

Diplomarbeit

**Kontrolle  
von Lebertumoren  
nach  
Radiofrequenzablation  
Fokus  
Kontrastverstärkter Ultraschall**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Innsbruck**

ausgeführt am

**Departement für Radiologie**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Hannes Gruber

eingereicht von

**Cand. Med. Andre Alois Dengg**

Mat.Nr.: 0638308

Adresse: Hollenzen 100

A- 6290 Mayrhofen im Zillertal

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Ultraschall
  - a. Geschichte
  - b. Physikalische Grundlagen
    - i. A-Mode
    - ii. B-Mode
    - iii. M-Mode
    - iv. Duplex/Dopplerverfahren
    - v. Kontrastverstärkter Ultraschall
  - c. Anwendung bei Lebermalignomen
  - d. Kontraindikationen
  - e. Komplikationen
3. Radiofrequenzablation (RFA)
  - a. Geschichte
  - b. Physik
    - i. Generator
    - ii. Elektroden
  - c. Relevanz und Indikation bei Lebermalignomen
  - d. Kontraindikationen
  - e. Komplikationen
4. Kontrastverstärkter Ultraschall nach Radiofrequenzablation von Lebermalignomen
5. Diskussion
6. Konklusion

## **Zusammenfassung:**

### **Hintergrund:**

Primäre und sekundäre Malignome der Leber werden oft erst in einem späten Stadium diagnostiziert und die Operabilität ist daher prognostisch oft ungünstig. Radiofrequenz Ablationsverfahren kommen hiermit als Alternative für die Behandlung an Leberkrebs erkrankten Patienten in Frage. Für die Nachsorge und Kontrolle von Komplikationen wird häufig der Ultraschall herangezogen. In den verschiedenen Modalitäten des Ultraschalls präsentieren sich Befunde unterschiedlich. Diese Arbeit soll auf den Ultraschall (US), dessen Physik und Geschichte, dessen verschiedenen Modalitäten und deren Anwendung bei Lebermalignomen sowie der Radiofrequenzablation (RFA), dessen Geschichte und Physik, der verschiedenen Entwicklungen und deren Anwendung bei Lebermalignomen sowie der kontrastmittelverstärkten Ultraschall-Nachsorge und -Kontrolle der Radiofrequenzablation von Lebertumoren eingehen.

### **Methoden:**

Für diese Arbeit wurde eine Literaturrecherche in den führenden Fachzeitschriften, Büchern und Webseiten durchgeführt, mittels dieser, diese Thematik abgehandelt werden konnte. Weiter wurden aus der Bilddatenbank des Departement Radiologie der Medizinischen Universität Innsbruck Ultraschall-Bilder entnommen, um die aus der Literatur gewonnen Informationen, der verschiedenen Befunde der Ultraschalldiagnostik, zu untermauern.

### **Schlussfolgerung:**

Mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) können in der Tumor-Detektierung, - Staging sowie nach Behandlungen mit Radiofrequenzablation (RFA) sehr präzise Darstellungen und Gewebeinformationen gewonnen werden, wenn der Untersucher auch die nötige Erfahrung und Kompetenz besitzt. Dies ist oftmals für den weiteren Verlauf der Behandlung und Therapie ausreichend, allerdings wird in gewissen Situationen trotzdem auf die kontrastverstärkte CT oder MRT zurückgegriffen, da sich dort eine Übersicht der ganzen Leber generieren lässt und so die Wahrscheinlichkeit eine Läsion zu übersehen, deutlich reduziert wird. Das CT ist daher auch der Goldstandard in der Diagnostik von Lebermalignomen. Trotzdem spielt der kontrastverstärkte Ultraschall auf Grund dessen Kosten-Nutzen-Effektivität eine berechtigte und viel genutzte Rolle in der Radiologischen Diagnostik bei Lebermalignomen und deren Nachsorge.

## **Abstract:**

### **Background:**

Primary and secondary malignant liver tumors are often diagnosed at a late stage and therefore the options of treatment are very restricted. Techniques of radio frequency ablation can be an alternative in the treatment of affected patients. For the follow-up care and the control of the effectiveness of the ablation ultrasound is often used. However in the different modalities the results present themselves differently. This paper investigates Ultrasound, its physical principle and history, as well as the different modalities and their application for malignant liver tumors and radio frequency ablation, it's physical principles and history, the different developments and their application for malignant liver tumors including the follow-up care with contrast enhanced ultrasound after radio frequency ablation of malignant liver tumors.

### **Methods:**

For this paper a research of literature in the leading scientific journals, books and websites was conducted, which was sufficient to cover the topic. Additionally ultrasound pictures from the database of the department Radiology of the medical University of Innsbruck were taken in order to support the Information that was collected in the different literature, of the different results of the ultrasound diagnostics.

### **Conclusion:**

Through the contrast-enhanced ultrasound it is possible to detect malignant liver tumors, to do the staging as well as the follow-up care after radio frequency ablation and to gather precise information about the tissue if the examiner has the necessary experience and expertise. This information is often sufficient for the continuation of the treatment. Even though in certain situation it is still necessary to use contrast-enhanced CT or MRI in order to gain a overview of the whole liver and so the number of missed lesions is reduced further. The Computer tomography represents the golden standard in the diagnostics of malignant liver tumors. Nevertheless contrast-enhanced ultrasound has because of its cost-use-effectiveness a justifiable and widely used role in the radiological diagnostic of malignant liver tumors and their follow-up care.

## **Enleitung:**

In der Diagnostik maligner Tumore der Leber, wie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Cholangiozellulären Karzinoms (CCC) oder Metastasen, ist oft der Ultraschall die erste Bildgebende radiologische Methode/Instanz. Die Technologie und Anwendung des Ultraschalls hat eine lange Geschichte hinter sich und bietet verschiedene Modi zur Darstellung von Leberpathologien. Diese stellen sich in den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten unterschiedlich dar und somit ist der Ultraschall immer noch sehr stark von der persönlichen Erfahrung und Expertise des Untersuchers abhängig. In den letzten Jahren war es möglich, die bildhafte Darstellung von Lebermalignomen durch Ultraschall auf spezifische Charakteristiken zu reduzieren und so konnte die Diagnosesicherheit, der Behandlungsverlauf, die Therapie und das Management deutlich verbessert werden.

Auf Grund der Lokalisation, der späten Symptomatik und der damit meist fortgeschrittenen Größe der meisten Lebermalignome, ist oft eine chirurgische Therapie nicht mehr möglich. So wurde in den letzten Jahrzehnten nach Alternativen gesucht und Ablationstechniken entwickelt, die den Tumor zerstören, indem sie ihn durch Kälte- (Kryoablation) oder Hitzeeinwirkung (Thermoablation) in eine Nekrose verwandeln. Das am häufigsten verwendete Ablationsverfahren ist die Radiofrequenzablation (RFA). Das Fundament der Technologie wurde schon früh beschrieben, die Umsetzung in die eigentliche Therapie für Lebertumore benötigte eine gewisse Entwicklungszeit und spezielle Forschung. Heute ist die RFA eine sehr präzise, sichere, komplikationsarme und fundierte Therapie und bietet in gewissen Settings, wie z.B. der Behandlung von Lebermalignomen, eine viel versprechende Methode<sup>46</sup>.

Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung spielt der Ultraschall bei der Verlaufskontrolle der Radiofrequenzablations-Therapie (RFA) eine besondere Rolle <sup>45,46</sup>. In diesem Kontext liegt das Interesse speziell an der kontrastverstärkten Sonographie, die in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurde. Diese macht es möglich, durch die Applizierung von Kontrastmittel, eine sehr präzise Unterscheidung zwischen Nekrosen, Resttumorgewebe oder einem Tumorrezidiv machen zu können, da die Neo-, Re-Vaskularisation im Ablations- oder Tumorgebiet sehr gut mit dieser Diagnostik darstellbar ist <sup>47</sup>. Auch hier gibt es mittlerweile internationalen Konsensus über die Veränderung der verschiedenen Pathologien durch die Applizierung von Kälte oder Hitze, wie es bei den verschiedenen Ablationsverfahren geschieht. Insgesamt kann die Radiofrequenzablation (RFA) sehr gut mit dem Ultraschall (US) kombiniert werden, da dieser auf Grund seiner Mobilität fast an jedem Ort einsetzbar ist, und so wird der Ultraschall nicht nur zur Kontrolle sondern auch zur Therapieplanung und Durchführung der Radiofrequenzablation eingesetzt <sup>50,51</sup>. Diese Arbeit erläutert die Funktionsprinzipien, die Geschichte und die medizinische Anwendung

von Radiofrequenzablationstherapie (RFA) und Ultraschall (US) sowie die besondere Rolle des Kontrastmittel verstärkten Ultraschalls (CEUS: Contrast Enhanced Ultrasound) in der Diagnostik und im Verlauf nach Radiofrequenzablationstherapie (RFA).

### **Ultraschall:**

Die Sonographie, ein Schnittbildverfahren, basiert auf dem Aussenden von Ultraschallwellen und dem Empfang der durch das Gewebe reflektierten Wellen<sup>1</sup>. Als Ultraschall werden Schallwellen von über 20 kHz bezeichnet, welche das menschliche Ohr nicht hören kann<sup>1,2</sup>. In der medizinischen Sonographie werden hauptsächlich Frequenzen von 1-15 MHz verwendet<sup>1,2,3</sup>.

### **Geschichte:**

Das Fundament des Ultraschalls ist die Wellenphysik, diese wurde mit Aristoteles (um 320 v. Chr.) mit der Beschreibung des Echos (Widerhalls) begründet. Doch das Wort Echo und dessen Bedeutung fand erst im 16. Jahrhundert Einzug in die deutsche Sprache<sup>4</sup>. So kommt es, dass erst 1673 Athanasius Kircher (1602-1680, dtsh. Jesuit, Universalgelehrter) ein Buch über die „Laut- und Thon-Kunst“ schrieb und dort die Vermessung der Brunnentiefe mittels „Echometria“ und die Bestimmung der Schallgeschwindigkeit darlegt<sup>4</sup>. In dieser Zeit fallen auch die Beobachtungen von Lazzaro Spalanzani (1729-1799, ital. Priester, Universalgelehrter) auf, der über die Orientierung (Sinnesorgane) von Fledermäusen schreibt<sup>4,5</sup>.

Rein technisch wurde der Grundstein 1880 von den Gebrüder Curie [Paul-Jacques C. (1855-1941) und Pierre C. (1859-1906)] mit der Entdeckung des piezoelektrischen Effektes (das Auftreten einer elektrischen Spannung an Festkörpern, wenn sie elastisch verformt werden) gelegt<sup>4,5</sup>. Anwendung fand diese Entdeckung erst im letzten Jahrhundert als der deutsche Physiker Alexander Behm (1880-1952) in Wien einen Vorläufer (Schallstärkenmesser/Sonometer) des heutigen Echolots (Gerät zur elektroakustischen Messung von Wassertiefen) entwickelte, um die Tiefe des Meeresgrundes zu messen<sup>4,5</sup>. Ebenso meldete Lewis Fry Richardson (1881-1953) 1912 ein auf Ultraschall basierendes Echolot (Sonar) zur Ortung von Unterwasserhindernissen an<sup>4,5</sup>.

Das Ultraschallmaterialprüfungsverfahren, welches von Sergei Jakowlewitsch Sokolov (1897-1957) 1928 entwickelt wurde, verfeinerte die Technik<sup>4,5</sup>. 1942 folgte das erste Echomaterialprüfgerät (Supersonic Reflectoskop) für zerstörungsfreie Materialprüfung von

Floyd A. Firestone und Camo Dash. Etwa zur selben Zeit fand der Ultraschall Einzug in die medizinische Therapie<sup>4,5</sup>.

1939 publizierte Reimar Pohlman (1907-1979, gilt als Begründer der Ultraschall-Therapie) eine Arbeit über die Behandlung der Epicondylitis mittels Ultraschall. 1947 wurde die selektive Wirkung auf Carcinomzellen als größer beschrieben, als die von Röntgen- und Radiumstrahlen<sup>4,5</sup>.

1942 publizierte der österreichische Neurologe und Psychiater Karl Theo Dussik (1908-1968) eine Arbeit über die Hyperphonographie zur Beurteilung der Gehirnventrikel, in der er als erster den Ultraschall als diagnostisches Mittel verwendet und beschrieben hat<sup>4,5</sup>. Wobei es sich noch um eine Durchschallungs- bzw. Transmissionsmethode handelte<sup>4</sup>.

Durch die Weiterentwicklung von Sonar- und Radarsystemen konnten sich die Ultraschalltechnik in der Medizin entfalten. Dies war allerdings nicht nur das Werk von genialen Ärzten, sondern nur durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Physikern, Ingenieuren und Technikern zu erreichen.<sup>2</sup>

1949 wurde von George Döring Ludwig (1922-1973), Francis Struthers und Horace Trent, das erste Impulsechoverfahren vorgestellt, welches hauptsächlich für das Detektieren von Gallenblasensteinen verwendet wurde und sich dem A-Bild der Sonographie bediente<sup>4,5</sup>.

1950 entwickelten Douglass Howry und William Roderic Bliss den ersten Wasserbadscanner, auch „cattle tank scanner“ (Viehtränke S.) genannt, da anfangs eine Viehtränke genutzt wurde<sup>4,5</sup>. Der erste zweidimensionale compound-scanner wurde 1954 vorgestellt, welches den Bombenauswurfschacht einer Boeing B-29 benutzte und so mit dem Namen „gun turret scanner“ (Geschütz-/Waffenturm S.) in die Geschichte einging<sup>4,5</sup>.

1952 entwickelte eine andere Arbeitsgruppe aus Minneapolis, welche aus dem Chirurgen John Julian Cuttance Wild (1914-2009) und dem Ingenieur John M. Reid (b.1926) bestand, ein B-Bild Gerät zur Diagnose von Brusttumoren<sup>4,5</sup>. 1956 entwickelten sie den ersten Transrektalscanner für die Diagnostik von Darmtumoren und einen Transmissionscanner für Herzstudien<sup>4,5</sup>.

Ein Jahr später, 1957, konstruierte Ian Donald (1910-1987) und Ingenieur Thomas Graham Brown (b.1933) den ersten Kontakt-Compound-Scanner, bei dem der Schallkopf direkt auf die Haut aufgesetzt wurde<sup>4,5</sup>. 1965 baut Joseph Holmes (1902-1982) und 1966 Peter N.T. Wells (b.1936) ein ähnliches Gerät. Diese beiden Entwicklungen sind die Grundlage für alle späteren US-Geräte<sup>4,5</sup>.

George Kossoff (Australischer Physiker) und William J. Garrett (Australischer Gynäkologie) verbesserten die US-Technik 1972, indem sie die so genannten grey-scale-Technik (Gray Scale Ultrasonography/ scale echography) einführten<sup>4,5</sup>. Ein Echtzeit-US-Gerät wurde schon von Walter Erich Krause und Richard Ernest Soldner (b.1935) 1965 in Erlangen vorgestellt, das US-Gerät „Vidoson“<sup>4,5</sup>. 1968 begann die Entwicklung von Sektor- und

Multielment-Scannern durch die beiden Holländer Jan C. Somer und Nicolaas Klass Bom (b.1937)<sup>4,5</sup>. Diese Scanner wurden von beiden in den siebziger Jahren kommerziell vermarktet<sup>4,5</sup>. Dadurch begannen sich die kritischen Meinungen und Vorurteile gegenüber dem Ultraschall langsam zu verändern. Anfang der achtziger Jahre fand der Ultraschall dann „endliche“ Einzug in viele Fachbereiche. Es folgten weitere Entwicklungen auf verschiedenen Gebieten und neue Untersuchungstechniken wurden ergründet, wie zum Beispiel der kontrastmittelverstärkte Ultraschall oder die dreidimensionalen Ultraschalldiagnostik (3D-US)<sup>5</sup>.

Als erstes wurde die kontrastverstärkte Ultraschalldiagnostik 1968 von Raymond Gramiak und Priyavadan M. Shah beschrieben<sup>6</sup>. Mit Hilfe dieser Ultraschall-Technik (CEUS) kann die Blutversorgung eines Organs, der Blutstrom selbst oder Hohlorgane, wie das Herz (Kontrast-Echokardiographie), genauer untersucht werden<sup>1,3,8</sup>. Aber noch längst sind nicht alle Informationen der primären Schallinformation genutzt, und so ist zu erwarten, dass noch viele neue Entwicklungen auf dem Gebiet der US-Technologie auf uns zukommen werden, wie zum Beispiel die akustische Mikroskopie, die quantitative Osteoporose Messung (Quantitative Ultraschall Osteodensitometrie) oder der 4 D Ultraschall (Live-3-D-Ultraschall).<sup>4</sup>

### **Physikalische Grundlagen:**

Die Sonographie verwendet Schallwellen als diagnostisches Mittel<sup>1</sup>. Schallwellen sind mechanische Wellen, die materiegebunden sind und in einer longitudinalen Ebene schwingen<sup>3</sup>. Grundlage für die Sonographie ist der piezoelektrische Effekt. Durch das Anlegen von einer Wechselspannung an Kristalle mit polaren Achsen kommt es zur Verformung und damit zu einer mechanischen Welle<sup>1,2,3</sup>.

Dadurch entstehen Orte von Kompression und Dekompression<sup>1</sup>. Dieser Piezokristall dient aber nicht nur als Quelle sondern auch als Empfänger, denn, wenn Schallwellen auf den Kristall treffen entsteht durch die Verformung eine Spannung<sup>1,2,3</sup>. Somit kann der Ultraschallkopf mit seinem Piezokristallen immer nur einen Impuls senden und danach wieder empfangen<sup>1</sup>. Dies geschieht ca. alle 0,3 - 0,6 Mikrosekunden. Der Ultraschall kann mittels des Puls-Echo-Prinzips die Reflexionen aus dem Gewebe bildlich darstellen<sup>1</sup>.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwelle ist von der jeweiligen Dichte des durchstrahlten Gewebes abhängig<sup>2</sup>. Somit ist die Schallgeschwindigkeit in der Luft 330 m/s (ca. 1.250 km/h), im Knochen 3.300 m/s (ca.12.480 km/h) und im Wasser, Fett oder Muskulatur ca. 1500 m/s (ca. 5.400 km/h). Beim Durchtritt durch Gewebe mit unterschiedlicher Schallgeschwindigkeit werden Schallwellen auf Grund von Absorption,

Reflexion, Brechung, Streuung und Divergenz abgeschwächt, was die Bildgebung ermöglicht<sup>1,2,3</sup>.

Da Schallwellen mechanische Wellen sind, geben sie einen Teil ihrer kinetischen Energie als Wärme an das Gewebe ab, dadurch werden Schallwellen exponentiell zur Eindringtiefe abgeschwächt<sup>1</sup>. Natürlich ist dieser Effekt gewebespezifisch und so absorbiert Wasser weniger als Knochen von der kinetischen Energie und wandelt diese durch Reibung in Wärme um<sup>1,2,3</sup>. Des Weiteren ist dieser Wärmebildungseffekt bei höheren Frequenzen stärker ausgeprägt als bei niederen<sup>1</sup>. Daher kann man davon ableiten, umso niedriger die Schallfrequenz, desto höher die Schalleindringtiefe, aber umso geringer die Ortsauflösung und vice versa<sup>1,3</sup>.

Als akustische Impedanz wird die Schalleitungsfähigkeit bezeichnet<sup>1</sup>. Wie bei Lichtwellen, erfolgt, je nach Winkel und Größe des Impedanzunterschieds zweier Gewebe (z.B. Leber, Lunge), eine Brechung und/oder Reflexion an den Grenzflächen dieser zwei Strukturen<sup>1</sup>. Diese kann sehr stark variieren und reicht von fehlender bis zur totalen Reflexion<sup>1,3</sup>.

Auch eine Streuung des Schalls kann die Qualität des Ultraschallbildes verschlechtern, wenn man versucht Objekte darzustellen, die kleiner als die verwendete Wellenlänge sind<sup>1</sup>. Diese Eigenschaft der Schallwelle ist ausschlaggebend, wie sich ein Organ in der Sonographie darstellt<sup>1,2,3</sup>. So wird ein „gesundes“ Leberparenchym im Gegensatz zu einer „verfetteten“ Leber (Steatosis hepatis) eher dunkel (hypointens) erscheinen<sup>1</sup>.

Das axiale Auflösungsvermögen ist der Abstand, bei dem zwei Strukturen im Verlauf der Schallwelle noch von einander getrennt abgebildet werden können und ist von der Wellenlänge abhängig<sup>1</sup>. Im Gegensatz dazu hängt das laterale Auflösungsvermögen, der Abstand bei dem es noch möglich ist zwei Strukturen von einander zu unterscheiden, wenn sie senkrecht zur Schallausbreitungsrichtung liegen, nicht nur von der Wellenlänge ab, sondern auch von der Schallfeldbreite, also der Fläche des Schallkopfes<sup>1</sup>.

### **A-Mode:**

Der A-Mode, auch **Amplitudenmodus**, ist in der Ultraschalldiagnostik die einfachste Realisierung des Puls-Echo-Prinzips<sup>1</sup>. Die Amplituden der Echos, die nach einem Schallimpuls entstehen, werden einfach auf eine Zeitachse aufgetragen<sup>1</sup>. Da die Schallgeschwindigkeit im Gewebe konstant ist, entspricht die Zeitachse der Entfernung vom Schallsender<sup>1,2</sup>. Diese Technik wird nur noch gelegentlich eingesetzt, wie zum Beispiel zur Echoenzephalographie oder zu Sinusitis-Diagnostik<sup>1</sup>.

## **B-Mode**

Der B-Mode, auch **Brightness-Modus**, ist eine Weiterentwicklung des A-Modus<sup>1,4</sup>. Hier werden den Echos (Schallwellen) je nach Amplitude, im Verlauf der Schallausbreitung, Grauwerte zugeordnet<sup>1,2,4</sup>. So erscheint das Echo auf dem Bildschirm umso heller (hyperintens) desto höher dessen Amplitude ist<sup>1</sup>. Wenn all die Echos aneinander gereiht werden entsteht das typische Ultraschallbild.<sup>1</sup> Der B-Mode ist in der medizinischen Diagnostik das am häufigsten verwendete Verfahren.<sup>1</sup>

## **M-Mode**

Auch beim M-Mode oder **Motion-Modus** werden Grauwerte verwendet, allerdings wird ein Ort konstant beschallt und die Veränderung auf einer Zeitachse aufgetragen<sup>1</sup>. Der M-Mode wird bevorzugt in der Kardiologie eingesetzt, da man dadurch dynamische Prozesse, wie die Herzklappenbewegung, darstellen kann<sup>1</sup>.

## **Duplex/Dopplerverfahren**

Das Dopplerverfahren nutzt den Doppler-Effekt um Informationen über die Flussrichtung und Geschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen, zum Beispiel Blutzellen, zu erhalten<sup>1</sup>. Der Dopplereffekt beschreibt eine Frequenzverschiebung von Wellen, die von einem bewegten Objekt ausgesendet bzw. reflektiert werden. Entsprechend der Flussrichtung und der Geschwindigkeit der Blutzellen wird eine unterschiedliche Farbkodierung verwendet<sup>1,3</sup>. Da dieses Verfahren mit dem B-Mode kombiniert wird sind diese Untersuchungen sehr aussagekräftig, besonders, wenn Gefäße im Fokus der Beurteilung stehen<sup>1</sup>.

## **Kontrastmittel verstärkter Ultraschall (CEUS: Contrast Enhanced UltraSound)**

In der kontrastverstärkten Ultraschalldiagnostik werden Mikrobläschen<sup>1</sup>, gefüllt mit Schwefelhexafluorid umhüllt von Phospholipiden und Palmitinsäure<sup>6</sup>, mit einer Größe (ca. 7 µm), etwas kleiner als Erythrozyten<sup>7</sup>, intravenös injiziert. Diese „Mikrobläschen“ erhöhen das Echo (die Schallreflexion) und verstärken so das Schallsignal<sup>1</sup>. Ultraschall-Kontrastmittel haben aber eine andere Pharmakokinetik als Kontrastmittel für CT oder MRT<sup>6</sup>.

Die kontrastverstärkte Ultraschalldiagnostik wurde 1968 von Raymond Gramiak und Priyavadan M. Shah erstmals beschrieben<sup>6</sup>. Dieses Verfahren ist eine Weiterentwicklung des B-Modus und kann sogar mit dem Ultraschall-Dopplerverfahren bzw. mit dem Power-Doppler kombiniert werden<sup>1,3</sup>. Für Die Umsetzung dieser Technik (CEUS) ist es notwendig

den Mechanischen Index (MI) des Ultraschallgerätes zu modulieren. Der Mechanische Index (MI) ist definiert als die maximale Amplitude des Ultraschall-Druckpulses im Gewebe<sup>6</sup>. Dieser steht in Beziehung (korrespondiert) mit einem höheren akustischen Druck im Gewebe und konsekutiv mit schnellerer Mikrobäschenzerstörung des verwendeten Kontrastmittels<sup>6</sup>. Deshalb ist es entscheidend den Mechanischen Index (MI) adäquat an das intravenös applizierte Kontrastmittel und der nötigen Untersuchung zu adaptieren<sup>6</sup>.

In der kontrastverstärkten Ultraschalldiagnostik der Leber werden ein arterielles-, ein portalvenöses-, ein Spätphasen- und manchmal auch ein postvaskuläres Intervall des Kontrastmittels unterschieden<sup>1,3,6,7,8</sup>. Die unterscheidbaren Dignitäts(Wertigkeits-)grade (benigne bis maligne) des Leberparenchyms verhalten sich unterschiedlich in den drei oben genannten Phasen und somit ist es mit einer über 90% Sicherheit (Trefferquote/Sensitivität) möglich, zwischen malignen und benignen parenchymatösen Veränderungen in der Leber zu differenzieren<sup>1,3,6,7,8,10</sup>.

#### **Anwendung bei Lebermalignomen:**

Durch die niedrigen Kosten, die hohe lokale Verfügbarkeit und der fehlenden Strahlenbelastung, stellt – besonders im Vergleich zu CT und MRT -, der perkutane Ultraschall meist das erste bildgebende klinisch diagnostische Mittel am Patienten dar<sup>11</sup>.

In der konventionellen Ultraschalluntersuchung der Leber kommen Parallel- oder Curved-Array Schallköpfe mit einer Frequenz von 3,5 bis 5 MHz mit zuschaltbarer Dopplerfunktion zum Einsatz<sup>1</sup>. Um eine optimale US-Untersuchung/Diagnostik der Leber zu gewährleisten, sollte der Patient nüchtern sein und nicht geraucht haben, um damit eine maximale Füllung der Gallenblase erreichen<sup>1</sup> zu können und eine Überlagerung durch luftgefüllte Darmschlingen zu vermeiden<sup>9</sup>. Die Leber des Patienten wird inter- und subkostal, bei gleichzeitiger tiefer Inspiration<sup>1,9</sup> und Elevation des rechten Armes des Patienten, mit dem Ultraschall untersucht<sup>9</sup>, dabei sollte die gesamte Leber in zwei anatomischen Ebenen dargestellt werden<sup>1,2,9</sup>.

Natürlich stellen sich die verschiedenen von der „Norm“ abweichende Veränderungen (Pathologien) im B-Mode Modus des Ultraschalls, im Dopplerverfahren sowie im kontrastverstärkten Ultraschall unterschiedlich dar (Tabelle 1). Fokale Leberläsionen zeigen im Vergleich zur restlichen „gesunden“ Leber<sup>9</sup> einen Echogenitäts-Unterschied, sowie eine Hyper- bzw. Hypovaskularisation. So ist es mit dem konventionellen Ultraschall leichter möglich, Leberzysten oder Kalzifikationen (Verkalkungen) darzustellen/zu detektieren<sup>9</sup>. Im Gegensatz dazu, stellt das Lokalisieren/Auffinden und Charakterisieren/Klassifizieren von Lebertumoren, aber immer noch eine diagnostische Herausforderung für das „Ultraschall-betreibende“ Personal in der täglichen Ultraschall-Anwendung/Praxis dar<sup>1,9,11</sup>.

Hypovaskularisierte Metastasen (Tabelle 1) stellen durch ihr „leberfremdes“ Gewebe ein Areal dar, das in der kontrastverstärkten Ultraschaldiagnostik durch eine geringere Aufnahme von Kontrastmittel in der portalvenösen<sup>6, 7, 9</sup> und als Speicherdefekt in der Spätphase<sup>7, 10</sup> charakterisiert werden kann und erscheinen im B-Modus eher „hypoechoogen“, im Vergleich zum restlichen gesunden „normoechoogenen“ Lebergewebe<sup>6, 9, 12</sup>.

In der arteriellen Phase zeigen Metastasen im Vergleich zum „normoechoogenen“ gesunden Lebergewebe<sup>6,9,10,12</sup> eine geringere, eine periphere und chaotischere Kontrastmittelaufnahme. Im Dopplerultraschall zeigen sich Metastasen häufiger als schlecht vaskularisiert, wobei dieses „Phänomen“ von der Natur des Primärtumors abhängt. Hypervaskularisierte Metastasen (Tabelle 1), 10-15% aller Metastasen<sup>6</sup>, zeigen vor allem in der arteriellen Phase ein Hyperenhancing (eine vermehrte Kontrastmittel Anreicherung).<sup>6, 7, 9, 12,</sup>

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) (Tabelle 1) erscheint im B-Modus iso- oder leicht hypoechoogen<sup>9</sup>. In einer zirrhotischen Leber hingegen erscheint das HCC iso-, hypo- oder hyperechoogen<sup>9</sup>. Im Doppler-Ultraschall präsentiert sich das HCC meistens hypervaskularisiert<sup>6,9,13</sup>. Im kontrastverstärkten Ultraschall zeigt das HCC ein Hyperenhancing in der arteriellen Phase<sup>6, 7, 9, 12, 13</sup>, in der die restliche „gesunde“ Leber noch keine Kontrastmittelanreicherungen zeigt, und ein sog. negatives Enhancement (eine verminderte Kontrastmittel Anreicherung) in der portalvenösen Phase<sup>6, 7, 9, 12, 13</sup>. Des Weiteren sieht man beim HCC meist eine chaotische Vaskularisation, das heißt, dass sich die Gefäße im Bereich des Tumors nicht im charakteristischen Bild eines „gesunden“ Leberparenchyms darstellen<sup>6, 7, 9</sup>. In der zirrhotisch umgebauten Leber ist es möglich, das HCC in der frühen arteriellen Phase „besser“ zu erkennen, wenn Kontrastmittel mit einem niedrigen mechanischen Index (MI) verwendet werden und der mechanische Index des US-Gerätes entsprechend der Fragestellung „angepasst“ wird<sup>6</sup>.

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) (Tabelle 1) kann sich im B-Modus in jeder möglichen Art von Echogenität (hypo-, normo-, hyperechoogen) zeigen<sup>6, 9, 14</sup>. Meist wird das CCC anhand seiner Lokalisation, besonders im Falle eines Klatskin Tumors (extrahepatisches Gallenwegskarzinom mit Lokalisation an der Hepatikusgabel), seines Wachstums-verhaltens oder seiner satellitenartigen intrahepatischen Metastasenbildung dargestellt/ erkannt<sup>9</sup>. In der Dopplersonographie zeigt sich das CCC sehr variable, meist ist jedoch eine leichte Hypervaskularisation dieser Raumforderung zu erkennen<sup>9</sup>. Im kontrastverstärkten Ultraschall zeigt sich das CCC nur in der arteriellen Phase variabel<sup>6,7,9</sup>, oft ist ein Randenhancement (eine randständige Kontrastmittel Anreicherung) zu sehen<sup>12</sup>. In der

späten portalvenösen Phase zeigt sich das CCC oft mit einem so genannten „punched-out“ Defekt (ausgestanztem Defekt)<sup>6,7,9,10</sup>.

**Tabelle 1: Darstellung von Lebermalignomen**

<u>Tumor Entität</u>	<u>Arterielle Phase</u> (20-25s)	<u>Portalvenöse Phase</u> (45-90s)	<u>Spätphase</u> (>100s)	<u>B-Mode</u>
<b>HCC</b>	Hyperenhancing	Hyperenhancing	hypoenhancing	variabel
<b>Hypervaskularisierte Metastasen</b>	Hyperenhancing	Iso- oder Hypoenhancing	Kein enhancing	Hypoechogen
<b>Hypovaskularisierte Metastasen</b>	Rand-Enhancing	Hypoenhancing	Kein Enhancing	Hypoechogen
<b>CCC</b>	variabel	Punched-out Defekt	Kein Enhancing	variabel

**Kontraindikationen:**

Für die konventionelle Ultraschalldiagnostik gibt es eigentlich nur relative Kontraindikationen, wie mangelnde Sterilität und Patienten mit offenen Wunden mit potentieller Infektionsgefahr (sog. „infektiöser“ Patient); aber es bestehen bereits diagnostische- und therapeutische Möglichkeiten, um auch diese Patienten „steril“ untersuchen zu können; daher ergeben sich im strengen Sinne für die konventionelle Sonographie eigentlich keine Kontraindikationen mehr<sup>9</sup>. Anders verhält es sich in diesem Zusammenhang mit dem „sicheren“ Einsatz des US-Kontrastmittels bei CEUS, so darf SonoVue® (Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen) nicht bei Patient mit Recht-Links Shunt bzw. krankhaftem Übertritt von Blut aus der rechten in die Linke Herzkammer, sowie bei schwerer pulmonaler Hypertonie, unkontrollierter systemischer Hypertonie, akutem Atemnotsyndrom, Lungenödem, schwangeren oder stillenden Frauen gegeben werden<sup>15,16</sup>. SonoVue® sollte Patienten, die Dobutamin erhalten, nicht verabreicht werden<sup>15,16</sup>. Wenn Überempfindlichkeiten gegenüber den Inhaltsstoffen von SonoVue®, gegenüber Macrogol 4000, Distearoylphosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylglycerol-Natrium oder Palmitinsäure bestehen, ist SonoVue® kontraindiziert<sup>16</sup>.

### **Komplikationen:**

Komplikationen bei konventionellen Ultraschalluntersuchungen gibt es sehr selten. Wenn doch, kommt es zu lokalen Infektionen durch „mangelnde“ Hygiene<sup>9</sup>. Im Gegensatz dazu treten bei kontrastverstärkten Ultraschalluntersuchungen sehr häufig (1-10 von 100) Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, Dysgeusie (Störungen des Geschmackempfindens), Hautrötungen, Pharyngitis, Nausea (Übelkeit), Pruritus (Juckreiz), Hautausschläge, Schmerzen im Rücken und Brustbereich, uncharakteristische Beschwerden im Brustkorbbereich, allgemeine Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hitzegefühl und erhöhter Blutzucker (Hyperglykämie) auf.<sup>16</sup> Selten zeigen sich Schlafstörungen, Schmerzen oder Druck im Gesicht, verschwommenes Sehen, Bauchschmerzen oder Blutdruckabfall<sup>16</sup>. Generell gelten Kontrastmittel für CEUS als sicher und es ist daher prä-diagnostisch nicht zwingend nötig, laborchemisch routinemäßig die Nieren- oder Leber-Funktionsproben zu überprüfen<sup>6,7</sup>. Anaphylaktische Reaktionen auf das US-Kontrastmittel treten nur in 0,001% der Fälle<sup>17</sup> auf. In einer retrospektiven Studie<sup>6,7</sup> zeigte sich, bei über 23.000 Kontrastmittelanwendungen/Fällen<sup>17</sup> kein Todesfall. Allerdings traten Todesfälle bei „kritisch kranken Patienten“ auf, die einer kontrastverstärkten Herz-Ultraschalluntersuchung (Kontrast-Echokardiographie) unterzogen wurden, aber es konnte trotzdem kein echter Beweis für einen direkten Zusammenhang mit der Verabreichung von SonoVue® gefunden werden<sup>7,18</sup>.

Theoretisch könnte es möglich sein, dass durch eine vermutete Interaktion von diagnostischem Ultraschall und dem parenteral verabreichten Kontrastmittel ein potentiell lebensbedrohlich belastender „biologischer Effekt“ auf die Leber ausgelöst werden könnte, aber bisher sind die klinischen Beweise dafür<sup>7</sup> ausgeblieben. Auf zellulärer Ebene konnte durch in-vitro Versuche gezeigt werden, dass es zu Hämolysen und Zelltod im „Reagenzglas“ kommen kann<sup>7,19</sup>. Leider gibt es wenige wissenschaftliche Daten im Zusammenhang der Verwendung von CEUS und US-Kontrastmittel bei schwangeren Frauen, bei stillenden Müttern und in der Pädiatrie, dadurch ist die sichere Risikoeinschätzung nicht möglich und es wird daher dort deren Einsatz/Verwendung nicht empfohlen<sup>6,7</sup>.

### **Radiofrequenzablation (RFA):**

Bei der Radiofrequenzablation wird eine nadelähnliche Elektrode, perkutan bildgebungsgesteuert, zum Beispiel CT oder Ultraschall, in das Zentrum eines Tumors platziert<sup>20,21,22</sup>. Durch einen Radiofrequenzgenerator wird ein sinusförmiger hochfrequenter Wechselstrom

(375 - 500 kHz) erzeugt, der zwischen der Elektrode im Tumorgewebe und der Neutralelektrode an der Haut ein Spannungsfeld aufbaut<sup>20,21,22</sup>. Verglichen mit der Neutralelektrode hat die Nadelelektrode eine kleinere Oberfläche, was zu einer erhöhten Stromdichte und Spannung in der Nadelelektroden-Umgebung (im behandelten Gewebe) führt<sup>20</sup>. Durch den Wechselstrom kommt es zu Ionenbewegungen im Gewebe und dadurch zur Hitzeentwicklung<sup>20,21,22</sup>. So entstehen - je nach Frequenz Applikation - Temperaturen zwischen 60 bis 100 Grad<sup>20,22</sup> Celsius im behandelten Gewebe/Areal und folgend kommt es zu irreversiblen Proteindenaturierungen/Koagulationsnekrose des behandelten Gewebes um die Nadelelektrode herum.<sup>20,21,22</sup>.

### **Geschichte zur RFA:**

Während die perkutane Radiofrequenzablation (pRFA) relativ jung/neu ist <sup>23</sup>, zeigte Jacques-Arsène d'Arsonval<sup>24</sup> (1851-1940, frz. Physiker) schon 1891, dass es zur Gewebs-erwärmung kommt, wenn Radiofrequenzwellen durch Gewebe geleitet werden<sup>23</sup>. Am Anfang des 19. Jahrhunderts wurden Radiofrequenzen in nur wenigen medizinischen Anwendungen benutzt<sup>23</sup>. 1910 beschrieb Edwin Beer<sup>25</sup> eine Methode zur endoskopischen Behandlung von Neoplasien der Blase durch Kauterisation (endoscopic cystodiathermy).<sup>23</sup> Erst mit der Erfindung des Bovie Messers (electrocautery tool) durch Harvey Cushing (1869-1939, US-amerikanischer Neurochirurg) und William T. Bovie (1882-1958, US-amerikanischer Wissenschaftler)<sup>26</sup> im Jahre 1928 wurden Radiofrequenzen in der Medizin populärer<sup>23</sup>. Dieses „Elektro-Messer“ verwendete eine monopolare Elektrode und konnte je nach Radiofrequenz kauterisieren (Gewebe zerstören) oder schneiden<sup>23</sup>. Die Tatsache, dass die Hitze nicht von der Elektrode ausgeht, sondern im Gewebe durch Reibung der Moleküle erzeugt wird, konnte L. W. Organ<sup>27</sup> erstmals beweisen und erklären<sup>23</sup>. 1990 beschrieben McGahan et al<sup>28</sup>, in der englischen Literatur, und Rossi et al<sup>29</sup>, in der italienischen Literatur, eine ähnliche Methode der perkutanen Radiofrequenzablation, um Nekrosen zu erzeugen<sup>23</sup>. 1993 wurde die Technik der Radiofrequenzablation von Lebertumoren beim Menschen das erste Mal angewendet<sup>23</sup>. Dem folgten verschiedene erfolgreiche Modifikationen der Methode, wie zum Beispiel das Kühlen der Nadel-Elektrode<sup>23</sup>.

### **Physik:**

Radiofrequenzen gehören definitionsgemäß zu dem Teil des elektromagnetischen Spektrums der von 3 Hz bis 300 GHz reicht<sup>30,31</sup>. Elektromagnetische Strahlung beinhaltet Infrarotstrahlung, das sichtbare Spektrum von Strahlung (sichtbares Licht: 380-780nm),

ultraviolette Strahlung, Röntgenstrahlung und Gamma-Strahlung<sup>30,31</sup>. Trotz der gleichen physikalischen Eigenschaften elektromagnetischer Strahlungen, ist deren „Interaktion“ mit dem „lebenden“ Gewebe sehr verschieden und hängt von der Strahlungs-Frequenz und der Art des Gewebes (z.B. Knochenmark, Schleimhaut, Knochen, Muskulatur, Haut) ab<sup>31</sup>. Radiofrequenzwellen, wie sie in der Medizin Anwendung finden, verursachen eine thermale Ablation des behandelten Gewebes (Abtragung/Zerstörung von Gewebe durch Hitzeeinwirkung)<sup>20,21,22,30,31</sup>.

Die Radiofrequenzablations-Nadel agiert als Kathode (Minus-Elektrode) eines elektrischen Kreislaufes, der durch die auf den beiden Oberschenkeln des Patienten angebrachten Neutralelektroden geschlossen wird<sup>20,21,22,30,31</sup>. Aufgrund der kleinen Größe, der geringen Oberfläche und bestehenden Isolation der Ablationsnadel, entsteht und besteht in deren Umgebung, also im zu behandelnden Gewebe, eine sehr hohe Energiedichte<sup>22,30,31</sup>. Hingegen verteilt die große Fläche der Neutralelektroden (an beiden Oberschenkeln fixiert) den energetischen Fluss auf eine größere Fläche mit dadurch geringerer Flussdichte, weshalb der „gewebezestörende“ (ablative) Effekt maximal auf die Ablationsnadel im Tumorgewebe beschränkt bleibt<sup>20,21,22,30,31</sup>.

Die Moleküle (Ionen), die dipolar sind, wie zum Beispiel Wasser, versuchen sich im Gewebe entlang der Spannung des aufgebauten Feldes auszurichten und beginnen durch die schnell wechselnde Spannung zu vibrieren<sup>30,31</sup>. Die in Bewegung gesetzten Moleküle übertragen ihre Vibration auf andere, nicht dipolare Moleküle<sup>30,31</sup>. Die durch die Vibration freiwerdende Reibungsenergie erzeugt einen Temperaturanstieg im zu behandelnden Gewebe. Tatsächlich nimmt im Gewebe mit zunehmender Distanz zur Ablationsnadel die therapeutische Hitze ab<sup>22,30,31</sup>. Die freiwerdende Energie ist direkt proportional zur Spannungsdichte<sup>31</sup>. Dabei ist nicht die Ablationsnadel selbst die Quelle der therapeutisch ablativen Wärme/Hitze, sondern die Hitze bildenden vibrierenden Moleküle (Reibungswärme) im therapeutisch zu behandelnden Gewebe, ausgelöst durch das wechselnde elektromagnetische Feld der Ablationsnadel<sup>30,31</sup>.

Schon 1948 beschrieb und publizierte Harry H. Pennes<sup>32</sup> (1918-1963) bei der Erwärmung von Gewebe, den komplexen Zusammenhang von Gewebsdichte, Blutdichte, spezifischer Wärme von Gewebe und Blut, Wärmeleitfähigkeit, Blutfluss, eingebrachter Energie und Abwärme des Stoffwechsels.<sup>32</sup> Auf seinen Erkenntnissen aufbauend postulierte er seine Pennes-Bio-Heat Formel, die die Vorgänge im Gewebe beschreibt<sup>30</sup> (bioheat transfer in biological systems):

$$\frac{\rho_t c_t \partial T(r, t)}{\partial t} = \nabla(k_1 \nabla T) - c_b \rho_b m p_t (T - T_b) + Q_p(r, t) + Q_m(r, t)$$

$\rho_t, \rho_b$ :	Dichte von Gewebe, Blut ( $\text{kg/m}^3$ )
$c_t, c_b$ :	Spezifische Wärme von Gewebe, Blut
$k_t$ :	thermal Leitfähigkeit von Gewebe
$m$ :	Perfusion ( $\text{m}^3/\text{kg s}$ )
$Q_p$ :	Energieabsorption/Volumen Gewebe
$Q_m$ :	Metabolische Wärme/Volumen Gewebe

Diese komplexe Formel wurde von Shraga N. Goldberg et al<sup>33</sup> weiter vereinfacht, um die spezifischen Vorgänge bei der Radiofrequenzablation (RFA) zu beschreiben und vorherzusagen<sup>30</sup>: „Koagulationsnekrose = (eingebrachte Energie x lokale Gewebsinteraktionen) – Temperaturverlust“<sup>33</sup>. So kann die Koagulationsnekrose durch eine Erhöhung der eingebrachten Energie, Veränderung der Gewebscharakteristik oder der Verringerung des Abtransports von Wärme, vor allem durch den Blutfluss, vergrößert werden<sup>30</sup>.

### Generator:

Die heutigen Radiofrequenzablationsgeneratoren haben eine maximale Leistung von 150 bis 200 Watt und produzieren Frequenzen zwischen 460 und 500 kHz<sup>31</sup>. Die verschiedenen Firmen entwickeln unterschiedliche Elektrodendesigns, wodurch die Energieübertragung von der Elektrode auf das zu behandelnde Gewebe sehr unterschiedlich sein kann<sup>31</sup>. Trotz der Algorithmen, die von den Firmen empfohlen werden, müssen die Generatoren und Elektroden „variabel“ patientenbezogen angewendet werden, wodurch sich bestätigt, dass das optimale diagnostische und therapeutische US-Ergebnis sehr von der persönlichen klinische Erfahrung (Expertise) des US-Anwenders (Arztes), dessen Präferenzen (Vorlieben) und Gewohnheiten abhängig ist<sup>31</sup>.

### Elektroden:

Durch die limitierte („begrenzte“) Ablationszone nur einer verwendeten Nadelelektrode, war es nötig, die Technik weiter zu entwickeln, um die therapeutisch induzierte Gewebs-Nekrose zu vergrößern, in dem zum Beispiel expandierbare Nadeln oder Nadeln in einem Cluster („multitine arrays“) verwendet werden<sup>31</sup>. Dadurch vergrößert sich die sphärische Ablationszone in eine zylindrische oder sogar hantelförmige Nekrose<sup>31</sup>. Eine neuere Entwicklung ist die monopolare LeVeen Elektrode (LeVeen RFA-Nadel), die eine Art Regenschirmform hat<sup>30,31</sup>. Sie besteht aus mehreren Nadeln, die unterschiedlich weit regenschirmförmig ausgefahren werden können<sup>30,31</sup>.

Mittlerweile sind auch kühlbare Elektroden in Verwendung, die innen doppellumig sind und mit gekühlter Kochsalzlösung gespült werden, ohne mit dem Gewebe direkt in Kontakt zu treten<sup>30,31</sup>. Dadurch wird eine Verkohlung des Gewebes verhindert und somit sinkt auch der elektrische Widerstand<sup>31</sup>.

Perfusionsnadeln wurden entwickelt, um die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes zu erhöhen<sup>31</sup>. Hier wird durch die P-Nadel iso- oder hypertone Kochsalzlösung in das die Ablationsnadel umgebende Gewebe infundiert, um die erwünschte „therapeutische“ Nekrose zu vergrößern<sup>30,31</sup>.

Die bipolaren Systeme verwenden zwei Elektroden, die in den Tumor eingebracht werden, dadurch fließt die Spannung von einer Elektrode zur anderen und es wird keine Neutralelektrode mehr benötigt.<sup>30,31</sup> Bei diesem Verfahren kommt es an zwei Stellen/Punkten des Gewebes zur Verdichtung des elektrischen Flusses und somit ergeben sich elliptische Nekrosen<sup>30,31</sup>.

Durch gepulste Energieströme kommt es zu einem Wechsel hoher und niedriger Energie, so wird das die Elektrode umgebende Gewebe weniger stark erwärmt/belastet, als bei kontinuierlicher Energieabgabe<sup>31</sup>. Auf Grund dessen kann eine höhere maximale Energie appliziert werden und die therapeutische Gewebs-Nekrose vergrößert werden, ohne dass es zur Austrocknung und Gasbildung im umgebenden Gewebe kommt<sup>31</sup>.

### **Relevanz und Indikation bei Lebermalignomen:**

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Radiofrequenzablation (RFA) eine nachweislich effektive und komplikationsarme Behandlungsalternative bei malignen Lebertumoren darstellt<sup>34,35,36</sup>.

Es wird, wie oben schon beschrieben, eine Nadelelektrode bildgebungsgesteuert in den zu behandelnden Tumor, unter Analgesie, eingebracht und mittels einer Neutralelektrode ein Radiofrequenzfeld aufgebaut, das in der Nähe der Nadelelektrode Hitze entstehen lässt<sup>30,31</sup>. Ein zytotoxischer Effekt von Hitze ist ab 42 Grad Celsius nachgewiesen, dieser hängt auch von der Expositionszeit ab. Mit steigender Temperatur sinkt die Dauer der nötigen Exposition<sup>30</sup>. Die Ablation von Tumorgewebe kann auch durch dessen Vaskularisation (Gefäß-Areal größer 3mm) behindert werden („heat-sink-Effekt“).<sup>37</sup> Andererseits begünstigt die Umkapselung eines Tumors die Ablation durch Isolation („oven-Effekt“)<sup>38</sup>. Um einen Leber-Tumor „erfolgreich“ zerstören zu können, muss dieser lange genug einer gewissen Temperatur (>42 Grad Celsius) ausgesetzt sein, des Weiteren sollte ein mindestens 1cm dicker Randsaum von gesunden umgebenden Lebergewebe („Sicherheitsabstand“) mit-ablatiert werden<sup>30</sup>.

Die Art und Weise wie das zu behandelnde Gewebe erhitzt wird, ist mitentscheidend, denn

eine zu schnelle Erhitzung führt zur Austrocknung und Gasbildung um die Nadelelektrode, was einen Wärme isolierenden Effekt haben würde und so die optimale Ablation (Hitze Zerstörung des Tumorgewebes) behindern oder abschwächen würde.<sup>30,31</sup> Optimal sind Temperaturen zwischen 50 und 100 Grad und einige Minuten Einwirkzeit<sup>30,31</sup>. Wenn die Temperatur über 105 Grad steigt, kommt es zunehmend zur Austrocknung und Gasbildung<sup>30,31</sup>. Diese Therapie beeinträchtigenden Effekte zu verhindern, ist die eigentliche „Kunst der Ablationstherapie“. Es werden verschiedene Anwendungs-Wege beschrieben, wie die perkutane, die offen-chirurgische, die laparoskopische und die hand-assistierte Radiofrequenzablation.

Bei der perkutanen Radiofrequenzablation wird die „therapeutische“ Elektrode - unter Ultraschall-, CT- oder sogar MRT-Kontrolle - direkt durch die Haut in Richtung Tumor-Zielgebiet eingeführt<sup>40</sup>. Diese Methode bietet eine geringere allgemein operative Belastung für den Patienten und wird daher vor allem bei bestehenden operativen Risiken und bei geringer operativer Belastbarkeit des Patienten eingesetzt<sup>40</sup>. Gegen den Einsatz der perkutanen Radiofrequenzablation sprechen: Leberoberflächen nahe Tumore, eine „insuffiziente“ Darstellbarkeit des Tumors in der Bildgebung, eine ohnehin notwendige „offene“ Operation, bei schwer oder gar nicht erreichbarem Tumor<sup>40</sup>.

Die offene chirurgische Radiofrequenzablation wird mittels Laparotomie durchgeführt und meist eingesetzt, wenn das perkutane Verfahren nicht angewendet werden kann<sup>40</sup>. Sie wird angewendet, wenn der zu behandelnde Tumor sich an der Leber Oberfläche befindet, Kontakt mit Nachbarorganen hat, sich in der Bildgebung nur schlecht darstellen lässt, der portalvenöse Fluss durch ein Pringle Manöver [Unterbindung der Blutzufuhr der Leber bei operativen Eingriffen, durch vorübergehendes Abklemmen des Ligamentum hepato-duodenale, in dem die Pfortader (Vena portae) und die Arteria hepatica propria (Leberarterie) verlaufen] vermindert werden soll oder wenn die Radiofrequenzablation mit einem anderem chirurgischem Verfahren, wie Cholezystektomie oder Leberresektion, kombiniert werden soll<sup>40</sup>.

Die laparoskopische Radiofrequenzablation überwindet gewisse Nachteile der perkutanen Ablation, wie etwa die Erreichbarkeit von Tumoren an der Organ Oberfläche, doch müssen die Vor- und Nachteile gegenüber einer offen-chirurgischen Ablation sorgfältig durchdacht und abgewogen werden<sup>40</sup>. So ist die laproskopische Ablation nicht so invasiv, wie die offen-chirurgische, und trotzdem ist es möglich, die ganze Bauchhöhle zu explorieren und die Dauer des Eingriffes - im Vergleich zur offen-chirurgischen Methode - deutlich zu verkürzen<sup>40</sup>. Allerdings ist die laparoskopische Ablation technisch anspruchsvoller, die Nadelelektrode kann manchmal nicht so präzise im Tumor platziert werden, manche Areale der Leber sind schwerer zugänglich und diese Methode kann nicht so „einfach“ mit manch

notwendig gewordenen „offenen“ Operation kombiniert werden<sup>40</sup>.

Eine besondere Art der Ablation ist die Hand-Assistierte-Laparoskopische Radiofrequenzablation (HALS-RFA). Hier wird eine kleine Labarotomie („Eröffnung der Bauchhöhle“) von ca. 7-8 cm durchgeführt und eine so genannte Handport-Schleuse eingebracht<sup>40</sup>. Sie kombiniert die offen-chirurgische und laparoskopische Technik<sup>40</sup>.

Die RFA-Indikationen für Metastasen, Hepatozelluläres-Karzinom (HCC) und intrahepatisches Cholangiozelluläres-Karzinom (CCC) sind sehr unterschiedlich. So wird bei einem HCC eine Radiofrequenzablation nur dann durchgeführt, wenn es sich um ein Child A- oder B-Stadium handelt, im Child C wird die RFA nur in ausgewählten Fällen praktiziert<sup>40</sup>. Die maximale Tumorgöße sollte 3 cm nicht überschreiten und es sollten nicht mehr als 3 Tumore pro Leberlappen vorhanden sein<sup>40</sup>. Des Weiteren wird die Therapie nur durchgeführt, wenn es keine extrahepatischen Tumormanifestationen (Metastasen) gibt und optimale Blutgerinnungsparameter vorhanden sind<sup>40</sup>.

Bei der Radiofrequenzablation von Metastasen sollte der Tumor-Durchmesser auch nicht größer als 3 cm sein und es sollte eine Therapie des Primärtumors möglich sein<sup>40</sup>.

#### **Kontraindikationen:**

Generell als Kontraindikation gelten: eine nicht korrigierbare Koagulopathie, eine akute Leberinsuffizienz, eine obstruktive Cholestase mit Bilirubin von über 3 mg/dl, eine akute generalisierte Infektionserkrankung oder ein lokales Infektionsgeschehen im Zielorgan<sup>41</sup>.

Bei Metallimplantaten sollte man vorsichtig sein, da sich diese übermäßig erwärmen könnten, wenn sie zwischen Sonde und Neutralelektrode befinden<sup>42</sup>. Bei Herzschrittmacher (SM) Patienten sollte immer ein Kardiologe hinzugezogen werden, um möglich Kontraindikationen optimal zu besprechen und bei SM Patienten sollten nur multipolare Systeme ohne Hautelektrode Anwendung finden<sup>42</sup>.

Selbstverständlich kann eine RFA Therapie nicht stattfinden, wenn nachweislich Allergien gegen bestimmte Medikamente/Kontrastmittel oder Materialien bestehen oder der Tumor schwer erreichbar ist.

#### **Komplikationen:**

So wie jeder chirurgische oder interventionell radiologische Eingriff, birgt auch die Radiofrequenzablation (RFA) Risiken und Komplikationen (Tabelle 2<sup>46</sup>).

So kann es zu Leberverletzungen (1,69%<sup>46</sup>) Viszeralschäden oder Organverletzungen (0,69%<sup>46</sup>), Gallen-Abflussstörungen (0,67%<sup>46</sup>), hämorrhagische Komplikationen (0,477%<sup>46</sup>), Leberinfarkten (0,459%<sup>46</sup>), Aszites (0,23%<sup>46</sup>), Leberabszessen (0,19%<sup>46</sup>),

Tumorprogressionen (0,17%<sup>46</sup>), Pleura-Ergüssen (0,05%<sup>46</sup>), Pneumothorax (0,06%<sup>46</sup>), Zellverschleppung in den Stichkanal(0,04%<sup>46</sup>), peritoneale Zellverschleppung (0,05%<sup>46</sup>) oder Rezidiven kommen<sup>43,44,45</sup>.

In einer multizentrischen Studie von Koda et al. mit 16,346 behandelten Tumoren in 13,283 Patienten, kam es zu 579 Komplikationen (3,5%)<sup>45,46</sup>. Fünf Patienten (0,04%) starben aufgrund von Komplikationen nach der RFA<sup>45,46</sup>.

Tabelle 2	
Komplikationen von Radiofrequenzablation <sup>46</sup>	
Leberverletzungen	1,69%
Extrahepatische Organverletzungen	0,691%
Hämorrhagische Komplikationen	0,477%
Tumorprogression	0,17%
Hautverbrennungen	0,086%

### **Kontrastverstärkter Ultraschall nach Radiofrequenzablation von Lebermalignomen:**

Auf Grund der charakteristischen Darstellung der dynamischen Tumorperfusion ist die diagnostische Sicherheit der CEUS sehr hoch und erreicht eine diagnostische Sensitivität („Trefferquote“) für hepatozelluläre Karzinome von über 90%<sup>47</sup>. Durch die dynamische Erfassung der Mikrovaskularisation des Tumorgewebes mit CEUS ist es möglich, vor, während und nach RFA zwischen Tumoreläsionen und avaskularisierten Nekrosen zu unterscheiden<sup>47</sup>. Mit Hilfe der gespeicherten CINE-Sequenzen (Vierdimensionale filmische/cinematische Darstellung des Eingriffs) ist eine Zeit-Intensitäts-Kurven-Analyse möglich und so können die „time to peak“, „peak“, „area under the curve“ sowie der relative Blutfluss und das relative Blutflussvolumen berechnet und die Vaskularisation quantifiziert werden<sup>47</sup>. Dies macht es möglich, dass nicht nur intratumorales Gewebe und gesundes Lebergewebe, sondern auch prä-interventionelle mit post-interventionellen Aufnahmen verglichen werden können<sup>7,47</sup>.

So kann in der Zeit-Intensitäts-Kurven-Analyse der Perfusion, nach einer RFA, eine eindeutige Reduktion des relativen Blutflusses und relativen Blutflussvolumens im nekrotischen Areal gefunden werden<sup>47,48,49</sup>. Hinzukommt, dass auf Grund der Analyse der Mikrovaskularisation eine „prognostische“ Erfassung der Revaskularisation im Tumoreal möglich ist, ein optimale Voraussetzung für eine ideale Therapieverlaufskontrolle<sup>47</sup>. So spricht eine noduläre Konfiguration im Randbereich des Ablationsgebietes für ein Tumorrezidiv, wohingegen eine schmale ringförmige Revaskularisation (iso- oder

hyperenhanced in der Spätphase) auf Granulationsgewebe oder kleine Fisteln hindeutet<sup>7,10,47,48,49</sup>. Die Veränderung der Tumorgröße nach Ablation kann variieren, die Tumorreduktion ist nicht ausreichend, um die Effektivität der erfolgten Therapie zu bestätigen, dies ist nur durch die konsequente Analyse der Mikrovaskularisationsveränderungen möglich<sup>7</sup>.

**Tabelle 3**

**Von rechts:**

erstes Bild eines HCC Aus: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3350/cmh.2013.19.1.1&vmode=PUBREADER#po=15.2174> (6.5.2015)

zweites Bild eines HCC nach RFA mit Granulationsgewebe (aus dem Bildarchiv des Departments Radiologie der Universität Innsbruck)

drittes Bild einer glatt berandeten Nekrose nach RFA (aus dem Bildarchiv des Departments Radiologie der Universität Innsbruck)

viertes Bild mit einer Brückenvene nach RFA (aus dem Bildarchiv des Departments Radiologie der Universität Innsbruck)



Bild eines HCC  
im CEUS

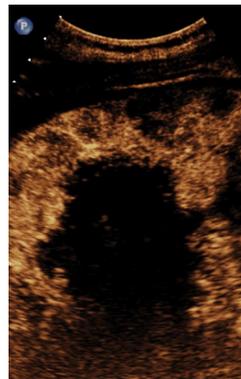


Bild eines HCC nach RFA  
mit Granulationsgewebe



Bild einer glatt berandeten Nekrose  
nach RFA



Bild mit einer Brückenvene  
nach RFA

**Diskussion**

Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) nimmt in der Kontrolle und Nachsorge von Lebertumorpatienten eine "spezielle" Rolle ein. Einerseits ist dieser Ultraschall schnell verfügbar, "einfach" in der Anwendung und sehr kosteneffizient, aber andererseits ist die "sichere und erfolgreiche" Anwendung dieser Technik im Besonderen von der persönlichen Expertise und Erfahrung des klinischen Untersuchers abhängig.

So stellt die Computertomographie (CT), wie in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, im klinischen Alltag immer noch den Goldstandard in der diagnostischen Abklärung, dem Staging von Lebermalignomen und der Verlaufs-Kontrolle nach

Radiofrequenzablation (RFA) dar<sup>50,51</sup>. Das CT ist allerdings mit einer relativ hohen Röntgen-Strahlenbelastung verbunden und so wird patientenadjuvant versucht, diese mit "Zurückhaltung" einzusetzen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hingegen ist zeitaufwendiger, teurer und die diagnostische Auswertung/Beurteilung ist auch im Besonderen von der persönlichen Expertise und Erfahrung des Radiologen abhängig.

In den meisten klinischen Studien, die sich mit kontrastverstärktem Ultraschall (CEUS) nach Radiofrequenzablation (RFA) befassen, "unterliegt" im klinischen Test am Patienten - mit seiner Spezifität („Eigentümlichkeit“, „Besonderheit“, „Die tatsächlich Nichtkranken“) und Sensivität (Trefferquote, „Empfindlichkeit“, „Die tatsächlich Kranken“) - der CEUS dem CT<sup>50</sup>. Allerdings, wenn bei der diagnostischen Beurteilung und Abklärung der verdächtigen Raumforderungen der Leber die Histopathologie (die feingeweblichen, mikroskopischen Aspekte von krankhaften Veränderungen, z.B. Lebermalignom) als Goldstandard herangezogen wird, überzeugt der CEUS mit einer Spezifität von 100% und einer Sensivität von 83%.<sup>50</sup> Hinzu kommt, dass vor kurzem ein Schweizer Team, in einer Studie den CEUS mit MRT und CT verglichen hat und aufgezeigt hat, dass der CEUS mit einer Sensivität von 75% auf dem vergleichbaren Niveau von MRT bzw. CT liegt und mit einer Spezifität von 100%, sogar der CT und MRT überlegen ist.<sup>51</sup>

Eine italienisches Forscher Team von Giovanni Mauri et al. konnte in einer Studie zeigen, dass der intrainventionelle kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) nicht nur die Anzahl der benötigten Behandlungen reduziert hat, sondern auch die Kosten der Behandlung um 21,9%<sup>53</sup>. So ist es augenscheinlich, ökonomischer und sicherer den CEUS zur Kontrolle der RFA zu verwenden, da nachweislich der Aufwand und die Kosten gesenkt werden können und die Erfolgchancen einer kompletten Ablation des Tumors zunehmen<sup>53</sup>.

Ein neuer und moderner Ansatz ist die Fusion von CEUS- mit CT- oder MRT Bildern; dies ermöglicht noch „genauere“ Untersuchungen der Organ-Läsionen mit noch höherer Sensitivität und Spezifität<sup>47</sup>. Allerdings werden dazu die leider kostenintensiven, aber nötigen Modifikationen und adaptiven Weiterentwicklungen des MRT's und CEUS benötigt<sup>47</sup>.

So wie jede Diagnostik und Therapie ist auch die diagnostische und therapeutische Anwendung des CEUS von der persönlichen Erfahrung und Fachkenntnis des Untersuchers abhängig; so sind zum Beispiel zwerchfellnahe, im Segment D VIII (Dermatom Th 8) liegende, schwach vaskularisierte oder weniger als 5mm große Läsionen im CEUS sehr schwer zu beurteilen<sup>47</sup>. Um dieses Problem zu limitieren, wurde in einigen Kliniken mittels „iatrogen“ erzeugten Pleuraergüssen versucht, die Lungengrenzen, die sich physiologischerweise durch deren Luftgehalt ergeben, „aufzuheben“ und so den zwerchfellnahen Anteil der Leber „sonographisch“ mit CEUS einsichtiger zu machen<sup>52</sup>.

Da CEUS zwar sehr nützlich ist das Ablationsgebiet zu explorieren und abzuklären, kann aber trotzdem nur das CT oder MRT eine ausreichend große und umfassende Übersicht der Leber geben, um weiter entfernte intra- oder extrahepatische Tumore und Metastasen bzw. Tumor Rezidive sehr sicher detektieren zu können<sup>7</sup>.

So dient CEUS primär als Ergänzung zum kontrastverstärkten CT und MRT für die Evaluierung der Vaskularisation der behandelten Läsion, dem „schnellen“ Darstellen des Behandlungseffekts nach RFA, um die Behandlung, wenn nötig, fortsetzen zu können<sup>7,49</sup>.

So konnte die Rate unvollständiger Ablationen von 16% auf 5,9% reduziert werden<sup>7,10,48,49</sup>.

Die Zeitspanne zwischen RFA und Kontrollsonographie sollte aber mindestens 10-15 Minuten betragen, da es sonst, auf Grund von Gasbildung, zu Artefakten und hyperechogenen Abschnitten in der „behandelten“ Läsion kommen kann<sup>10</sup>. Des Weiteren sollte selbstverständlicherweise der CEUS herangezogen werden, wenn CT- oder MRT Kontrastmittel kontraindiziert sind<sup>7</sup>.

#### **Konklusion:**

Wir glauben, dass sich mit dieser Arbeit aufzeigen lässt, dass der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) eine wichtige und nützliche Rolle in der prä-, intra-, und postinterventionellen onkologischen Kontrolle bei Lebermalignom Patienten im Rahmen der Radiofrequenzablation spielt. Allerdings ist die „sichere und erfolgreiche“ Anwendung dieser Technik (CEUS) im besonderen Maße von der Expertise und Erfahrung des Untersuchers bzw. medizinisch klinischen Behandlers abhängig.

## Referenzen

1. Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus. Duale Reihe: Radiologie Korrigierte Auflage, 4.6 Sonographie.
2. Micehls, G. Jaspers, Sonographie organ-und leitsymptomorientiert. Grundlagen, Diagnostik, Differentialdiagnostik, Befundung, Dokumentation ; 2012.
3. EFSUMB – European Course Book. Basic Principles Basic physical principles of medical ultrasound, Basic Principles Basic physical principles of medical ultrasound
4. Deutsches Ultraschallmuseum. <http://www.ultraschallmuseum.de> (26.Jänner.2015).
5. Dr. Joseph Woo. A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html> ( 26.Jänner.2015).
6. Jae Young Jang, Moon Young Kim, Soung Won Jeong, Tae Yeob Kim, Seung Up Kim, Sae Hwan Lee, Ki Tae Suk, Soo Young Park, Hyun Young Woo, Sang Gyune Kim, Jeong Heo, Soon Koo Baik, Hong Soo Kim, Won Young Tak. Clinical and Molecular Hepatology 2013. 19:1-16. Review. Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions pISSN 2287-2728 eISSN 2287-285X.
7. M. Claudon, C. F. Dietrich, B. I. Choi, D. O. Cosgrove, M. Kudo, C. P. Nolsøe, F. Piscaglia, S. R. Wilson, R. G. Barr, M. C. Chammas, N. G. Chaubal, M.-H. Chen, D. A. Clevert, J. M. Correas, H. Ding, F. Forsberg, J. B. Fowlkes, R. N. Gibson, B. B. Goldberg, N. Lassau, E. L. S. Leen, R. F. Mattrey, F. Moriyasu<sup>23</sup>, L. Solbiati, H.-P. Weskott, H.-X. Xu. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012 A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation With Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.
8. M. Hallek, Köln M.P. Manns, Hannover S.M. Schellong, Dresden. Grundlagen der Sonographie und deren Relevanz für die Innere Medizin. Internist 2012 · 53:251–260 DOI 10.1007/s00108-011-2955-8 Online publiziert: 22. Februar 2012 © Springer-Verlag 2012.
9. Christoph F. Dietrich, Carla Serra, Maciej Jedrzejczyk. EFSUMB – European Course Book. Editor: Christoph F. Dietrich. Ultrasound of the liver.
10. Veronica Salvatore, Alberto Borghi and Fabio Piscaglia. Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Imaging: Recent Advances. Current Pharmaceutical Design, 2012, 18, 2236-2252.
11. M. Hallek, Köln M.P. Manns, Hannover S.M. Schellong, Dresden. Ultraschall in der Onkologie Screening und Online publiziert: 23. Februar 2012 © Springer-Verlag

2012. Schwerpunktherausgeber. Staging Internist 2012 · 53:271–281 DOI 10.1007/s00108-011-2958-5.
12. C. F. Dietrich, M. E. Maddalena, X. W. Cui, D. Schreiber-Dietrich, A. Ignee. Liver Tumor Characterization – Review of the Literature Charakterisierung von Lebertumoren – Literaturübersicht. Ultraschall in Med 2012; 33: S3–S10.
  13. Tiffany Henedigea, Sudhakar Kundapur Venkatesha. REVIEW: Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. Cancer Imaging (2012) 12(3), 530–547 DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0044.
  14. Benjamin Henninger, Johannes Petersen, Werner Jaschke Radiologische Diagnostik primärer Lebermalignome. Wien Med Wochenschr (2013) 163:113–122 DOI 10.1007/s10354-013-0179-3.
  15. Homepage: European Medicines Agency  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000303/WC500055374.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000303/WC500055374.pdf) (26. Jänner. 2015).
  16. Homepage: European Medicines Agency:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000303/WC500055380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000303/WC500055380.pdf) (26. Jänner. 2015).
  17. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol 2006; 32: 1369 – 1375.
  18. Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Ultrasound contrast agents: balancing safety versus efficacy. Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 49 – 56.
  19. Skyba DM, Price RJ, Linka AZ et al. Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue. Circulation 1998; 98: 290 – 293.
  20. Lukas Hechelhammer, Roger Pfiffner, Borut Marincek, Thomas Pfammatter Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsspital, Zürich. Perkutane Radiofrequenzablation bei Leber-, Nieren- und Lungentumoren Wann ist sie eine Alternative zur Chirurgie?. NOVA Schweiz Med Forum 2008;8(38):710–712 710.
  21. O. J. Sommer. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (4): 29–34.
  22. Emma Loveman, Jeremy Jones, Andrew J Clegg, Joanna Picot, Jillian L Colquitt, Diana Mendes, David J Breen, Emily Moore, Steve George, Graeme Poston, David Cunningham, Theo Ruers and John Primrose. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative

therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation.

23. Eric van Sonnenberg, Tito Livraghi, Peter R. Mueller, William McMullen, Luigi Solbiati, Stuart G. Silverman Springer **2005**. Tumor Ablation: Principles and Practice von.
24. D'Arsonval MA. Action physiologique des courants alternatifs. C R Soc Biol 1891; 43:283-286.
25. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (oudin) currents through a cauterizing cystoscope. JAMA 1910; 54:1768-1769.
26. Cushing H, Bowie WT. Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors. Surg Gynecol Obstet 1928;47:751-784.
27. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making, Appl Neurophysiol 1976-1977;39:69-76.
28. McGahan JO, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol 1990;25:267-270.
29. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. Tumori 1990;76:54-57.
30. Lee M. Ellis, Steven A. Curley, Kenneth K. Tanabe Springer, Radiofrequency Ablation for Cancer: Current Indications, Techniques and Outcomes herausgegeben (2003)
31. Kelvin Hong, Christos S. Georgiades. Thieme. Percutaneous Tumor Ablation: Strategies and Techniques (2010).
32. Ahmed Lakhssassi, Emmanuel Kengne, Hicham Semmaoui. Modified Pennes' equation modelling bio-heat transfer in living tissues: analytical and numerical analysis Vol.2, No.12, 1375-1385 (2010) Natural Science doi:10.4236/ns.2010.212168.
33. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. AJR. 2000;174:323-331.
34. Goldberg SN. Comparison of Techniques for image-guided ablation of focal liver tumors. Radiology 2002; 223: 304-307.
35. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. Fortschr Rontgenstr 2003; 175:20-27
36. Tacke J. Perkutane Radiofrequenzablation – klinische Indikationen und Ergebnisse. Fortschr Rontgenstr 2003; 175:156-168.

37. Goldberg SN, Hahn PF, Tannabe KK et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 101–11.
38. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655–63.
39. Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.
40. Yulia Zhukova aus Voronezh. DISSERTATION: Die Radiofrequenzablation als alternative Behandlung von Lebertumoren zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.) vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.
41. Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J. [Percutaneous radiofrequency ablation of liver cell carcinoma: a current overview] *Radiologe*. 2004 Apr;44(4):330-8.
42. (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Werner Jaschke), Universitätsklinik Innsbruck. Univ.-Prof. Dr. Reto Bale, Leiter des SIP-Labor Innsbruck, Abteilung für Radiodiagnostik I (Leiter: Univ. Prof. Dr. Werner Jaschke, Universitätsklinik Innsbruck. Stereotaktische Radiofrequenzablation von Leberherden - Spielerei oder Notwendigkeit ?. Interdisziplinären Stereotaktischen Interventions- und Planungs-Labor (SIP-Labor) an der Abteilung für Radiodiagnostik.
43. Nisha I. Sainani, Debra A. Gervais, Peter R. Mueller, Ronald S. Arellano. Imaging After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Part 2, Abnormal Findings. *AJR* 2013; 2001:194–204; 0361–803X/13/2001–194.
44. A. Casaril, M. Abu Hilal, A. Harb, T. Campagnaro, G. Mansueto, N. Nicoli. The safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of liver malignancies. *EJSO* 34 (2008) 668-672.
45. Debra A. Gervais, MD. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors. Shaunagh McDermott, FFR RCSI. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:49–55.
46. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, et al. Complications of radio- frequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: an analysis of 16 346 treated nodules in 13,283 patients. *Hepatol Res* 2012;42(11):1058–1064.
47. E.M. Jung · W. Uller · C. Stroszczyński · D.-A. Clevert. *Radiologe* 2011 · 51:462–468 DOI 10.1007/s00117-010-2101-y © Springer-Verlag 2011. Kontrastmittelverstärkte Sonographie. Zur Therapiekontrolle von Radiofrequenzablation und transarterieller Chemoembolisation beim hepatozellulären Karzinom.

48. ChenMH, YangW, YanKetal. Large liver tumors: protocol for radio frequency ablation and its clinical application in 110 patients – mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004; 232: 260 – 271.
49. Luigi Solbiati, Tiziana Ierace, Massimo Tonolini, Luca Cova. *European Journal of Radiology* 51S (2004) S19–S23. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound.
50. Veronica Salvatore, Alberto Borghi, Fabio Piscagliai. Contrast-enhanced Ultrasound for Liver Imaging: Recent Advances. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 2236-2252, 1873-4286.
51. Sawatzki M, Hechelhammer L, Semela 1 Division of Gastroenterology / Hepatology, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland1 Radiology, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland. Accuracy of contrast - enhanced ultrasound for tumor response after RFA / TACE in malignant focal liver lesions in comparison with CT / MRI in a tertiary Swiss GI center. 2014
52. Yasunori Minami, Masatoshi Kudo. Review of dynamic contrast-enhanced ultrasound guidance in ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011 December 7; 17(45): 4952-4959 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online) © 2011 Baishideng.
53. Giovanni Mauri & Emanuele Porazzi & Luca Cova & Umberto Restelli & Tania Tondolo & Marzia Bonfanti & Anna Cerri & Tiziana Ierace & Davide Croce & Luigi Solbiati. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in liver percutaneous radiofrequency ablation: clinical impact and health technology assessment. *Insights Imaging* (2014) 5:209–216 DOI 10.1007/s13244-014-0315-7
54. Van Beers BE et al. New imaging techniques for liver diseases. *J Hepatol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.014> .
55. J. F. Gerstenmaier & R. N. Gibson. REVIEW: Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging* (2014) 5:441–455 DOI 10.1007/s13244-014-0336-2.
56. Ivo Graziadei. Übersicht: Lebertumore. *Wien Med Wochenschr* (2013) 163:109–112 DOI 10.1007/s10354-013-0177-5.
57. T. Albrecht, M. Blomley, L. Bolondi, M. Claudon, J.-M. Correas, D. Cosgrove, L. Greiner, K. Jäger, N. de Jong, E. Leen, R. Lencioni, D. Lindsell, A. Martegani, L. Solbiati, L. Thorelius, F. Tranquart, H. P. Weskott, T. Whittingham. Guidelines for the Use of Contrast Agents in Ultrasound January 2004 *Ultraschall in Med* 2004; 25: 249–256 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York DOI 10.1055/s-2004-813245 ISSN 0172-4614.

58. M Westwood, MJoore, J Grutters, K Redekop, N Armstrong, K Lee, V Gloy, H Raatz, K Misso, J Severens, J Kleijne Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. VOLUME 17 ISSUE 16 April 2013 ISSN 1366-5278.
59. Mireen Friedrich-Rust, Tom Klopffleisch, Julia Nierhoff, Eva Herrmann, Johannes Vermehren, Maximilian D. Schneider, Stefan Zeuzem and Joerg Bojunga. LIVER CANCER. Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. Liver International ISSN 1478-3223.
60. Christine Cooley, MD, Mizuki Nishino, MD, Jyothi Jagannathan, MD, Nikhil Ramaiya, MD, Donald Di Salvo, MD, and Katherine M. Krajewski, MD. Clinical Problem Solving: Utility of Sonography in Oncologic Patients. J Ultrasound Med. 2014 January . 33(1): 9–22. doi:10.7863/ultra.33.1.9.
61. C. F. Dietrich. Liver Tumor Characterization – Comments and Illustrations Regarding Guidelines. Charakterisierung von Lebertumoren – Kommentare und Illustrationen in Bezug auf die Leitlinien. Ultraschall in Med 2012; 33: S22–S30.
62. I. Floriani, M. D’Onofrio, E. Rulli, M.-H. Chen, R. Li, L. Musicco. Performance of Imaging Modalities in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis, Leistungsfähigkeit der bildgebenden Verfahren bei der Diagnose des hepato- zellulären Karzinoms: Systematischer Review und Metaanalyse. Ultraschall in Med 2013; 34: 454–462.

## **Abkürzungen:**

CT:	Computertomographie
MRT/MRI:	Magnetresonanztomographie
KHz:	Kilohertz
MHz:	Megahertz
GHz:	Gigahertz
A-Mode/-Bild:	Amplituden-Modus/-Bild
B-Mode/-Bild:	Brightness-Modus/-Bild
M-Mode/-Bild:	Motion-Modus/-Bild
m/s:	Meter pro Sekunde
mg/dl:	Milligramm pro Deziliter
µm:	Mikrometer
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
CCC:	Cholangiozelluläres Karzinom
CINE-Sequenz:	Filmsequenz

## **Tabellen- und Formelverzeichnis:**

- Tabelle 1: Darstellung der verschiedenen Leberamlygnome in den US-Modalitäten
- Tabelle 2: Risiko von Nebenwirkungen bei Radiofrequenzablation
- Tabelle 3: Darstellungen von gelungenen RFA bei Lebermalignomen
- Formel 1: Pennes Hitze-Formel des Gewebes

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Innsbruck am 5. Mai.2015

\_\_\_\_\_

## Lebenslauf

**Name:** Andre Alois Dengg  
**Geburtsdatum:** 08.Juni.1986  
**Geburtsort:** Schwaz  
**Staatsbürgerschaft:** Österreich  
**Familienstand:** ledig

### Hochschullaufbahn:

Studium der Humanmedizin: seit 13.11.2006

### Famulaturen/Praktika/Arbeitszeiten:

11.03 – 05.06.2015	KPJ Pädiatrie LKH Innsbruck
16.03 – 08.06.2015	KPJ Chirurgie Gefäßchirurgie LKH Innsbruck
16.02 – 13.03.2015	KPJ Neurologie Stroke Unit LKH Innsbruck
29.12.2014 – 23.01.2015	KPJ Allgemeinmedizin bei Dr. Pissarek
24.11 – 19.12.2014	KPJ Radiologie LKH Innsbruck
29.09 – 21.11.2014	KPJ Innere Medizin Pneumologie/infektiologie LKH Innsbruck
20.07 – 16.08.2009	Chirurgie BKH Schwaz
03.09 – 14.09.2012	Psychiatrie LKH Innsbruck
11.02 – 22.02.2013	HNO BKH Schwaz
29.07 – 16.08.2014	Intensiv und Notfallmedizin LKH Innsbruck
04.02 – 08.02.2013	Pathologische Anatomie LKH Innsbruck
06.2009 – 06.2010	Selbstbestimmt Leben Innsbruck Assistent
Winter 2010/11	Skilehrer Skischule Franz Stock
20.09.2006 – 26.05.2007	EF Studienjahr – Cambridge mit CPE, CAE ,IELTS
05.09.2005 -04.05.2006	Bundesheer – Sanitäter MSP Innsbruck
15.07 – 16.08. 2002	Hilfsarbeiter Hoch und Tiefbau Rieder
01.06 – 31.07.2006	Hilfsarbeiter Hoch und Tiefbau Rieder
12.07 – 04.09.2004	Pflegepraktikum Unfallklinik Duisburg

### Schulische Ausbildung:

Volksschule Mayrhofen 1992-1996

Sportgymnasium HIB Saalfelden/Salzburg 1996 bis 2005