

Aus dem Institut und der Poliklinik für Radiologische Diagnostik

der Universität zu Köln

Kommissarische Leitung: Universitätsprofessor Dr. med. T. Liebig

(ab dem 16.01.2012 Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz)

Monopolare Radiofrequenzablation:

Methode zur in vivo Bestimmung der Ablationssymmetrie

In der Schweineleber

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Silvia Marlene Rösgen

aus Köln

Promoviert am 22.02.2012

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg
1. Berichterstatterin/Berichterstatter:	Privatdozent Dr. med. Ch. Bangard
2. Berichterstatterin/Berichterstatter:	Professor Dr. med. S. P. Mönig

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die folgende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistung von folgenden Personen erhalten:

Herrn Privatdozent Dr. med. Ch. Bangard

Herrn Professor. Dr. med. D. Stippel

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin oder eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 16.08.2011

Die CT Untersuchungen wurden von mir alleine durchgeführt. Die Radiofrequenzablationen wurden gemeinsam mit Herrn Privatdozenten Dr. med. Ch. Bangard und Herrn Dr. med. R. Wahba durchgeführt. Die Explantation der Lebern erfolgte gemeinsam mit Herrn Dr. med. Wahba. Die Messungen an den gewonnenen Bilddaten habe ich alleine vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Herrn Dr. R. Wiemker.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Christopher Bangard für die Überlassung des Promotionsthemas, die Motivation und die fortwährende, auch emotionale Unterstützung.

Herrn Professor Dr. med. Dirk Stippel und Herrn Dr. med. Roger Whaba möchte ich für die Unterstützung und die Geduld danken, mich an den chirurgischen Aspekten der Untersuchung teilnehmen zu lassen.

Ein herzlicher Dank gilt den Tierärztinnen aus dem Institut für experimentelle Medizin für den respektvollen Umgang mit unseren Versuchstieren und die Integration meiner Person in sämtliche Anteile des Versuchsaufbaus.

Herrn Dr. Rafael Wiemker danke ich für eine komplikationslose Zusammenarbeit.

Für meine Mutter und für Klaus, ohne den ich nie Ärztin geworden wäre

Inhaltsangabe

1. Einleitung	S. 7 - 10
2. Überleitung	S. 10
3. Artikel	S. 11 - 23
3.1 Abstract	S. 11
3.2 Introduction	S. 12
3.3 Material and Methods	S. 13 - 15
3.3.1 Study design	S. 13
3.3.2 Radiofrequency ablation	S. 13
3.3.3 Computed tomography and 2D measurements	S. 13 - 14
3.3.4 3D measurements	S. 14 - 15
3.3.5 Statistics	S. 15
3.4 Results	S. 15 - 16
3.4.1 Targeting	S. 15
3.4.2 Volumes and diameters of ablation zones	S. 15 - 16
3.5 Discussion	S. 16 - 17
3.6 References	S. 18 - 19
3.7 Appendices	S. 20 - 23
4. Diskussion	S. 24 - 26
5. Zusammenfassung	S. 26
6. Literaturverzeichnis	S. 27 – 28
7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	S. 29
8. Lebenslauf	S. 30 - 31

1. Einleitung

Das Prinzip der radiofrequenzinduzierten Thermoablation beruht auf der durch eine angelegte Wechselspannung mit einer Frequenz zwischen 200 und 1200 kHz induzierten Wassermolekülbewegung im Gewebe. Durch diese Molekülbewegung entsteht Reibungswärme, welche das umliegende Gewebe erhitzt. Aufgrund der hohen Frequenz der Wechselspannung kommt es nicht zu einer Depolarisation und damit Erregung neuronaler oder Muskelzellen.

Ein schneller Spannungsanstieg führt zu einer Energieabgabe an der Oberfläche der Elektrode ohne die Möglichkeit einer Ausbreitung in die Tiefe. Eine gedämpfte hochfrequente Spannung ermöglicht dagegen eine Eindringtiefe von 1 – 3 mm in das umliegende Gewebe. Eine zügige Erwärmung der Elektrodenumgebung kann zu einer Dehydratisierung bzw. Karbonisierung der Zellen führen, was zu einem Impedanzanstieg und somit zu einem Sistieren des Stromflusses führt.

Die ersten histologischen Untersuchungen des koagulierten Gewebes durch Clark 1924 (4) ergaben charakteristische Veränderungen: Schrumpfung und Entrundung der Zellen sowie eine Kondensation des Zellkernes bedingt durch die wärmeinduzierte Dehydratisierung. Dieses Phänomen wurde durch Clark als Desikkation bezeichnet.

Die erstmalige klinische Nutzung erfolgte in Form des von DeForrest entwickelten Elektrokauters. Bei dieser Anwendung ist der Effekt der selbstlimitierenden Eindringtiefe erwünscht, im Falle der Thermoablation größerer Gewebsverbände jedoch nicht.

1990 berichteten die Arbeitsgruppen um McGahan et al (13) und Rossi et al (18) erstmals über die erfolgreiche Induktion eines relevanten Nekrosevolumens durch

Radiofrequenzablation. In beiden Arbeitsgruppen gelang diese Innovation durch eine Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen Elektrode und dem Gewebe und einer zusätzlichen Begrenzung des maximalen Stromflusses pro Zeiteinheit zugunsten einer längeren Stromflussdauer. In beiden Versuchsgruppen konnte so eine ellipsoide, senkrecht zur Elektrodenspitze ausgerichtete Nekrose mit einem maximalen Durchmesser von ca. 1,64 cm erreicht werden.

1995 untersuchten Goldberg et al (7) in einer Studie mit Einzelnadeln an Schlachthauslebern die Zusammenhänge zwischen den Parametern

- Nadellänge
- Durchmesser der Nadel

- Gewebstemperatur
- Stromfluss

in Relation zum erzielten Nekrosevolumen.

Aus dieser Untersuchung ergaben sich folgende, für die weitere Entwicklung der Radiofrequenzablation maßgeblichen Grundsätze:

- Der Stromfluss steigt bei konstanter Gewebstemperatur überproportional mit der Nadellänge
- Ein größerer Nadeldurchmesser korreliert mit einem größeren Durchmesser der erzielten Nekrose
- Der Durchmesser der Nekrose nähert sich mit der Zeit bei konstanter Gewebetemperatur asymptotisch einem Maximum, sodass nach mehr als 6 min keine messbare Volumenzunahme der Nekrose mehr erfolgt
- Mit steigender Nadellänge muss die Gewebetemperatur näher an 100°C heranreichen, um homogene Nekrosen zu erhalten

Das Einzelnadelsystem war damit auf eine maximal induzierbare, ellipsoide Nekrose mit einem Ausmaß von 8 x 1,6 x 1,6 cm limitiert und eine klinische Anwendung zur Behandlung tumoröser Prozesse weiterhin nicht möglich.

In der Folge entwickelten verschiedene Arbeitsgruppen (14) Applikatoren mit ausfahrbaren, gekrümmten Krallen, wodurch eine geometrische Umschreibung des zu erfassenden Gewebeareals gelang. Dies fußte auf einer neuerlichen Arbeit von Goldberg et al (8), die zeigte, dass eine gleichzeitige Aktivierung mehrerer Elektroden zu einem überadditiven Effekt führt.

Durch diese Entwicklung wurde die Behandlung tumoröser Veränderungen mittels Thermoablation möglich und in den letzten Jahren hat die Radiofrequenzablation zunehmend Verwendung in der Therapie primärer und sekundärer Leberneoplasien gefunden. Den größten Stellenwert nehmen dabei in Deutschland die hepatischen Metastasen des kolorektalen Carcinoms (19) und das hepatocelluläre Carcinom (5) ein. Von dieser Therapieoption wird insbesondere dann Gebrauch gemacht, wenn Kontraindikationen gegen ein chirurgisches Vorgehen vorliegen:

- Allgemeine Kontraindikationen wie Multimorbidität oder Narkoseunfähigkeit
- Allgemein-chirurgische Kontraindikationen: Weniger als 20 % gesundes, regenerationsfähiges Lebergewebe post resectionem oder weniger als 40 % bei

vorangegangener Chemotherapie oder bei Vorliegen einer höhergradigeren Leberzirrhose

- Lokal-chirurgische Kontraindikationen: Tumorausbreitung in zentrale, nicht resezierbare Lebersegmente und Infiltration wichtiger Strukturen wie z.B. der Pfortader

Daraus ergibt sich der Einsatz der Radiofrequenzablation als kurative Maßnahme bei hepatischen Metastasen und der Unmöglichkeit einer chirurgischen Herangehensweise (ca. 80 % der Patienten (1)) und als Therapie der ersten Wahl bei kleinen hepatocellulären Carcinomen in einer zirrhotischen Leber (6, 9). Weitere Indikationen bestehen in einer neoadjuvanten Therapie vor geplanter Transplantation, da ein in der Wartezeit erlittener Tumorprogreß zu einem Ausschluss des Verfahrens führen kann und in einer Tumolvolumenreduktion zur Verbesserung der (symptomfreien) Überlebenszeit.

Das aktuell größte Problem bei der Radiofrequenzablation von Leberneoplasien besteht in der hohen Rate an Lokalrezidiven (2, 12, 16), wobei diese in direktem Zusammenhang mit der vollständigen Entfernung sämtlicher Tumorzellen steht.

In einer im Jahre 2005 von Mulier et al (16) durchgeführten Metaanalyse stellten sich

- Der maximale Durchmesser des Tumors
- Die Art der Pathologie
- Die Nähe zu großen Gefäßen
- Die Art des Zugangs
- Der erreichte/erreichbare Sicherheitsabstand
- Die Durchführung eines Manövers zur Unterbrechung des intrahepatischen Blutflusses
- Die Erfahrung des Arztes in der jeweiligen Methode

als die wesentlichen Einflüsse auf die Entwicklung von Lokalrezidiven heraus.

Zur Zeit sind Tumore mit einer Größe über 3 cm nicht mit ausreichender Sicherheit vollständig abladiert (16), womit sich konstatieren lässt, dass die von den Herstellern angegebenen in vitro Daten (maximal 5 cm) nicht ohne weiteres in das in vivo Modell übertragbar sind (17, 21).

In Bezug auf die klinische Anwendung ist vor allem der minimale Ablationsdurchmesser, der in 95 % der Anwendungsfälle eines RFA Systems erreicht werden kann, von Bedeutung. Dieser Durchmesser bildet bei Ablationen mit kurativem Anspruch die Obergrenze des therapeutisch nutzbaren Durchmessers. Im in vivo naturgemäß vorgegebenen dreidimensionalen Raum bildet diese Obergrenze die größtmögliche Kugel abladierten

Lebergewebes. Im Weiteren entscheidend ist die Form der mit dem jeweiligen Ablationssystem erzielbaren Nekrose (Längsoval vs. Queroval), da sowohl bei der intraoperativen als auch bei der CT-gesteuerten Ablation verschiedene Zugangswege zur Zielläsion möglich sind und die Form der Nekrose mit in die Planung einkalkuliert werden muss.

Stippel et al zeigten in einer Studie von 2004 (21) anhand von 24 CT-Untersuchungen bei Patienten nach einer Radiofrequenzablation mittels volumetrischer Messungen die verschiedenen, humanen Nekroseformen und -größen bzw. -volumina. Dabei stellte sich heraus, dass es in vivo beim Menschen zu deutlichen Abweichungen der 3 oben aufgeführten Parameter von den Herstellerangaben kommt.

2. Überleitung

Die von uns durchgeführte und in der folgenden Veröffentlichung beschriebene Untersuchung hatte zum Ziel, eine bessere Einschätzung der Qualität einer Nekrosezone in vivo und eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen erhältlichen RFA Elektroden zu erreichen. Das besondere Augenmerk lag dabei auf der Beschreibung des Bezugs der Nekrose zum Elektrodenschaft und des klinisch nutzbaren Nekrosevolumens in 3D.

3. Artikel

Bangard C, Rösgen S, Wahba R, Wiemker R, Hellmich M, Reiter H, Fischer JH, Stippel DL, Lackner KJ. Large Volume Multitined Expandable RF Ablation in Pig Livers: Comparison of 2D and Volumetric Measurements of the Ablation Zone, Eur Radiol 2010; 20:1073-1078

3.1 Abstract

Objectives: To compare two-dimensional and three-dimensional computed tomography (CT) measurements of ablation zones (AZ) related to the shaft of two different large volume monopolar multitined expandable electrodes.

Methods: Percutaneous radiofrequency ablation was performed in 12 pigs (81.6 ± 7.8 kg) using 2 electrodes (LeVeen 5 cm, Rita XL 5 cm; $n=6$ in each group). Contrast-enhanced CT with the electrode shaft in place evaluated the AZ. The largest sphere centred on the electrode shaft within the AZ was calculated a) based on the two-dimensional axial CT image in the plane of the shaft assuming rotational symmetry of the AZ and b) using prototype software and the three-dimensional volume data of the AZ measured with CT.

Results: The mean largest diameter of a sphere centred on the electrode shaft was always smaller using the three-dimensional data of the AZ than using two-dimensional CT measurements assuming rotational symmetry of the AZ (3D vs. 2D): LeVeen 18.2 ± 4.8 mm; 24.5 ± 3.1 mm; $p=.001$; Rita XL 20.0 ± 3.7 mm; 28.8 ± 4.9 mm; $p=.0002$. All AZ showed indentations around tines.

Conclusions: Two-dimensional CT measurements assuming rotational symmetry of the AZ overestimate the largest ablated sphere centred on the electrode shaft compared with three-dimensional CT measurements.

Key Words: radiofrequency ablation, computed tomography, pig liver, volume, 3D, 2D

3.2 Introduction:

Radiofrequency (RF) ablation is a clinically established method for local therapy of liver malignancies (1, 2). The therapeutic effect is limited by the high rate of local recurrence, especially in tumours larger than 3 cm (3-6). One reason is the discrepancy between the expected and the achieved size of the ablation zone (AZ) in human livers (7). To create larger AZ, manufacturers have developed large volume multitined expandable electrodes with diameters from 4 to 7 cm and multiple electrode systems (8-10). The latter produce large AZ, but percutaneous placement of the different electrodes is not always possible and time consuming. Clinically, the quality of an ablation is evaluated by comparing the AZ with the location and size of the ablated tumour and by follow-up studies. In most published studies, evaluation of the created AZ is done by volumetric measurement and by measurement of the long and short axis of the AZ. The relationship of the AZ to the electrode shaft is usually not described (7, 11). Asymmetry of the AZ and indentations around the tines are important factors for incomplete tumour ablation. Therefore, the relation to the AZ to the electrode shaft is crucial.

The purpose of this study was to compare two-dimensional and three-dimensional computed tomography (CT) measurements of AZ related to the shaft of two different large volume monopolar multitined expandable electrodes.

3.3 Materials and Methods

3.3.1 Study design

The experiment was approved by the regional Government's Animal Care and Use committee. In vivo, percutaneous hepatic RF ablation was performed in twelve male domestic pigs (81.6 ± 7.8 kg) using 2 different monopolar multitined expandable electrodes (each group $n=6$). In each pig a single ablation was created by a randomly assigned electrode. RF ablation was CT-controlled. At the end of the ablation the electrode was left in place. 2 hours after the end of the RF ablation, contrast-enhanced CT with the electrode in place documented the AZ.

3.3.2 Radiofrequency Ablation

Electric parameters were recorded every second during RF ablation. The following two RF electrodes were evaluated:

1. (LeVeen) LeVeen 5.0 electrode (Boston Scientific, Brea, CA, USA), deployment 5 cm, generator model RF3000™. The standard algorithm supplied by Boston scientific was used with full deployment of the applicator in one step (12).
2. (Rita XL) Starburst XL™ electrode (RITA Medical Systems, Mountain View, CA, USA), deployment 5 cm, generator model 1500™. The standard algorithm supplied by Rita Medical Systems was used with stepwise deployment of the applicator (12).

3.3.3 Computed tomography and 2D measurements

All RF Ablations were controlled with multi-detector CT (Brilliance 64, Philips, Best, The Netherlands). Un-enhanced CT of the entire liver was acquired under the rest of the ventilation (tube voltage 120 kV, tube current-time product 315 mAs, single beam collimation 1 mm). Contiguous 2 mm thick images were reconstructed and used for choosing the target point for the electrode tip. The lateral liver dome has been shown to be the best area for needle placement in a preceding study (data not shown). Placement of the electrode tip was repeated until all fully expanded tines of the RF devices were covered by liver parenchyma and no tine lay in a vessel. This was verified by late arterial and portal-venous phase CT (flow rate: 3 ml/sec; 120 ml Accupaque™ 370; GE Healthcare Buchler, Braunschweig, Germany; 40-ml flush of saline solution). At the end of the ablation the

electrode was left in place. 2 hours after the end of the RF ablation, un-enhanced and contrast-enhanced CT was repeated as described above.

On contrast-enhanced CT images, the hypodense area around the electrode shaft was regarded as the AZ. Portal-venous phase images were used for measurements (centre 150 HU, width 500 HU). For 2D measurements, the largest possible circle centred on the electrode shaft was fitted into the AZ on the transverse CT image. The diameter of this circle was measured using Image-J Version 1.40g (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>). The Diameter of the largest circle was set equal to the diameter of the largest possible sphere fitting into the AZ assuming rotational symmetry, defined as exact correspondence of the form of the AZ with the electrode shaft as the axis of rotation. The distance along the electrode shaft covered by the AZ (axial diameter) and the largest diameter of the AZ perpendicular to that (transverse diameter) were measured (Fig.1) (13). To reduce streaking artefacts in the plane along the electrode shaft, the shaft was angulated relative to the axial CT plane.

3.3.4 3D measurements

On a digital imaging work station (Philips Extended Brilliance) volumetric evaluation was carried out from 2 mm reconstructed portal-venous CT images. Regions of interest were defined in each slice for non-enhancing areas within the liver parenchyma. The computer automatically calculated the volume of all determined regions of interest for each AZ (total ablated liver tissue). The ratio between the energy deposition during RF ablation and the volume of AZ was calculated.

The prototype software (Philips Research Laboratory, Hamburg) provided a simple algorithm to determine the radius and position of the largest three-dimensional sphere fully covered by the manual delineations of the AZ. The algorithm takes into account the manual delineations in all axial slice images, as well as the anisotropy of the image data (slice-spacing $\neq$ pixel-spacing). As the position of the largest sphere is not necessarily coincident with the tip of the electrode shaft, all points along the electrode shaft are tested in order to find the position that yields the three-dimensional distance to all surface boundary points of the manually delineated AZ.

The calculated diameters of the largest spheres ablated within the AZ, calculated by the software program and the three-dimensional CT data, were compared with that based on

the 2D CT image assuming rotational symmetry. The diameters were used to calculate the volumes of the largest spheres centred on the electrode shaft (diameter-equivalent volumes) according to the formula for spheres: $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ (V =volume and r =radius of the largest sphere). The diameter-equivalent volumes of the largest ablated spheres based on the 2D and 3D measurements were compared with the volumes of the manually delineated AZ (total ablated liver tissue).

3.3.5 Statistics

All calculations were performed using Microsoft® Office Excel® 2007. Data distributions were assumed to be Gaussian and summarized as mean $\pm$ standard deviation and compared by two-sided (Student's) t-tests for paired or for unpaired data. P value were not corrected for multiplicity.

3.4 Results

3.4.1 Targeting

On average, the electrode tip had to be repositioned four times. Three times subtle hemorrhage was seen on post-procedure un-enhanced CT without relation to the AZ. Extensive vascularization of the pig liver precluded positioning all the expanded tines at least 5 mm away from the liver capsule, and away from vessels of more than 3 mm diameter, which are known to significantly reduce energy deposition (14). In all pigs, the tip of a single tine was either only covered by at least 2 mm of liver parenchyma and/or only 2-4 mm away from a vessel with a diameter between 3-7 mm.

3.4.2 Volumes and diameters of ablation zones

All data are summarized in Table 1. Mean volumes of the LeVeen AZ (46.7 ± 13.7 ml) were statistically not different ($p=0.56$) from those of the Rita XL electrode (42.3 ± 11.2 ml).

The mean largest diameter of the sphere centred on the electrode shaft was always smaller when calculated by the prototype software based on the three-dimensional CT data than when calculated by two-dimensional measurements of the CT image in the transverse plane of the electrode assuming rotational symmetry of the AZ (Fig. 1) (3D vs. 2D): LeVeen 18.2 ± 4.8 mm vs. 24.5 ± 3.1 mm; $p=0.001$; Rita XL 20.0 ± 3.7 mm vs. 28.8 ± 4.9 mm; $p=0.0002$. The mean diameter-equivalent volume of the largest sphere within the AZ based on the 2D and

3D measurements (LeVeen 2D: 8.0 ± 2.9 ml; 3D: 3.7 ± 2.7 ml; Rita XL 2D: 13.4 ± 6.9 ml; 3D: 4.5 ± 2.2 ml) was 5.8 (2D LeVeen) and 12.6 times (3D LeVeen) and 3.1 (2D Rita XL) and 9.3 times (3D Rita XL) smaller than the corresponding mean volume of the manually delineated AZ (total ablated liver tissue).

The mean axial and transverse diameters of the AZ of the LeVeen electrode (30.8 ± 5.4 mm and 52.5 ± 6.4 mm, respectively) yielded oval AZ at the right angle to the electrode shaft. The mean axial and transverse diameters of the AZ of the Rita XL electrode (49.5 ± 7.5 mm and 42.6 ± 4.5 mm, respectively) yielded more spherical AZ, with the larger diameter along the electrode shaft. The mean transverse diameter of the AZ of the Rita XL electrode was significantly larger than the mean axial diameter of the LeVeen electrode ($p=0.002$). The largest mean diameters of the AZ of both electrodes were statistically not different ($p=0.46$). The shortest mean diameter of both electrodes (axial diameter for LeVeen and transverse diameter for Rita XL) was still significantly larger than the mean largest diameter of a sphere centred on the electrode shaft based on 2D measurements ($p=0.009$ for LeVeen and $p=0.005$ for Rita XL).

All AZ were not confluent among single tines leading to indentations. This occurred even in liver parenchyma without vessels of more than 3 mm in diameter. The mean energy deposition to ablate one ml of liver tissue was high with 5.0 ± 2.3 kJ (LeVeen) and 5.4 ± 2.3 kJ (Rita XL). The electric parameters are summarized in Table 2.

3.5 Discussion

This study shows that large monopolar multitined expandable electrodes produce large volume AZ which can be compared with those of multiple electrode systems (9, 10). Together with mean axial and transverse diameters of the AZ of between 30 and 52 mm and relatively small standard deviations, the interventionalist might expect large target volumes to be ablated safely using the electrodes. This method presented here, with acquisition of the CT images with the electrode shaft in place, reveals the insufficiency of volumetric and metric measurements of the AZ without relation to the shaft. Although both electrodes ablated large volumes of liver tissue, as calculated by the manually delineated AZ (total ablated liver tissue), the clinically usable volume of the largest sphere as calculated with the

prototype software and 3D CT data (diameter-equivalent volumes) was 12.6 and 9.3 times smaller for the LeVeen and Rita XL electrode, respectively. The 3D CT data reflect the limitations of the RF ablations significantly better than the 2D measurements related to the electrode shaft, because the assumption of the rotational symmetry of the AZ is idealistic. A modified stepwise hook technique for the 3 cm LeVeen electrode without description of relation of the AZ to the electrode shaft was reported to produce larger and more uniform AZ than with the full extension technique we used (15). Further studies that evaluate the efficacy of RF electrodes or modified extension techniques might be more comparable if the 3D measurements technique presented here is used.

The presented data are more pronounced than we expected from our clinical experience. There might be several reasons. The electrical efficacy decreases with the increase in deployment diameter (16). The growing distance among the single tines in large multitined electrodes seems to be critical regarding energy deposition for complete ablation of the liver parenchyma among the tines. For the 5 cm LeVeen electrode, this might be emphasized by our clinical experience of inconsistent roll-off. Similar results are reported for the 3 cm LeVeen electrode with the full extension technique (17). Differences in liver perfusion between pigs and humans might also be relevant. Higher portal venous blood flow in pigs (1600-1900 ml/min) than in humans (1000-1200 ml/min) is reported (18). This might be an explanation for the higher energy amount needed to ablate one ml of liver tissue in our study (about 5 kJ) and by Brieger et al. (19) than in humans (7) (3.5 kJ).

A limitation of this study is that RF ablation was performed in healthy porcine livers without tumours. Tissue conductivity plays an important role in heat distribution during RF ablation (20) and tumour tissue seems to be more sensitive to heat damage than normal tissue (21). We did not validate our CT measurements of the AZ by histopathological measurements because good correlation has already been shown (22).

3.6 References

1. Elias D, Baton O, Sideris L, et al. (2004) Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol* 11:500-505.
2. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, et al. (2004) Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 11:689-697.
3. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. (2004) Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240:900-909.
4. Berber E, Pelley R, Siperstein AE (2005) Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases of the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 23:1358-1364.
5. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. (2003) Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228:235-240.
6. De Baere T, Deschamps F, Briggs P, et al. (2008) Hepatic malignancies: percutaneous radiofrequency ablation during percutaneous portal or hepatic vein occlusion. *Radiology* 248:1056-1066.
7. Stippel D, Brochhagen HG, Arenja M, et al. (2004) Variability of size and shape of necrosis induced by radiofrequency ablation in human livers: a volumetric evaluation. *Ann Surg Oncol* 11:420-425.
8. Pitton MB, Herber S, Raab P, et al. (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors using the LeVeen 4 cm array probe. *Rofo* 175:1525-1531.
9. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, et al. (2005) Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 237:1056-1062.
10. Lee JM, Han JK, Lee JY, et al. (2006) Hepatic radiofrequency ablation using multiple probes: ex vivo and in vivo comparative studies of monopolar versus multipolar modes. *Korean J Radiol* 7:106-117.
11. Bangard C, Gossmann A, Kasper HU, et al. (2006) Experimental radiofrequency ablation near the portal and the hepatic weins in pigs: differences in efficacy of a monopolar ablation system. *J Surg Res* 135:113-119.

12. Stippel D, Bangard C, Prenzel K, et al. (2009) Which parameters are needed for targeting a multitined radiofrequency device-an approach to a simple algorithm. *Langenbecks Arch Surg* 394:671-679.
13. Mulier S, Ni Y, Frich L, et al. (2007) Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol* 14:1381-1396.
14. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, et al. (2002) Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol* 178:47-51.
15. Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. (2008) New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle. *Liver Int* 28:214-219.
16. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, et al. (1996) Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol* 3:212-218.
17. Kobayashi M, Ikeda K, Someya T, et al. (2002) Stepwise hook extension technique for radiofrequency ablation therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 63:139-144.
18. Marshall M, Hagen R (1977) Portal blood flow in minipig and its change by nicotinic acid. *Res Exp Med* 170:23-33.
19. Brieger J, Pereira PL, Trübenbach J, et al. (2003) In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems: a comparative experimental study in pig liver. *Invest Radiol* 38:609-616.
20. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, et al. (2004) Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology* 230:761-767.
21. Maehara Y, Kusumoto T, Kusumoto H, et al. (1988) Excised human neoplastic tissues are more sensitive to heat tissue than the adjacent normal tissue. *Eur Surg Res* 20:254-259.
22. Raman SS, Lu DS, Vodopich DJ, et al. (2000) Creation of radiofrequency lesions in a porcine model: correlation with sonography, CT, and histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 175:1253-1258.

3.7 Appendices

Table 1: Volumes and diameters of the ablation zones of two different monopolar multitined expandable electrodes in porcine livers as determined by computed tomography.

Pig	LeVeen				
	Sphere 2D (I) (mm)	Sphere 3D (II) (mm)	Volume AZ (III) (ml)	Axial (IV) Diameter (mm)	Transv. (IV) Diameter (mm)
1	28.7	24.8	62.9	36.8	57.4
2	20.8	14.0	46.8	31.4	57.8
3	24.8	20.6	31.4	22.3	53.4
4	26.1	21.4	40.2	27.2	55.5
5	21.1	12.4	63.1	35.6	50.5
6	25.5	16.0	35.5	31.6	40.7
Mean	24.5	18.2*	46.7	30.8	52.5
SD	±3.1	±4.8	±13.7	±5.4	±6.4

Pig	Rita XL				
	Sphere 2D (I) (mm)	Sphere 3D (II) (mm)	Volume AZ (III) (ml)	Axial (IV) Diameter (mm)	Transv. (IV) Diameter (mm)
7	24.4	17.6	28.9	40.1	42.1
8	27.1	18.6	50.7	55.5	41.8
9	23.2	14.4	36.4	42.8	43.3
10	36.4	23.2	39.8	59.7	42.0
11	30.2	23.2	60.0	51.1	50.4
12	31.5	23.0	38.0	47.5	36.2
Mean	28.8	20.0*	42.3	49.5	42.6
SD	±4.9	±3.7	±11.2	±7.5	±4.5

I – Diameter of the largest sphere centered on the electrode shaft covered by the ablation zone (AZ) based on two-dimensional CT measurement in the transverse plane of the electrode with assumption of rotational symmetry of the AZ.

II – Diameter of the largest sphere centred on the electrode shaft covered by the AZ as calculated by using prototypic software and the three-dimensional volume data of the AZ measured with CT.

III – Volume of the AZ based on the three-dimensional original CT data (total ablated liver tissue).

IV – Axial and transverse diameters were measured as described by Mulier et al. (13)

* - Statistically significant mean difference compared with “sphere 2D” with $p \leq 0.05$.

Table 2: Physical parameter values recorded during radiofrequency ablation.

Electrode	Impedance (Ohm)	Power (Watt)	Energy Deposition (kJ)	Energy deposition per ml AZ (kJ/ml)
LeVeen	31.2 ± 2.1	153.6 ± 14.7	212.5 ± 71.4	5.0 ± 2.3
Rita XL	39.2 ± 4.1	94.6 ± 19.1	237.8 ± 135.0	5.4 ± 2.3

Means ± standard deviations are shown. Impedance and power were measured every second from the beginning to the end of RF ablation. Energy deposition was calculated according to the equation $J=W*s$, where J is energy deposition in Joules, W is power in Watts and s is time of RF ablation in seconds.

Figure 1: Visualization of the measurements performed in this study.

Both images show the same ablation zone (AZ) of a LeVeen electrode. Transverse portal-venous phase images were used for measurements. (Left image) the largest possible circle (blue) centred on the electrode shaft was fitted into the AZ, the distance along the electrode shaft covered by the AZ (axial diameter, green) and the largest diameter of the AZ perpendicular to that (transverse diameter, red) were measured, and regions of interest (yellow) were defined in each slice for non-enhancing areas within the liver parenchyma. For 2D measurements, the diameter of the largest circle was set equal to the diameter of the largest possible sphere fitting into the AZ assuming rotational symmetry. For 3D measurements, the computer automatically calculated the volume of all determined regions of interest for each AZ (total ablated liver tissue).

Note: The largest 2D circle (blue circle, left image) fitting into the AZ centered on the shaft of the LeVeen electrode (based on the two-dimensional CT measurements assuming rotational symmetry of the AZ) is significantly larger than the 3D sphere (transparent blue sphere, right image) fitting into the AZ (surface rendering) based on the 3D CT measurements. (Right image) Surface rendered volume of the AZ, as calculated from the original in vivo CT data, shows the exact position of the electrode shaft (yellow) including its tip, and is fused with the CT image in the plane of the electrode shaft.

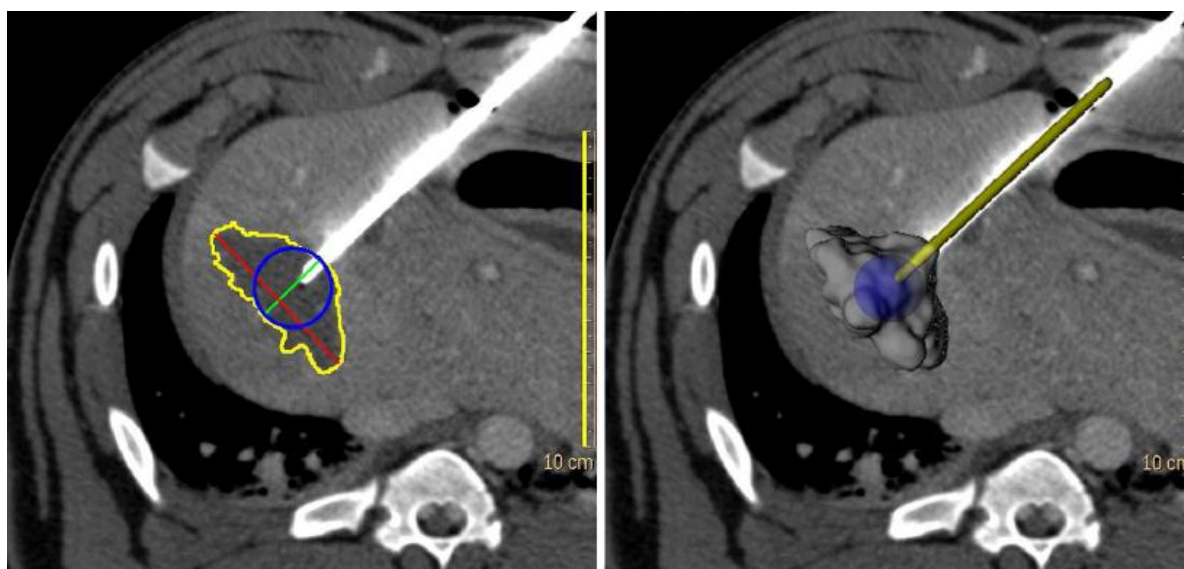


Fig. 1: Visualization of the measurements performed in this study.

400x196mm (96 x 96 DPI)

4. Diskussion

Zur Beschreibung der Nekrose nach RFA wurden und werden aktuell die in axialer Schichtführung gemessenen (senkrecht zueinander in Bezug zur Elektrodenschaftachse stehenden) maximalen longitudinalen und transversalen Durchmesser, der frontale Rand, das Koagulationszentrum sowie das aus den 2D Daten berechnete Volumen genutzt (15). In der vorliegenden Arbeit ergibt sich ein Gesamtvolumen von $46,7 \pm 13,7$ ml für die LeVeen Elektrode und von $42,3 \pm 11,2$ ml für die Rita XL Elektrode. Im Vergleich dazu zeigen sich jedoch die klinisch nutzbaren Volumina in 2D, berechnet aus dem größtmöglichen, von der Ablationszone vollständig bedeckten Kreis, im Falle der LeVeen Elektrode 5,8 mal und im Falle der Rita XL Elektrode 3,1 mal kleiner. Noch deutlicher fällt dieser Unterschied im Vergleich mit den anhand der beschriebenen Software berechneten klinisch nutzbaren 3D Volumina (ausgehend von der größtmöglichen, von der Ablationszone vollständig bedeckten Kugel) aus: für die LeVeen Elektrode 12,6 mal und für die Rita XL Elektrode 9,3 mal kleiner als das Gesamtvolumen. Somit ist auch das klinisch nutzbare 3D Volumen signifikant kleiner als das entsprechende 2D Volumen (p -Wert < 0.05).

Diese Diskrepanz hat ihren Ursprung vor allem in der Annahme einer perfekten Kugel ausgehend von der 2D Messung, da in dieser Annahme die entstehenden Einziehungen zwischen den Krallen keine Beachtung finden. In unserer Versuchsreihe stellten sich jedoch diese Einziehungen als limitierender Faktor für die Ausbreitung einer Kugelform innerhalb einer Ablationszone dar. Klinisch führen diese Einziehungen zu einer inkompletten Tumorablation, was einen möglichen Erklärungsansatz für die hohe Rate an Lokalrezidiven nach RFA darstellt.

Durch diese und die Ergebnisse anderer Studien (20) stellt sich auch heraus, dass die bisher genutzten Parameter zur Beschreibung eines Ablationsareals nicht ausreichend sind und um die folgenden Parameter ergänzt werden sollten:

- Größtmöglicher Kreis, der von der Ablationszone vollständig bedeckt wird und mit dem Mittelpunkt auf der Achse der Elektrode liegt
- Abstand der Elektrodenspitze zum Mittelpunkt des größtmöglichen Kreises
- P-Wert, das heißt der Abstand (positiv oder negativ) von der Elektrodenspitze bis zum Rand des größtmöglichen Kreises

Um die Nekrosezone bzw. die entsprechenden Messungen in Bezug zur Elektrode beschreiben bzw. durchführen zu können, erfolgte in unserer Studie die CT Datenaquisition 2 Stunden nach Beendigung der RFA mit in Ablationsposition belassener Elektrode bei eingefahrenen Krallen. In Zusammenschau mit der genutzten Prototypensoftware zur Berechnung der größtmöglichen Kugel in jeder möglichen Position zur Elektrodenschaftachse mit dieser als Zentrum ergibt sich eine objektive Vergleichbarkeit der Effektivität unterschiedlicher Elektroden und Ablationsprotokolle.

Die von uns vorgestellten Ergebnisse sind bezüglich ihrer Diskrepanz zwischen erwarteten bzw. von den Herstellern angegebenen und erzielten, klinisch nutzbaren Ablationsvolumina deutlicher als die klinische Erfahrung vermuten ließ. Eine mögliche Erklärung ist die Abnahme der elektrischen Effizienz mit zunehmendem Elektrodenschirmdurchmesser. Mit dem Durchmesser des Elektrodenschirms vergrößert sich auch der Abstand zwischen den einzelnen Krallen und damit scheint die kontinuierliche Energieausbreitung bis zu einem Zusammentreffen der „Energiefelder“ im Krallenzwischenraum immer problematischer zu werden. Dies bietet eine Erklärung dafür, dass sich die am deutlichsten ausgeprägten Einziehungen der Ablationszone in der Regel in den Randgebieten abnehmend zum Zentrum finden, da die Abstände zwischen den Krallen ausgehend von der Elektrodenspitze kontinuierlich zunehmen.

Diese Überlegungen zeigen die Schwierigkeit der Ablation mit großen Elektrodenschirmdurchmessern und somit der Behandlung von Tumoren größer 3 cm, da diese anzunehmenden unvollständigen Ablationen in den Krallenzwischenräumen einen möglichen Grund für den sprunghaften Anstieg der Lokalrezidivrate bei Ablationen größerer Tumore darstellen.

Zusätzlich korrelieren mit dieser These auch die in dieser Studie beobachteten inkonsistenten Roll-Offs für die 5 cm LeVeen Sonde.

Ein weiteres Problem stellt die unterschiedliche Perfusion und die unterschiedliche Menge an Gefäßen zwischen Schweinelebergewebe und humanem Lebergewebe dar. Im Lebergewebe des Hausschweines finden sich verhältnismäßig mehr und größere Gefäße als in menschlichen Lebern. Es stellt eine Schwierigkeit dar, insbesondere für die großen Elektroden, ein sphärisches Areal innerhalb der Schweineleber zu finden, das eine Größe von

mindestens 5 cm hat und keine Gefäße mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm (10) beinhaltet. Damit ein möglichst gefäßarmes Areal für die Elektrodenlage detektiert werden konnte führten wir in unserer Studie bereits vor dem Einbringen der Elektrode ein Kontrastmittelgestütztes CT durch. Der Leberdom stellte sich in unserer Versuchsreihe beim Hausschwein als die geeignete Lokalisation heraus.

Die größere Menge an Gefäßen in der Schweineleber bringt auch eine vermehrte Perfusion mit sich. Marshall et al (11) berichten über einen höheren portalvenösen Fluss (1600 – 1900 ml/min) in Schweinelebern als beim Menschen (1000 – 1200 ml/min). Dieser Fakt führt im Schweinelebergewebe zu einem vergleichsweise höheren Abtransport der Energie/Wärme und ist damit eine mögliche Erklärung für den höheren Energieverbrauch zur Ablation eines ml Schweinelebergewebes in unserer Studie (ca. 5 kJ/ml) und in einer Studie von Brieger et al (3) (5,4 kJ/ml für die 5 cm RitaXL Elektrode) im Vergleich zu menschlichen Lebern mit einem Verbrauch von im Mittel 3,5 kJ/ml.

Eine weitere Erklärung der Unterschiedlichkeit der Ergebnisse zwischen den menschlichen und den Schweinelebern in dieser und anderen Studien ist, dass die Ablationen an gesunden Schweinelebern erfolgten. Man geht jedoch davon aus, dass Tumorgewebe empfindlicher gegenüber Hitze reagiert als gesundes Lebergewebe.

5. Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich aus unseren Ergebnissen die Möglichkeit einer objektiveren Vergleichbarkeit der Ablationszonen verschiedener Elektroden sowohl ex als auch in vivo. Diese gelingt durch die Nutzung erweiterter Parameter zur Beschreibung einer Nekrose in Bezug zur Elektrodenchaftachse und durch die Bestimmung des klinisch nutzbaren 3D Volumens mittels der beschriebenen Prototypensoftware.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Misih SR, Schmidt CR, Bloomston PM (2009). Update and Review of the Multidisciplinary Management of Stage IV Colorectal Cancer with Liver Metastases. *World J Surg Oncol* 7: 72
2. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK (2006). Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 141: 460-467
3. Brieger J, Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, Kröber SM, Schmidt D, Aubé C, Claussen CD, Schick F (2003). In vivo efficiency of four commercial monopolar radiofrequency ablation systems: a comparative experimental study in pig liver. *Invest Radiol* 38: 609-616
4. Clark WL (1911). Electrothermic dessication in the treatment of accessible malignant growths and minor surgical conditions. *J Adv Ther* 29: 169-183
5. Crocetti L, Lencioni R (2008). Thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Cancer imaging* 8: 19-26
6. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P (2004). Local Recurrences after Intraoperative Radiofrequency Ablation of Liver Metastases: A Comparative Study with Anatomic and Wedge Resections. *Ann Surg Oncol* 11: 500-505
7. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittmann WJ, Mueller PR, Rosenthal DI (1995). Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol* 2: 399-404
8. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittmann WJ, Mueller PR, Rosenthal DI (1995). Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 2: 670-674
9. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C (2004). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 39: 689-697
10. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J (2003). Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 14: 1267-1274
11. Marshall M, Hagen R (1977). Portal blood flow in minipig and its change by nicotinic acid. *Res Exp Med* 170: 23-33

12. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchianò A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, Andreola S (2004). Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240: 900-909
13. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H (1990). Hepatic ablation using electrocautery. *Invest Radiol* 25: 267-270
14. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosière A, Khoury A, Marchal G, Michel L (2003). Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol* 29: 867-878
15. Mulier S, Miao Y, Mulier P, Dupas B, Pereira P, de Baere T, Lencioni R, Leveillee R, Marchal G, Michel L, Ni Y (2005). Electrodes and multiple electrode systems for radiofrequency ablation: a proposal for updated terminology. *Eur Radiol* 15: 798-808
16. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L (2005). Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 242: 158-171
17. Mulier S, Ni Y, Frich L, Burdio F, Denys AL, De Wispelaere JF, Dupas B, Habib N, Hoey M, Jansen MC, Lacrosse M, Leveillee R, Miao Y, Mulier P, Mutter D, Ng KK, Santambrogio R, Stippel D, Tamaki K, van Gulik TM, Marchal G, Michel L (2007). Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol* 14: 1381-1396
18. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L (1990). Thermal lesions induced by 480 kHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 76: 54-57
19. Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht 2001
20. Stippel DL, Brochhagen HG, Arenja M, Hunkemöller J, Hölscher AH, Beckurts KT (2004). Variability of size and shape of necrosis induced by radiofrequency ablation in human livers: a volumetric evaluation. *Ann Surg Oncol* 11: 420-425
21. Stippel DL, Bangard C, Prenzel K, Yavuzysar S, Fischer JH, Hölscher AH (2009). Which parameters are needed for targeting a multitined radiofrequency device-an approach to a simple algorithm. *Langenbecks Arch Surg* 394: 671-679

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

1. Bangard C, Rösgen S, Wahba R, Wiemker R, Hellmich M, Reiter H, Fischer JH, Stippel DL, Lackner KJ (2010). Large-volume multi-tined expandable RF ablation in pig livers: comparison of 2D and volumetric measurements of the ablation zone. Eur Radiol 20(5): 1073-8
2. Wahba R, Bangard C, Kleinert R, Rösgen S, Fischer JH, Lackner KJ, Hölscher AH, Stippel DL (2009). Electro-physiological parameters of hepatic radiofrequency ablation – a comparison of an in vitro versus an in vivo porcine liver model. Langenbecks Arch Surg 394(3): 503-9

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.