls im monopolen Modus zugeführt. Der Generator misst während der Ablation kontinuierlich die Gewebeimpedanz und Gewebetemperatur. Bei einem Impedanzanstieg um mehr als 10 Ohm (Ω) wird der Ablationsprozess für 15 Sekunden vollständig unterbrochen.

2.1.2 Kühlgeneratoren

Der Kryogenerator Typ Erbokryo CA (ERBE Elektromedizin) ist ein Chirurgesystem, das mithilfe von Distickstoffmonoxid (N_2O) oder Kohlenstoffdioxid (CO_2) durch lokale Kälteanwendung zu Gewebe-devitalisierung führt (Abbildung 8). In der Studie wird CO_2 als Kühlmittel verwendet. Der Gasdruck wird mit einem Digital-Druckmessgerät (Abbildung 9) kontrolliert und konstant auf einen Druck von 600 psi gehalten. (GMH 3155, Greisinger Elektronik, Regenstauf, Deutschland). Der Kryogenerator und der HF-Generator sind miteinander gekoppelt, somit können Gaskühlung und Stromapplikation simultan durchgeführt werden.

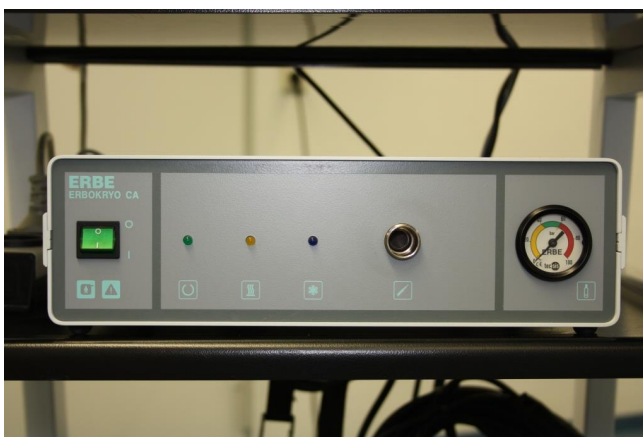


Abbildung 8: Kryogenerator Erbokryo CA (ERBE Elektromedizin)



Abbildung 9: Digital-Druckmessgerät (GMH 3144, Greisinger Elektronik)

2.1.3 Ablationssonden

2.1.3.1 Kryo-gekühlte RF Sonde (ERBE Elektromedizin)

Die Hauptversuche werden mit der monopolaren Sonde Katie Starr der Firma ERBE Elektromedizin durchgeführt. Die monopolare Sonde hat eine aktive Elektrodenspitze von 30 mm, der Schaftdurchmesser beträgt 1,8 mm. Beim verwendeten monopolaren System dient eine untergelegte Aluminiumfolie als Neutralelektrode. Um während der Ablation einer zu schnellen Verkohlung und einer daraus resultierenden Verminderung der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes entgegenzuwirken, wird die Applikationssonde mit Gas gekühlt.

In der aktiven Spitze gibt es zwei Kammern, über die eine wird Kohlenstoffdioxid zugeführt, es entweicht in die zweite Kammer und expandiert dort. In der zweiten Kammer sind zusätzlich spiralförmige Widerstandselemente integriert, diese ermöglichen über Veränderung des Zulaufdrucks ein Verschieben der Kühlfunktion. Bei optimaler Einstellung des Zulaufdrucks ist die Kühlung symmetrisch über die Sondenspitze verteilt. Die optimale Einstellung lag bei Vorversuchen bei 600 psi und wird in dieser Studie stets konstant gehalten. Aus der Expansionskammer wird das Gas über einen Abgasschlauch abgeleitet.



Abbildung 10: Katie Starr Monopolar (ERBE Elektromedizin)

2.1.3.2 Intern flüssigkeitsgekühlte RF Sonde

Als Vergleichssystem zum oben beschriebenen gasgekühlten RF System wird ein flüssigkeitsgekühltes RF System mit einer monopolaren Sonde verwendet (Cool-Tip Single Elektrode, Covidien). Diese Sonde hat eine aktive Elektrodenspitze von 30 mm und einen Schaftdurchmesser von 17 gauge. Die monopolare Applikation macht das Anbringen einer Neutralelektrode in Form einer untergelegten Aluminiumfolie erforderlich. Die Kühlung erfolgt mittels zuvor im Kühlschrank gekühlter Kochsalzlösung, die auch während der Applikationspausen zirkuliert.

2.2 Arbeitsprinzip

2.2.1 Intern gasgekühltes Kryo-RF-System

Das Erbokryo CA-Kryochirurgie-System arbeitet nach dem Joule-Thomson-Effekt, der besagt, dass ein reales Gas durch Druckminderung eine Temperaturänderung erfährt. Tritt das unter hohem Druck stehende in dieser Studie verwendete Gas Kohlendioxid (CO_2) durch eine enge Düse, kühlt es unter Vergrößerung seines Volumens erheblich ab. Nach Betätigen des Schalters fließt das unter hohem Druck stehende Gas durch einen

Hochdruckgasschlauch bis in die Sondenspitze. Dort erreicht das Gas über Drosseldrüsen eine Expansionskammer. Anschließend fließt das expandierte Gas durch den Rücklaufschlauch der Sonde zurück in das Gerät und entweicht über einen Abgasstutzen. Im Versuchsaufbau wird das Gas ins Freie abgeleitet.

2.2.2 Intern flüssigkeitgekühltes RF-System

Das intern flüssigkeitsgekühlte RF System verwendet Elektroden mit einer internen Zirkulation. Die Kühlung erfolgt mittels im Kühlschrank gekühlter Kochsalzlösung, die mithilfe einer peristaltischen Pumpe kontinuierlich durch die Nadelelektrode zirkuliert. Anschließend fließt die Kochsalzlösung über einen Rücklaufschlauch in ein Auffanggefäß ab.

2.3 Software

Mit dem Programm VIO_Doku (VIO_Doku Version 1.2.10, Erbe Elektromedizin) werden die Stromstärke, die effektive Arbeitsspannung und der Gewebewiderstand als Funktion der Zeit aufgezeichnet. Ist das VIO Gerät aktiviert, stellt das Programm die Messdaten in einer Grafik dar und speichert sie in einer VIO_Doku Datei. Die Messgrößen werden mit farbigen Kurven dargestellt:

- blau: effektive Arbeitsspannung (HF-Spannung)
- rot: Stromstärke (HF-Strom)
- braun: Leistung

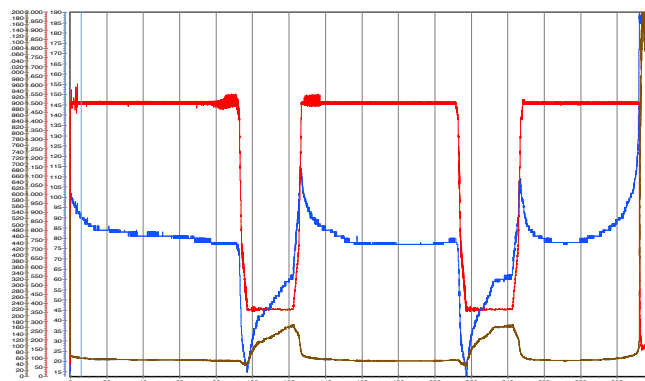


Abbildung 11:
Softwareprogramm
VIO_Doku, VIO_Doku Version
1.2.10 (Erbe Elektromedizin)

2.4 Versuchsdurchführung, Auswertung, Ausschlusskriterien

Die Ablationsversuche werden ex vivo an 20 frischen Rinderlebern (Abbildung 12) durchgeführt, die von einem lokalen Schlachthof geliefert wurden.



Abbildung 12: ex vivo
Rinderleber

Zur Zeit der Versuche liegt die Gewebetemperatur zwischen 21,5 °C und 23 °C. Für jede Parameterkombination werden in den Haupt- und Vergleichsversuchen $n \geq 4$ Ablationsversuche durchgeführt. Die Ablationszeiten werden mit einer Stoppuhr genau festgehalten. Nach jeder Ablation erfolgt mithilfe von Messer und Führungsröhrchen das Aufschneiden entlang der Längsachse.

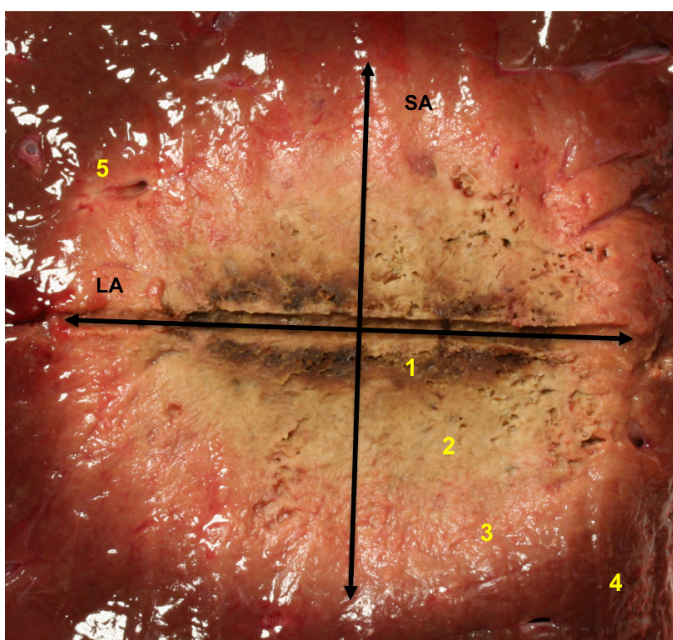


Abbildung 13: Leberpräparat
mit Koagulationszone (SA,
LA, 1-5 s.h. Text)

Abbildung 13 zeigt das typische Bild einer mittels monopolarer RF-Ablation entstandenen Koagulationszone. Zu sehen ist eine parallel zur Applikationselektrode aufgeschnittene Ablation. Die Messung der Koagulationsnekrose mittels elektronischen Messschiebers erfolgt entlang des zuvor im Elektrodenkanal platzierten Führungsröhrchens (Abbildung 14), dies wird als Längsachsendurchmesser (long axis, LA) definiert, sowie orthogonal dazu im Bereich der größten Ausdehnung, dies wird als Kurzachsendurchmesser (short axis, SA) definiert. Der dunkle Bereich in der Mitte (1) ist stark ausgetrocknetes und leicht karbonisiertes Lebergewebe. Dies ist der Bereich, der sich in unmittelbarer Sondennähe befindet. Daran angrenzend ist die graubräunliche Koagulationszone (2), umgeben von der rosafarbenen Koagulationszone (3) zu erkennen. Der daran angrenzende schmale Randsaum stellt die Grenzzone zum nativen Lebergewebe (4) dar. Bei der Messung der Ablationszone wurden die Zonen 2 und 3 einbezogen, die Zone 4 wurde nicht einbezogen. Im linken oberen Bereich der Abbildung ist eine ovale Öffnung zu erkennen, dabei handelt es sich um ein angeschnittenes Blutgefäß (5).

Jede gewertete Ablation wird fotografiert (Digitalkamera NIKON D 80, Objektiv TAMRON 18-250, Nikon, Tokio, Japan). Das Ablationsvolumen wird über die Volumenformel für Ellipsoide berechnet ($V = \pi/6 \times (LA \times SA^2)$) und die Sphärizität der Ablationszone wird über den Sphärizitätsindex $R = SA/LA$ ermittelt. Der Sphärizitätsindex (shape factor) macht eine Aussage über die Form der Koagulationszone. Je näher er dem Optimalwert 1 ist, desto kugelförmiger ist die Koagulationsnekrose. Die Ablationszeit im Falle eines vorzeitigen Abbruchs wird dokumentiert.

Bei Erreichen der Leberoberfläche, dem Vorhandensein eines größeren Gefäßes innerhalb der Ablationszone, Änderungen der Parametereinstellungen während der Ablation (bspw. sinkender Gasdruck durch Volumenmangel in der Gasfalsche), vorzeitigem fehlerhaftem Abbruch der Applikation oder Auftreten eines Sondendefekts werden die Ablationen nicht gewertet und wiederholt.



Abbildung 14: Führungsröhrchen, Messer, digitaler Messschieber

2.5 Versuchsprotokolle

2.5.1 Vorversuch: Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke im Puls mit gefüllter Pause bei definierter maximaler Applikationszeit

Diese Versuchsreihe dient zur Parameterfindung für die folgenden Versuche. Als konstanter Parameter wird eine Stromstärke ($I_{HF\ Off}$) von 800 mA während der Pause festgelegt. Diese zwischenzeitlich geringere Stromstärke wird als „gefüllte Pause“ bezeichnet. Für die Stromstärke im Puls ($I_{HF\ On}$) werden die Werte 1200 mA, 1400 mA und 1600 mA gewählt. Die Pulszeiten ($I_{HF\ On}$, t_{On}) sind 60 s, 90 s und 120 s, die Pausenzeiten ($I_{HF\ Off}$, t_{Off}) sind 30 s, 60 s und 90 s. Für jede Kombination werden Versuche durchgeführt. Appliziert ($T_{appl.} = t_{on\ 1} + t_{off1} + \dots$) wird bis zur Überschreitung der Impedanz, beziehungsweise bis zur Überschreitung der maximalen Applikationszeit von 20 min. Die Applikationszeiten werden jeweils notiert.

$I_{HF\ Off} = 800\ mA$											
$I_{HF\ On} = 1200\ mA$				$I_{HF\ On} = 1400\ mA$				$I_{HF\ On} = 1600\ mA$			
$t_{on} \backslash T_{off}$	30s	60s	90s	$t_{on} \backslash t_{off}$	30s	60s	90s	$t_{on} \backslash t_{off}$	30s	60s	90s
60s	n=2			60s		n=2		60s			n=2
90s		n=2		90s		n=6	n=2	90s	n=2		
120s			n=2	120s	n=2			120s		n=2	

Tabelle 1: Vorversuche zur Parameterfindung

2.5.2 Hauptversuche

2.5.2.1 Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit

Ziel der Versuchsreihe ist die Optimierung der kurzen Achse. Es soll untersucht werden, ob und wie sich die unterschiedliche Reduzierung der Stromstärke in der Pause, bei gleichbleibender Kühlung über einen umschriebenen Zeitraum, auf die Größe der Ablationszone, vor allem auf die Kurzachse, auswirkt.

Als konstanter Parameter wird eine Stromstärke ($I_{HF\ On}$) von 1500 mA während der Pulse festgelegt. Auch die Applikationszeit (t_{on}) bleibt mit 90 s konstant. Als gefüllte Pausenzeiten (t_{off}) werden 15 s, 30 s und 45 s festgelegt. Die Versuche werden für die Pausenstromstärken ($I_{HF\ Off}$) 400 mA, 800 mA und 1200 mA durchgeführt. Appliziert ($T_{appl.} = t_{on\ 1} + t_{off1} + \dots$) wird bis zur einmaligen kompletten Überschreitung der Impedanz, beziehungsweise bis zur Überschreitung der maximalen Applikationszeit von 20 min. Die Impedanz wird in diesen Versuchen über die gesamte Applikationszeit optisch über die Software VIO_Doku Version 1.2.10 (ERBE Elektromedizin) dargestellt, ein vertikaler Anstieg der Leistung bedeutet hierbei eine Überschreitung der Impedanz. Die Applikationszeiten werden jeweils notiert.

$I_{HF\ On} = 1500\ mA$											
$I_{HF\ Off} = 400\ mA$				$I_{HF\ Off} = 800\ mA$				$I_{HF\ Off} = 1200\ m$			
$t_{on} \backslash t_{off}$	15s	30s	45s	$t_{on} \backslash t_{off}$	15s	30s	45s	$t_{on} \backslash t_{off}$	15s	30s	45s
90s	n=4	n=4	n=4	90s	n=4	n=16	n=4	90s	n=4	n=4	n=4

Tabelle 2: Setting der gepulsten Applikation mit festen Pulszeiten und gefüllten Pausenzeiten mit geringerer Energiezufuhr

2.5.2.2 Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit

Ziel der Versuchsreihe ist die Optimierung der kurzen Achse. Es soll untersucht werden, ob und wie sich eine komplette Abschaltung der Stromstärke und Kühlung bei Anstieg der Impedanz über einen umschriebenen Zeitraum, auf die Größe der Ablationszone, vor allem auf die Kurzachse auswirkt.

Die Stromstärke ($I_{HF\ On}$) wird mit den Werten 1200 mA, 1400 mA und 1600 mA variiert. Appliziert ($I_{HF\ On}, t_{on}$) wird jeweils bis zum Anstieg der Impedanz. Im Gegensatz zur vorherigen Messreihe mit konstanter Länge der einzelnen Applikationszeiten variiert hierbei die Länge der einzelnen Energieabgaben in Abhängigkeit der Impedanz. Dies wird als gepulste impedanzgesteuerte Energieabgabe bezeichnet. Auch hier wird die Impedanz über die gesamte Versuchsdauer optisch über die Software VIO_Doku Version 1.2.10 (ERBE Elektormedizin) dargestellt, eine exponentielle Zunahme der Leistung ist gleichzusetzen mit dem Anstieg der Impedanz.

Dann folgt eine feste Pause ($I_{HF\ Off}, t_{off}$) von 30 s, 60 s oder 90 s in der sowohl die Stromzufuhr, als auch die Kühlung komplett abgeschaltet werden. Dies wird als „leere Pause“ bezeichnet. Die Unterbrechung der Stromzufuhr und Kühlung muss manuell durchgeführt werden. Nach Beendigung der Pause wird wieder appliziert bis zum erneuten Impedanzanstieg. Dieser Wechsel wird so lange

durchgeführt bis entweder die maximale Applikationszeit ($T_{\text{appl.}} = t_{\text{on } 1+2+\dots}$) von 20 min überschritten wird, oder bis die Applikationszeit (t_{on}) zweimal hintereinander unter 15 s bis zum Impedanzanstieg liegt. Die Applikationszeiten werden jeweils notiert.

$I_{\text{HF off}} = 0 \text{ mA} / 0 \text{ PSI}$											
$I_{\text{HF On}} = 1200 \text{ mA} / 600 \text{ PSI}$				$I_{\text{HF On}} = 1400 \text{ mA} / 600 \text{ PSI}$				$I_{\text{HF On}} = 1600 \text{ mA} / 600 \text{ PSI}$			
$t_{\text{on}} \backslash t_{\text{off}}$	30s	60s	90s	$t_{\text{on}} \backslash t_{\text{off}}$	30s	60s	90s	$t_{\text{on}} \backslash t_{\text{off}}$	30s	60s	90s
Funktion der Impedanz	n=6	n=6	n=6		n=6	n=6	n=6		n=6	n=6	n=6

Tabelle 3: Setting für die gepulste Applikation mit variablen Pulszeiten und festen Pausenzeiten

2.5.2.3 Kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit

Ziel dieser Versuchsreihe ist, vergleichbare Werte für die Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2 zu erhalten. In bereits mit dieser Sonde durchgeführten kontinuierlichen Vorversuchen zeigten sich die größten Kurzachsen bei einer Stromstärke von 1200 mA, daher werden für die Stromstärke (I_{HF}) die Werte 1000 mA, 1200 mA und 1400 mA gewählt. Appliziert wird bis zur Überschreitung der Impedanz. Falls diese nicht überschritten wird, wird der Versuch nach einer maximalen Applikationszeit von 20 min beendet. Die Applikationszeiten werden jeweils notiert.

$I_{\text{HF On}} = 1000 \text{ mA}$	$I_{\text{HF On}} = 1200 \text{ mA}$	$I_{\text{HF On}} = 1400 \text{ mA}$
n=6	n=6	n=6

Tabelle 4: Setting für die kontinuierliche Applikation

2.5.2.4 Vergleich der optimalen Einstellungen aus den Versuchen „Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.1) und „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2)

Ziel der Versuchsreihe ist der direkte Vergleich der beiden in Bezug auf die Kurzachse besten Einstellungen aus den Versuchen „gepulste Applikation mit gefüllter Pause“ (2.5.2.1) und „gepulste impedanzgesteuerte Applikation mit leerer Pause“ (2.5.2.2) an derselben Leber. Für beide Konstellationen werden erneut jeweils 7 Versuche abwechselnd durchgeführt.

2.5.2.5 Vergleich der optimalen Einstellungen aus den Versuchen „Variation der Pausendauer bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2) und „Kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.3)

Ziel der Versuchsreihe ist der direkte Vergleich der beiden in Bezug auf die Kurzachse besten Einstellungen aus den Versuchen „gepulste impedanzgesteuerte Applikation“ (2.5.2.2) und „kontinuierliche Applikation“ (2.5.2.3) für die Applikationszeiten 5 min, 10 min und 15 min an derselben Leber. Insgesamt werden erneut 36 Versuche durchgeführt, jeweils 6 Applikationen pro Applikationszeit pro Konstellation.

2.5.2.6 Vergleich der optimalen Einstellung aus Versuch „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer“ (2.5.2.2) und dem intern flüssigkeitsgekühlten RF-System

Ziel der Versuchsreihe ist der Vergleich der im Bezug auf die Kurzachse besten Einstellung aus dem Versuch 2.5.2.2 mit dem intern flüssigkeitsgekühlten RF-System (Cool-Tip, Covidien). Appliziert wird jeweils sechsmal pro Gerät für die Versuchszeiten 5 min, 10 min, 15 min und 20 min. Aufgrund der automatisierten Impedanzmessung und Pausierung der Applikation bei Impedanzanstieg, ist die Ermittlung der reinen Applikationszeit bei Verwendung des Cool-Tip-Systems nicht möglich. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen werden daher auch beim VIO300D-System, anders als in den vorherigen Versuchen, die Pausenzeiten in die Versuchszeiten miteingerechnet ($T_{\text{appl}} = t_{\text{on}} + t_{\text{off}}$).

Gerät	VIO300D				Cool-Tip			
Applikationszeit In min	5	10	15	20	5	10	15	20
Anzahl der Versuche	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6

Tabelle 5: Setting für den Vergleich des VIO300D-Systems mit dem Cool-Tip-System

2.6 Statistische Analyse

Mittels deskriptiver Statistik werden Mittelwert und Standardabweichung der erhobenen Daten errechnet, um die grundlegenden Eigenschaften der erhobenen Daten zu beschreiben. Insgesamt fließen Achsenmessungen von 242 Experimenten ein.

Unterschiede zwischen unabhängigen quantitativen Daten (Wirkenergie, Koagulationssaum) werden bei Vorliegen einer Normalverteilung der Daten (geprüft durch KS – Kolmogorov-Smirnov Test) mit Hilfe eines zweiseitigen Student's t-Test ermittelt. Ergeben sich Unterschiede in den Varianzen der Vergleichsgruppen (geprüft durch F-Test) wird die Welch-Korrektur angewandt. Liegt keine Normalverteilung der Daten vor wird der Mann-Whitney-Test verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen. Die Ergebnisse werden mit Standardabweichung angegeben (\pm SD).

3 Ergebnisse

Insgesamt werden 242 Ablationen an 20 ex vivo Rinderlebern durchgeführt und in die Auswertung eingeschlossen. Von der Studie ausgeschlossen und direkt wiederholt werden 31 Ablationen, da sie entweder die Leberkapsel erreichen, die Koagulationszone von einem großen Gefäß durchzogen ist oder ein technisch bedingter fehlerhafter, frühzeitiger Abbruch der Applikation auftritt. Die Ablationszonen stellen sich ellipsoid bis zirkulär dar. Die Längsachse verläuft parallel zur Applikationsnadel, die Kurzachse steht orthogonal dazu.

Die Ergebnisse werden nach den Parametereinstellungen in sechs Teilen zusammengefasst und getrennt statistisch ausgewertet. Zuvor werden die Parametereinstellungen für die ersten drei Studienteile mittels Screeningversuchen festgelegt.

Die ersten drei Studienteile werden durchgeführt, um die optimale Parametereinstellung des monopolar intern CO₂-gekühlten RF-Systems für die kontinuierliche, gepulste (mit gefüllten Pausen) und gepulste impedanzgesteuerte (mit leeren Pausen) Applikation zu ermitteln. Im vierten Teil werden die optimalen Parametereinstellungen der gepulsten Applikation (mit gefüllter Pause) und gepulsten, impedanzgesteuerten Applikation (mit leerer Pause) miteinander verglichen, im fünften Teil die optimalen Parametereinstellung der kontinuierlichen und gepulsten impedanzgesteuerten Applikation (mit leerer Pause). Im sechsten Teil der Studie erfolgt der Vergleich des monopolar intern CO₂-gekühlten RF-Systems im gepulsten impedanzgesteuerten Modus (mit leerer Pause) mit einem intern flüssigkeitsgekühlten impedanzgesteuerten RF-System.

3.1 Ergebnisse des Vorversuchs

In dieser Versuchsreihe ist eine Pausenstromstärke von 800 mA als konstanter Parameter gewählt. Die Stromstärke im Puls wird mit 1200 mA, 1400 mA und

1600 mA, die Pulszeiten werden mit 60 s, 90 s und 120 s, die Pausenzeiten mit 30 s, 60 s und 90 s variiert. Das Ziel der Versuchsreihe ist die Ermittlung der Parametereinstellung für die darauffolgenden Versuche, die zu einem größtmöglichem Kurzachsendurchmesser führt.

Der größte Kurzachsendurchmesser wird bei der Parameterkonstellation (Pulsstromstärke[mA]/ Pulszeit[s]/ Pausenzeit[s]) 1600mA/90s/30s mit $42,2 \pm 0,6$ mm erreicht. Der zweitgrößte Kurzachsendurchmesser bei der Konstellation 1400mA/60s/60s mit $40,6 \pm 0,1$ mm bei allerdings längerer Applikationszeit.

Der kleinste Kurzachsendurchmesser ergibt sich bei der Parameterkonstellation 1600mA/60s/90s mit $25,6 \pm 0,4$ mm.

Strom- Stärke Puls [mA]/Puls[s]/ Pause[s]	Stromstärke Pause 800 mA					
	short axis		long axis		Applikationszeit	
	MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw
1200/60/30	34,6	$\pm 1,7$	46,0	$\pm 4,9$	485	± 148
1200/90/60	28,5	$\pm 7,1$	41,7	$\pm 1,7$	430	± 297
1200/120/90	27,8	$\pm 6,6$	42,3	$\pm 1,2$	350	± 226
1400/60/60	40,6	$\pm 0,1$	47,6	$\pm 1,3$	1160	± 127
1400/90/60	36,7	$\pm 4,9$	46,6	$\pm 3,1$	643	± 305
1400/90/90	28,8	$\pm 3,0$	42,1	$\pm 1,0$	385	± 7
1400/120/30	37,6	$\pm 4,9$	45,2	$\pm 2,0$	453	± 103
1600/60/90	25,6	$\pm 0,4$	44,2	$\pm 1,3$	258	± 103
1600/90/30	42,2	$\pm 0,6$	47,3	$\pm 1,3$	595	± 113
1600/120/60	38,2	$\pm 7,3$	45,6	$\pm 3,8$	478	± 371

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm] und der Applikationszeit [s] in Abhängigkeit von: Stromstärke [mA] im Puls, Pulszeit und Pausenzeit [s], bei konstanter Pausenstromstärke von 800 mA (short und long axis gerundet auf eine Nachkommastelle)

3.2 Ergebnisse Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation der Stromstärke in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit

Anhand der Matrix der Vorversuche erfolgt mittels einer Analysesoftware (MODDE 8) die Festlegung der Parameter für diese Versuchsreihe. Diese errechnet ein Optimum von 1500 mA Stromstärke im Puls. Eine Stromstärke von 1500 mA während der Pulse ($I_{HF\ On}$), sowie eine Applikationszeit von 90 s (t_{on}) werden als konstante Parameter festgelegt. Variiert werden die Pausenzeit (t_{off}) mit 15 s, 30 s und 45 s, sowie die Pausenstromstärke ($I_{HF\ Off}$) mit 400 mA, 800 mA und 1200mA. Appliziert wird bis zur Überschreitung der Impedanz, beziehungsweise bis zum Erreichen der maximalen Applikationszeit von 20 min. Das Ziel ist, die Parametereinstellung zu ermitteln, die zum größten Kurzachsendurchmesser führt.

Der größte Kurzachsendurchmesser ergibt sich bei einer Pausenstromstärke von 800 mA und einer Pausenlänge von 30 s mit $46,1 \pm 5,6$ mm.

Der kleinste Kurzachsendurchmesser ergibt sich bei einer Pausenstromstärke von 400 mA und einer Pausenlänge von 30 s mit $39,6 \pm 7,6$ mm.

Die Erhöhung der Stromstärke in der Pause auf 1200 mA führt, im Gegensatz zu 800 mA in allen drei Pausenvariationen zu schlechteren Ergebnissen. Jedoch zeigt sich hier eine Vergrößerung der Kurzachse in Abhängigkeit der Verlängerung der Pausenzeit. Es ergeben sich die Werte (Pausenzeit) $40,3 \pm 7,7$ mm (15 s), $41,9 \pm 7,0$ mm (30 s) und $42,6 \pm 6,4$ mm (45 s). Dies ist bei den Pausenstromstärken 400 mA und 800 mA nicht zu erkennen. Bei einer Pausenstromstärke von 400 mA ergibt sich der größte Kurzachsendurchmesser bei einer Pausenzeit von 45 s mit $42,9 \pm 1,5$ mm, jedoch ist der Wert bei einer Pausenzeit von 15 s ($42,8 \pm 4,0$ mm) größer als bei einer Pausenzeit von 30 s ($39,6 \pm 7,6$ mm). Allerdings sind die Unterschiede lediglich minimal und innerhalb der Standardabweichung. Bei einer angelegten Stromstärke von 800 mA in der Pause ergeben sich in Abhängigkeit der Pausenzeit folgende Werte, $42,5 \pm 4,0$ mm (15 s), $46,1 \pm 5,6$ mm (30 s) und $40,2 \pm 4,2$ mm (45 s). Die im Mittelwert drei längsten Applikationszeiten ergeben sich bei den

Parameterkonstellationen Stromstärke Pause [mA]/Pause [s] 400/45 (1061 ± 205 s), 800/30 (937 ± 296 s) und 400/15 (841 ± 387 s), hierbei entstehen die größten Kurzachsendurchmesser. Die maximale Applikationszeit von 1200 sec wird insgesamt 9 mal (18,8 %) erreicht, 4 mal davon bei einer Pausenstromstärke von 800 mA und einer Pausenlänge von 30 s. Dem größten Kurzachsendurchmesser bei einer Pausenstromstärke von 800 mA und einer Pausenlänge von 30 s entspricht ein Sphärizitätsindex von 0,84 ± 0,08. Dies ist gleichzeitig der größte Sphärizitätsindex, der erzielt wird. Auch die Parametereinstellung Pausenstromstärke 400 mA / Pausenlänge 45 s erreicht einen Sphärizitätsindex von 0,84 ± 0,05. Der kleinste Sphärizitätsindex von 0,75 ± 0,12 wird bei der Einstellung Pausenstromstärke 1200 mA / Pausenzeit 45 s erreicht. Bei den Versuchen mit Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation des Stromes in der Pause treten unter den insgesamt 48 Versuchen 12 Fehlversuche auf. Diese werden wiederholt.

Gepulste Applikation mit gefüllter Pause

Stromstärke Puls 1500 mA/Pulszeit 90 sec

<i>Strom- Stärke Pause [mA]/Pause[s]</i>	<i>short axis</i>		<i>long axis</i>		<i>Applikationszeit</i>		<i>Sphärizitätsindex</i>	
	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [s]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW</i>	<i>StAbw</i>
400/15	42,8	± 9,3	51,1	± 6,8	841	± 387	0,83	± 0,08
400/30	39,6	± 7,6	51,4	± 1,7	763	± 487	0,77	± 0,14
400/45	42,9	± 1,5	50,9	± 2,4	1061	± 205	0,84	± 0,05
800/15	42,5	± 4,0	51,3	± 1,1	715	± 266	0,83	± 0,09
800/30	46,1	± 5,6	54,8	± 4,1	937	± 269	0,84	± 0,08
800/45	40,2	± 4,2	49,8	± 4,6	660	± 174	0,81	± 0,02
1200/15	40,3	± 7,7	50,2	± 5,1	643	± 388	0,80	± 0,07
1200/30	41,9	± 7,0	52,3	± 1,1	665	± 158	0,80	± 0,14
1200/45	42,6	± 6,4	57,4	± 6,5	691	± 373	0,75	± 0,12

Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s] und des Sphärizitätindex in Abhängigkeit von: Stromstärke [mA] in der Pause und Pausenzeit [s] bei konstanter Pulsstromstärke (1500mA) und Pulszeit (90s) (short und long axis gerundet auf eine Nachkommastelle), größter Kurzachsendurchmesser hervorgehoben

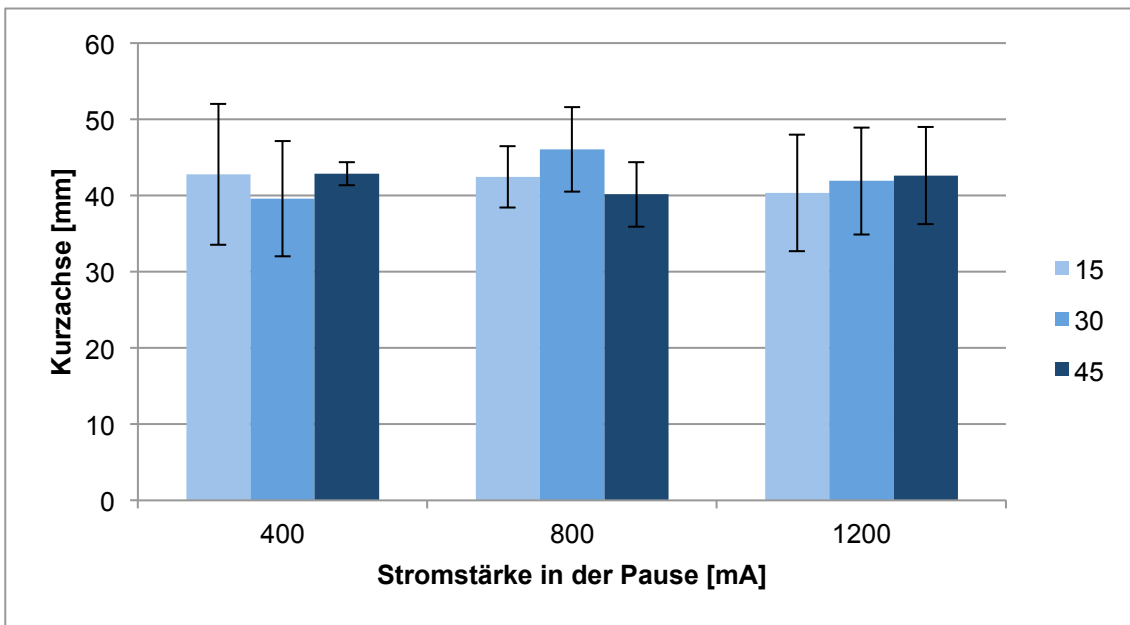


Abbildung 15: Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] in Abhängigkeit von Pausenstromstärke (400 mA, 800 mA, 1200 mA) und Pausendauer (15 s, 30 s, 45 s)

3.3 Ergebnisse Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit

In dieser Versuchsreihe wird die Stromstärke ($I_{HF\ On}$) mit den Werten 1200 mA, 1400 mA und 1600 mA variiert. Appliziert ($I_{HF\ On}, t_{on}$) wird bis zum Anstieg der Impedanz. Darauf folgt die Abschaltung des Stroms und der Kühlung ($I_{HF\ Off}, t_{off}$) für 30 s, 60 s oder 90 s. Nach Ablauf der Pause erfolgt wiederholt die Applikation bis zum Impedanzanstieg sowie eine darauffolgende Pause. Auf diese Weise wird appliziert bis zum Erreichen der maximalen reinen Applikationszeit ($t_{on\ 1+2+\dots}$) von 20 min, oder bis die Applikationszeit (t_{on}) zweimal hintereinander unter 15 s bis zum Impedanzanstieg liegt. Das Ziel ist, die Parametereinstellung zu ermitteln, die zum größten Kurzachsendurchmesser führt.

Der größte Kurzachsendurchmesser wird bei einer Stromstärke von 1400 mA im Puls und einer Pausendauer von 60 s mit $51,8 \pm 2,8$ mm erreicht, der kleinste Kurzachsendurchmesser, mit $43,3 \pm 4,8$ mm, bei einer Stromstärke von 1600 mA und einer Pausendauer von 30 s.

Bei den Stromstärken 1200 mA und 1600 mA korreliert die Erhöhung der Pausendauer mit der Zunahme des Kurzachsendurchmessers. Bei einer angelegten Stromstärke von 1200 mA ergeben sich in Abhängigkeit der Pausenzeiten Kurzachsendurchmesser von $43,7 \pm 7,6$ mm (30 s), $45,0 \pm 4,7$ mm (60 s) und $47,9 \pm 4,6$ mm (90 s). Bei einer angelegten Stromstärke von 1600 mA ergeben sich in Abhängigkeit der Pausenzeit Kurzachsendurchmesser von $43,3 \pm 4,8$ mm (30 s), $48,0 \pm 7,1$ mm (60 s) und $49,1 \pm 8,4$ mm (90 s). Hingegen wird bei einer angelegten Stromstärke von 1400 mA der größte Kurzachsendurchmesser bei einer Pausenzeit von 60 s mit $51,8 \pm 2,8$ mm erreicht. Dennoch ist auch hier der Kurzachsendurchmesser bei einer Pausenzeit von 90 s ($47,5 \pm 6,1$ mm) größer, als bei einer Pausenzeit von 30 s ($44,7 \pm 6,1$ mm).

Ausgenommen der Konstellationen 1200 mA/60 s und 1400 mA/60 s, bei denen die maximale Applikationszeit von 20 min immer erreicht wird, korreliert auch die erreichte Applikationszeit mit der angelegten Stromstärke und Pausendauer. Je höher die angelegte Stromstärke und je kürzer die Pause, desto kürzer ist die Applikationszeit. Bei einer angelegten Stromstärke von 1200 mA werden für die Pausenzeiten 30 s und 90 s Applikationszeiten von 1064 ± 299 s und 1114 ± 207 s erreicht, bei einer angelegten Stromstärke von 1400 mA, Applikationszeiten von 891 ± 278 s und 1117 ± 169 s. Für eine angelegte Stromstärke von 1600 mA, ergeben sich für die Pausenzeiten 30 s, 60 s und 90 s Applikationszeiten von 524 ± 121 s, 796 ± 334 s und 998 ± 190 s. Die maximale Applikationszeit von 20 min wird bei 28 der 54 Versuche (51,9 %) erreicht. In 26 von 54 Fällen (48,1 %) führt ein wiederholt zu schneller Anstieg der Impedanz zum Beenden des Versuches.

Der größte Sphärizitätsindex mit $0,92 \pm 0,10$ wird bei einer Stromstärke von 1400 mA im Puls mit einer Pausenzeit von 60 s erreicht, also bei der Einstellung, die auch den größten Kurzachsendurchmesser erzielt.

Der kleinste Sphärizitätsindex von $0,79 \pm 0,06$ wird bei einer Stromstärke von 1600 mA im Puls und einer Pausenzeit von 30 s erreicht, dies entspricht gleichzeitig dem kleinsten Kurzachsendurchmesser.

Bei den Versuchen mit Variation der Pausendauer unter Berücksichtigung der Impedanz und Variation des Stromes bei einer definierten maximalen Applikationszeit von 20 min treten bei den insgesamt 54 Ablationen 9 Fehler auf, die betroffenen Versuche werden sofort wiederholt.

Impedanzgesteuerte Pulsdauer mit Variation der Pausenzeit (leere Pause)

<i>Strom- Stärke Puls [mA]/Pause[s]</i>	<i>Stromstärke Pause 0 mA</i>							
	<i>short axis</i>		<i>long axis</i>		<i>Applikationszeit</i>		<i>Sphärizitätsindex</i>	
	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [s]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW</i>	<i>StAbw</i>
1200/30	43,7	± 7,6	50,9	± 5,0	1064	± 299	0,86	± 0,13
1200/60	45,0	± 4,7	53,3	± 3,2	1200	± 0	0,84	± 0,05
1200/90	47,9	± 4,6	55,1	± 5,4	1114	± 207	0,87	± 0,06
1400/30	44,7	± 6,1	53,3	± 4,8	891	± 278	0,84	± 0,07
1400/60	51,8	± 2,8	56,8	± 4,5	1200	± 0	0,92	± 0,10
1400/90	47,5	± 6,1	55,2	± 4,0	1117	± 169	0,86	± 0,08
1600/30	43,3	± 4,8	54,5	± 4,9	524	± 121	0,79	± 0,06
1600/60	48,0	± 7,1	57,7	± 7,4	796	± 334	0,83	± 0,08
1600/90	49,1	± 8,4	56,1	± 5,0	998	± 190	0,87	± 0,10

Tabelle 8: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s] und des Sphärizitätsindex in Abhängigkeit von: Stromstärke [mA] im Puls, Anstieg der Impedanz und Pausenzeit [s] ohne Stromfluss während der Ablationspausen (short und long axis gerundet auf eine Nachkommastelle), größter Kurzachsendurchmesser hervorgehoben

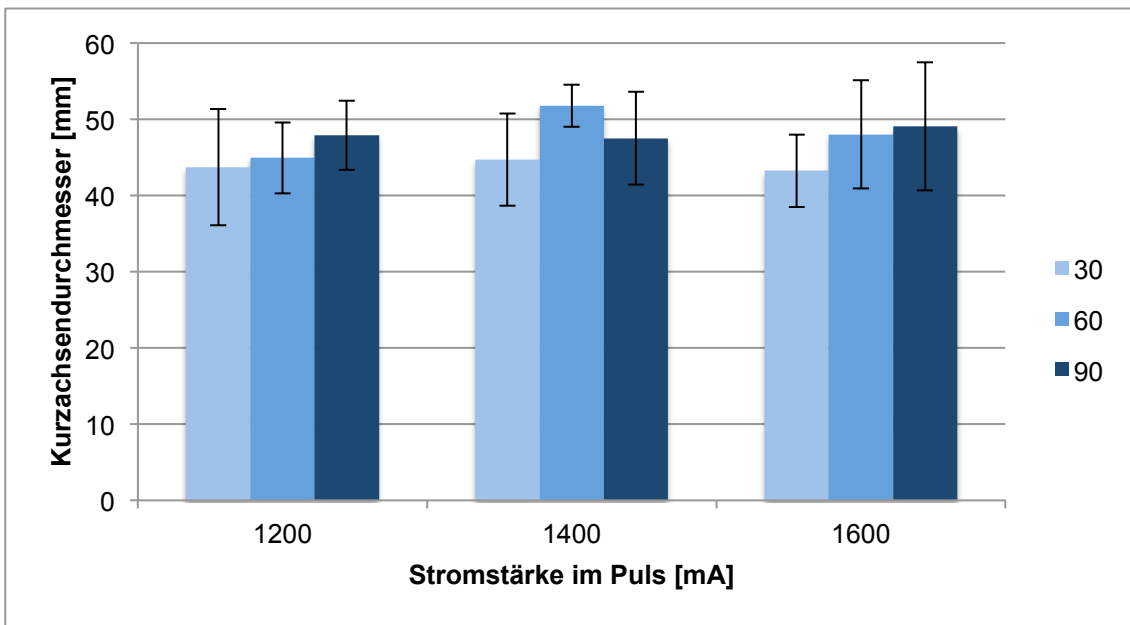


Abbildung 16: Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] in Abhängigkeit von Pulsstromstärke (1200 mA, 1400 mA, 1600 mA), Impedanz und Pausendauer (30 s, 60s, 90s)

3.4 Ergebnisse kontinuierliche Applikation mit Variation der Stromstärke bei definierter maximaler Applikationszeit

In dieser Versuchsreihe wird die Stromstärke (I_{HF}) mit den Werten 1000 mA, 1200 mA und 1400 mA variiert. Appliziert wird kontinuierlich bis zum Erreichen der maximalen Applikationszeit von 20 min, beziehungsweise bis zum Überschreiten der Impedanz.

Die Ergebnisse der Versuche mit konstant bleibender Stromstärke zeigen eine unterschiedliche Länge der Kurzachse, abhängig von der angelegten Stromstärke. Die größte Kurzachse wird bei einer Stromstärke von 1200 mA mit einem Wert von $45,5 \pm 6,2$ mm erreicht. Bei einer angelegten Stromstärke von 1000 mA ist der Durchmesser der Kurzachse mit $39,2 \pm 5,7$ mm kleiner. Auch eine Erhöhung der Stromstärke auf 1400 mA bewirkt eine Verkleinerung des Durchmessers der Kurzachse auf $41,4 \pm 5,6$ mm.

Anders als bei der Kurzachse steigt die Längsachse kontinuierlich mit der angelegten Stromstärke. Der größte Wert der Längsachse wird bei einer angelegten Stromstärke von 1400 mA mit $53,5 \pm 3,3$ mm erreicht. Bei 1200 mA beträgt sie $51,3 \pm 3,9$ mm, bei 1000 mA $49,1 \pm 4,6$ mm.

Die maximale Applikationszeit von 20 min wird in dieser Versuchsreihe bei 5 von 18 (27,8 %) Applikationen erreicht, dreimal bei einer Stromstärke von 1200 mA und zweimal bei 1000 mA. Der Mittelwert der Applikationszeit liegt für die Stromstärke 1000 mA, 1200 mA bei 852 ± 374 s und 988 ± 269 s. Die Erhöhung der Stromstärke auf 1400 mA führt bei jedem Versuch zu einem früheren Abbruch der Applikation. Dieser erfolgt im Mittel nach 693 ± 237 s.

Dem größten Kurzachsendurchmesser bei 1200 mA entspricht ein Sphärizitätsindex von $0,85 \pm 0,08$, dies ist gleichzeitig der größte Sphärizitätsindex. Für die Stromstärke 1000 mA und 1200 mA ergeben sich Sphärizitätsindices von $0,81 \pm 0,15$ und $0,82 \pm 0,07$.

Kontinuierliche Applikation

Strom- stärke [mA]	short axis		long axis		Applikationszeit		Sphärizitätsindex	
	MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw
1000	39,2	$\pm 5,7$	49,1	$\pm 4,6$	852	± 374	0,81	0,15
1200	45,5	$\pm 6,2$	51,3	$\pm 3,9$	988	± 269	0,85	0,08
1400	41,4	$\pm 5,6$	53,5	$\pm 3,3$	693	± 237	0,82	0,07

Tabelle 9: Darstellung des Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s] und des Sphärizitätsindexes in Abhängigkeit von der Stromstärke [mA] bei der kontinuierlichen monopolen Applikation (short und long axis gerundet auf eine Nachkommastelle), größter Kurzachsendurchmesser hervorgehoben

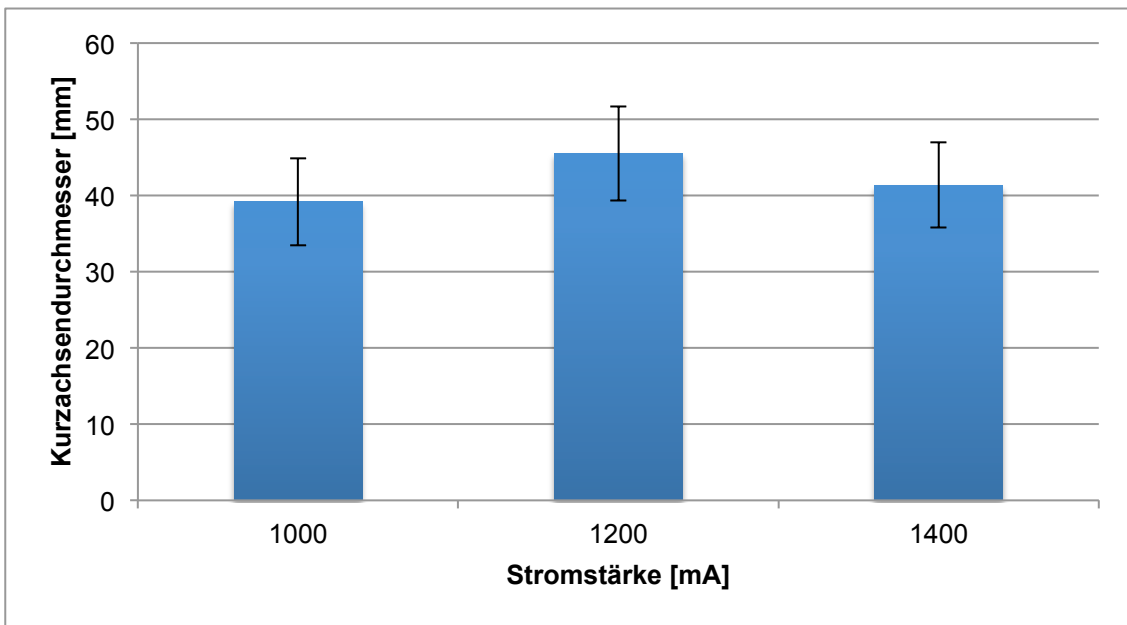


Abbildung 17: Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] in Abhängigkeit von der angelegten Stromstärke (1000 mA, 1200 mA, 1400 mA)

3.5 Ergebnisse der Vergleiche der besten Applikationsalgorithmen

3.5.1 Ergebnisse des Vergleichs der besten Parametereinstellungen der Versuche „Variation des Puls-Pause-Verhältnisses und Variation des Stromes in der Pause (gefüllte Pause) bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.1) und „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer und Variation des Stromes bei definierter maximaler Applikationszeit“ (2.5.2.2)

Ziel dieser Versuchsreihe ist der direkte Vergleich der besten Parametereinstellungen des Versuches „gepulste Applikation mit gefüllter Pause“ (2.5.2.1) mit denen des „impedanzgesteuerten Versuches mit leerer Pause“ (2.5.2.2) an einer Leber. Pro Konstellation werden erneut 7 Versuche im

Wechsel durchgeführt.

In der Versuchsreihe 2.5.2.1 erzielt die Parameterkonstellation Stromstärke im Puls 1500 mA, Pausenstromstärke 800 mA und Pausenzeit 30 s die besten Ergebnisse. In der Versuchsreihe 2.5.2.2 die Parameterkonstellation Pulsstromstärke 1400 mA und Pausenzeit 60 s.

Auch im hier durchgeführten direkten Vergleich unterscheidet sich die Kurzachse der beiden Konstellationen deutlich. Bei den gepulsten Versuchen mit gefüllter Pause beträgt die Kurzachse $43,3 \pm 5,7$ mm. Bei den impedanzgesteuerten Versuchen mit leerer Pause beträgt sie $51,2 \pm 1,8$ mm. Somit ergibt sich im Mittelwert eine Differenz von 7,9 mm. Mit einem p-Wert von 0,0014 sind die Werte signifikant unterschiedlich.

Die maximale Applikationszeit von 20 min wird bei den Vergleichsversuchen bei der gepulsten Applikation mit gefüllter Pause (2.5.2.1) lediglich einmal (14,3 %) erreicht, der Mittelwert liegt bei 678 ± 319 s. Bei der impedanzgesteuerten Applikation mit leerer Pause (2.5.2.2) sechsmal (85,7 %), der Mittelwert liegt mit 1146 ± 141 s deutlich höher. Mit einem p-Wert von 0,004 sind die Applikationszeiten signifikant unterschiedlich. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Applikationszeit und dem dabei entstehenden Kurzachsendurchmesser.

Die Koagulationszonen der impedanzgesteuerten Versuche (mit leerer Pause) erreichen im Mittel einen Sphärizitätsindex von $0,93 \pm 0,04$. Mittels der gepulsten Einstellung (mit gefüllter Pause) wird ein Sphärizitätsindex von $0,84 \pm 0,09$ erreicht. Die Indices sind signifikant unterschiedlich ($p=0,042$).

Auch die erreichten Koagulationsvolumina sind signifikant unterschiedlich ($p=0,0006$). Durch die impedanzgesteuerte Ablation (mit leerer Pause) wird im Mittel ein Koagulationsvolumen von $75,9 \pm 7,1$ cm³ erreicht. Die gepulste Einstellung (mit gefüllter Pause) erzeugt im Mittel ein Koagulationsvolumen von $51,3 \pm 13,4$ cm³. Die Differenz des Mittelwerts beträgt $24,6$ cm³.

Bei den Vergleichsversuchen der besten Konstellationen der Versuche 2.5.2.1. und 2.5.2.2 treten unter den insgesamt 14 Versuchen 4 Fehler auf, diese Versuche werden sofort wiederholt

Gepulste Applikation mit gefüllter Pause

		Stromstärke Puls 1500 mA/Pulszeit 90 sec									
		short axis		long axis		Applikationszeit		Sphäritätsindex		Volumen	
Strom- Stärke Pause [mA]/Pause[s]		MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw	MW [cm ³]	StAbw
800/30		43,3	± 5,7	51,2	± 2,9	678	± 319	0,84	± 0,09	51,3	± 13,4

Tabelle 10: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s], des Sphäritätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit einer Pulsstromstärke von 1500 mA, Pulszeit von 90 s, sowie Pausenstromstärke von 800 mA und Pausenzeit 30 s (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)

Impedanzgesteuerte Pulsdauer mit Variation der Pausenzeit (leere Pause)

		Stromstärke Pause 0mA									
		short axis		long axis		Applikationszeit		Sphäritätsindex		Volumen	
Strom- Stärke Puls [mA]/Pause[s]		MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw	MW [cm ³]	StAbw
1400/60		51,2	± 1,8	55,2	± 2,4	1147	± 141	0,93	± 0,04	75,9	± 7,1

Tabelle 11: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm] der Applikationszeit [s], des Sphäritätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit einer Pulsstromstärke 1400 mA im Puls, Anstieg der Impedanz und der Pausenzeit 60 s, bei einer Pausenstromstärke von 0 mA (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)

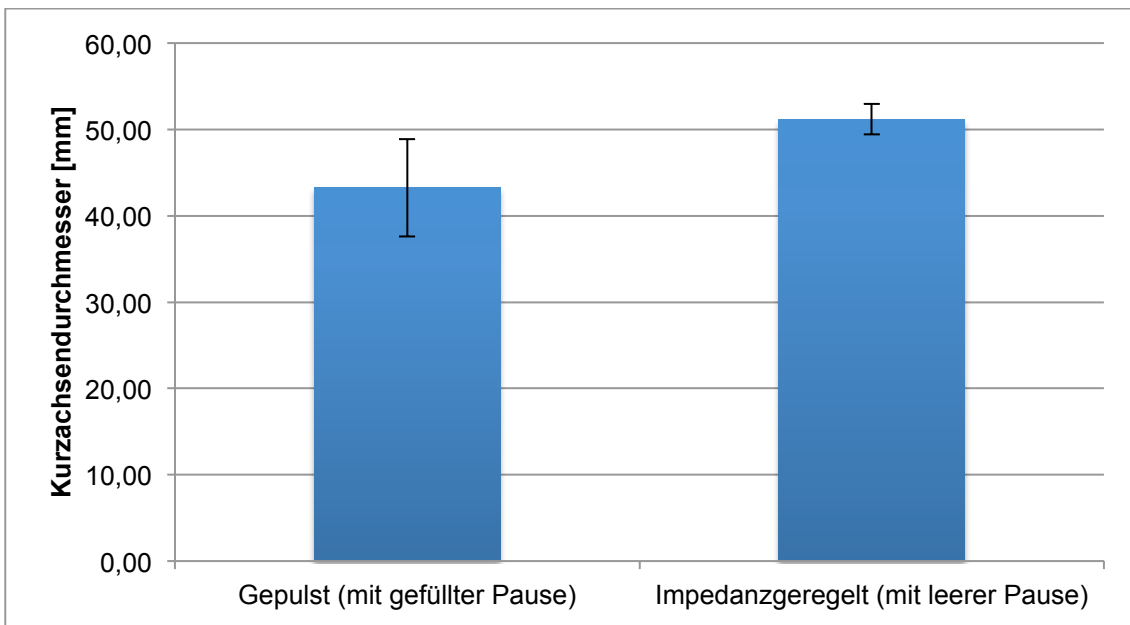


Abbildung 18: Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (StAbw)] des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2

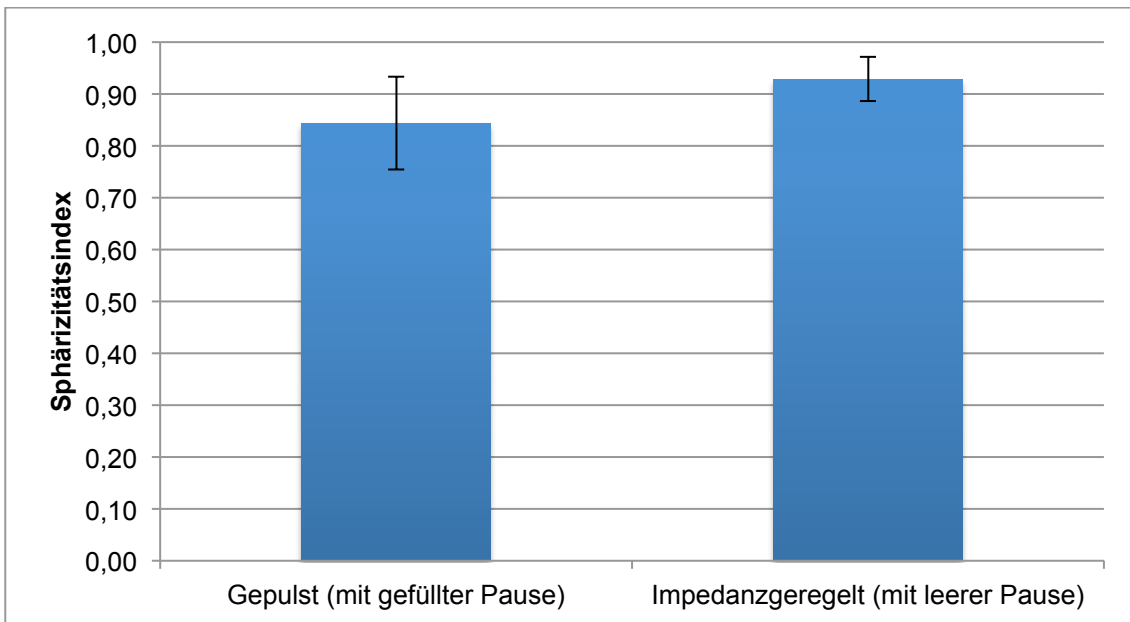


Abbildung 19: Darstellung der Sphärizitätsindices der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (StAbw)] des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2

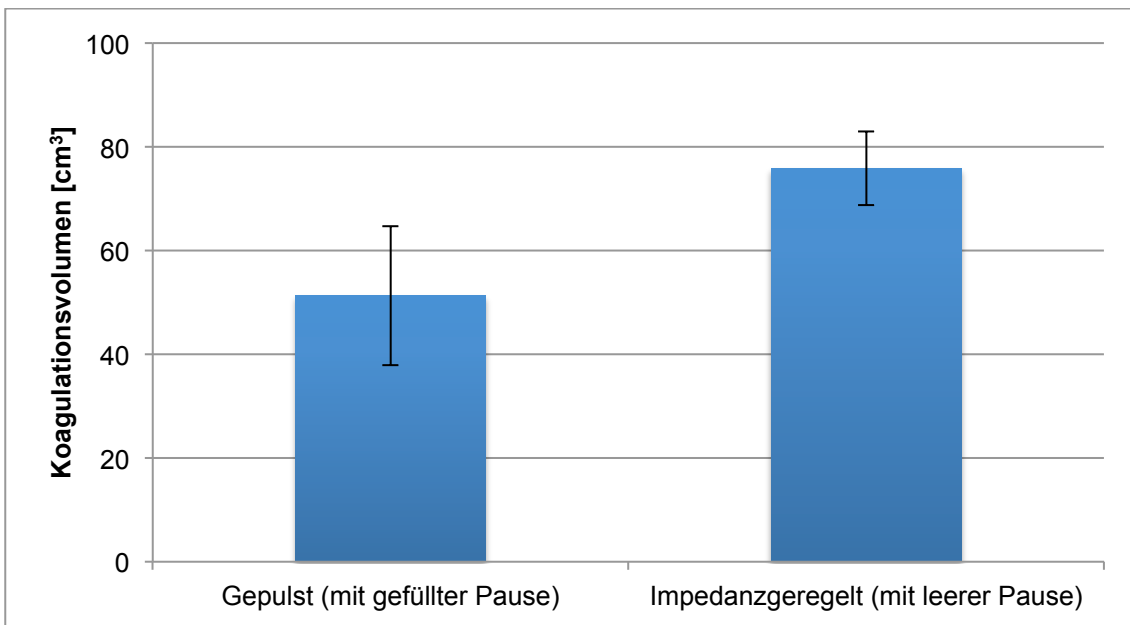


Abbildung 20: Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen [Mittelwert ± Standardabweichung (StAbw)] des Vergleichs der Versuche 2.5.2.1 und 2.5.2.2

3.5.2 Ergebnisse des Vergleichs der besten Parametereinstellungen der Versuche „Variation der Pausendauer (leere Pause) bei impedanzgesteuerter Pulsdauer“ (2.5.2.2) und der kontinuierlichen Applikation (2.5.2.3)

Ziel dieser Versuchsreihe ist der direkte Vergleich der besten Parametereinstellungen aus dem Versuch „kontinuierliche Applikation“ (2.5.2.3) mit denen des Versuches „Variation der Pausendauer bei impedanzgesteuerter Pulsdauer“ (2.5.2.2) für die Applikationszeiten 5 min, 10 min und 15 min. Die Werte für eine Applikationsdauer von 20 min sind bereits durch die vorherigen Versuche ermittelt.

In der Versuchsreihe 2.5.2.2 erzielt die Konstellation Pulsstromstärke 1400 mA Pausenzeit 60 s die besten Ergebnisse, in der Versuchsreihe 2.5.2.3 die

Konstellation konstante Pulsstromstärke von 1200 mA. Für jede Konstellation erfolgen jeweils 6 Applikationen.

Wie schon in den vorherigen Versuchen ist der erreichte Kurzachsendurchmesser auch für die drei Applikationszeiten 5 min, 10 min und 15 min bei der gepulst impedanzgesteuerten Applikation im Vergleich zur kontinuierlichen Applikation jeweils größer.

Für eine Applikationszeit von 5 min beträgt der Kurzachsendurchmesser des impedanzgesteuerten Algorithmus $32,1 \pm 0,9$ mm, mittels kontinuierlichen Algorithmus wird ein Kurzachsendurchmesser von $30,5 \pm 2,0$ mm erreicht. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 1,6 mm, es besteht kein signifikanter Unterschied. Für eine Applikationszeit von 10 min werden Kurzachsendurchmesser von $40,7 \pm 1,7$ mm (impedanzgesteuert) und $39,7 \pm 1,2$ mm (kontinuierlich) erreicht. Somit liegt die Differenz der Mittelwerte bei 1,0 mm, auch hier besteht kein signifikanter Unterschied.

Für eine Applikationszeit von 15 min beträgt der Kurzachsendurchmesser des impedanzgesteuerten Algorithmus $46,2 \pm 1,3$ mm, der des kontinuierlichen $42,5 \pm 2,1$ mm. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 3,7 mm. Mit einem p-Wert von 0,0042 sind die Werte signifikant unterschiedlich.

Die maximale Applikationszeit von 5 min, 10 min und 15 min wird bei Verwendung des impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus immer erreicht. Bei der konstanten Applikationszeit von 5 min wird die maximale Applikationszeit ebenfalls bei allen sechs Versuchen erreicht, für die Applikationszeiten 10 min viermal (67 %) und für 15 min lediglich zweimal (33 %).

Für die Applikationszeiten 5 min und 15 min liegt der Sphäritätsindex des impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus mit $0,75 \pm 0,04$ (5 min) bzw. $0,89 \pm 0,02$ (15 min) jeweils höher als bei der kontinuierlichen Applikation. Hierbei ergeben sich die Werte $0,73 \pm 0,05$ (5 min) und $0,84 \pm 0,08$ (15 min). Jedoch besteht kein signifikanter Unterschied. Für die Applikationszeit von 10 min wird mittels impedanzgesteuerter Applikation ein Sphäritätsindex von $0,82 \pm 0,05$, mittels kontinuierlicher Applikation ein Sphäritätsindex von $0,87 \pm 0,04$ erreicht, auch hier besteht kein signifikanter Unterschied.

Für alle drei Applikationszeiten wird mittels impedanzgesteuerter Applikationsform ein höheres Koagulationsvolumen erreicht, als mittels kontinuierlicher Applikation. Bei einer Applikationszeit von 5 min ergeben sich Koagulationsvolumina von $23,3 \pm 1,7 \text{ cm}^3$ (impedanzgesteuert) und $20,5 \pm 3,0 \text{ cm}^3$ (kontinuierlich). Die Differenz des Mittelwertes ist mit $2,8 \text{ cm}^3$ nicht signifikant. Bei einer Applikationszeit von 10 min ergeben sich Koagulationsvolumina von $43,2 \pm 4,4 \text{ cm}^3$ (impedanzgesteuert) und $37,8 \pm 4,6 \text{ cm}^3$ (kontinuierlich). Die Differenz im Mittel ist mit $5,4 \text{ cm}^3$ nicht signifikant. Bei einer Applikationszeit von 15 min ergeben sich Koagulationsvolumina von $57,8 \pm 4,1 \text{ cm}^3$ (impedanzgesteuert) und $47,8 \pm 4,7 \text{ cm}^3$ (kontinuierlich). Mit einer Differenz im Mittel von 10 cm^3 sind die Werte signifikant unterschiedlich ($p=0,0027$).

Bei den Vergleichsversuchen der besten Konstellationen aus den Versuchen 2.5.2.2 (impedanzgesteuert) und 2.5.2.3 (kontinuierlich) treten unter insgesamt 36 Versuchen 3 Fehler auf, diese werden sofort wiederholt.

Impedanzgesteuerte Pulsdauer mit Variation der Pausenzeit (leere Pause)

<i>max. Applikations - zeit [s]</i>	<i>Stromstärke Puls 1400 mA / Stromstärke Pause 0 mA / Pause 60 s</i>									
	<i>short axis</i>		<i>long axis</i>		<i>tatsächliche Applikationszeit</i>		<i>Sphärizitätsindex</i>		<i>Volumen</i>	
	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [mm]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [s]</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW</i>	<i>StAbw</i>	<i>MW [cm³]</i>	<i>StAbw</i>
300	32,1	± 0,9	43,1	± 1,9	300	± 0	0,75	± 0,04	23,3	± 1,7
600	40,7	± 1,7	49,7	± 2,3	600	± 0	0,82	± 0,05	43,2	± 4,4
900	46,2	± 1,3	51,7	± 1,0	900	± 0	0,89	± 0,02	57,8	± 4,1

Tabelle 12: *Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s], des Sphärizitätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit von Stromstärke [mA] im Puls, Anstieg der Impedanz und Pausenzeit [s] mA (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)*

Kontinuierliche Applikation

Stromstärke Puls 1200 mA

max. Applikations - zeit [s]	short axis		long axis		tatsächliche Applikationszeit		Sphärizitätsindex		Volumen	
	MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw	MW [cm ³]	StAbw
300	30,5	± 2,0	42,0	± 1,4	300	± 0	0,73	± 0,05	20,5	± 3,0
600	39,7	± 1,2	45,8	± 3,2	589	± 18	0,87	± 0,04	37,8	± 4,6
900	42,5	± 2,1	50,6	± 3,2	760	± 131	0,84	± 0,08	47,8	± 4,7

Tabelle 13: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s], des Sphärizitätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit von der Stromstärke [mA] bei der konstanten monopolen Applikation mA (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)

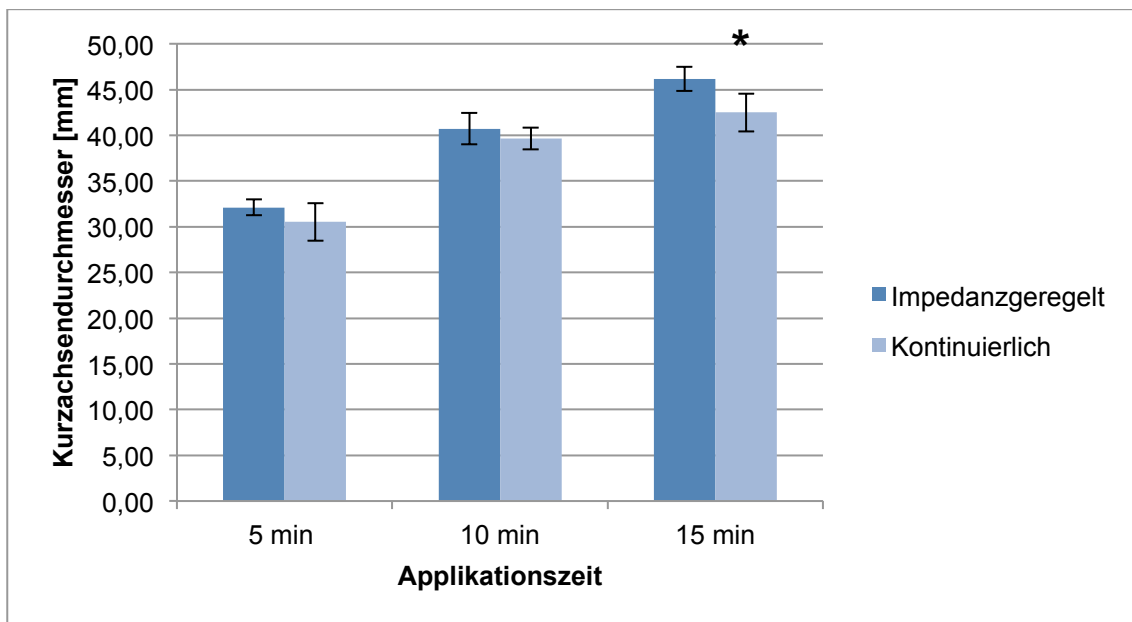


Abbildung 21: Darstellung der Kurzachsendurchmesser der Ablationszonen [Mittelwert ± Standardabweichung (SD)] des Vergleichs der Versuche 2.5.2.2 und 2.5.2.3 (signifikant unterschiedlich)*

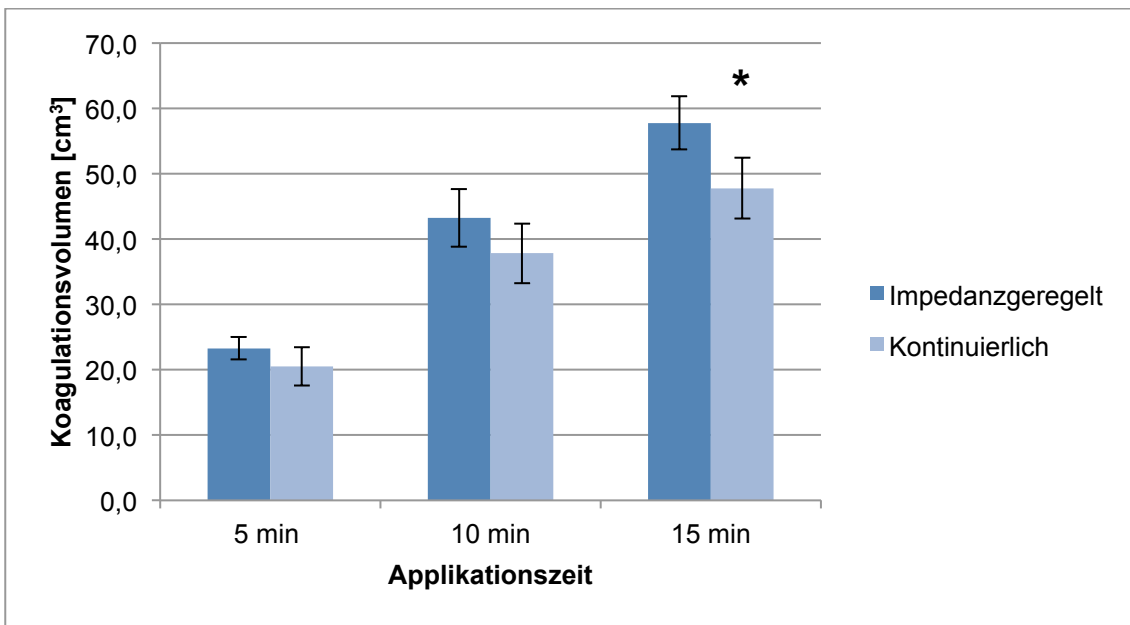


Abbildung 22: Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (StAbw)] des Vergleichs der Versuche 2.5.2.2 und 2.5.2.3 (* signifikant unterschiedlich)

3.6 Ergebnisse des Vergleichs des CO₂-gekühlten RF-Systems im impedanzgesteuerten Algorithmus (2.5.2.2) und des intern flüssigkeitsgekühlten impedanzgesteuerten RF-Systems

In der Versuchsreihe 2.5.2.2 ist die Konstellation Pulsstromstärke 1400 mA und Pausenzeit 60 s die beste. Die maximalen Versuchszeiten von 5 min, 10 min, 15 min und 20 min werden für beide Systeme immer erreicht. Pro Konstellation werden jeweils 6 Versuche durchgeführt. Für die jeweiligen maximalen Versuchszeiten ist der Kurzachsendurchmesser des CO₂-gekühlten Systems immer größer.

Bei einer Applikationszeit von 5 min wird bei Verwendung des CO₂-gekühlten Systems ein Kurzachsendurchmesser von $32,1 \pm 0,9$ mm erreicht, mit dem flüssigkeitsgekühlten System eine Kurzachse von $30,1 \pm 1,1$ mm. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 2,0 mm. Mit einem p-Wert von 0,026 sind diese Werte signifikant unterschiedlich. Für eine Applikationszeit von 10 min erzielt das CO₂-

gekühlte System einen Kurzachsendurchmesser von $38,4 \pm 1,7$ mm. Das flüssigkeitsgekühlte System erzielt einen Kurzachsendurchmesser von $35,9 \pm 1,7$ mm. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 2,5 mm. Mit einem p-Wert von 0,028 sind diese Werte signifikant unterschiedlich. Bei einer Applikationszeit von 15 min beträgt der Kurzachsendurchmesser des CO₂-gekühlten Systems $45,3 \pm 1,8$ mm, der des flüssigkeitsgekühlten Systems $40,1 \pm 2,2$ mm. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 5,2 mm. Mit einem p-Wert von 0,0013 sind die Werte signifikant unterschiedlich. Bei einer maximalen Applikationszeit von 20 min erzielt das CO₂-gekühlte System einen Kurzachsendurchmesser von $53,1 \pm 3,2$ mm. Das flüssigkeitsgekühlte System erzielt einen Kurzachsendurchmesser von $40,7 \pm 2,2$ mm. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 12,4 mm und ist signifikant ($p=0,0022$).

Der Sphäritätsindex nimmt sowohl beim CO₂-gekühlten als auch beim wassergekühlten System mit zunehmender Applikationszeit zu. Für die Applikationszeiten von 5 min und 10 min sind die Sphäritätsindices des flüssigkeitsgekühlten Systems minimal besser, für die Applikationszeiten 15 min und 20 min die des CO₂-gekühlten Systems. Jedoch besteht zu keiner der Applikationszeiten ein signifikanter Unterschied. Bei einer Applikationszeit von 5 min und 10 min ergeben sich bei Verwendung des CO₂-gekühlten Systems die Sphäritätsindices $0,75 \pm 0,04$ (5 min) und $0,85 \pm 0,04$ (10 min), bei Verwendung des flüssigkeitsgekühlten Systems werden die Sphäritätsindices $0,76 \pm 0,02$ (5 min) und $0,86 \pm 0,03$ (10 min) erzielt. Bei einer Applikationszeit von 15 min werden Sphäritätsindices von $0,90 \pm 0,01$ (CO₂-gekühlt) und $0,89 \pm 0,04$ (flüssigkeitsgekühlt) erreicht. Für eine Applikationszeit von 20 min ergeben sich die Sphäritätsindices $0,93 \pm 0,08$ (CO₂-gekühlt) und $0,92 \pm 0,05$ (flüssigkeitsgekühlt).

Auch das Koagulationsvolumen nimmt bei beiden Systemen mit zunehmender Applikationszeit zu. Die Differenz der Koagulationsvolumina der beiden Systeme wird mit zunehmender Applikationszeit ebenfalls größer. Für die Applikationszeit von 5 min liegt das erreichte Koagulationsvolumen des CO₂-gekühlten Systems bei $23,3 \pm 1,7$ cm³, bei Verwendung des flüssigkeitsgekühlten Systems wird ein Koagulationsvolumen von $18,7 \pm 1,7$

cm³ erreicht. Die Differenz des Mittelwertes beträgt 4,6 cm³ und ist signifikant unterschiedlich (p=0,0009). Die Koagulationsvolumina bei einer Applikationszeit von 10 min betragen 35,1 ± 3,7 cm³ (CO₂-gekühlt) und 28,1 ± 3,0 cm³ (flüssigkeitsgekühlt). Die Differenz der Mittelwerte beträgt 7 cm³. Es besteht ein signifikanter Unterschied (p=0,0049). Wird für 15 min appliziert, entstehen Koagulationsvolumina von 54,4 ± 6,1 cm³ für das CO₂-gekühlte System und 38,1 ± 5,7 cm³ für das flüssigkeitsgekühlte System. Die Differenz des Mittelwertes beträgt 16,3 cm³. Es besteht ein signifikanter Unterschied (p=0,0008). Bei einer Applikationszeit von 20 min beträgt das Koagulationsvolumen bei Verwendung des CO₂-gekühlten Systems 84,1 ± 8,0 cm³, bei Verwendung des flüssigkeitsgekühlten Systems 38,4 ± 4,0 cm³. Die Differenz des Mittelwertes beträgt 45,7 cm³. Es besteht ein signifikanter Unterschied (p<0,0001).

Bei den Vergleichsversuchen der besten Parameterkonstellation des CO₂-gekühlten Systems im impedanzgesteuerten Modus und des flüssigkeitsgekühlten Systems treten bei den 24 Versuchen mit dem CO₂-gekühlten System drei Systemfehler auf. Bei den 24 Versuchen mit dem flüssigkeitsgekühlten System befinden sich viermal Gefäße in der Ablationszone. Diese Versuche werden sofort wiederholt.

CO₂-gekühltes System

Stromstärke Puls 1400 mA / Stromstärke Pause 0 mA / Pause 60 s

Applikations - zeit [s]	short axis		long axis		tatsächliche Applikationszeit		Sphärizitätsindex		Volumen	
	MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw	MW [cm ³]	StAbw
300	32,1	± 0,9	43,1	± 1,87	300	± 0	0,75	± 0,04	23,3	± 1,7
600	38,4	± 1,7	45,3	± 1,60	600	± 0	0,85	± 0,04	35,1	± 3,7
900	45,3	± 1,8	50,5	± 1,82	900	± 0	0,90	± 0,01	54,4	± 6,1
1200	53,1	± 3,2	57,0	± 2,02	1200	± 0	0,93	± 0,08	84,1	± 8,0

Tabelle 14: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s], des Sphärizitätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit von Stromstärke [mA] im Puls, Anstieg der Impedanz und der Pausenzeit [s] des CO₂-gekühlten Systems mA (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)

Flüssigkeitsgekühltes System

Stromstärke Puls systemgesteuert / Stromstärke Pause 0 mA / Pause 15 s

Applikations - zeit [s]	short axis		long axis		tatsächliche Applikationszeit		Sphärizitätsindex		Volumen	
	MW [mm]	StAbw	MW [mm]	StAbw	MW [s]	StAbw	MW	StAbw	MW [cm ³]	StAbw
300	30,1	± 1,1	39,4	± 1,3	300	± 0	0,76	± 0,02	18,7	± 1,7
600	35,9	± 1,7	41,6	± 0,9	600	± 0	0,86	± 0,03	28,1	± 3,0
900	40,1	± 2,2	44,9	± 2,5	900	± 0	0,89	± 0,04	38,1	± 5,7
1200	40,7	± 2,2	44,2	± 1,0	1200	± 0	0,92	± 0,05	38,4	± 4,0

Tabelle 15: Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (StAbw) der short axis [mm], der long axis [mm], der Applikationszeit [s], des Sphärizitätsindexes und des Koagulationsvolumens [cm³] in Abhängigkeit von Stromstärke [mA] im Puls, Anstieg der Impedanz und der Pausenzeit [s] des wassergekühlten Systems mA (short axis, long axis und Koagulationsvolumen gerundet auf eine Nachkommastelle)

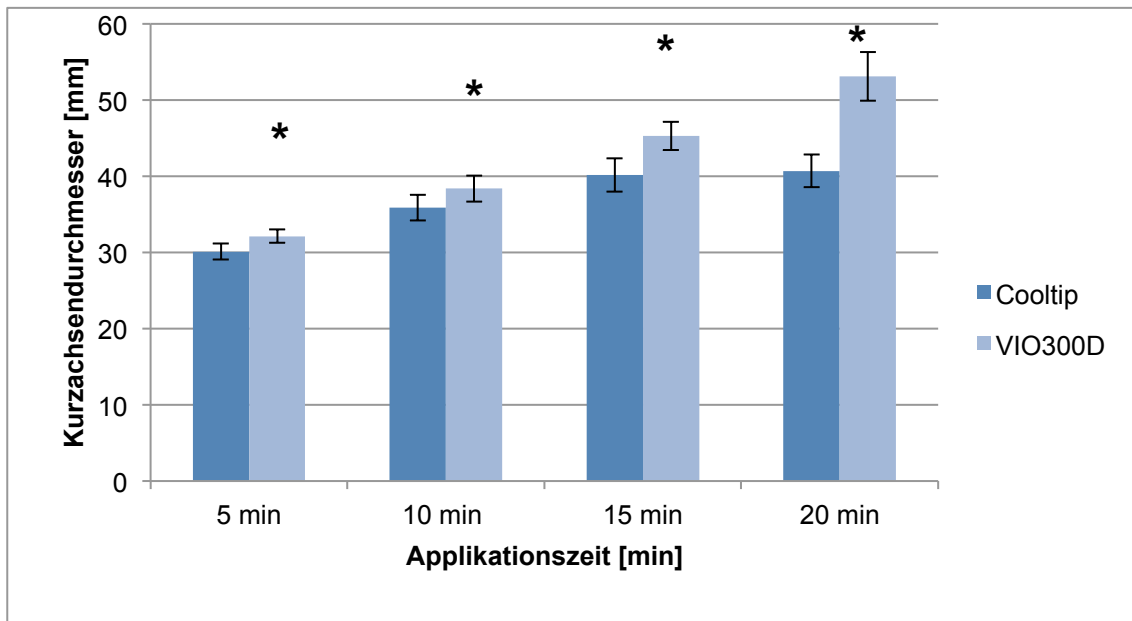


Abbildung 23: Darstellung der Kurzachsendurchmesser [Mittelwert ± Standardabweichung (SD)] des Vergleichs des CO₂-gekühlten Systems und flüssigkeitsgekühlten Systems (signifikant unterschiedlich)*

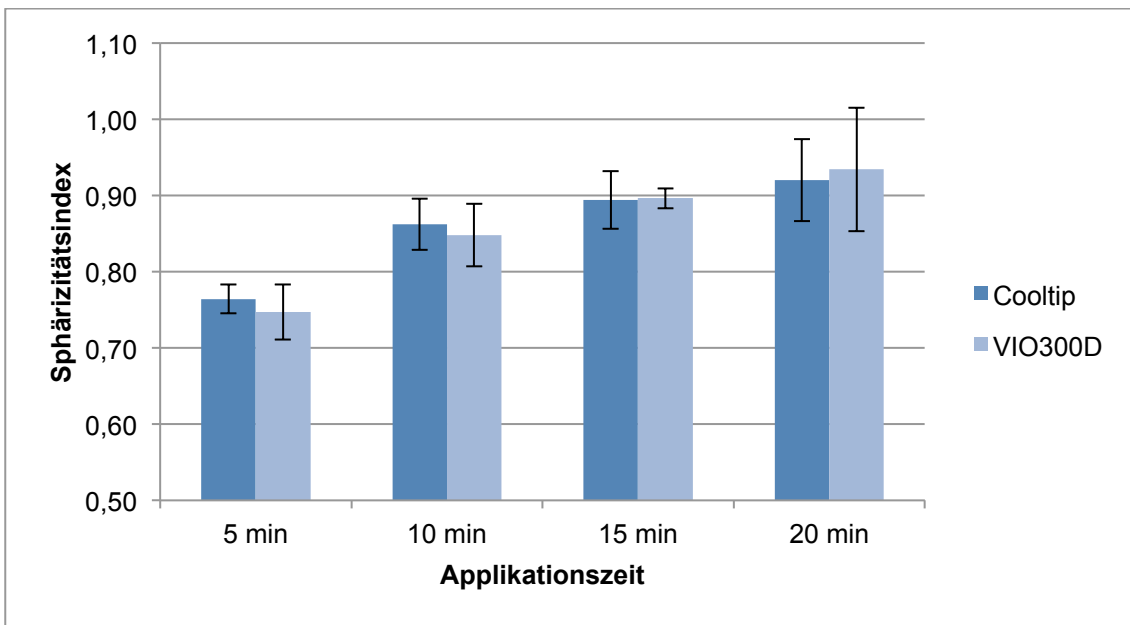


Abbildung 24: Darstellung der Sphärizitätsindices der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] des Vergleichs des CO₂-gekühlten und flüssigkeitsgekühlten Systems

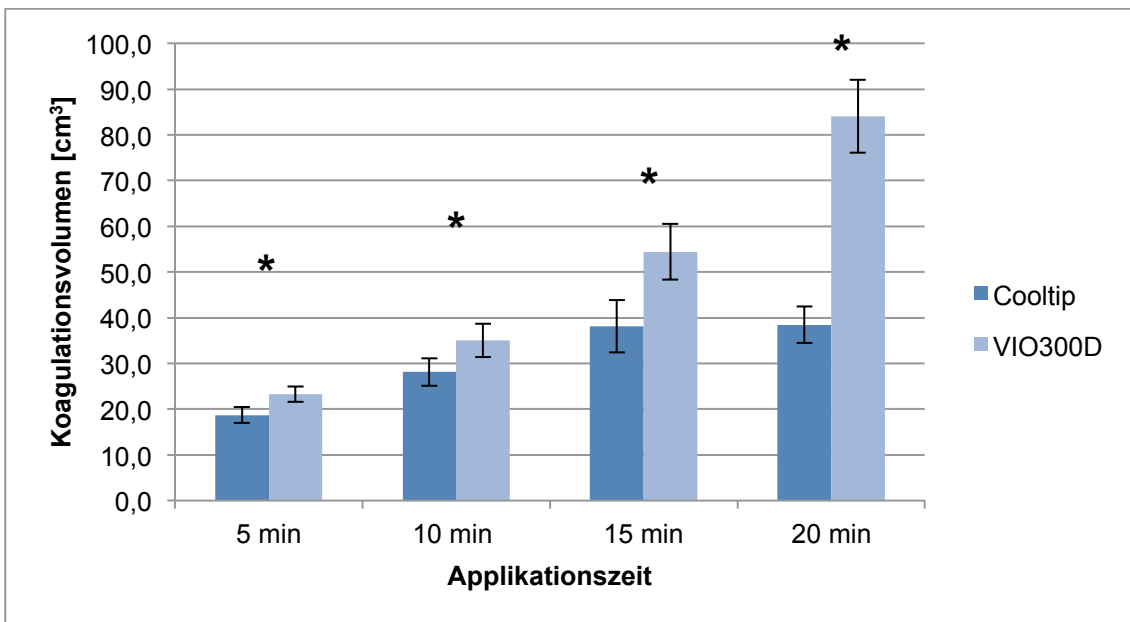


Abbildung 25: Darstellung der Koagulationsvolumina der Ablationszonen [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)] der Vergleichsversuche des CO₂-gekühlten und flüssigkeitsgekühlten Systems (* signifikant unterschiedlich)

4 Diskussion

Während die Längsachse der Ablationszone durch die Länge der Applikatorspitze beeinflussbar ist, stellt der Kurzachsendurchmesser die wesentliche Limitation zur Erzielung größerer Ablationszonen dar. Der Grund dafür ist die verminderte Energieabgabe durch die Karbonisation bzw. abnehmende elektrische Leitfähigkeit des Gewebes in unmittelbarer Nähe der aktiven Elektrode und der damit einhergehende Anstieg des Widerstands [108, 109]. Mit einer konventionellen monopolaren Elektrode konnten Goldberg et al. einen Nekrosedurchmesser von 1,6 cm erreichen [99, 108, 110]. Dieser Koagulationsdurchmesser ist jedoch deutlich kleiner, als die in der Klinik typischerweise auftretenden Tumordurchmesser [111]. Um infiltrierende Tumoranteile im Randbereich zu erfassen und somit das Rezidivrisiko zu senken sollte nicht nur der Tumor, sondern auch ein Sicherheitsrand von ca. 0,5 bis 1 cm Lebergewebe ablatiert werden [112]. Der Durchmesser der Ablationszone muss folglich 2 cm mehr betragen, als der eigentliche Tumordurchmesser [113].

Während die Lokalrezidivrate bei geringer Tumorgöße bereits vielversprechend ist, ist die Behandlung von Tumoren über 3 cm Durchmesser mit hohen Rezidivraten assoziiert [114, 115]. Für Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2,5 - 3 cm liegt die Rezidivrate bei $\geq 20\%$, für Läsionen mit mehr als 5 cm bei $\geq 50\%$ [116].

Um den kritischen Kurzachsendurchmesser zu vergrößern, gibt es mehrere Möglichkeiten. Es besteht die Möglichkeit den Kurzachsendurchmesser, durch expandierbare Applikatoren oder mehrfaches Repositionieren der Nadel, zu vergrößern. Allerdings stellt das Repositionieren der Nadel in der klinischen Praxis eine erhebliche Herausforderung dar, da die Behandlungszeit länger und das Risiko der Fehlpositionierung durch die notwendige Umpositionierung erhöht ist [117].

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Optimierung der elektrischen und thermischen Leitfähigkeit des an die Elektrode grenzenden Gewebes [118, 119]. Dies konnte zunächst mittels intern wassergekühlter Sonden gezeigt werden

[120]. Anhand einiger Studien konnte gezeigt werden, dass durch das interne Kühlen von Elektroden größere Gewebeerhitzungszonen und dadurch größere Koagulationsvolumina erreicht werden, als mit nicht gekühlten Elektroden desselben Designs [101, 120]. Ursächlich hierfür ist, dass das im direkten Kontakt zur Elektrode stehende Gewebe weniger Flüssigkeit verliert und dadurch ein Anstieg der Impedanz verzögert wird [117]. Derselbe Effekt wird durch offen perfundierte Sonden erzielt [103], jedoch waren die Ergebnisse des offen perfundierten Systems weniger reproduzierbar [109, 121]. Derzeit auf dem Markt verfügbare Systeme nutzen zur internen Kühlung üblicherweise Flüssigkeiten wie Kochsalzlösung oder destilliertes Wasser. Bisherige ex vivo Studien jedoch haben bewiesen, dass durch die Nutzung einer CO₂-basierten Kühltechnik eine viel intensivere Kühlung der Applikatoroberfläche möglich ist und so größere Kurzachsendurchmesser erzielt werden können, ohne Entstehung unvollständiger Ablationen [119, 122-124].

Das Ziel dieser Arbeit besteht nun in der Optimierung eines experimentellen Ablationssystems, um eine möglichst große, kugelförmige Koagulationszone zu erreichen. Um den Durchmesser der Kurzachse zu vergrößern wird in dieser Studie die Kryotechnik mit der RF-Ablation kombiniert, zudem erfolgt die Evaluation verschiedener Algorithmen der Energieapplikation. Während die Zellnekrose bei der Radiofrequenzkoagulation durch hitzeinduzierte Koagulation erzielt wird, entsteht die Zelldevitalisierung bei der Kryotherapie durch wiederholte Zyklen von Frieren und Tauen [47]. In dieser widersprüchlichen Kombination zielt die Kühlung jedoch nicht darauf ab, einen direkten kryotherapeutischen Effekt zu bewirken, sondern wird als konstante Kühlung mit dem RF-System kombiniert. Dadurch wird sowohl die thermische als auch die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes positiv beeinflusst [125].

Zur Gaskühlung der Ablationssonde kann Argon oder Kohlenstoffdioxid eingesetzt werden. Da Argon ein sehr wirksames Kühlmittel ist, besteht jedoch die Gefahr, dass der gekühlte Applikator ungenügend hohe Temperaturen erreicht, um einen definitiven Behandlungseffekt zu erzielen. Kohlenstoffdioxid hingegen ist weniger wirksam, zudem kostengünstiger und weniger komplex in

der technischen Umsetzung [119]. Aus diesen Gründen erfolgt die interne Kühlung der Ablationssonde in dieser Studie mit CO₂. Im Hinblick auf den klinischen Einsatz werden die hierfür optimalen Einstellungen der Leistungszufuhr und Kühlung getestet und evaluiert.

4.1 Ziel der Arbeit

Die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche zielen auf die Problematik der Limitation des Kurzachsendurchmessers der Ablationszone und der dadurch entstehenden ellipsoiden Form des Koagulationsvolumens ab. Idealerweise nimmt die Größe des Koagulationsvolumens proportional zur Menge der applizierten Energie zu. Um eine Optimierung dieses Volumens zu erreichen, muss folglich die applizierte Energiemenge gesteigert werden. Da höhere Energiemengen jedoch zu einer schnelleren Gewebeverkohlung in unmittelbarer Sondennähe und damit zum Rückgang der Gewebeleitfähigkeit führen, ist dies nicht beliebig möglich. Um einer Gewebeverkohlung entgegenzuwirken bedarf es daher einer optimalen Kühlung der Grenzfläche, da eine gewisse Feuchtigkeit persistieren muss, um den Stromfluss aufrecht zu erhalten.

Die Länge der Koagulationszone ist durch die Verlängerung der aktiven Spitze der Elektrode steuerbar. Der Kurzachsendurchmesser hingegen wird insbesondere durch die zugeführte Energie beeinflusst. Durch die Variation der Menge und Art der Energiezufuhr mittels einer monopolaren, intern gekühlten, starren Kryo-RF-Elektrode sollen die Koagulationszonen so optimiert werden, dass ein möglichst großer Kurzachsendurchmesser und eine dreidimensional kugelige Form erzielt werden. Im Hinblick auf den größtmöglich erreichbaren Kurzachsendurchmesser werden der kontinuierliche, gepulste (mit gefüllten Pausen, bzw. Phasen der reduzierten Energiezufuhr) und impedanzgesteuerte (mit leeren Pausen) Applikationsalgorithmus miteinander verglichen. Zudem erfolgt der Vergleich des intern CO₂-gekühlten RF-Systems mit dem derzeitigen

Standard auf dem Markt, einem intern flüssigkeitsgekühlten impedanzgesteuerten RF-System.

4.2 Applikationsalgorithmen

Zur Maximierung des Kurzachsendurchmessers muss dem Gewebe primär eine höhere Menge Energie zugeführt werden. Lediglich die zugeführte Energiemenge mittels kontinuierlicher Applikation zu erhöhen stellt zwar den geringsten Aufwand dar, ist jedoch nicht zielführend, da zu hohe Mengen an Energie zur schnelleren Karbonisation des Gewebes in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde und somit zum frühzeitigen Impedanzanstieg und Abbruch der Applikation führen [90].

Um dem Gewebe höhere Mengen an Energie zuführen zu können bestehen zwei Möglichkeiten: die Vergrößerung der Elektrodenfläche und die Verlängerung und zeitliche Modulation der Applikation [92].

Zur Vergrößerung der Elektrodenfläche werden Cluster- und expandierbare Elektroden eingesetzt [126]. Jedoch ist die Lage der Einzelsonden bei der Verwendung von Cluster- und expandierbaren Elektroden schlecht planbar und die Positionierung erschwert.

Um die Applikationszeit zu maximieren, muss die Karbonisation des Gewebes in direkter Sondennähe möglichst lange verhindert werden.

Die 1996 erstmals von Goldberg et al., sowie Lorentzen beschriebene intern wassergekühlte Applikationssonde ermöglicht längere Applikationszeiten, da die Kühlung in unmittelbarer Umgebung der Applikatorspitze Verkohlungen und Impedanzanstieg hinausgezögert [120, 127].

Eine weitere Möglichkeit zur Verlängerung der Applikationszeit besteht in der Modifikation des Applikationsalgorithmus. Mit dem Ziel, die elektrische Stromdichte in Elektrodennähe zu erhöhen und dennoch Karbonisation und Kavitation zu verhindern, wird die Energie in gepulster Form zugeführt.

Nachdem Versuche gezeigt haben, dass die bloße Erniedrigung der Stromstärke zu größeren Kurzachsendurchmessern führt als die komplette Abschaltung der Stromstärke während der Pause, wird der gepulste Algorithmus mit gefüllter Pause durchgeführt [128]. Phasen erniedrigter Stromzufuhr ermöglichen dabei eine kurzzeitige Wärmeableitung, die der Karbonisation und Kavitation entgegenwirkt [107, 129]. Derselbe Effekt wird durch die Anwendung des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus erzielt [130]. Beide Algorithmen bieten Vor- und Nachteile.

Der Vorteil des gepulsten Applikationsalgorithmus mit konstanten Puls- und Pausenzeiten ist die leichte Einstellbarkeit und die konstante Anwendbarkeit. Während Goldberg et al. bezüglich des Kurzachsendurchmessers einen Vorteil des gepulsten gegenüber dem kontinuierlichen Algorithmus aufzeigten [107], zeigen die in diesen Versuchen ermittelten Ergebnisse keinen signifikanten Vorteil.

Bei Anwendung des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus hingegen ist die stetige Messung des Gewebewiderstands und bei dem in diesen Experimenten genutzten Ablationssystem die manuelle Interaktion bei Impedanzanstieg nötig. Ein standardisierter automatischer Algorithmus ist bei diesem Prototypen aktuell nicht verfügbar. Jedoch ist mit dem Cool-Tip-System (Covidien) bereits ein kommerziell erhältliches System auf dem Markt, dessen Applikationssonde kontinuierlich die Impedanz registriert und bei Anstieg zur automatischen Unterbrechung der Applikation führt. Hierdurch wird der Arbeitsaufwand deutlich verringert.

Im Gegensatz zum kontinuierlichen und gepulsten Applikationsalgorithmus mit konstanten Puls- und Pausenzeiten, bei denen Anstieg und Überschreitung der Impedanz gleichzeitig die Beendigung der Applikation bedeuten, ermöglicht die bei Verwendung des impedanzgesteuerten Algorithmus durchgeführte stetige Messung der elektrischen und thermischen Leitfähigkeit des Gewebes in unmittelbarer Nähe der Applikationssonde und das sofortige Unterbrechen der

Stromzufuhr bei Impedanzanstieg in den meisten Fällen das Erreichen der gewünschten maximalen Applikationszeit.

Die bei Anwendung des impedanzgesteuerten Algorithmus durchgeführte Reduzierung der Stromstärke auf 0 mA sowie die Unterbrechung der Kühlung für diesen Zeitraum scheint, im Gegensatz zum gepulsten Algorithmus, bei dem die Stromstärke bei gleichbleibender Kühlung lediglich gesenkt wird, eine effektivere Energieabgabe zu ermöglichen.

Die effektivere Regeneration des Gewebes in den Pausenzeiten sowie die Interaktion bei Impedanzanstieg erlauben signifikant längere Applikationszeiten (siehe unten).

4.3 Applikationszeit

Neben der Größe der Elektrode und der Gewebetemperatur in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde hat auch die Applikationszeit einen Einfluss auf das Ausmaß der Koagulationszone [99].

Auch die Auswertung dieser Versuche zeigt einen Zusammenhang zwischen der Applikationszeit und dem Durchmesser der kurzen Achse. Je länger die Applikationszeit, desto größer ist in den meisten Fällen auch der Durchmesser der Kurzachse. Bei der kontinuierlichen und gepulsten impedanzgesteuerten Energiezufuhr ergeben sich die größten Kurzachsendurchmesser bei den Parameterkonstellationen, die zur längsten Applikationszeit führen. Bei der gepulsten Energiezufuhr mit konstanter Puls- und Pausendauer (und gefüllter Pause) liefert die zweitlängste Applikationszeit den größten Kurzachsendurchmesser. Daraus lässt sich schließen, dass auch andere Parameter Einfluss auf den Durchmesser der Kurzachse haben (siehe unten).

Zudem zeigt die Auswertung der Ergebnisse bei allen drei Applikationsalgorithmen bei zu hoch gewählten Stromstärken kürzere Applikationszeiten und daraus resultierend zumeist kleinere Kurzachsendurchmesser und

Koagulationsvolumina. Dies erklärt sich daraus, dass höher gewählte Stromstärken zunächst zu einem höheren Energiebetrag in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde führen, wodurch mehr Gewebe auf effektive Temperaturen erhitzt werden kann. Zu hohe Energiezufuhr in zu kurzer Zeit jedoch resultiert in zu hohen Temperaturen, wodurch es zu Gasproduktion, Verkohlungen und Kavitation kommt [129]. Dies führt zum Anstieg der Impedanz und damit zum Ende einer effektiven Energieapplikation [129].

Insgesamt zeigt sich, dass unter Verwendung des gepulsten impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus im Durchschnitt die längsten Applikationszeiten erreicht werden. Im Vergleich zum gepulsten Applikationsalgorithmus mit konstanter Puls- und Pausendauer (und gefüllten Pausen) besteht ein klarer Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus (mit leeren Pausen), bei dem signifikant längere Applikationszeiten erreicht werden. Im Vergleich zum kontinuierlichen Applikationsalgorithmus zeigt sich bis zu einer Applikationszeit von 10 min kein Vorteil einer der beiden Algorithmen. Ab einer Applikationszeit von mehr als 10 min werden mittels gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus tendenziell längere Ablationszeiten erreicht. Zudem bietet der gepulste impedanzgesteuerte Applikationsalgorithmus im Vergleich zum kontinuierlichen die Möglichkeit, mit höheren Stromstärken zu applizieren. Beides ist bei der in vivo Umsetzung von Vorteil, da eine mögliche Verlängerung der effektiven Energiezufuhr und die höhere Stromstärke eine erhöhte Therapieeffizienz ermöglichen können.

Der gepulste impedanzgesteuerte Applikationsalgorithmus ist somit die Einstellung, bei der eine Austrocknung des Gewebes in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde am Längsten verhindert bzw. hinausgezögert wird. Somit bleibt auch die Leitfähigkeit des Gewebes länger erhalten. Die Verlängerung der Applikationszeit erlaubt die Applikation größerer Mengen an Energie. Dies erklärt den signifikanten Vorteil des impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus bezüglich der erreichbaren Kurzdurchmesser.

4.4 Geometrische Form und Größe der Koagulationszone

Aufgrund der Gestalt der meisten Lebertumoren ist nicht nur von Interesse, möglichst große Koagulationsareale zu erzeugen, sondern diese auch so kugelförmig wie möglich zu gestalten. Zudem sollte um den gesamten Tumor ein Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm Breite gesunden Gewebes koaguliert werden [112].

Zur Betrachtung der geometrischen Gestalt und Größe der Ablationszone werden die Parameter der Kurzachse und Längsachse, des Sphärizitätsindex (Kurzachse/Längsachse), sowie das Koagulationsvolumen erfasst und ausgewertet. Je näher der Wert des Sphärizitätsindex gegen 1 geht, desto kugelförmiger stellt sich die Koagulationszone dar. Dies lässt auf eine homogene Hitzeausbreitung schließen.

Unter Anwendung des kontinuierlichen Applikationsalgorithmus steigen die Werte der Kurzachse durch Erhöhung der Stromstärke zunächst an. Bei einer Stromstärke von 1200 mA wird der Maximalwert erreicht. Durch weiteres Steigern der Stromstärke nimmt der Durchmesser der Kurzachse wieder ab und die Ablationszone wird ovaler.

Ziel der gepulsten Applikationsalgorithmen ist die Abnahme der Gewebetemperatur in unmittelbarer Umgebung der Sonde in den Pausenzeiten mit geringerer bzw. fehlender Energiezufuhr ohne signifikanten Temperaturrückgang in tieferen Gewebeschichten [131]. Der Kurzachsendurchmesser nimmt bei Erhöhung der Pausenstromstärke (gepulste Einstellung mit gefüllter Pause) bzw. Erhöhung der Pulsstromstärke (impedanzgesteuerte Pulsdauer mit leerer Pause) zunächst zu. Eine weitere Erhöhung der Stromstärke nach Erreichen des Maximalwertes des Kurzachsendurchmessers führt jedoch bei beiden Algorithmen wiederum zur Abnahme des Kurzachsendurchmessers.

Auch die Pausenzeit hat Einfluss auf den erreichten Kurzachsendurchmesser. Jedoch führt die Verlängerung der Pausenzeit nicht für jede gewählte

Konstellation gleichzeitig zur Vergrößerung des Durchmessers, weshalb anzunehmen ist, dass eine zu lange dauernde Zeit geringerer (gefüllte Pause) bzw. keiner (leerer Pause) Energiezufuhr, je nach gewählter Pulsstromstärke zum Temperaturverlust in tieferen Gewebeschichten und damit zu kleineren Kurzachsendurchmessern führt. Folglich ist von Interesse, das optimale Zusammenspiel von angelegter Stromstärke und Pausenzeit zu ermitteln.

Die jeweiligen, zum maximalen Kurzachsendurchmesser führenden Einstellungen der drei Applikationsalgorithmen werden bezüglich des Kurzachsendurchmessers, Sphärizitätsindex und Koagulationsvolumens miteinander verglichen. Mittels gepulsten impedanzgesteuerten (mit leerer Pause) Applikationsalgorithmus wird ein signifikant größerer Wert des Kurzachsendurchmessers erzielt, als unter Verwendung des gepulsten Algorithmus mit konstanter Puls- und Pausendauer (und gefüllter Pause).

Beim Vergleich des gepulsten impedanzgesteuerten und kontinuierlichen Algorithmus besteht bis zu einer Applikationszeit von 10 min lediglich ein tendenzieller und erst ab einer Applikationszeit von über 10 min ein signifikanter Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus. Der Grund für den signifikanten Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus ab einer Applikationszeit von 10 min ist, dass es unter Verwendung des kontinuierlichen Algorithmus mit zunehmender Applikationszeit eher zum Abbruch der Applikation aufgrund der Überschreitung der Impedanz kommt.

Die Sphärizitätsindices des kontinuierlichen und gepulsten impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus zeigen zu keiner gewählten Applikationszeit einen signifikanten Vorteil einer der beiden Algorithmen. Jedoch zeigt sich bei längeren Applikationszeiten tendenziell ein Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus.

Beim Vergleich der gepulsten Algorithmen ist der Wert des Sphärizitätsindex unter Anwendung des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus (mit leerer Pause) deutlich näher am Optimalwert 1. Der Unterschied ist signifikant, dies bedeutet einen klaren Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus (mit leerer Pause) hinsichtlich der Erzielung einer kugelförmigen Ablationszone.

Auch bezüglich des Koagulationsvolumens ist der gepulste impedanzgesteuerte Algorithmus (mit leerer Pause) dem gepulsten mit konstanter Puls- und Pausendauer (und gefüllter Pause) signifikant überlegen. Der Vergleich des gepulsten impedanzgesteuerten und kontinuierlichen Algorithmus zeigt für kurze Applikationszeiten keinen signifikanten Unterschied. Mit zunehmender Applikationszeit jedoch entsteht ein tendenzieller Vorteil des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus. Bei einer Applikationszeit von 15 min ist dieser signifikant.

Daraus lässt sich schließen, dass unter Verwendung des gepulsten impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus die Austrocknung des Lebergewebes in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde und der damit einhergehende Impedanzanstieg durch kurzfristiges Senken der Stromstärke auf 0 mA signifikant länger hinausgezögert wird. Dadurch kann die thermische und elektrische Leitfähigkeit des Gewebes, im Gegensatz zum gepulsten Algorithmus mit konstanter Puls- und Pausendauer und kontinuierlichem Algorithmus, länger aufrechterhalten werden. Somit kann mehr Energie an das Gewebe abgegeben werden, wodurch weiter von der Elektrode entfernte Gewebeschichten erreicht werden. Dies wiederum ermöglicht die Koagulation größerer Volumina und verschiebt das Verhältnis von Kurz- zu Längsachse zugunsten der Kurzachse, da die Längsachse vor allem von der Länge der aktiven Spitze abhängig ist. Die Koagulationszonen sind daher kugelförmiger.

4.5 Vergleich zum derzeit etablierten Standardverfahren

Im letzten Teil der Arbeit erfolgt der Vergleich des impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus mit dem derzeit etablierten Standardverfahren, einem ebenfalls im impedanzgesteuerten Algorithmus arbeitenden flüssigkeitsgekühlten System. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen werden über den Literaturnachweis hinaus direkte Vergleichsmessungen mit dem flüssigkeitsgekühlten System durchgeführt.

Die beiden Systeme werden bezüglich Kurzachsendurchmesser, Sphärizitätsindex und Koagulationsvolumen miteinander verglichen.

Das gasgekühlte System VIO300D (ERBE Elektromedizin) erzielt im Vergleich zum flüssigkeitsgekühlten Cool-Tip-System (Covidien) sowohl deutlich größere Kurzachsendurchmesser als auch Koagulationsvolumina. Die Differenz der Mittelwerte wird mit zunehmender Applikationszeit stetig größer und ist zu jeder gewählten Applikationszeit signifikant, wobei bei beiden Systemen immer die angestrebten Applikationszeiten ohne vorherigen Abbruch erreicht werden.

Während Kurzachsendurchmesser und Koagulationsvolumina des kryogekühlten Systems mit zunehmender Applikationszeit geradezu linear zunehmen, steigen Kurzachsendurchmesser und Koagulationsvolumina des flüssigkeitsgekühlten Systems ab einer Applikationszeit von 15 min lediglich minimal an. Der maximal erreichbare Kurzachsendurchmesser sowie das maximal erreichbare Koagulationsvolumen scheinen im Gegensatz zum kryogekühlten System nahezu erreicht zu sein.

Die Betrachtung des Sphärizitätsindex zeigt keinen Vorteil eines der beiden Koagulationssysteme, jedoch nähert sich der Index bei beiden Systemen mit zunehmender Applikationszeit dem Optimalwert 1. Das heißt, längere Applikationszeiten führen bei beiden Systemen im Durchschnitt zu kugelförmigeren Koagulationszonen.

Rempp et al. stellten bereits einen signifikanten Vorteil der Gaskühlung gegenüber der Flüssigkeitskühlung im kontinuierlichen Applikationsalgorithmus fest [124]. Aufgrund der hier ausgewerteten Ergebnisse ist anzunehmen, dass Gaskühlung im Gegensatz zu Flüssigkeitskühlung auch im impedanzgesteuerten Algorithmus eine effizientere Temperatursenkung der Grenzschicht zwischen Applikationssonde und Gewebe ermöglicht. Somit werden die Austrocknung des Gewebes und der damit einhergehende Anstieg der Impedanz länger hinausgezögert, wodurch die elektrische und thermische Leitfähigkeit über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten bleibt. Über die

Dauer der festgelegten Applikationszeit sind daher bei Verwendung des kryogekühlten Applikationssystems seltener Pausenzeiten aufgrund von Impedanzanstieg nötig. Dies ermöglicht längere Zeiten von Energiezufuhr und damit insgesamt einen höheren Energiebetrag, der an das Gewebe abgegeben werden kann. Folglich werden weiter von der Applikationssonde entfernte Gewebeschichten und dadurch größere Koagulationsvolumina erreicht.

Das flüssigkeitsgekühlte Applikationssystem hat aufgrund der automatischen Abschaltung der Stromzufuhr bei Impedanzanstieg in der Handhabung einen Vorteil. Hingegen ist bei Verwendung des gasgekühlten Systems die manuelle Ab- und Anschaltung der Stromzufuhr notwendig. Dies bedeutet einen erheblichen Arbeitsaufwand. Durch eine Weiterentwicklung ist eine Automatisierung jedoch möglich.

4.6 Limitationen der Studie

Bei den hier durchgeführten Versuchen müssen einige Einschränkungen bzw. kritische Aspekte in Betracht gezogen werden. Die Hauptlimitation der Studie ist die Durchführung der Versuche an einem ex vivo Rinderlebermodell.

Die Zeit zwischen der Entnahme der Lebern und dem Zeitpunkt der Versuche beträgt ca. 24 Stunden. Um möglichst vergleichbare Versuchsbedingungen zu erreichen werden alle Versuche unter Raumtemperatur durchgeführt. Es ist jedoch anzunehmen, dass Abweichungen der Gewebetemperatur und postmortale Gewebeveränderungen zu einer Beeinflussung der Ablationsergebnisse führen. Hinzu kommt, dass im Gewebe der Rinderleber im Vergleich zur menschlichen Leber größere, sowie eine höhere Anzahl an Gefäßen vorliegen, zudem ist Rinderleber weniger homogen. Dadurch lassen sich Verzerrungen und schwer reproduzierbare Ergebnisse bei größeren Koagulationsvolumina erklären.

Des Weiteren lassen sich die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Mikro- und Makroperfusion des avitalen Gewebes nicht uneingeschränkt auf in vivo Ablationen übertragen [132]. Einerseits führt der Blutfluss in vivo zu einem Abtransport der Wärmeenergie und somit zum Hitzeverlust, wodurch die Größe der Ablationszone beeinflusst wird [132, 133]. Das in vivo induzierbare Koagulationsvolumen ist daher kleiner zu erwarten. Andererseits ist zu erwarten, dass die Mikroperfusion das Austrocknen der Ablationszone und damit einen Impedanzanstieg verzögert und somit das Anlegen höherer Stromstärken möglich macht.

Eine weitere Einschränkung stellt die unterschiedliche Reaktion von Tumorgewebe und gesundem Gewebe auf die zugeführte Wärmeenergie dar. Alle Experimente werden in gesundem Lebergewebe durchgeführt. Die erhaltenen Resultate sind daher eher für gesundes Lebergewebe gültig. In Studien konnte gezeigt werden, dass Tumorgewebe sensitiver auf Hitzeschaden reagiert, als normales Gewebe [134]. Eventuell führen die unterschiedlichen Eigenschaften des Tumorgewebes zu einer veränderten Energieabgabe und Ausdehnung des Koagulationsvolumens in tumorbefallenem Gewebe und variieren dementsprechend im Vergleich zu gesundem Gewebe. Zudem konnte gezeigt werden, dass das umgebende Lebergewebe einen Einfluss auf das Ablationsergebnis hat, beispielsweise bei der Behandlung eines HCC in einer zirrhotischen Leber [116]. Von Livraghi et al. als sogenannter „Ofen-Effekt“ bezeichnet, fungiert das zirrhotische Gewebe als thermischer Isolator, der die Gewebeerhitzung während der RF-Ablation erhöht [116].

Eine weitere Limitation ergibt sich daraus, dass die in dieser Studie erzielten Ergebnisse bisher nur auf die hier verwendeten speziell angefertigten Ablationssonden anwendbar sind. Für andere Geräte ist keine Aussage über die Wechselwirkung von RF- und Kryo-Technik möglich.

Aus Kostengründen und um eine bessere Reproduzierbarkeit der Koagulationsergebnisse zu erhalten, werden die Applikationsnadeln, die zur einmaligen klinischen Anwendung vorgesehen sind, mehrmals verwendet.

Die Durchführung von ex vivo Experimenten ist für die Evaluation neuer RF-Techniken unentbehrlich, dennoch ist die weitere Evaluation unter in vivo Bedingungen notwendig.

4.7 Vergleich mit anderen ex vivo Ergebnissen

In einer ex vivo Studie vergleichen Rathke et al. die kommerziell erhältlichen Radiofrequenzablationssysteme Cool-Tip (Covidien, Dublin, Ireland), 1500X RF (AngioDynamics, Latham, USA), RF 3000 (Boston Scientific, Natick, USA) und Celon Power LAB (Celon, Teltow, Germany) hinsichtlich der Erreichbarkeit eines Zielablationsvolumens von $14,14 \text{ cm}^3$ beziehungsweise $65,45 \text{ cm}^3$, dies entspricht einem Kurz- und Längsachsendurchmesser von 3 cm, beziehungsweise 5 cm [135]. Während das Zielablationsvolumen von $14,14 \text{ cm}^3$ von allen Systemen erreicht wird, erreichen die Ablationssysteme Cooltip (Covidien) unter Verwendung einer Clusterelektrode und 1500X RF (AngioDynamics) unter Verwendung einer Schirmelektrode das Zielvolumen von $65,45 \text{ cm}^3$ nicht, sowohl Kurz- als auch Längsachsendurchmesser liegen durchschnittlich unter 5 cm. Das Ablationsvolumen RF 3000 (Boston Scientific) erreicht unter Verwendung einer Schirmelektrode zwar das Zielvolumen, jedoch liegt der durchschnittlich erreichte Längsachsendurchmesser lediglich bei $4,1 \pm 0,5 \text{ cm}$, der Sphärizitätsindex (in dieser Studie Längsachsen-/Kurzachsendurchmesser) liegt bei $0,7 \pm 0,23$. Lediglich das Ablationssystem CelonPower LAB (Celon) erreicht unter Verwendung von drei Elektroden das erwünschte Zielvolumen sowie einen Kurz- und Längsachsendurchmesser von über 5 cm, der Sphärizitätsindex liegt bei $1,02 \pm 0,14$. Jedoch ist hierfür eine Applikationszeit von $40,21 \pm 1,78 \text{ min}$ notwendig. Das in dieser Arbeit verwendete Ablationssystem VIO 300 D (ERBE Elektromedizin) mit der intern kryogekühlten Sonde Katie Starr (ERBE Elektromedizin) im impedanzgesteuerten Algorithmus erreicht nach 20 Minuten Applikationszeit

sowohl das Zielablationsvolumen als auch einen Kurz- und Längsachsendurchmesser von mehr als 5 cm, der Sphärizitätsindex liegt bei $0,93 \pm 0,08$.

4.8 Klinischer Bezug

Lokales Tumorfortschreiten und das Wiederauftreten eines Tumors sind abhängig von der Vollständigkeit der Tumorablation [136]. Diese wiederum ist abhängig von der Größe der Läsion [137, 138]. Während durch ein - bis mehrmalige Sondenplatzierung die Vollständigkeit der Ablation bei einer Tumorgröße von bis zu 5 cm Durchmesser zu 88 - 94 % [24, 139-144] erreicht werden kann, gelingt dies bei Tumoren mit einem Durchmesser von 5 - 8,5 cm lediglich zu 58 - 70 % [145, 146]. Der maximal erreichbare reproduzierbare Ablationsdurchmesser derzeit erhältlicher Radiofrequenzablationssysteme in der klinischen Anwendung ist auf 4 - 5 cm limitiert [19].

4.9 Schlussfolgerung

Im Vergleich der verschiedenen gasgekühlten Applikationsalgorithmen sollte nach Ermittlung der jeweiligen optimalen Parametereinstellungen ein möglichst großes Koagulationsvolumen sowie eine annähernd kugelförmige Koagulationszone erzielt werden. Zudem erfolgte der Vergleich zu einem kommerziell erhältlichen flüssigkeitsgekühlten Radiofrequenzablationssystem.

Das gasgekühlte Radiofrequenzsystem im impedanzgesteuerten Algorithmus zeigt in dieser ex vivo Studie signifikant größere Ablationen und ist somit ein vielversprechender Ansatz. Die Pausen erweisen sich als positiv für die Regeneration der Leitfähigkeit des Gewebes in Sondennähe; der impedanzgesteuerte Modus (mit leeren Pausen) ist in dieser Studie die effizienteste Einstellung.

Bei Anwendung dieses Algorithmus werden sowohl im Vergleich zum kontinuierlichen und gepulsten Algorithmus (mit gefüllter Pause) als auch im

Vergleich zum flüssigkeitsgekühlten Radiofrequenzsystem größere Kurzachsendurchmesser und Koagulationsvolumina erzielt. Gegenüber dem kontinuierlichen Algorithmus kann eine Steigerung des Kurzachsendurchmessers um 8,7 % erzielt werden. Gegenüber dem gepulsten Algorithmus (mit gefüllter Pause) wird eine Zunahme des Kurzachsendurchmessers um 18,4 % erreicht. Im Vergleich zum flüssigkeitsgekühlten System beträgt die Zunahme des Kurzachsendurchmessers bis zu 30,5 % nach einer Applikationszeit von 20 Minuten.

Bezüglich des Sphäritätsindexes ist der gepulste impedanzgesteuerte (mit leerer Pause) dem gepulsten Algorithmus (mit gefüllter Pause) überlegen. Im Vergleich zum kontinuierlichen Algorithmus und flüssigkeitsgekühlten System besteht kein Vorteil.

Das Koagulationsvolumen nimmt gegenüber dem kontinuierlichen Algorithmus bei einer Applikationszeit von 15 Minuten um 20,9 % zu. Im Vergleich zum gepulsten Algorithmus (mit gefüllter Pause) kann eine Steigerung um 48 % erzielt werden. Gegenüber dem flüssigkeitsgekühlten Radiofrequenzsystem wird eine Zunahme von bis zu 219 % nach einer Applikationszeit von 20 Minuten erreicht.

Um eine Aussage bezüglich der klinischen Anwendung der in dieser Arbeit getesteten Applikationsalgorithmen treffen zu können, ist die Durchführung von in vivo Experimenten erforderlich. Jedoch muss hierbei mit schlechteren Ergebnissen gerechnet werden, da unter in vivo Bedingungen ein zusätzlicher Wärmeabtransport aufgrund der Durchblutung berücksichtigt werden muss.

Um klinische Akzeptanz zu erreichen, ist nicht nur eine effektive Behandlung erforderlich, sondern aufgrund von Arbeitsaufwand und Kosten auch eine relativ kurze Behandlungsdauer. Aus diesem Grund ist eine Automatisierung der Impedanzsteuerung notwendig. Darüber hinaus ist unter in vivo Bedingungen eine Veränderung im Zusammenspiel von applizierter Hitzeenergie und induzierten Gewebefeffekten zu erwarten. Folglich sind für die optimale Einstellung der Parameter des gepulsten impedanzgesteuerten Algorithmus wie

Stromstärke, Pulszeit, Pausenzeit und Kühlung weitere Studien, insbesondere in vivo und am Tumormodell, unabdingbar. Nur auf diese Weise ist eine exakte Aussage über Qualität und Effizienz des gasgekühlten Systems im impedanzgesteuerten Algorithmus möglich. Ex vivo zeigen die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse einen vielversprechenden Ansatz.

5 Zusammenfassung

Während die Radiofrequenzablation bereits eine vielversprechende Behandlungsoption für Tumoren bis zu einem Durchmesser von 3 cm darstellt, ist eine Behandlung von größeren Tumoren aufgrund limitierter Koagulationsvolumina nur begrenzt möglich. Zu hohe Temperaturen in unmittelbarer Umgebung der Applikationssonde führen zur Austrocknung und Karbonisation des Gewebes und somit zur Verminderung der Leitfähigkeit. Der resultierende Anstieg des Gewebewiderstands führt zum Abbruch der Applikation. Perfundierte Elektroden, deren interne Kühlung die Leitfähigkeit des Gewebes durch Verzögerung der Austrocknung und Karbonisation über eine längere Applikationsdauer aufrechterhält, ermöglichen eine höhere Energiezufuhr. Als Kühlmittel werden Flüssigkeit und Gas eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wird ein gasgekühltes System verwendet, zudem erfolgt der Vergleich zu einem flüssigkeitsgekühlten System bezüglich ihrer Effizienz. Ziel der Arbeit ist die Effizienzsteigerung einer monopolaren, gasgekühlten Radiofrequenzablationssonde in Bezug auf Kurzachsendurchmesser, Koagulationsvolumina und Form der Koagulationszone durch Energieapplikation im kontinuierlichen, gepulsten (festes Puls-Pausen-Verhältnis mit reduzierter Energiezufuhr in der „gefüllten“ Pause) und impedanzgesteuerten (feste Pausenzeiten mit kompletter Abschaltung der Energiezufuhr bei Impedanzanstieg in der „leeren“ Pause) Algorithmus.

Unter ex vivo Bedingungen werden bei einer definierten maximalen Applikationszeit die optimalen Parametereinstellungen der drei Applikationsalgorithmen evaluiert. Zusätzlich erfolgt der direkte Vergleich der optimalen Parametereinstellungen des impedanzgesteuerten und kontinuierlichen Algorithmus sowie impedanzgesteuerten und gepulsten Algorithmus.

Der Vergleich zum gepulsten Algorithmus ergibt eindeutige Vorteile des impedanzgesteuerten Algorithmus. Sowohl Kurzachsendurchmesser als auch das erreichte Koagulationsvolumen sind signifikant größer, zudem bildet sich die Zone kugelförmiger aus. Dies wird durch einen signifikant größeren Sphärizitätsindex belegt.

Gegenüber dem kontinuierlichen Algorithmus besteht bei Verwendung des impedanzgesteuerten Algorithmus für Applikationszeiten von 5 und 10 Minuten ein tendenzieller, jedoch kein signifikanter Vorteil in Bezug auf die Kurzachsendurchmesser bzw. das Koagulationsvolumen. Erst ab einer Applikationszeit von 15 min werden mittels impedanzgesteuerten Algorithmus signifikant größere Kurzachsendurchmesser, sowie Koagulationsvolumina erzielt. Bezüglich des Sphärizitätsindex besteht für keinen der Algorithmen ein Vorteil.

Da der impedanzgesteuerte Algorithmus bei den Vergleichsversuchen das optimale Vorgehen darstellt, erfolgt der Vergleich des gasgekühlten RF-Systems zum aktuellen Standard auf dem Markt, dem flüssigkeitsgekühlten RF-System, in diesem Applikationsalgorithmus. Bereits bei einer Applikationszeit von 5 Minuten besteht ein signifikanter Vorteil des gasgekühlten Systems bezüglich des Kurzachsendurchmessers und Koagulationsvolumens. Mit zunehmender Applikationszeit wird dieser Vorteil immer deutlicher. Bezüglich des Sphärizitätsindex besteht kein Vorteil eines der beiden Systeme.

Das intern gasgekühlte RF-System im impedanzgesteuerten Applikationsalgorithmus stellt in dieser Studie das effektivste Verfahren dar. Sowohl im Vergleich zum kontinuierlichen sowie gepulsten Algorithmus als auch zum flüssigkeitsgekühlten System kann eine Effizienzsteigerung bezüglich der Größe und des Volumens der Koagulationszone erzielt werden. Bezüglich des Sphärizitätsindex besteht lediglich gegenüber dem gepulsten Algorithmus ein Vorteil, jedoch zeigt sich im Vergleich zum flüssigkeitsgekühlten System eine tendenzielle Optimierung der Form der Koagulationszone.

Es bedarf weiterer Studien zur Optimierung sowie Evaluierung des Systems unter in vivo Bedingungen, jedoch zeigen die Ergebnisse dieser ex vivo Studie einen vielversprechenden Ansatz.

6 Referenzen

1. Chuang, S.C., C. La Vecchia, and P. Boffetta, *Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection*. *Cancer Lett*, 2009. **286**(1): p. 9-14.
2. Bartolozzi, C. and R. Lencioni, *Liver Malignancies: Diagnostic and Interventional Radiology*. Epidemiology and Clinical Features of Hepatocellular Carcinoma, ed. L. Bolondi, L. Masi, and P. Pini. 1999: Springer Verlag.
3. Kassahun, W.T., et al., *Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review*. *Exp Clin Transplant*, 2006. **4**(2): p. 549-58.
4. Bosch, F.X., et al., *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*, 2005. **9**(2): p. 191-211, v.
5. Siewert, J., *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Vol. 2. Auflage. 2006: Springer Verlag.
6. Schutte, K., J. Bornschein, and P. Malfertheiner, *Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors*. *Dig Dis*, 2009. **27**(2): p. 80-92.
7. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
8. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011.
9. Yeap, S.K., et al., *A review of risk factors, incidence and solutions for hepatocellular carcinoma*. *Scientific Research and Essays*, 2012. **Vol. 7** (2): p. 94-99.
10. Renz-Polster, H. and S. Krautzig, *Basislehrbuch Innere Medizin*. Vol. 4. 2008: Elsevier Urban & Fischer.
11. Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection*. *Hepatology*, 2010. **51**(5): p. 1820-32.
12. Ustundag, Y. and Y. Bayraktar, *Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(42): p. 6458-66.
13. Vogl, T.J., et al., *Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(4): p. 1025-34.
14. Koshariya, M., et al., *An update and our experience with metastatic liver disease*. *Hepatogastroenterology*, 2007. **54**(80): p. 2232-9.
15. Leonard, G.D., B. Brenner, and N.E. Kemeny, *Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(9): p. 2038-48.
16. Husmann, G., et al. *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 2010; Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28lr8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf.

17. Vogl, T.J.; Available from: <http://www.fakodh.de/content/schulmedizin/rtt.html>.
18. Sutherland, L.M., et al., *Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review*. Arch Surg, 2006. **141**(2): p. 181-90.
19. Lau, W.Y. and E.C. Lai, *The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Ann Surg, 2009. **249**(1): p. 20-5.
20. Kettenbach, J., et al., [*Percutaneous radiofrequency ablation of liver cell carcinoma: a current overview*]. Radiologe, 2004. **44**(4): p. 330-8.
21. Pereira, P.L., J. Trubenbach, and D. Schmidt, [*Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges*]. Rofo, 2003. **175**(1): p. 20-7.
22. Goldberg, S.N., et al., *Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation*. Cancer, 2000. **88**(11): p. 2452-63.
23. Decadt, B. and A.K. Siriwardena, *Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review*. Lancet Oncol, 2004. **5**(9): p. 550-60.
24. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 655-61.
25. Curley, S.A., et al., *Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients*. Ann Surg, 2004. **239**(4): p. 450-8.
26. Hong, S.N., et al., *Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(3): p. 247-52.
27. Montorsi, M., et al., *Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(1): p. 62-7; discussion 67-8.
28. Livraghi, T., et al., *Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study*. Radiology, 2003. **226**(2): p. 441-51.
29. Steele, G., Jr., et al., *A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584*. J Clin Oncol, 1991. **9**(7): p. 1105-12.
30. Molmenti, E.P., et al., *Hepatobiliary malignancies. Primary hepatic malignant neoplasms*. Surg Clin North Am, 1999. **79**(1): p. 43-57, viii.
31. Lau, W.Y., et al., *Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future*. Ann Surg, 2003. **237**(2): p. 171-9.
32. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver*. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
33. Nikfarjam, M. and C. Christophi, *Interstitial laser thermotherapy for liver tumours*. Br J Surg, 2003. **90**(9): p. 1033-47.

34. Svaasand, L.O., T. Boerslid, and M. Oeveraasen, *Thermal and optical properties of living tissue: application to laser-induced hyperthermia*. *Lasers Surg Med*, 1985. **5**(6): p. 589-602.
35. De Sanctis, J.T., S.N. Goldberg, and P.R. Mueller, *Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: A review of current techniques*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1998. **21**(4): p. 273-96.
36. Pfeifer, B., J. Preiß, and C. Unger, *Onkologie integrativ : konventionelle und komplementäre Therapie*. Vol. 1. 2006, München: Elsevier Urban & Fischer
37. Vogl, T.J., et al., *Magnetic resonance imaging--guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases*. *Endoscopy*, 1997. **29**(6): p. 577-83.
38. Vogl, T.J., et al., *Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions)*. *Radiology*, 2002. **225**(2): p. 367-77.
39. Dong, B.W., et al., *Sonographically guided microwave coagulation treatment of liver cancer: an experimental and clinical study*. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **171**(2): p. 449-54.
40. Simon, C.J., D.E. Dupuy, and W.W. Mayo-Smith, *Microwave ablation: principles and applications*. *Radiographics*, 2005. **25 Suppl 1**: p. S69-83.
41. Tabuse, K., et al., *Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator*. *World J Surg*, 1985. **9**(1): p. 136-43.
42. Liang, P., et al., *Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients*. *Radiology*, 2009. **251**(3): p. 933-40.
43. Martin, R.C., C.R. Scoggins, and K.M. McMasters, *Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(1): p. 171-8.
44. Shibata, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy*. *Radiology*, 2002. **223**(2): p. 331-7.
45. Li, X., et al., *Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation, both using a pair of internally cooled interstitial applicators: results in ex vivo porcine livers*. *Int J Hyperthermia*, 2011. **27**(3): p. 240-8.
46. Mala, T., *Cryoablation of liver tumours -- a review of mechanisms, techniques and clinical outcome*. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2006. **15**(1): p. 9-17.
47. McCarty, T.M. and J.A. Kuhn, *Cryotherapy for liver tumors*. *Oncology (Williston Park)*, 1998. **12**(7): p. 979-87; discussion 990, 993.
48. Mazur, P., *The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates*. *Cryobiology*, 1977. **14**(3): p. 251-72.
49. Seifert, J.K., T. Junginger, and D.L. Morris, *A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy*. *J R Coll Surg Edinb*, 1998. **43**(3): p. 141-54.
50. Whittaker, D.K., *Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1984. **66**(5): p. 313-8.

51. Kerkar, S., et al., *Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors*. *Surgery*, 2004. **136**(4): p. 770-9.
52. Sohn, R.L., et al., *The extent of cryosurgery increases the complication rate after hepatic cryoablation*. *Am Surg*, 2003. **69**(4): p. 317-22; discussion 322-3.
53. Rong, G., et al., *Cryotherapy for cirrhosis-based hepatocellular carcinoma: a single center experience from 1595 treated cases*. *Front Med*, 2015. **9**(1): p. 63-71.
54. Yang, Y., et al., *Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012. **19**(6): p. 674-84.
55. Guo, Y., et al., *Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma*. *Cancer Res*, 2010. **70**(4): p. 1555-63.
56. Scheffer, H.J., et al., *Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy*. *J Vasc Interv Radiol*, 2014. **25**(7): p. 997-1011; quiz 1011.
57. Charpentier, K.P., et al., *Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(3): p. 168-73.
58. Davalos, R.V., I.L. Mir, and B. Rubinsky, *Tissue ablation with irreversible electroporation*. *Ann Biomed Eng*, 2005. **33**(2): p. 223-31.
59. Lee, E.W., C.T. Loh, and S.T. Kee, *Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation*. *Technol Cancer Res Treat*, 2007. **6**(4): p. 287-94.
60. Deodhar, A., et al., *Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. **196**(3): p. W330-5.
61. Ball, C., K.R. Thomson, and H. Kavnoudias, *Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(5): p. 1305-9.
62. Jenne, J.W., T. Preusser, and M. Gunther, *High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications*. *Z Med Phys*, 2012. **22**(4): p. 311-22.
63. Li, Y.Y., et al., *Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. **22**(12): p. 2148-54.
64. Zhou, Y.F., *High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation*. *World J Clin Oncol*, 2011. **2**(1): p. 8-27.
65. Rempp, H., et al., *The current role of minimally invasive therapies in the management of liver tumors*. *Abdom Imaging*, 2011. **36**(6): p. 635-47.
66. Befeler, A.S. and A.M. Di Bisceglie, *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(6): p. 1609-19.
67. Sakamoto, I., et al., *Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors*. *Radiographics*, 1998. **18**(3): p. 605-19.
68. Dodd, G.D., 3rd, et al., *Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough*. *Radiographics*, 2000. **20**(1): p. 9-27.

69. Wigg, A.J., K. Palumbo, and D.R. Wigg, *Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: systematic review of radiobiology and modeling projections indicate reconsideration of its use*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **25**(4): p. 664-71.
70. Lawrence, T.S., et al., *Hepatic toxicity resulting from cancer treatment*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **31**(5): p. 1237-48.
71. Gray, B.N., et al., *Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate*. *J Surg Oncol*, 1989. **42**(3): p. 192-6.
72. Burton, M.A., et al., *Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989. **25**(10): p. 1487-91.
73. Antoch, G., et al., *[Selective internal radiotherapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma]*. *Rofo*, 2010. **182**(8): p. 660-70.
74. Sangro, B., M. Inarrairaegui, and J.I. Bilbao, *Radioembolization for hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2012. **56**(2): p. 464-73.
75. Vente, M.A., et al., *Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis*. *Eur Radiol*, 2009. **19**(4): p. 951-9.
76. Stubbs, R.S., R.J. Cannan, and A.W. Mitchell, *Selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases*. *Hepatogastroenterology*, 2001. **48**(38): p. 333-7.
77. Murthy, R., et al., *Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications*. *Radiographics*, 2005. **25 Suppl 1**: p. S41-55.
78. Forner, A., et al., *Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects*. *Semin Liver Dis*, 2010. **30**(1): p. 61-74.
79. Rampone, B., et al., *Current management strategy of hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(26): p. 3210-6.
80. Llovet, J.M., et al., *The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2004. **10**(2 Suppl 1): p. S115-20.
81. de Lope, C.R., et al., *Management of HCC*. *J Hepatol*, 2012. **56 Suppl 1**: p. S75-87.
82. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
83. Wilhelm, S.M., et al., *Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling*. *Mol Cancer Ther*, 2008. **7**(10): p. 3129-40.
84. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
85. Kramme, R., *Medizintechnik*. Vol. 4. 2011.
86. D'Arsonval, J., *Action physiologique des courants alternatifs*. *CR Soc Biol*, 1891. **43**: p. 283-286.
87. Ni, Y., et al., *A review of the general aspects of radiofrequency ablation*. *Abdom Imaging*, 2005. **30**(4): p. 381-400.

88. Haen, S.P., et al., *More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer*. Clin Dev Immunol, 2011. **2011**: p. 160250.
89. Cheung, T.T., et al., *Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2013. **15**(8): p. 567-73.
90. Organ, L.W., *Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making*. Appl Neurophysiol, 1976. **39**(2): p. 69-76.
91. Hand, J.W. and G. ter Haar, *Heating techniques in hyperthermia. I. Introduction and assessment of techniques*. Br J Radiol, 1981. **54**(642): p. 443-6.
92. Goldberg, S.N., *Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques*. Eur J Ultrasound, 2001. **13**(2): p. 129-47.
93. Dickson, J.A. and S.K. Calderwood, *Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review*. Ann N Y Acad Sci, 1980. **335**: p. 180-205.
94. Seegenschmiedt, M.H., L.W. Brady, and R. Sauer, *Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects*. Am J Clin Oncol, 1990. **13**(4): p. 352-63.
95. Larson, T.R., D.G. Bostwick, and A. Corica, *Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia*. Urology, 1996. **47**(4): p. 463-9.
96. Thomsen, S., *Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions*. Photochem Photobiol, 1991. **53**(6): p. 825-35.
97. Zervas, N.T. and A. Kuwayama, *Pathological characteristics of experimental thermal lesions. Comparison of induction heating and radiofrequency electrocoagulation*. J Neurosurg, 1972. **37**(4): p. 418-22.
98. Goldberg, S.N., et al., *Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size*. Acad Radiol, 1996. **3**(3): p. 212-8.
99. Goldberg, S.N., et al., *Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume*. Acad Radiol, 1995. **2**(5): p. 399-404.
100. Solbiati, L., et al., *Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes*. Radiology, 1997. **205**(2): p. 367-73.
101. Goldberg, S.N., et al., *Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases*. Radiology, 1998. **209**(2): p. 371-9.
102. Miao, Y., et al., *Treatment of VX2 liver tumor in rabbits with "wet" electrode mediated radio-frequency ablation*. Eur Radiol, 2000. **10**(1): p. 188-94.
103. Livraghi, T., et al., *Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 205-10.
104. Schmidt, D., et al., *Automated saline-enhanced radiofrequency thermal ablation: initial results in ex vivo bovine livers*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(1): p. 163-5.

105. Kuhlicke, I., *Perkutane Radiofrequenzablation der Leber: Vergleich vier verschiedener Radiofrequenzsysteme in einer tierexperimentellen Studie mit und ohne Modulation der physiologischen Leberperfusion.* . 2006.
106. Solbiati, L., et al., *Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients.* Radiology, 1997. **202**(1): p. 195-203.
107. Goldberg, S.N., et al., *Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis.* J Vasc Interv Radiol, 1999. **10**(7): p. 907-16.
108. McGahan, J.P., et al., *Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery.* Invest Radiol, 1990. **25**(3): p. 267-70.
109. Pereira, P.L., et al., *Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers.* Radiology, 2004. **232**(2): p. 482-90.
110. Rossi, S., et al., *Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver.* Tumori, 1990. **76**(1): p. 54-7.
111. Rhim, H., et al., *Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors.* Radiographics, 2001. **21 Spec No**: p. S17-35; discussion S36-9.
112. Goldberg, S.N., G.S. Gazelle, and P.R. Mueller, *Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance.* AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(2): p. 323-31.
113. Dodd, G.D., 3rd, et al., *Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations.* AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(4): p. 777-82.
114. Solbiati, L., et al., *Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients.* Radiology, 2001. **221**(1): p. 159-66.
115. Gillams, A.R. and W.R. Lees, *Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation.* Eur Radiol, 2009. **19**(5): p. 1206-13.
116. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions.* Radiology, 2000. **214**(3): p. 761-8.
117. de Baere, T., et al., *Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems.* AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(1): p. 187-92.
118. Hoffmann, R., et al., *Forms of Energy Delivery during Cryo-cooled Radiofrequency Ablation for Optimization of the Ablation Result.* Rofo, 2014.
119. Rempp, H., et al., *Increased ablation zones using a cryo-based internally cooled bipolar RF applicator in ex vivo bovine liver.* Invest Radiol, 2009. **44**(12): p. 763-8.
120. Lorentzen, T., *A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design.* Acad Radiol, 1996. **3**(7): p. 556-63.
121. Burdio, F., et al., *Distant infusion of saline may enlarge coagulation volume during radiofrequency ablation of liver tissue using cool-tip*

- electrodes without impairing predictability. AJR Am J Roentgenol, 2011. 196(6): p. W837-43.*
122. Rempp, H., et al., *Internally gas-cooled radiofrequency applicators as an alternative to conventional radiofrequency and microwave ablation devices: an in vivo comparison. Eur J Radiol, 2013. 82(8): p. e350-5.*
 123. Rempp, H., et al., *Sustained growth of the ex vivo ablation zones' critical short axis using gas-cooled radiofrequency applicators. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011. 34(1): p. 149-55.*
 124. Rempp, H., et al., *A comparison of internally water-perfused and cryogenically cooled monopolar and bipolar radiofrequency applicators in ex vivo liver samples. Acad Radiol, 2014. 21(5): p. 661-6.*
 125. Hines-Peralta, A., et al., *Hybrid radiofrequency and cryoablation device: preliminary results in an animal model. J Vasc Interv Radiol, 2004. 15(10): p. 1111-20.*
 126. Ahmed, M., et al., *Principles of and advances in percutaneous ablation. Radiology, 2011. 258(2): p. 351-69.*
 127. Goldberg, S.N., et al., *Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. Acad Radiol, 1996. 3(8): p. 636-44.*
 128. Rotura, A.C., *Untersuchung eines hybriden Kryo-Radiofrequenz-Ablationssystems hinsichtlich Algorithmen zur optimalen Energieapplikation, 2011: Universität Tübingen.*
 129. Gazelle, G.S., et al., *Tumor ablation with radio-frequency energy. Radiology, 2000. 217(3): p. 633-46.*
 130. Schmidt, D., et al., *[Radiofrequency ablation ex vivo: comparison of the efficacy of impedance control mode versus manual control mode by using an internally cooled clustered electrode]. Rofo, 2003. 175(7): p. 967-72.*
 131. Vanagas, T., et al., *Radiofrequency ablation of liver tumors (II): clinical application and outcomes. Medicina (Kaunas), 2010. 46(2): p. 81-8.*
 132. Bitsch, R.G., et al., *Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. Invest Radiol, 2006. 41(4): p. 422-7.*
 133. Goldberg, S.N., et al., *Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. Radiology, 1998. 209(3): p. 761-7.*
 134. Maehara, Y., et al., *Excised human neoplastic tissues are more sensitive to heat than the adjacent normal tissues. Eur Surg Res, 1988. 20(4): p. 254-9.*
 135. Rathke, H., et al., *Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model. Diagn Interv Radiol, 2014. 20(3): p. 251-8.*
 136. Minami, Y. and M. Kudo, *Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. Gut Liver, 2013. 7(1): p. 1-6.*
 137. Kuvshinoff, B.W. and D.M. Ota, *Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. Surgery, 2002. 132(4): p. 605-11; discussion 611-2.*
 138. Bowles, B.J., et al., *Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. Arch Surg, 2001. 136(8): p. 864-9.*

139. Solbiati, L., et al., *Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up*. Radiology, 2012. **265**(3): p. 958-68.
140. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-9.
141. Woo, S., et al., *Small- and medium-sized hepatocellular carcinomas: monopolar radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system-mid-term results*. Radiology, 2013. **268**(2): p. 589-600.
142. N'Kontchou, G., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis*. Hepatology, 2009. **50**(5): p. 1475-83.
143. Lu, M.D., et al., *[Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006. **86**(12): p. 801-5.
144. Lee, J., et al., *Percutaneous radiofrequency ablation with multiple electrodes for medium-sized hepatocellular carcinomas*. Korean J Radiol, 2012. **13**(1): p. 34-43.
145. Seror, O., et al., *Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients*. Radiology, 2008. **248**(1): p. 288-96.
146. Guglielmi, A., et al., *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(50): p. 480-4.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit mit dem Titel „Untersuchung von Applikationsalgorithmen eines hybriden Kryo-Radiofrequenzablations-Systems hinsichtlich der Optimierung des Ablationsergebnisses“ wurde an der Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Stefan Clasen (Doktorvater) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Hans-Jörg Rempp (Betreuer).

Die Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert oder bereits an der Universitätsklinik Tübingen als Dissertation vorgelegt. Den Grad eines Dr. med. habe ich noch nicht erworben.

München, den 12.02.2018

Johannes Bustamante