

Lehrstuhl für Technische Elektronik der Technischen Universität  
München

**Entwicklung und klinischer Einsatz eines HF-Mehrgeneratoren-  
Überwärmungssystems für die kombinierte Radiothermotherapie**

Matthias Weisser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und  
Informationstechnik der Technischen Universität München zur Er-  
langung des akademischen Grades eines

**Doktor-Ingenieurs**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr.-Ing. H.W. Lorenzen

1. Prüfer: Univ.- Prof. Dr.-Ing. J. Eichmeier

2. Prüfer: Univ.- Prof. Dr.techn. P. Russer

Die Dissertation wurde am 29.6.1989 bei der Technischen Univer-  
sität München eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik  
und Informationstechnik am 25.10.1989 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	1
1 Einführung .....	3
1.1 Grundlagen der Hyperthermie .....	6
1.2 Lokalisierte Strahlentherapie mittels Hohlraumapplikatoren (intracavitär) oder invasiven Nadelapplikatoren (interstitiell) .....	11
1.3 Begriff der thermischen Dosis ("thermal dose") .....	12
1.4 Kombinierte Thermoradiotherapie .....	14
1.5 Methoden der lokalen Überwärmung .....	16
1.6 Ziel der Arbeit .....	19
2 LCF ("Localized Current Field") – Technik .....	20
2.1 Die Entwicklung der LCF-Technik und die praktische Anwendung der Hyperthermie .....	21
2.2 Leistungsabsorption im Gewebe .....	26
2.2.1 Berechnung der im Gewebe deponierten Leistung .....	27
2.2.1.1 Berechnung nach Methode A .....	28
2.2.1.2 Berechnung nach Methode B .....	30
2.2.2 Isoleistungsabsorptionslinien spezieller Elektrodenanordnungen .....	32
2.2.2.1 Ein paralleles Elektrodenpaar .....	32
2.2.2.2 Parallelschaltung mehrerer Paare paralleler Elektroden .....	34
A) Drei parallelgeschaltete Paare paralleler Elektroden .....	34
B) Vier parallelgeschaltete Elektrodenpaare .....	35
C) Fünf parallelgeschaltete Paare paralleler Elektroden .....	38
2.2.2.3 Diskussion .....	38
2.2.2.4 Ungleicher Reihenabstand .....	39
2.2.3 Einfluß des Nadelradius .....	41
2.2.4 Nichtparallele Elektroden und der Einfluß der endlichen Elektrodenlänge .....	43
2.2.5 Vergleich der Berechnungen mit Phantommessungen .....	45
2.3 Berechnung der Temperaturverteilung .....	47
2.4 Frequenzwahl .....	47
2.5 Heizstrategien .....	48
3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme .....	52
3.1 Allgemeines .....	52
3.1.1 RF-Generatoren .....	53
3.1.2 Strom- und Spannungsmeßeinrichtung .....	54
3.1.3 Elektrodenumschalter .....	55
3.1.4 Temperaturmessung .....	57
3.1.4.1 Thermistoren .....	58
A) Auflösung und Reproduzierbarkeit .....	60

B) Zeitkonstanten .....	61
3.1.4.2 Thermoelemente .....	62
3.1.4.3.Faseroptische Meßverfahren .....	62
3.1.5 Meßdatenerfassung und Gerätesteuerung .....	63
3.1.6 Steuerrechner .....	63
3.1.7 Steuersoftware .....	64
3.2 IHS1-Eingeneratoren-Überwärmungssystem .....	65
3.2.1 Aufbau des IHS1-Systems .....	65
3.2.2 Baugruppen .....	66
3.2.2.1 RF-Generator .....	67
3.2.2.2 Leistungsverstärker .....	67
3.2.2.3 HF-Strom, -Spannungsmeßeinrichtung .....	67
3.2.2.4 Elektrodenumschalter .....	69
3.2.2.5 Thermistorauswertung .....	71
3.2.2.6 Analog/Digital-Interface .....	72
A) GPIO-Interface .....	74
B) Optokopplerkarte .....	75
C) Dekodierung, Analog-Digital-Wandlung .....	79
D) Umschalteansteuerung .....	83
E) Digitaler Abschwächer .....	85
3.2.2.7 ENI-Regelung .....	86
3.2.3 Stromversorgung, elektrische Sicherheit .....	87
3.2.4 Bedienung, Testprogramme .....	89
3.2.5 Behandlungsprogramme .....	91
3.2.6 Datenauswertung, Behandlungsprotokoll .....	91
3.3 IHS2-Mehrgeneratoren-Überwärmungssystem .....	93
3.3.1 Aufbau des IHS2-Systems .....	93
3.3.2 Baugruppen .....	94
3.3.2.1 RF-Erzeugung .....	94
3.3.2.2 HF-Spannungs, -Leistungsmeßeinrichtung .....	94
3.3.2.3 Elektrodenumschalter .....	96
3.3.2.4 Meßdatenerfassungssystem .....	96
A) Integrierendes Voltmeter, Thermoelementmultiplexer .....	96
B) Umschalteansteuerung .....	99
C) Leistungssteuerung .....	99
3.3.3 Stromversorgung .....	101
3.3.4 Bedienung, Testprogramme .....	101
3.3.5 Behandlungsprogramme .....	103
3.3.6 Interaktive Parameteränderung, Ereignisprotokoll .....	104
3.3.7 Datenauswertung, Behandlungsprotokoll .....	105
3.4 Applikatoren .....	107
3.4.1 Nadelelektroden ("interstitiell") .....	107

3.4.2	Flächenelektroden .....	109
3.4.3	Hohlraumapplikatoren ("intracavitär") .....	110
4	Heizstrategien und realisierte Algorithmen .....	112
4.1	Phantommessungen .....	114
4.1.1	Schwammphantom.....	114
4.1.1.1	Aufbau des Phantoms.....	114
4.1.1.2	Simulation von Blutfluß .....	115
4.1.1.3	Verwendung von Nadelelektroden .....	115
4.1.1.4	Einsatz von segmentierten Flächenelektroden .....	116
4.1.2	Gelephantom .....	116
4.2	Überwärmungsalgorithmen .....	117
4.2.1	Eingeneratorsysteme .....	118
4.2.1.1	Messungen ohne Fluß .....	118
A)	Parallelheizung (HYPER 1) .....	118
B)	Sequentielle Nadelpaarheizung (HYPER 6) .....	119
C)	Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare (HYPER 3) .....	120
D)	Kombinationsheizung (HYPER 4) .....	120
E)	Diskussion .....	122
F)	Flächenelektroden (HYPER 4.5/4.6/5) .....	123
4.2.1.2	Simulierter Blutfluß .....	125
4.2.2	Mehrgeneratorsysteme .....	126
4.2.2.1	Heizung aller Paarkombinationen (HYP2R 9) .....	127
4.2.2.2	Kombinierte Algorithmen .....	127
A)	Kombinierte Heizung Variante 2.3 (HYP2R 4V2.3) .....	129
B)	Kombinierte Heizung Variante 2.4 (HYP2R 4V2.4) .....	130
4.2.2.3	Diskussion der Meßergebnisse .....	130
4.2.3	Mehrgeneratorsysteme vs. 1 Generator .....	136
4.3	Regelung .....	139
4.3.1	Proportional/Integralregelung .....	139
4.3.2	Adaptive Regelung .....	141
4.4	Probleme und Gerätesicherheit .....	143
4.4.1	Gegenseitige Beeinflussung mehrerer Generatoren .....	143
4.4.2	Instabile Algorithmen .....	145
4.4.3	Defekte oder aus den Applikatoren herausgerutschte Sensoren .....	145
4.4.4	Falsche Zuordnung der Sensoren zu den Applikatoren .....	146
4.4.5	Vermeiden von Spannungssprüngen beim Umschalten der Elektroden .....	146
4.4.6	Störungen des Steuerrechners .....	147
4.4.7	Ungünstige Wahl des Referenzsensors bzw. des Referenzortes .....	147
5	Behandlungen an Patienten .....	149

6 Ausblick, mögliche Verbesserungen .....	152
6.1 Intelligente, selbsteinstellende, leicht bedienbare Überwärmungsalgorithmen .....	152
6.2 Verbesserung der "Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare" bei Mehrgeneratorsystemen (Differenzspannungen minimieren) .....	152
6.3 Neue Heizstrategien für das interstitielle Mehrgeneratorenüberwärmungssystem .....	152
6.4 Biegsame Applikatoren für LCF-Systeme .....	154
6.5 Einfache Kompensationsmöglichkeit von Temperaturdifferenzen entlang der Nadelachse von Nadelelektroden .....	154
6.6 Kombination von interstitieller Hyperthermie mit lokaler Perfusion .....	155
6.7 "Ferromagnetic seeds" .....	156
6.8 Nichtinvasive Temperaturmessverfahren .....	157
6.9 Vernünftige nichtinvasive Möglichkeit der Überwärmung .....	157
Literaturverzeichnis .....	158
Danksagung .....	165

### Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Hyperthermie (= Überwärmungstherapie) in der Tumorthherapie neben den klassischen Verfahren Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie erheblich an Bedeutung gewonnen.

Speziell die Kombinationstherapie lokaler Überwärmung und Bestrahlung verspricht eine deutliche Verbesserung der Tumorkontrolle, wie sowohl in vivo Versuche, als auch diverse klinische Studien gezeigt haben. Die Überwärmungstherapie ist dabei je nach Befund wahlweise mit einer externen perkutanen (durch die Haut) Bestrahlungstechnik oder mit einer präzise lokalisierten Kontaktbestrahlungstechnik zu kombinieren.

Auf den bestehenden positiven Erfahrungen amerikanischer Arbeitsgruppen aufbauend wurde ein weiterentwickeltes Langwellen-Mehrgeneratoren-Hyperthermiesystem für die lokalisierte kombinierte Radiothermotherapie aufgebaut. Dabei wird die Überwärmung erstmals mit einer **ferngesteuerten Kurzzeitstrahlentherapie** kombiniert. Die früher unvermeidbare Strahlenbelastung für das Personal wird dadurch minimiert. Die verwendete hochaktive Quelle (Aktivität: 370 GBq=10 Ci) erlaubt zudem die Verkürzung der bisher üblichen Bestrahlungszeiten von mehreren Stunden auf einige Minuten, was neben der Erleichterung für den Patienten den intraoperativen Einsatz dieser Therapie erlaubt. Früher auftretende Probleme der Langzeitanästhesie sowie Schwierigkeiten durch die Unverträglichkeit des Applikatormaterials bei den vormals üblichen langen Plazierungszeiten (z.B. 6-8 Tage) werden hierdurch vermieden.

Die Überwärmung des Gewebes erfolgt durch das Anlegen einer, im Mittel- bzw. Langwellenbereich liegenden, elektrischen hochfrequenten Spannung an galvanisch an das Gewebe angekoppelte, elektrisch leitfähige Elektroden. Der durch die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes hervorgerufene ohmsche Strom führt dabei zur Überwärmung des Gewebes. Ein Vorteil dieser Heiztechnik, verglichen mit handelsüblichen Mikrowellensystemen, liegt in der einfachen und damit kostengünstigen Herstellung von an den jeweiligen Tumor **angepaßten** Elektroden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Arten von Elektroden entwickelt, um den Anwendungsbereich des Hyperthermiesystems zu

## Überwärmungstherapie

erweitern (Nadelelektroden, Flächenelektroden für den intraoperativen Einsatz, Ösophagusapplikator für die kombinierte Therapie von Speiseröhrentumoren).

**Temperaturdifferenzen** im Tumorgewebe werden dabei durch bis zu 25 Temperatursensoren erfaßt und können durch die **Anpassung der lokalen Leistungsabsorption** des Elektrodenarrays verringert werden. Dazu wurde ein spezielles Relaisumschaltersystem entworfen, das die Ansteuerung von derzeit bis zu 24 Elektroden an bis zu 3 Leistungsgeneratoren erlaubt.

Auf der Basis von Berechnungen verschiedener Leistungsabsorptionsverteilungen wurden spezielle elektrische Verbindungsregeln der Applikatoren mit den RF-Generatoren entwickelt und softwareimplementiert, die es erlauben, die im Gewebe absorbierte Leistung bei einer einmal (in Bezug auf die zu kombinierende Strahlentherapie) gewählten, dann festen Applikatoranordnung räumlich so zu variieren, daß eine möglichst gleichmäßige Temperaturverteilung erreicht werden kann. Zur Unterstützung der Dokumentation werden alle Temperaturen, Generatorleistungen und -spannungen und sonstigen Behandlungsparameter sowie etwaige Änderungen während der Behandlung zwischengespeichert. Sie können am Ende der Behandlung für die spätere Auswertung auf Diskette abgespeichert werden.

Umfangreiche Phantommessungen haben gezeigt, daß die Verwendung mehrerer Generatoren speziell bei ausgedehnteren Tumoren deutliche Vorteile in Bezug auf die Gleichmäßigkeit der Temperaturverteilung und die Verkürzung der Aufheizzeiten, verglichen mit Eingeneratorsystemen, aufweist.

Erste Behandlungen an einer Reihe von Patienten mit einem, im Rahmen dieser Arbeit aufgebauten, fahrbaren Eingeneratorsystem haben gezeigt, daß die Methode sicher angewendet werden kann. Eine ausreichend homogene Temperaturverteilung wurde erreicht. Die Behandlung wurde im allgemeinen gut vertragen. In mehreren Fällen konnte eine komplette Rückbildung des herkömmlich nicht mehr beherrschbaren Tumors beobachtet werden.

### 1 Einführung

In der Tumorthherapie wird seit einigen Jahren neben den klassischen Verfahren Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie vermehrt die Hyperthermie eingesetzt. Unter Hyperthermie versteht man dabei die Überwärmung bestimmter Körperregionen auf Temperaturen im Bereich um etwa 43°C. Je nach Ausdehnung und Volumen des zu überwärmenden Gewebes unterscheidet man 3 Arten der Überwärmung: Die Ganzkörperhyperthermie (z.B. durch einen extrakorporalen Blutkreislauf mit Wärmetauscher), die regionale Hyperthermie (z.B. Bauchraum) und die lokale Hyperthermie. Sowohl bei der **regionalen** als auch bei der **Ganzkörperhyperthermie**, d.h. bei der Überwärmung größerer Körpervolumina, tritt ein sogenannter systemischer Effekt auf. Der Kreislauf der Patienten wird dabei stark belastet. Eine Vorselektion des Patientengutes, sowie die laufende Kontrolle der Körperfunktionen während der Behandlung hat sich daher bei dieser Behandlungsart als notwendig erwiesen. Die **lokale** Überwärmung kommt dort zum Einsatz, wo ein kleineres, abgegrenztes Tumolvolumen vorhanden ist, das mit den bisherigen Mitteln der Therapie allein nicht lokal beherrscht werden konnte.

Nach Suit (aus [69]) resultiert etwa ein Drittel aller Krebstodesfälle aus einem Versagen der lokalen Tumorkontrolle. Die **Radiothermotherapie** als Kombinationstherapie bietet sich hier als eine Möglichkeit an, die Ergebnisse zu verbessern. Strahlenbiologische Untersuchungen hatten gezeigt, daß die Kombination von ionisierenden Strahlen und Hyperthermie verglichen mit alleiniger Bestrahlung die Zahl der abgetöteten Zellen erheblich steigert (**synergistischer** Effekt, z.B. Molls und Scherer [68]). Speziell die **strahlenunempfindlichen** hypoxischen Tumorzellen werden durch die alleinige Hyperthermie bereits letal geschädigt, weshalb sich die angesprochene Kombinationstherapie förmlich anbietet.

Obwohl die Hyperthermie kein neues Verfahren ist (Hippocrates stellte bereits um 400 vor Christus fest, daß ein Patient, der nicht durch Wärme kuriert werden konnte unheilbar sei (aus [68])); der deutsche Mediziner Busch beschrieb um 1866 das spontane Verschwinden eines Sarkoms nach einer infektionsbedingten Fieberperiode (aus [79]), so ist doch noch weitgehend ungeklärt, bei welchem Tumortyp welches Behandlungsschema (Maß der erforderlichen Temperaturerhöhung, erforderliche Gleichmäßigkeit der Temperaturverteilung, Dauer und Fraktionie-

## Überwärmungstherapie

rung der Wärmebehandlung, Strahlendosis und Fraktionierung) einzuhalten ist. Auf die weitere, sicher interessante Geschichte der Hyperthermie soll hier nicht im Detail eingegangen werden. Hierfür sei z.B. auf [35,68,79] verwiesen.

Die ersten Überwärmungen erfolgten z.B. über (durch Bakterien) induziertes Fieber, durch Wachsäder konstanter Temperatur oder durch oberflächenbeheizte Applikatoren, **also durch reine Wärmeleitung**. Das exakte Maß der Temperaturerhöhung sowie die räumliche Temperaturverteilung im Tumorgewebe war lange Zeit, mangels Messungen mit entsprechenden Sensoren, nicht feststellbar, die Ergebnisse einer Vielzahl von klinischen Studien nicht objektiv vergleichbar.

Erst durch die rasche Weiterentwicklung der Elektrotechnik in den letzten Jahren sind Überwärmungsgeräte auf der Basis von Langwellen, Kurzwellen, Mikrowellen, Ultraschall etc. entstanden, die das Gewebe **von innen heraus** erwärmen und meist **rückgekoppelt** mit einem oder wenigen Temperatursensoren arbeiteten. Der Grad der Überwärmung hängt dabei stark von der Lage des jeweiligen Referenzsensors ab (Weisser und Kneschaurek [107]). Oft war zudem das punktweise Ausmessen der Temperaturverteilung im Gewebe durch manuelles oder automatisiertes **Verschieben von Sensoren** in langen Kathetern notwendig ("thermal mapping"). Eine **kontinuierliche** Mehrpunktmessung war mit diesen Methoden nicht möglich. Besonders komplexe Überwärmungssysteme wie z.B. das APA (annular phased array)- System wurden bzw. werden oft **von Hand** gesteuert (Feldmann [28], Wadepohl [104]).

Um eine möglichst **gleichmäßige Überwärmung** des gesamten Tumorumfanges bei gleichzeitiger **Schonung des umliegenden gesunden Gewebes** sicherzustellen, ist es notwendig, einerseits die tatsächliche Temperaturverteilung durch **Messen** der Temperatur an möglichst vielen Stellen im Gewebe zu bestimmen und andererseits durch eine **spezielle Einrichtung** die eingekoppelte Leistung an die lokalen Erfordernisse anzupassen. Nach [60] sind die bisherigen Überwärmungssysteme oft nicht in der Lage, z.B. zeitabhängige Einflüsse wie den thermischen Effekt des Blutflusses während der Behandlung zu kompensieren.

## 1 Einführung

Da bislang **keine nichtinvasive** (unblutige) Möglichkeit, Temperaturen tiefer im Gewebe genau zu messen besteht, ist selbst der Einsatz nichtinvasiver Methoden der Überwärmung stets mit invasiven Eingriffen zur Platzierung der Thermosensoren verbunden.

Der Einsatz interstitieller (durch Nadeln) Überwärmungsverfahren bietet sich hier wegen der damit verbundenen **besseren Lokalisierbarkeit** der zugeführten Wärmeenergie, der besseren **Schonung speziell der Haut** und der einfachen Kombinationsmöglichkeit mit einer interstitiellen Strahlentherapie an (Linares [60]).

In dieser Arbeit wird ein neuartiges interstitielles Langwellen-Mehrgeneratoren-Hyperthermiesystem beschrieben, das die aktuelle Temperaturverteilung im Gewebe mit bis zu 25 ortsfesten Miniaturthermosensoren etwa im Sekundenabstand erfaßt. Als Applikatoren dienen elektrisch leitfähige Metallhohlnadeln, Flächenelektroden, Hohlraumapplikatoren etc. Das ferngesteuerte Einbringen einer hochaktiven radioaktiven Quelle zur Durchführung einer kombinierten Radiothermotherapie ist dabei möglich, ohne einen weiteren invasiven Eingriff vornehmen zu müssen. Die Überwärmung des Gewebes erfolgt dabei, wie von Doss und McCabe in [26] vorgeschlagen, über RF (radio frequency)-Ströme zwischen an das Gewebe galvanisch angekoppelte Elektroden. Die Oberflächentemperatur der Applikatoren kann dabei über integrierte Temperatursensoren überwacht werden.

Am Institut für Strahlentherapie wurde in Zusammenarbeit mit der HNO-Abteilung des Klinikums rechts der Isar eine Reihe solcher Kombinationsbehandlungen an Patienten durchgeführt. Dabei wurden bisher ausschließlich Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren behandelt, bei denen sämtliche klassischen Verfahren der lokalen Tumorkontrolle versagt hatten. Zunächst wurde nach dem Platzieren der Applikatoren eine einmalige ferngesteuerte Kurzzeitstrahlentherapie mit einer Gesamtbestrahlungszeit im Minutenbereich durchgeführt. Unmittelbar danach wurden die bereits angesprochenen Temperaturfühler in die Applikatoren eingeführt und die elektrischen Zuleitungen zum Hyperthermiesystem angeschlossen. Nach einigen Minuten Aufwärmzeit wurden die erhöhten Temperaturen für etwa 30 Minuten gehalten. Die Behandlung wurde im allgemeinen gut vertragen. In mehreren Fällen konnte eine völlige Rückbildung des vorher therapieresistenten Befundes beobachtet werden.

## Überwärmungstherapie

Aus diesen ersten Behandlungen können keine allgemeingültigen Schlußfolgerungen bezüglich der eingangs erwähnten Therapieparameter Zeitdauer, Temperaturerhöhung, Fraktionierung etc. gezogen werden. Dies muß entsprechenden weiterführenden Studien vorbehalten bleiben. In dieser Arbeit sollten lediglich die Grundlagen geschaffen werden, eine kombinierte Radiothermotherapie **kontrolliert und sicher** durchführen zu können. Ob und inwieweit eine möglicherweise negative Beeinflussung des Organismus durch die hier vorgestellte Langwellenheizmethode auftritt, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht und ist derzeit nicht bekannt. Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß sowohl König [56], Hauf [38] als auch Klitzing [50] von Beeinflussungen des Organismus durch elektromagnetische Wellen berichten. In Anbetracht der Tatsache, daß das hier beschriebene Therapieverfahren bei Tumorerkrankungen im letzten Stadium angewendet wird, sind diese möglicherweise vorhandenen Nebenwirkungen sicher als von untergeordneter Bedeutung anzusehen.

### 1.1 Grundlagen der Hyperthermie

Nach Suit (aus [69]) resultiert etwa ein Drittel aller Krebstodesfälle aus einem Versagen der lokalen Tumorkontrolle. Die Effizienz der bisherigen Therapieverfahren Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie muß daher gesteigert werden. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren ist die operative Entfernung im Gesunden oft nicht möglich. Eine kombinierte Behandlung z.B. mit der Strahlen- oder Chemotherapie scheint daher unumgänglich. Eine Erhöhung der Strahlendosen allein ist in Anbetracht der dann zu erwartenden rapide ansteigenden Nebenwirkungsraten nicht sinnvoll.

### **Der Einsatz einer Überwärmungstherapie bietet sich aus mehrerlei Gründen an:**

- Temperaturen ab etwa 42.5°C wirken zytotoxisch, d.h. die Zellen sterben bereits durch die alleinige Wärmeeinwirkung ab (z.B. Manning [63], Puthawala [83]). Nach [69] tritt dabei kein wesentlicher Unterschied zwischen gesundem Gewebe und gut durchblutetem Tumorgewebe auf. Abb. 1 zeigt den von mehreren Autoren ermittelten Zusammenhang zwischen Temperatur und Tumorheilungszeit bei der alleinigen Überwärmung massiver Tumoren (solid tumors) in vivo (aus [79]).

# 1 Einführung

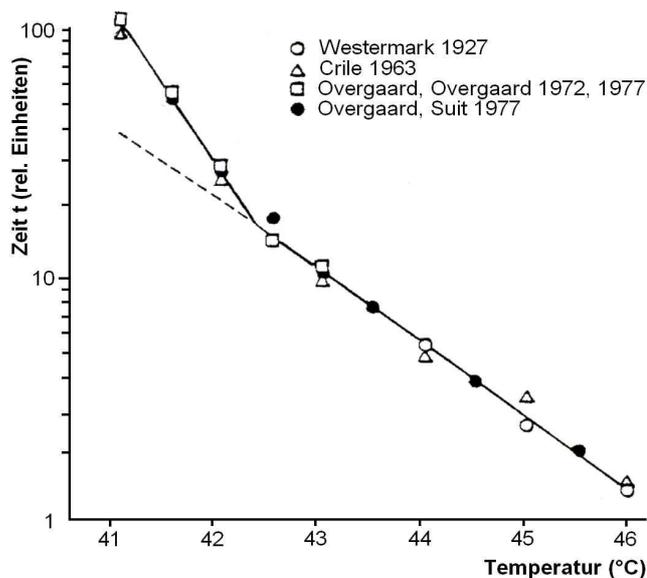


Abb. 1: Benötigte Zeit  $t$  [relative Einheit], um massive Tumoren *in vivo* durch Überwärmung bei einer bestimmten Temperatur  $T$  [°C] zu heilen (aus [79]). Zu beachten ist der charakteristische Knick bei 42.5°C. Oberhalb dieser Temperatur entspricht eine Erhöhung der Temperatur um 1°C einer Reduktion der zur Heilung benötigten Überwärmungszeit um den Faktor 2. Unterhalb bewirkt eine Reduktion der Temperatur um 1°C eine notwendige Verlängerung der Überwärmungszeit um den Faktor 4.

- Zu beachten ist der charakteristische Knick bei 42.5°C. Aus diesen Daten resultiert die von Sapareto und Dewey in [87] beschriebene sogenannte "Thermische Dosis" (vgl. Kap. 1.3). Dickson und Calderwood [25] weisen darauf hin, daß die Erfahrung bei der Ganzkörperüberwärmung gezeigt hat, daß eine 20 stündige Überwärmung bei 42°C wenig Wirkung auf die Mehrzahl der üblichen Tumoren hat. Selbst Tumoren, bei denen eine längere Überwärmung (>20 h) zur Tumorrückbildung geführt hatte, waren in der Regel nach einiger Zeit wieder gewachsen. Im Bereich höherer Temperaturen waren VX2-Tumoren an Hasen in 75% aller Fälle durch RF (radiofrequency)-Heizung bei 47°C für 30 Minuten geheilt worden, während menschliche Osteo-Sarkome 50°C bei 30-60 Minuten Überwärmungszeit überdauert hatten. Nach Ansicht von Dickson und Calderwood [25] muß angenommen werden, daß andere Faktoren als die Wärme allein am Prozeß der Tumorrückbildung nach einer Hyperthermiebehandlung beteiligt sind. Genannt werden Blutfluß, Zellstoffwechsel, PH-Wert etc.
- Nach Gullino, Tannock und Tomasovic und Kollegen (aus [79]) nimmt der prozentuale Anteil des Blutgefäßsystems am Gesamt-tumorvolumen mit fortschreitendem Tumorwachstum ab. Daraus resultiert die leichtere Überwärmbarkeit verglichen mit Normalgewebe (z.B. Field [30]). Zudem haben Song und Kollegen bei SD-Ratten (aus [79]) festgestellt, daß der **Blutfluß von tumornahem gesundem Haut- und Muskelgewebe mehr als doppelt so groß, verglichen mit tumorfernen Gebieten war.**

## Überwärmungstherapie

Im Verlauf einer Überwärmung bei 43°C für 1 Stunde hatte sich die Durchblutung der Haut und des Muskelgewebes signifikant erhöht. Interessant war dabei, daß das **Maß der Zunahme in den unmittelbar an den Tumor angrenzenden gesunden Gebieten höher war, als im weiter entfernten Gewebe.**

Zwei Stunden nach der Überwärmung waren die Flußraten wieder auf den normalen Wert reduziert. Während der **Blutfluß in Tumoren** bei Temperaturen unterhalb 40°C keine Änderung bzw. eher eine leichte Steigerung zeigt, ergibt sich nach Bicher, Eddy, Vaupel und Endrich (aus [79]) bei Temperaturen im therapeutischen Bereich von 42 bis 45°C eine signifikante Reduktion der Flußraten.

In Abb. 2 ist die von Song bei SD-Ratten festgestellte relative Änderung des Blutflusses als Funktion der Temperatur bei Überwärmung für 30 bis 40 Minuten aufgetragen (aus [79]). Dabei wird zwischen gesundem Haut- und Muskelgewebe, sowie dem schraffierten Tumorgewebe unterschieden.

Deutlich ist zu erkennen, daß die Tumordurchblutung bei höheren Temperaturen signifikant abnimmt. Die Durchblutung des gesunden Gewebes nimmt ab etwa 42,5°C stark zu, was auch den Knick bei dieser Temperatur in Abb. 1 erklären könnte.

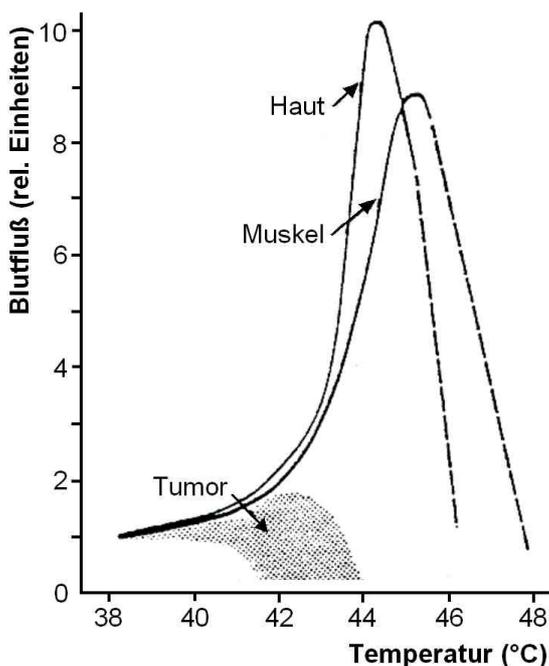


Abb. 2: Relative Änderung des Blutflusses von Tumorgewebe sowie gesundem Haut- bzw. Muskelgewebe als Funktion der Überwärmungstemperatur  $T$  [°C] nach Song (aus [79]). Dabei wurde 30 bis 40 Minuten überwärmt. Deutlich zu erkennen ist die signifikante Abnahme der Tumordurchblutung bei höheren Temperaturen als etwa 42,5°C (schraffierter Bereich). Das gesunde Haut- bzw. Muskelgewebe wird hingegen wesentlich stärker durchblutet. Dies erleichtert die selektive Überwärmung von Tumoren.

## 1 Einführung

- Der Einfluß einer Überwärmung auf die Mikrozirkulation wird durch die zusätzliche Kombination z.B. mit einer Strahlentherapie verstärkt. So haben Eddy und Mitarbeiter eine Überwärmung bei 42°C für 30 Minuten mit einer auf 20 Gy dosierten Strahlentherapie kombiniert und dabei eine stärkere Beeinflussung der Tumordurchblutung, verglichen mit der alleinigen Überwärmung festgestellt (aus [79]).
- Die **strahlenunempfindlichen** hypoxischen und übersäuerten Zellen in **schlecht versorgten** Tumorarealen reagieren vergleichsweise empfindlich auf die Überwärmung (z.B. Lange [58]). Sie werden durch die alleinige Hyperthermiebehandlung bereits letal geschädigt.
- Ein anderer Effekt ist die Sensibilisierung von Tumorzellen für die Strahlentherapie (**Radiothermotherapie** [30,60,65,68, 69,79,103]) oder Chemotherapie (**Chemothermotherapie** [8,79]). Dabei spielt es nach den experimentellen Untersuchungen von Overgaard [73] keine wesentliche Rolle, ob zuerst die Strahlentherapie und dann die Hyperthermie durchgeführt wird oder ob umgekehrt verfahren wird. Im wesentlichen scheint nur die Zeitspanne zwischen den beiden Verfahren von Bedeutung zu sein (vgl. Kap. 1.4). Die Wirkung der Kombinationstherapie auf die Tumorzellen (im Temperaturbereich von 40 bis 45°C) soll dabei stärker sein, als sie bei der einfachen Addition der jeweils getrennt betrachteten Zellabtötung der Strahlentherapie und der Überwärmungstherapie anzunehmen wäre (synergistischer Effekt).

Das eben gesagte scheinen gute Argumente zu sein, die Überwärmungstherapie kombiniert mit Bestrahlung als Mittel der Therapie einzusetzen. Dies scheinen klinische Studien zu bestätigen. So hat beispielsweise Manning 1981 eine Studie publiziert [63,65], bei der 92% Tumorkontrollrate bei 47 Patienten durch diese Kombinationstherapie erreicht wurde. Alle vorausgegangenen Therapien einschließlich der Kombiniationstherapien aus Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie waren fehlgeschlagen. Außerdem wurde festgestellt, daß **durch die Kombination** einer perkutanen Strahlentherapie (extern durch die Haut) mit der interstitiellen Bestrahlungstechnik (Brachytherapie = Bestrahlung mit Hilfe von Nadel- oder anderen Hohlapplikatoren) die **lokale Tumorkontrollrate** bereits gegenüber einer alleinigen perkutanen Therapie **gestei-**

## Überwärmungstherapie

geret werden kann (Vora und Kollegen [103]). Unter Tumorkontrollrate ist dabei der Prozentsatz der Fälle gemeint in denen das Tumorwachstum unter Kontrolle gehalten werden konnte.

Um eine Überwärmungsbehandlung erfolgreich durchführen zu können, scheint es notwendig zu sein, eine **möglichst gleichmäßige** Überwärmung **ohne größere Temperatureinbrüche** im behandelten Tumorgewebe sicherzustellen. Dem wirkt die räumlich inhomogene Mikrozirkulation des Blutes im Gewebe entgegen: Strohhorn hat 1983 Modellrechnungen zum Einfluß unterschiedlicher Blutflußraten auf die Überwärmung homogenen Gewebes publiziert [94]. Dabei wurde eine gleichmäßige Durchblutung angenommen. Die Überwärmung wurde mit einem interstitiellen LCF-System (vgl. Kap. 2) durchgeführt. Der Generator des Systems war dabei zwischen 2 Reihen von jeweils 5 parallel gesteckten Nadelelektroden angeschlossen. Abb. 3 zeigt die berechneten Temperaturverteilungen für die angenommenen Blutflußraten 2,7 und 27 ml/100g/min bei einem Abstand der Elektrodenreihen von 2 cm.

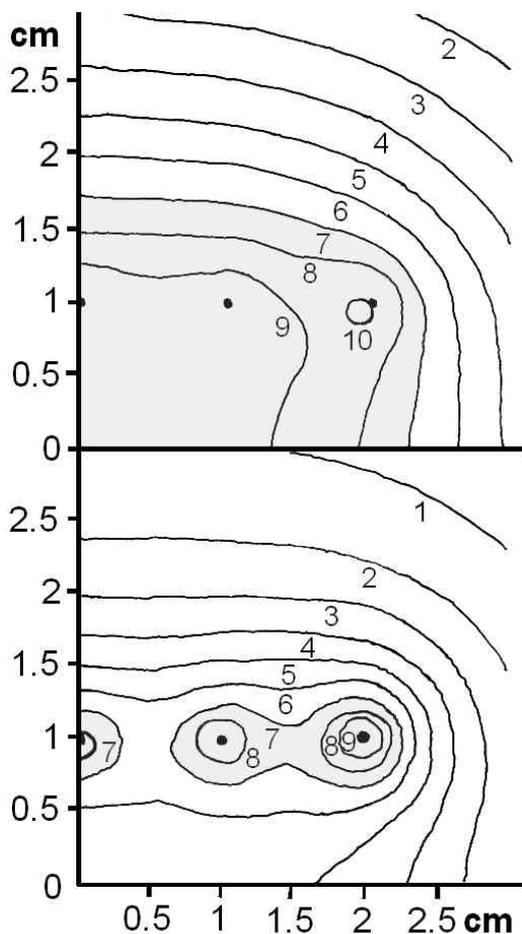


Abb. 3: Berechnete Isothermen einer Elektrodenanordnung von zwei Reihen mit jeweils 5 parallelen Elektroden in Vielfachen von  $0.8^{\circ}\text{C}$  oberhalb der Körperkerntemperatur ( $37^{\circ}\text{C}$ ) als Funktion des Blutflusses (aus [94]). Gezeigt ist der obere rechte Quadrant der spiegelsymmetrischen Anordnung. Die Elektroden einer Reihe sind dabei miteinander verbunden, der Generator zwischen den Reihen angeschlossen. Der Reihenabstand beträgt 2 cm. Die Maximaltemperatur im Tumor wurde mit  $45^{\circ}\text{C}$  angenommen. Der Fluß nimmt von oben nach unten von 2.7 auf 27 ml/100g/min zu. Der schraffierte Bereich bezeichnet therapeutische Temperaturen größer als  $42.6^{\circ}\text{C}$ . Im unteren Fall ist kein ausreichend großer Bereich therapeutischer Temperaturen errechnet worden. Dies ließe sich durch eine Verringerung des Abstands zwischen den Elektrodenreihen vermeiden.

## 1 Einführung

Der dunkel unterlegte Bereich bezeichnet therapeutische Temperaturen größer als etwa  $42.6^{\circ}\text{C}$ . Deutlich ist zu erkennen, daß bei geringem Blutfluß eine recht gleichmäßige Überwärmung zu erreichen ist, wohingegen im unteren Diagramm bei  $27\text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  keine ausreichende Überwärmung errechnet wurde. Die angegebenen Flußraten decken dabei durchaus den Schwankungsbereich realer Durchblutungsraten ab.

Damit sei nochmals auf die Bedeutung der in der Einführung dieser Arbeit für Überwärmungssysteme geforderten Einrichtung zur **Kompensation zeitabhängiger und räumlicher** Einflußfaktoren hingewiesen.

### 1.2 Lokalisierte Strahlentherapie mittels Hohlräumapplikatoren (intracavitär) oder invasiven Nadelapplikatoren (interstitiell)

Es gibt verschiedene Möglichkeiten eine Strahlentherapie durchzuführen. Entweder von außen durch die Haut oder durch entsprechende Applikatoren von innen her. Die erste Möglichkeit bezeichnet man als "perkutane" (durch die Haut), die letztere Methode als "interstitielle bzw. intracavitäre" Strahlentherapie. Bei letzterer Methode werden radioaktive Isotope für eine bestimmte Verweilzeit entweder interstitiell, also invasiv (blutig) oder intracavitär, also in **vorhandene** Hohlräume eingebracht. Obwohl die perkutanen Bestrahlungstechniken mit Quellen außerhalb des Körpers durch die technischen Verbesserungen der letzten Jahrzehnte die früher oftmals üblichen Kontaktbestrahlungstechniken, wie z.B. die in der Gynäkologie üblichen Radiumeinlagen, weitgehend verdrängt hatten scheint die lokale Therapie, bedingt durch neue optimierte Techniken wieder auf dem Vormarsch zu sein (z.B. Mundinger [70]).

Ein großer Vorteil der interstitiellen/intracavitären Techniken ist die (auch unter Röntgenkontrolle) exakt definierte Platzierung des Strahlers am Tumorort. Eine derart genau definierte und lokalisierte Bestrahlung ist derzeit selbst mit den modernen perkutanen Hochvoltteilchenbeschleunigern nicht durchführbar. Die heute zur interstitiellen bzw. intracavitären Kontaktbestrahlung oftmals eingesetzten  $\text{Ir}^{192}$ ,  $\text{Au}^{198}$ ,  $\text{Ta}^{182}$ ,  $\text{Cs}^{137}$ -Quellen (hauptsächlich  $\text{Ir}^{192}$ ) haben das früher übliche strahlenschutzproblematische Radium vollständig verdrängt (Veraguth [102]). Der feine Iridiumdraht verletzt das Gewebe weniger. Probleme wie der Austritt von Radon und Radiumsalz aus beschädigten Radium-

## Überwärmungstherapie

quellen treten bei den neuen Materialien nicht auf. Der steile Dosisabfall nach dem  $1/r^2$ -Gesetz in der Umgebung der Quelle unterstreicht den ausgeprägten lokalen Charakter dieser wieder neu entdeckten alten Bestrahlungstechnik (Kneschaurek und Lindner [51]).

Nachladeverfahren (Afterloading) vereinfachen die Handhabung. Dazu werden beispielsweise entsprechend dünne Teflonschlauch-Applikatoren z.B. auch ferngesteuert mit Iridiumdrähten oder punktförmigen Quellen geladen. Die Quelle verbleibt nun einige Zeit am Bestrahlungs-ort und wird dann in den Abschirmbereich zurückgezogen. Durch Einführung lokal unterschiedlicher Verweilzeiten der Quelle(n) kann die zu applizierende räumliche Dosisverteilung an die lokalen Erfordernisse angepasst werden. Komfortable Programme zur Durchführung einer Bestrahlungsplanung vereinfachen die Handhabung (z.B. Wehrmann und Kollegen [106]). Hochaktive Quellen erlauben Bestrahlungszeiten im Minutenbereich. Bei ferngesteuerten Geräten entfällt die früher übliche Strahlenbelastung für das Personal.

### 1.3 Begriff der thermischen Dosis ("thermal dose")

Um verschiedene Hyperthermiebehandlungen objektiv in ihrer Wirkung vergleichen zu können, wurde analog zur Strahlendosis bei der Strahlentherapie von Tumoren der Begriff der "thermischen Dosis" eingeführt.

Aus den in Abb. 1 dargestellten Daten resultiert nach Sapareto und Dewey [87] für beliebige Temperaturen  $T$  [ $^{\circ}\text{C}$ ] und Behandlungszeiten  $t$  für die thermische Dosis die Beziehung

$$t_{43} = t * R^{(43-T)} \quad \text{mit } R=0.5 \text{ für } T>43^{\circ}\text{C} \quad (1)$$
$$R=0.25 \text{ für } T<43^{\circ}\text{C},$$

wobei  $t_{43}$  die entsprechende Zeit bei einer Temperatur von  $43^{\circ}\text{C}$  bezeichnet. So läßt sich beispielsweise eine Temperatur  $T$  von  $44^{\circ}\text{C}$  für  $t=30$  Minuten in eine Referenzzeit  $t_{43}$  von 60 Minuten bei  $43^{\circ}\text{C}$  umrechnen. Abb. 4 zeigt einige Temperatur-Zeitverläufe gleicher thermischer Dosis. Dabei wurde eine Dosis von  $120 \text{ min}/43^{\circ}\text{C}$  ( $t_{43}=120 \text{ min}$ ) angenommen (vgl. gestrichelte Kurve). Im Prinzip lassen sich analog zur Strahlentherapie thermische Einzeldosen zu einer verabreichten Gesamtdosis aufaddieren, was bei Erstellung von Abb. 4 ja auch getan

## 1 Einführung

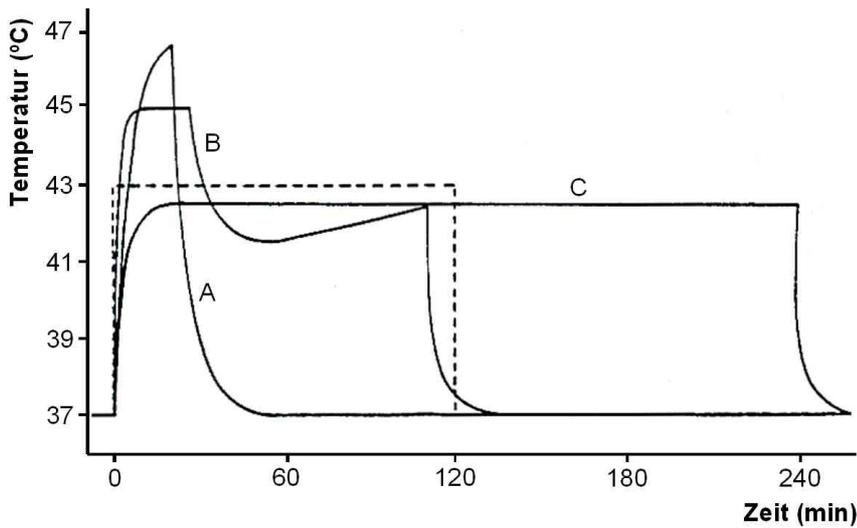


Abb. 4: Temperaturprofile gleicher thermischer Dosis  $t_{43}=120$  Minuten als Funktion der Zeit (vgl. gestrichelte Kurve). Die Kurven sind nicht flächengleich. Bei den Kurven A und B ist zu beachten, daß bedingt durch die anfänglich recht hohen Temperaturen eine Thermo-toleranz aufgebaut wird, die in der Rechnung nicht berücksichtigt wurde (aus [87]).

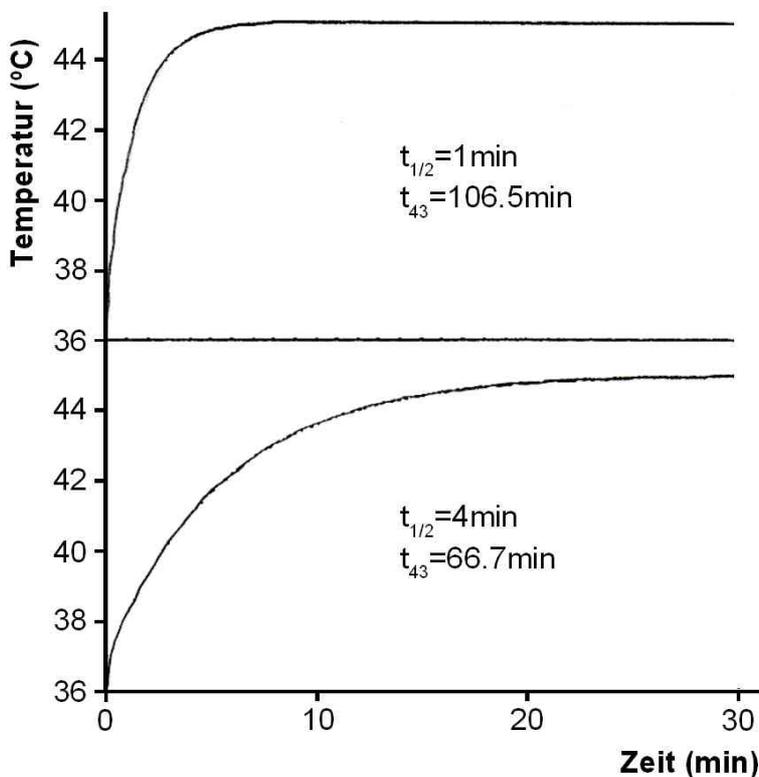


Abb. 5: Temperaturzeitkurven bei Überwärmung auf eine Endtemperatur von  $45^{\circ}\text{C}$ . Verschiedene z.B. von der Leistung des Hyperthermiesystems abhängige Aufheizzeitkonstanten bzw. Halbwertszeiten  $t_{1/2}$  ergeben verschiedene Äquivalenzzeiten  $t_{43}$  (aus [87]).

wurde. Bei der Anwendung dieses einfachen Modells in der klinischen Praxis ist allerdings darauf zu achten, daß eine kurzzeitig applizierte höhere Temperatur zu einer gewissen **thermischen Resistenz** führt, die nach [87] bis zu 6 Tagen andauern kann. Dieser Effekt wird als "Step-Down heating" bezeichnet (vgl. auch [39]). Dieses "Gedächtnis" des überwärmten Gewebes müßte eigentlich in Beziehung (1) eingearbeitet werden. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß die üblicherweise in Studien angegebenen Zeiten für die Überwärmungszeit möglicherweise einen

## Überwärmungstherapie

Teil der Aufheizzeit einschließen, die ebenfalls zur thermischen Dosis beiträgt. In Abb. 5 sind 2 Aufheizkurven auf eine Endtemperatur von jeweils 45°C gezeigt. In beiden Fällen wird jeweils für 30 Minuten geheizt. Die errechneten Äquivalentzeiten  $t_{43}$  unterscheiden sich beträchtlich.

### 1.4 Kombinierte Thermoradiotherapie

Wie bereits weiter oben beschrieben, addieren sich bei der kombinierten Strahlentherapie/Überwärmung die Zahlen der abgetöteten Zellen gegenüber den Einzelbehandlungen in supraadditiver Weise, d.h. der Gesamteffekt der Kombinationsbehandlung ist größer, als dies bei der einfachen Addition der Teileffekte anzunehmen wäre.

Diese Radiosensibilisierung wurde experimentell in vivo (Mammazellen chin. Hamster) im Temperaturbereich von etwa 40 bis 45°C festgestellt, wenn beide Behandlungsarten in kurzem zeitlichen Abstand aufeinanderfolgen. In Abb. 6 sind die 1980 publizierte Ergebnisse Overgaards [73] dargestellt. Dabei wird unterschieden, ob die Strahlentherapie vor der Überwärmung stattgefunden hat, oder ob umgekehrt vorgegangen wurde. Auf der Abszisse ist das Zeitintervall zwischen den Behandlungen aufgetragen, auf der Ordinate der sogenannte thermische Verstärkungsfaktor TER (thermal enhancement ratio), der angibt, um welchen Faktor die Strahlendosis reduziert werden kann, falls man eine zusätzliche Wärmebehandlung bei 42.5°C für 60 Minuten durchführt, um bei der Kombinationsbehandlung denselben Effekt, verglichen mit einer alleinigen Strahlendosis, zu erzielen. Es sind Kurven von gesundem Gewebe (Haut) sowie Tumorgewebe aufgetragen.

Der maximale Verstärkungsfaktor von etwa 2.5 tritt nach der Abbildung auf, falls Überwärmung und Bestrahlung zeitlich kurz aufeinanderfolgen bzw. gleichzeitig stattfinden.

**Falls** gesundes Gewebe und Tumorgewebe **gleichermaßen** überwärmt und in etwa gleichzeitig bestrahlt werden, so tritt nach Abb. 6 **kein therapeutischer Nutzen** TGF (therapeutic gain factor) auf, da die Verstärkungsfaktoren TER für Haut und Gewebe in diesem Fall gleich groß sind ( $TGF = TER_{\text{Tumor}} / TER_{\text{Haut}} = 2.5 / 2.5 = 1$ ). In diesem Fall wäre es günstiger, die Überwärmung z.B. etwa **4 Stunden nach** der Bestrahlung durchzuführen.

## 1 Einführung

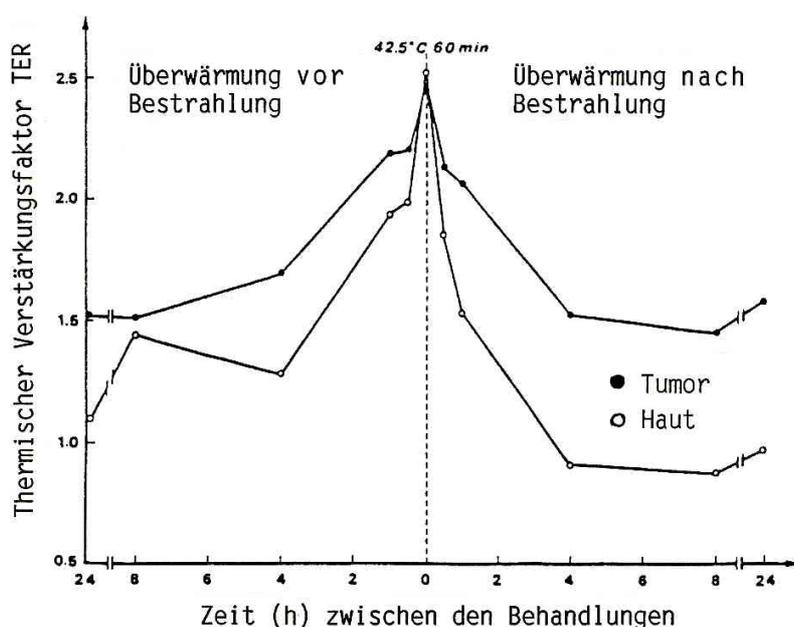


Abb. 6: Abhängigkeit des thermischen Verstärkungsfaktors (TER) bei kombinierter Überwärmung/Bestrahlung als Funktion des zeitlichen Abstands  $t$  zwischen den Behandlungen (nach Overgaard [73]). Unterschieden werden gesundes Gewebe (Haut) sowie Tumorgewebe. Bei der Überwärmung wurden **42.5°C für 1 Stunde** verabreicht. Der thermische Verstärkungsfaktor gibt an, um welchen Faktor die Strahlendosis (gegenüber einer alleinigen Bestrahlung) reduziert werden kann, falls die Bestrahlung mit der Überwärmung kombiniert wird.

Dann wäre ein therapeutischer Nutzfaktor TGF von etwa  $TER_{\text{Tumor}}/TER_{\text{Haut}}=1.5/1=1.5$  zu erwarten.

Anders liegt der Fall, wenn bei der Überwärmung das **gesunde Gewebe ausgespart** bliebe. Der Verstärkungsfaktor für Haut wäre dann eins und der therapeutische Nutzen **würde auf 2.5 anwachsen**.

Dieses Ziel läßt sich nur mit einer **möglichst lokal** auf den Tumor begrenzten Überwärmung erreichen. Als zellbiologische Ursachen der synergistischen Wirkungsweise der Thermoradiotherapie werden die gestörte Reparatur der strahlengeschädigten DNS bzw des subletalen Strahlenschadens sowie eine vermehrte Zellabtötung in den relativ strahlenempfindlichen Phasen des Zellzyklus (S-Phase) verantwortlich gemacht.

Bei Temperaturen um 42°C kann die direkte Zellabtötung der besonders wärmeempfindlichen strahlenresistenten unterversorgten Tumorzellen eine wichtige Rolle spielen (Molls und Kollegen [69]). Ähnliche Kurven, wie sie gerade in Abb. 6 von Overgaard gezeigt worden sind, haben auch Stewart und Denekamp (zitiert in [79]) publiziert. Dabei wurde ein Fibrosarkom mit Hautgewebe verglichen. Das Zusammenspiel zwischen Überwärmung und Bestrahlung zeigt Perez und Kollegen [79] zufolge nicht das für die alleinige Überwärmung bereits beschriebene Verhalten.

## Überwärmungstherapie

Obwohl man die thermische Dosis bei verschiedenen Temperaturen durch die Anpassung der Überwärmungszeiten konstant gehalten hatte, sei das Zellüberleben der Kombinationsbehandlung bei den verschiedenen Temperaturen unterschiedlich. Ein maximaler Effekt sei bei etwa 42.5°C festgestellt worden, so daß möglicherweise in der Nähe dieser Temperatur optimale Ergebnisse für die kombinierte Thermoradiotherapie zu erwarten seien.

### 1.5 Methoden der lokalen Überwärmung

Wie bereits im Vorkapitel angedeutet, ist der größte therapeutische Nutzen bei einer Kombinationsbehandlung zu erwarten, bei der das Tumorgewebe **lokal begrenzt** überwärmt und bestrahlt wird. Das angrenzende gesunde Gewebe ist dabei möglichst auszusparen. **Regionale** Techniken sowie die **Ganzkörperüberwärmung** werden dort angewendet, wo eine lokale Abgrenzung des Tumors nicht mehr gegeben ist.

Die **lokale** Überwärmung bietet den Vorteil, daß hierbei **höhere** Temperaturen (auch >42°C) ohne nennenswerte Belastung des Kreislaufs erreicht werden können.

Man unterscheidet physikalisch 2 Arten der Überwärmung:

- Die lokale Überwärmung durch **reine Wärmeleitung**, d.h. das Gewebe wird in Kontakt mit beheizten Applikatoren gebracht.
- Die Überwärmung des Gewebes **von innen heraus**, z.B. durch Mikrowellen oder die LCF-Technik (Kap. 2).

In den letzten Jahren sind verschiedene Systeme beider Gattungen untersucht worden. So arbeitet z.B. eine Gruppe in Wien (Handl-Zeller, Lesnicar und Kollegen [37,59]) mit nadelförmigen Applikatoren, die ins Gewebe eingestochen, mit Wasser konstanter Temperatur durchflossen werden. In den USA arbeitet man an den sogenannten "ferromagnetic seeds" (z.B. Stauffer [90]).

Diese werden ebenfalls invasiv ins Gewebe eingebracht und erwärmen sich durch ein extern angelegtes elektromagnetisches Wechselfeld solange, bis ihr Curiepunkt erreicht ist. Eine aufwendige komplizierte Thermometrie ist bei diesem System nicht notwendig. Diese "seeds" können z.B. mit  $J^{125}$ -Strahlern kürzerer Halbwertszeit kombiniert eingesetzt und **im Tumor belassen** werden. Bei Bedarf kann dann die Überwärmung durch das externe Streufeld durchgeführt werden.

## 1 Einführung

Ein Nachteil der eben beschriebenen Überwärmungsverfahren ist das physikalische **Prinzip der Wärmeleitung**, das hier **ausschließlich** zur Erwärmung des Tumorgewebes führt (vgl. das Erwärmen einer Kartoffel im kochenden Wasserbad). Um größere Temperatureinbrüche im Bereich zwischen den Applikatoren zu vermeiden, ist bei diesen Techniken ein **besonders kleiner Abstand** der invasiv eingestochenen Applikatoren zueinander **erforderlich**.

Wesentlich effektiver arbeiten Verfahren, die das Gewebe **von innen heraus** erwärmen (vgl. das Erwärmen einer Kartoffel im Mikrowellenherd). Dazu zählen Mikrowellensysteme, Ultraschallverfahren sowie die "localized current field" (LCF)-Hyperthermie. Bedingt durch die Probleme der Ultraschallgeräte bei luftgefüllten Hohlräumen im Körper (Reflexionen) und die übermäßige Überwärmung von Knochen werden heute fast ausschließlich Mikrowellensysteme und die LCF-Technik eingesetzt:

- Die Mikrowellensysteme arbeiten dabei entweder mit **Oberflächenapplikatoren**, die bei oberflächennahen Tumoren (bis etwa 3-6 cm Tiefe) **nichtinvasiv** als Einfach- oder "dual horn"-Applikator auf die Haut aufgesetzt werden, oder aber es werden **Mikrowellenantennen invasiv** in das Gewebe eingestochen. Bei den Oberflächenapplikatoren würde ein Großteil der eingestrahelten Leistung an der Hautoberfläche absorbiert, so daß durch eine aufwendige Kühlboluskonstruktion die überschüssige Wärme dort abgeführt werden muß, um die Leistung bei noch vertretbarer Hauttemperatur so hoch halten zu können, daß eine ausreichende Tiefendosis erreicht werden kann. Temperaturen größer als 41°C auf bereits stark vorbestrahlten Hautflächen können zu Hautdefekten führen. Besonders gefährdet sind dabei auch Körperspalten sowie die Randzonen der Applikatoren, wo der Kühlbolus nicht vollflächig auf der Haut aufliegt (Feldmann [28]). Eine **räumliche** Variation der deponierten Leistung im Gewebe ist mit den nichtinvasiven Oberflächenapplikatoren, bedingt durch die **meist feste**, für eine Frequenz optimierte Antennenkonstruktion während der Behandlung **nicht möglich**. Dies wird erst durch die unabhängig voneinander ansteuerbaren, interstitiellen Mikrowellenantennen möglich. Die Abgabeleistung jeder der parallel zueinander eingestochenen Antennen kann so geregelt werden, daß eine möglichst homogene Temperaturverteilung **in der Meßebe**ne erreicht wird. Abb. 7 zeigt

## Überwärmungstherapie

zwei Beispiele für mögliche Abstrahlcharakteristiken. Eine Homogenisierung der Temperaturverteilung entlang der Nadelachse **während der Behandlung** ist nicht ohne weiteres möglich.

- Bei der LCF-Technik erfolgt die Überwärmung des Gewebes durch ohmsche Ströme zwischen galvanisch an das Gewebe angekoppelten Elektroden. Dabei kommen üblicherweise Frequenzen um 500 kHz zum Einsatz [3,4,26]. Die erforderliche Temperaturmessung simultan zur Überwärmung ist hierbei, im Gegensatz zur Mikrowellentechnik, mit einfachen preisgünstigen Thermistorsensoren für ca DM 25.- pro Meßstelle möglich (Kneschaurek und Weisser [52]). Aufwendige faseroptische Meßverfahren (ca. DM 7000.-/Meßstelle) oder 4-Leiter-Hochwiderstandsthermistoren ("bowman probes" ca. DM 1000.-/Sensor) sind hier nicht erforderlich (Kneschaurek und Weisser [52]). Als Elektrodenmaterial kann jedes elektrisch leitfähige Material verwendet werden. Spezielle maßgefertigte angepaßte Elektroden lassen sich leicht und kostengünstig herstellen. Eine Anpassung der absorbierten Leistung entlang der Applikatorachse ist durch die z.B. in Kap. 6 beschriebenen segmentierten Elektroden möglich. Zur unabhängigen Speisung mehrerer Applikatoren kann, anstelle der **komplexen** steuerbaren Aufteilungsnetzwerke ("power splitter") der Mikrowellentechnik, ein **einfacher** Relaisumschalter eingesetzt werden.

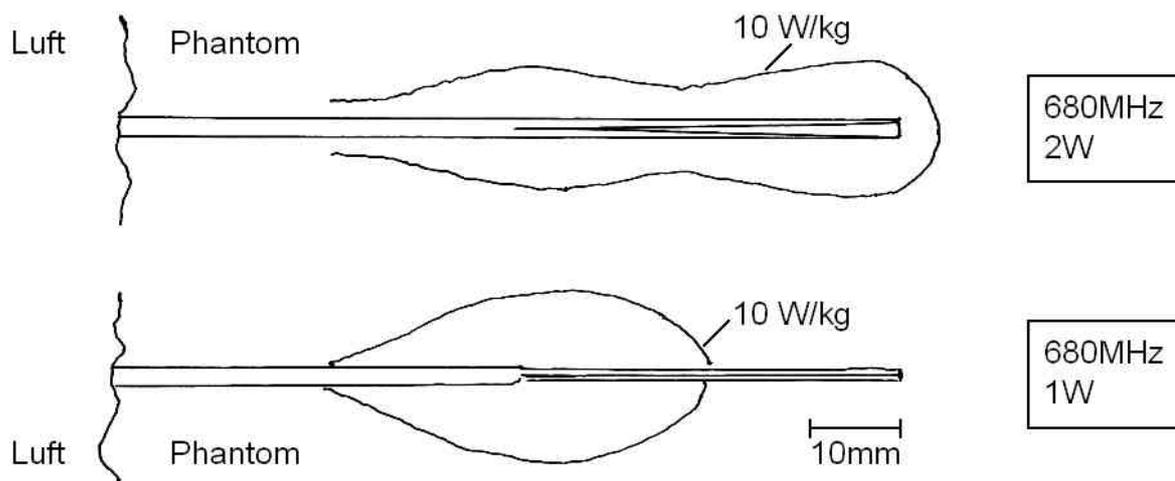


Abb. 7: Vergleich der Abstrahlcharakteristika zweier interstitieller Mikrowellenantennen (aus [79]). Das untere Bild zeigt den konventionellen Dipolstrahler, oben ist ein von der Chalmers University of Technology optimierter Applikator dargestellt. Die Messung erfolgte durch Ermittlung der initialen Temperaturanstiege bei 20 W (oben) bzw. 10 W Leistung.

## 1 Einführung

### 1.6 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit war es, ein (relativ preisgünstiges) System zur kontrollierten, dokumentierten Durchführung einer interstitiellen Thermoradiotherapie aufzubauen, um objektive Beurteilungskriterien für vergleichende Studien zu erhalten und eine optimale Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Die bisher käuflich angebotenen Überwärmungssysteme [82] boten meist weder die Möglichkeit der Kombination mit einer lokalen hochdosierten Strahlentherapie, noch wird die tatsächlich erreichte Temperaturverteilung ausreichend genau dokumentiert (zu wenige Sensoren). Ferner ist es mit den meisten auf dem Markt befindlichen Geräten nicht möglich, die räumliche Verteilung der Leistungsabsorption im zu überwärmenden Gewebe so zu modifizieren, daß eine möglichst gleichmäßige Temperaturverteilung erreicht wird.

Der Ansatz, nichtinvasiv zu behandeln, scheint derzeit trotz des technisch sehr großen Aufwandes nicht erfolgversprechend (z.B. Mechling und Kollegen [64]).

Aus diesem Grund und um die angesprochenen **zeitlich** und **räumlich** abhängigen Einflüsse während der Behandlung zu kompensieren, wurde ein eigenes **flexibles System** entwickelt, das die tatsächlichen **gemessenen** Temperatur-Zeitverläufe an einer ausreichend großen Anzahl von Meßstellen im Verlauf der Behandlung dokumentiert, die örtliche Leistungsabsorptionsverteilung entsprechend den lokalen Erfordernissen **anpaßt**, die Benutzung **verschiedener Elektroden-systeme** erlaubt und nicht zuletzt die **Kombinationsbehandlung** mit der ferngesteuerten Hochdosisleistung ("high dose rate" HDR) -Strahlentherapie zuläßt.

Durch die Verwendung einer **hochaktiven** radioaktiven Quelle lassen sich die früher bei Strahlern niedriger Dosisleistung im Bereich von Stunden gelegenen Bestrahlungszeiten **drastisch verkürzen** (jetzt Zeiten im Minutenbereich). Die früher übliche Strahlenbelastung für das Personal entfällt durch die heutigen ferngesteuerten Systeme (keine Probleme mit radioaktiver Bettenstation !). Ein Nachteil des neuen Hochdosisverfahrens liegt in der bisher nur etwa 10-jährigen klinischen Erfahrung verglichen mit den mehr als 80 Jahren für die Behandlung mit Strahlern niedriger Dosisleistung.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Um das Behandlungsziel der kombinierten Radiothermotherapie, d.h. eine möglichst gleichmäßige Überwärmung des gesamten Tumorumfanges bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes zu erreichen, ist es notwendig zunächst die tatsächlich erreichte Temperaturverteilung zu bestimmen. Verlässliche **Vorausberechnungen** sind aufgrund der von Patient zu Patient unterschiedlichen, im Einzelfall **unbekannten** Gewebeeigenschaften nicht möglich. Eine nichtinvasive Möglichkeit, die Temperatur tiefer im Gewebe zu messen, ist derzeit nicht bekannt. Es bietet sich daher an, die ohnehin notwendigen invasiven Sonden sowohl zur Temperaturmessung, als auch zur Überwärmung zu verwenden.

Bei der erstmals von Doss und McCabe im Jahre 1976 [26] vorge schlagenen LCF-Technik erfolgt die Überwärmung des Gewebes durch Ströme zwischen elektrisch leitfähigen Applikatoren, die in Gewebekontakt gebracht werden. Üblicherweise werden dabei Frequenzen im Bereich zwischen etwa 100 kHz und 1 MHz verwendet, so daß **weder eine Elektrolyse** im Gewebe **noch** strombedingte unkontrollierte **Muskelkontraktionen** (bis hin zum Herzstillstand (vgl. Hauf [38])) auftreten (im amerikanischen Sprachgebrauch wird auch oft der Ausdruck "radio frequency" (RF-) Hyperthermie gebraucht). Besonderes Augenmerk ist dabei nach Uylings und van Himbergen [100] auf die konsequente Vermeidung der Verschleppung von parasitären 50 Hz-Strömen zu richten. Abb. 8 zeigt einen, für diese Art von Systemen typischen Geräteaufbau.

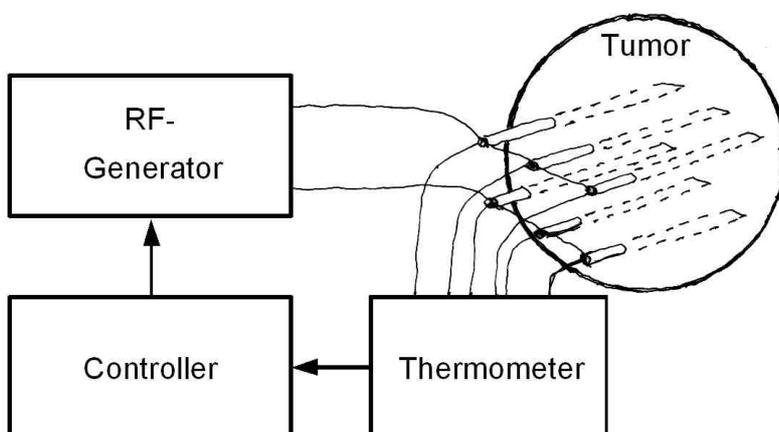


Abb. 8: Typischer Aufbau eines einfachen interstitiellen LCF-Überwärmungssystems (aus [61]). Möglichst parallele elektrisch leitfähige Elektroden leiten die Spannung des RF-Generators ins Gewebe. Der durch die elektrische Leitfähigkeit hervorgerufene Strom führt zur Erwärmung. Das Maß der Überwärmung wird durch Temperatursensoren überwacht und über die Steuereinheit ("Controller") in ein entsprechendes Steuersignal für die Regelung der Heizleistung umgewandelt.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Mehrere Nadelapplikatoren sind in das zu überwärmende Gewebe möglichst parallel zueinander eingestochen. Die Elektroden werden auf eine bestimmte Art und Weise mit dem RF-Generator verbunden. Die angelegte RF-Spannung  $U_{rf}$  ruft durch die elektrische Leitfähigkeit  $\sigma$  des Gewebes einen Strom  $I_{rf}$  hervor, der vom Generator geliefert werden muß. Dieser Strom setzt sich aus 2 Anteilen zusammen. Einem ohmschen Anteil  $I_R$  und einem kapazitiven Anteil  $I_C$ . Da nur der ohmsche Anteil des Stromes zur Erwärmung beiträgt, erscheint es günstig, die Generatorfrequenz so klein als möglich zu halten, um den Verlustanteil zu minimieren. Wie Messungen ergeben haben, ist in dem oben angegebenen Frequenzbereich der kapazitive Stromanteil  $I_C$  vernachlässigbar klein.

Die Temperaturmessung kann dank der relativ niedrigen Frequenzen **während** der Heizphase durch einfache preisgünstige Thermistorsensoren oder Thermoelemente durchgeführt werden. Eine stärkere Temperaturverfälschung durch das elektromagnetische Wechselfeld haben wir hierbei nicht festgestellt (Kneschaurek und Weisser [52]).

Die zur Überwärmung benötigte "Sende"-Leistung liegt wesentlich unter der von regionalen Hyperthermiesystemen. Bei letzteren sind Mikrowellenleistungen von mehr als 1000 W, bedingt durch die bereits erwähnte erforderliche Boluskühlung keine Seltenheit. LCF-Systeme kommen mit etwa 25 bis 100 W aus. Nicht verschwiegen werden soll, daß der Frequenzbereich von 100 kHz bis etwa 1 MHz von der deutschen Bundespost nicht freigegeben ist, so daß der Betrieb von LCF-Systemen üblicherweise in elektromagnetisch abgeschirmten Räumen stattfinden muß.

### 2.1 Die Entwicklung der LCF-Technik und die praktische Anwendung der Hyperthermie

Die LCF-Technik wurde bereits 1976 von Doss und McCabe [26] als eine praktisch durchführbare Methode, Wärme in einem Gewebeelement zu konzentrieren, vorgeschlagen. Die hervorragenden Ergebnisse Mannings [65] um 1980 haben Joseph, Astrahan und Kollegen [44] veranlaßt, weiter in dieser Richtung zu arbeiten. Astrahan und George hatten bereits 1980 ein einfaches LCF-System nach Doss und McCabes Vorschlägen aufgebaut [3]. Dabei wurde lediglich ein Temperatursensor zur Regelung der Temperatur herangezogen. Mitte des Jahres 1982 er-

## Überwärmungstherapie

schien ein Ende 1980 eingereichter Artikel, in dem Astrahan sein verbessertes Eingeneratorensystem vorstellt [4]. Astrahan hatte dabei die Idee, das Problem der möglichst gleichmäßigen Überwärmung des inhomogenen Tumors durch die Unterteilung des Tumorumfanges in mehrere kleine, in sich homogene Teilbereiche zu lösen.

Jedem der Teilbereiche wurde ein Elektrodenpaar **fest** zugeordnet. Ein relaisgesteuerter Elektrodenschalter schaltete ein Paar nach dem anderen für jeweils einige Millisekunden an den RF-Generator an (Sequentielle Paarheizung). Es gab nur 2 Temperaturmeßstellen, die über einen, dem Leistungsverstärker vorgeschalteten steuerbaren, Abschwächer die applizierte Generatorleistung bestimmten. Die verwendete Frequenz betrug 500 kHz. Nach ersten Versuchen an Schweinen wurde eine kombinierte interstitielle Überwärmung/Strahlentherapie an 7 Patienten durchgeführt (Joseph und Kollegen [44]). Die Autoren betonen die einfache Technik: Zunächst wurden die dünnen (17 gauge=ca. 1.5 mm) Stahlnadeln möglichst parallel plaziert, um eine gleichmäßige Überwärmung entlang der Nadelachse zu erreichen. Im Bereich der Eintrittsöffnungen an der Hautoberfläche wurden die Applikatoren isoliert, um Verbrennungen, bedingt durch mechanische Spannungen, zu vermeiden. Bei oberflächennahen Tumoren erwies sich eine leichte Narkose als ausreichend. Während der Behandlung wurde die Haut beobachtet. Bei Hellerwerden bestimmter Stellen wurde die Überwärmung dieses Bereichs vermindert (kleinere Heizzeiten pro Paar). Etwaige Blutungen wurden sofort gestoppt, um Kurzschlüsse zwischen den Elektroden, bedingt durch das elektrisch gut leitfähige Blut, zu vermeiden.

Bei **vollnarkotisierten** Patienten konnten in der Mitte des Behandlungsvolumens Temperaturen im Bereich von 42 bis 43°C erreicht werden. **Nichtnarkotisierte** Patienten, die in Stirnnähe behandelt wurden, klagten teilweise über starke Schmerzen, so daß eine Überwärmung über 41°C hinaus nicht möglich war. Von Bruchproblemen mit den sehr empfindlichen Temperatursensoren, bedingt durch Bewegungen der Patienten, wird berichtet. Die eben geschilderten Techniken wurden in der Folgezeit von mehreren Arbeitsgruppen unter anderem auch in Stanford [33] und Paris [14,15] angewendet und verfeinert. Ein Problem waren dabei die, durch die dünnen niedrigaktiven Iridiumdrähte bedingten, langen Bestrahlungszeiten. Cosset [15] hat sich nach eigenen Angaben

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

weitgehend an das so erfolgreiche Protokoll von Manning [63] gehalten: 44°C für 45 Minuten. Diese Temperatur ist nach Cossets Angaben eine Schätzung der im Tumor erreichten Mindesttemperatur. Um diese recht hohe Minimaltemperatur erreichen zu können, waren höhere Temperaturen an den Heizelektroden zuzulassen. Cosset verwendete **3 Generatoren** (500 kHz) mit jeweils etwa 25 W Leistung. Dabei wurde je ein Generator für 2 Applikatoren verwendet. Das durchschnittliche Behandlungsvolumen wird mit 30 cm<sup>3</sup> angegeben. Falls der Elektrodenabstand über etwa 1.5 cm hinaus vergrößert würde, so würden größere Temperaturdifferenzen auftreten. Mit der Nebenbedingung der oben angesprochenen Mindesttemperatur träten dann in der unmittelbaren Nadelumgebung hohe Temperaturen auf, die vom Patienten nicht toleriert würden. Eine leichte Lokalanästhesie genügte bei den durchgeführten Behandlungen. Die **vorläufigen Ergebnisse** zeigten bei 3 Patienten keine Hautprobleme, bei 8 Patienten kleinere Nekrosebereiche (Gewebeschäden) die bei einem der Patienten innerhalb von 3 Monaten ausheilten. Ein Patient entwickelte eine sehr schmerzhaft Nekrose eines massiv interstitiell vorbestrahlten Zungengrundtumors. Aufgrund des weit fortgeschrittenen Krankheitsstadiums wurde die Tumorrückbildung bereits 2 Monate nach der Behandlung beurteilt.

Alle Tumoren hatten ausnahmslos auf die kombinierte Behandlung angesprochen. In nur 2 Fällen war eine nur teilweise Tumorrückbildung erreicht worden (>50%). In 10 Fällen war der Tumor nach 2 Monaten völlig verschwunden.

Cosset schreibt, daß es wesentlich sei, den Tumor bei gleichzeitiger Schonung des benachbarten gesunden Gewebes **so homogen als möglich zu überwärmen**. Es sei wichtig, die **Temperaturverteilung** im gesamten behandelten Bereich zu **dokumentieren**. Diese Probleme seien mit den externen Überwärmungsmethoden (kapazitiv, induktiv, Ultraschall ...) nicht immer lösbar. Dies könne auch die schlechten klinischen Ergebnisse speziell bei tiefergelegenen Tumoren erklären. Mannings Team hatte weit fortgeschrittene Beckentumoren, die nach Strahlentherapie wieder gewachsen waren, mit der neuen Methode behandelt und **beeindruckende Erfolge** vorzuweisen. In der Folgezeit sind diverse Studien veröffentlicht worden, die den theoretischen Anspruch der Radiothermotherapie, eine effiziente Behandlungsmethode zu sein, auch in der Praxis zu unterstreichen scheinen. Es sei hier nur kurz auf die in [69 bzw. 91] zitierten Studien eingegangen. Dabei handelt es sich

## Überwärmungstherapie

um den Vergleich zwischen alleiniger Strahlentherapie und kombinierter Thermoradiotherapie bei der Behandlung oberflächennaher Tumoren. Als grundlegendes Ergebnis der Studien von Bicher et al (1980), Marmor und Hahn (1980), Fazekas und Nerlinger (1981), Luk et al (1981), Overgaard (1981), Abe et al (1982), Cory et al (1982), Kim et al (1982), Archangeli et al (1983), Scott et al (1983), Li et al (1984), Lindholm et al (1984), van der Zee et al (1985) fand sich, daß nach der Kombinations-therapie die Rate der vollständigen Tumorrückbildungen etwa 2 mal größer als nach alleiniger Strahlentherapie war. Soweit die nahe Vergangenheit.

Neben den bereits diskutierten Vorteilen der LCF-Technik in Bezug auf **Lokalität, gleichmäßige Überwärmbarkeit, Nachprüfbarkeit** der tatsächlichen Temperaturverteilung im Gewebe, weitgehende **Aussparung des gesunden Gewebes** gibt es weitere Pluspunkte. Die notwendige räumliche Anpassung der Leistungsabsorption im Gewebe ist durch ein einfaches preisgünstiges Relaisumschaltersystem zu erreichen (Kneschaurek und Weisser [52]). Auf komplexe steuerbare Aufteilnetzwerke ("power splitter") und auf die jeweilige Gewebeimpedanz abzugleichende Anpassungsnetzwerke ("matching network"), wie sie bei der Mikrowellenüberwärmung benötigt werden, kann hier verzichtet werden. **Jedes elektrisch leitfähige Material** läßt sich zur Herstellung von Elektroden verwenden. Speziell an den jeweiligen Befund **angepaßte** (z.B. teilisolierte) **Nadelelektroden, Flächenelektroden, sowie Hohlraumapplikatoren** sind möglich.

- Als ein Beispiel hierfür seien die in jüngster Zeit für die Behandlung von Augentumoren eingesetzten Applikatoren genannt. Astrahan [5] verwendet dabei ein sogenanntes "Gold plaque", das am Auge direkt auf dem Tumor angeheftet wird. Abb. 9 zeigt den am Auge fixierten Applikator. Die Bestrahlung erfolgt simultan zur Überwärmung durch integrierte  $^{125}\text{I}$ -Quellen. Zur Überwärmung wird eine hochfrequente elektrische Wechselspannung zwischen der Applikator-Elektrode und der großflächigen externen Gegenelektrode angelegt. Der Stromfluß konzentriert sich auf die kleinere Oberfläche des gut leitfähigen Applikators. Der dahinterliegende Tumor wird dadurch recht selektiv überwärmt. Die Heizleistung wird so geregelt, daß an der **Augenoberfläche** etwa 43 bis maximal 45°C erreicht werden. Zur Temperaturmessung dienen meist Mikrothermoelemente. Astrahan berichtet von Tiefentemperaturgradienten

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

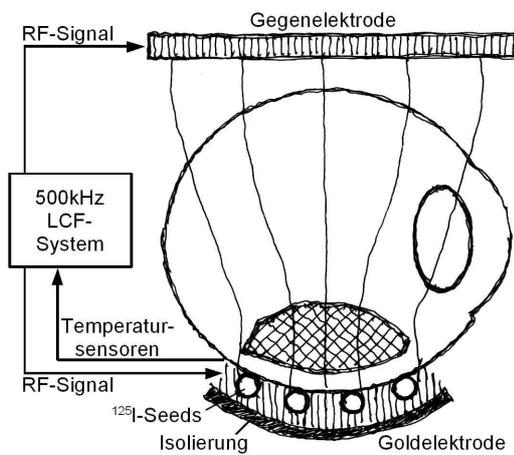


Abb. 9: Anordnung zur kombinierten Überwärmung/Bestrahlung von Augentumoren (aus [5]). Die Überwärmung erfolgt nach dem LCF-Prinzip durch Anlegen einer hochfrequenten Wechselspannung zwischen der "Goldelektrode" und der Gegenelektrode. Der Stromfluß und damit das Maß der Überwärmung konzentriert sich auf die kleinere Elektrode und damit auf den dahinterliegenden Tumor. Die Heizleistung wird so geregelt, daß sich eine Temperatur von bis zu 45°C an der Augenoberfläche einstellt. Da der Tiefentemperaturverlauf aus Tierversuchen bekannt ist, kann man die Oberflächentemperatur so wählen, daß eine ausreichende Überwärmung des tiefergelegenen Tumors sichergestellt wird, ohne eine invasive Temperaturmessung durchführen zu müssen.

von etwa  $-0.3$  bis  $-0.5^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ , die an Hasenaugen bei Verwendung eines  $16 \times 12\text{mm}$  Applikators gemessen wurden. Die Oberflächentemperatur unter dem Applikator schwankte dabei lokal um weniger als  $1^{\circ}\text{C}$ . Astrahan hatte 4 Patienten mit bösartigen Melanomen behandelt. Nach 10 Monaten hatten sich die, ursprünglich bis zu 8 mm großen Tumoren zurückgebildet. Alle Patienten waren noch am Leben. Riedel [84] behandelt etwa 60 Patienten pro Jahr mit einem Mikrowellenapplikator an der Augenklinik in München. Durch die 30-minütige Überwärmung konnte die zur Heilung benötigte Strahlendosis um 30% reduziert werden. Dies sei wichtig, da die Augenlinse nach Riedels Angaben nur etwa 400 rad Strahlendosis toleriert. Das Tumorverhalten kann bei dieser Therapie **sehr gut von außen sichtbar verfolgt** werden. Manchmal kann die Sehkraft, oft das Auge erhalten werden.

Neue Werkstoffe wie z.B. ein kohlenstoffimprägnierter hochflexibler Kunststoff (aus [79]) erlauben die Herstellung **preisgünstiger flexibler Applikatoren** anstelle der bisher üblichen steifen dünnwandigen Edeldahlhohlnadeln. Die preisgünstige Herstellung von intracavitären Hohlraumapplikatoren ist möglich (vgl. Kap. 1.2, 3.4).

Die Kombination von interstitieller Überwärmung mit einer interstitiellen (durch Nadeln) bzw. intracavitären (Nutzung vorhandener Körperhöhlen) Strahlentherapie ist **mit denselben Elektroden ohne einen weiteren invasiven Eingriff** durchführbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden **seg-**

## Überwärmungstherapie

**mentierte** Elektroden entwickelt, die die Variation der absorbierten Leistung beispielsweise eines Nadelapplikators entlang der Nadelachse erlauben, um dem in der Praxis festgestellten unterschiedlichem Leistungsbedarf in axialer Nadelrichtung Rechnung zu tragen. **Unerwünschte Temperaturdifferenzen** entlang der Nadelachse lassen sich z.B. durch die häufigere Anschaltung der kälteren Segmente an die RF-Quelle wirksam **kompensieren** (Weisser und Kneschaurek [108], vgl. Kap. 6). Die z.B. von Luk in [61] berichtete strenge Forderung nach möglichst parallelen Applikatoren kann dadurch abgeschwächt werden.

Entsprechende **Heizstrategien** d.h. Regeln für die zeitliche Verschaltung z.B. von Elektrodensegmenten mit mehreren Leistungsgeneratoren wurden im Rahmen dieser Arbeit entwickelt, um räumliche Inhomogenitäten bzw. zeitliche Variationen der Gewebeparameter zu kompensieren. (Die Eigenkonstruktion des LCF-Überwärmungssystems erlaubte die Implementation **eigener Strategien**). Verglichen mit Mikrowellensystemen handelt es sich bei der LCF-Überwärmung um eine **unkomplizierte, preisgünstig** herstellbare, **sichere** Technik, die sehr universell eingesetzt werden kann.

### 2.2 Leistungsabsorption im Gewebe

Bei der LCF-Technik erfolgt die Überwärmung des Gewebes durch ohmsche Ströme zwischen galvanisch an das Gewebe angekoppelte Elektroden. Der durch das Gewebe den Weg des geringsten Widerstands suchende Strom  $I$  ruft einen der örtlichen Leitfähigkeit  $\sigma$  des Gewebes entsprechenden Spannungsabfall  $dU$  hervor. Die lokale Leistung errechnet sich zu  $dP=I*dU=dU^2/dR=I^2*dR$ , wobei  $dP$  die an einem infinitesimalen Widerstandselement erzeugte Wärmeleistung und  $dR$  den elektrischen Widerstand des Elements bezeichnet. Die örtliche Leistungszufuhr hängt von der lokal unterschiedlichen Leitfähigkeit  $\sigma$  des Gewebes sowie vom ortsabhängigen Strom  $I$  ab.

Die Stromverteilung (und damit Leistung und Temperaturverteilung) läßt sich durch die Wahl der Applikatorform sowie die elektrische Anordnung der Applikatoren räumlich variieren (damit ist die **elektrische Umgruppierung** einer feststehenden Elektrodenanordnung gemeint). In amerikanischen Veröffentlichungen (z.B. [79]) wird oft der Ausdruck "Leistungsdeposition" ("power deposition") gebraucht.

### **2.2.1 Berechnung der im Gewebe deponierten Leistung**

Für die häufig eingesetzten interstitiellen Nadelapplikatoren wurden für verschiedene Elektrodenanordnungen die bei Anwendung bestimmter elektrischer Verbindungsregeln im zeitlichen Mittel erreichten räumlichen Leistungsabsorptionsverteilungen berechnet. Die Ergebnisse wurden stichprobenartig durch Phantommessungen verifiziert. Zwei Arten der Berechnung wurden durchgeführt. Dabei wurde vereinfachend angenommen, daß die Nadelelektroden zueinander parallel stehen (wie es auch Doss und McCabe in [26] fordern). Der Stromfluß sei dann auf die galvanisch mit dem Gewebe kontaktierte aktive Nadellänge  $L$  senkrecht zu den Nadeln begrenzt. Der Nadelradius  $r_0$  sei wesentlich kleiner als die Nadellänge  $L$ , die elektrische Leitfähigkeit  $\sigma$  sowie die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  im betrachteten Gewebe sei ortsunabhängig konstant (homogenes Gewebe). Die verwendete Frequenz sei niedrig genug, um nur den ohmschen Stromanteil betrachten zu dürfen (was im von uns verwendeten Frequenzbereich  $<1$  MHz sehr gut erfüllt ist, wie diesbezügliche Messungen gezeigt haben).

Für Anordnungen bis zu  $N$  Nadelelektroden (wobei  $N \leq 100$ ) wurden Rechenprogramme implementiert, die bei fest vorgegebenen elektrischen Verbindungen der Applikatoren mit dem (den) Leistungsgenerator(en) die einzelnen Nadelladungen  $Q_i$ , die Nadelströme  $I_i$ , den Generatorgesamtstrom  $I_{ges}$ , die eingekoppelte Gesamtleistung  $P_{ges}$ , die Impedanz  $Z$ , die Kapazität  $C$  der Anordnung sowie die lokale Leistungsabsorption  $[W/cm^3]$  berechnen.

Bei **Berechnungsmethode A** wird vereinfachend angenommen, daß sich die Leistungsabsorptionsverteilung längs der Nadelachse nicht ändert. Um die realen Verhältnisse in der Nähe des aktiven Nadelendes besser zu beschreiben und um den Effekt schräg eingestochener Applikatoren abschätzen zu können, wurde zusätzlich eine **Berechnung nach Methode B** durchgeführt. Dabei wird die Linienladung aus Methode A durch eine endliche Anzahl von Punktquellen approximiert.

Für den Fall zweier paralleler Linienladungen, approximiert durch viele potentialgleiche Punktquellen, ergibt sich für die Mitte der Anordnung derselbe Wert für die Leistungsabsorption, wie er bereits mit Methode A errechnet wurde. Beide Methoden wurden in der Programmiersprache "C" auf einem IBM-kompatiblen PC AT unter MS-DOS implementiert.

## Überwärmungstherapie

### 2.2.1.1 Berechnung nach Methode A

Gegeben sind N parallele Nadelelektroden (wobei  $N \leq 100$ ) mit einem Nadelradius  $r_0$  und einer aktiven Nadellänge L (der Länge auf der der Strom fließt), sowie ihre räumliche Anordnung  $(x_i/y_i)$ , wobei  $0 < i < N-1$ . Weiterhin bekannt sind die elektrische Leitfähigkeit  $\sigma$ , die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  des angenommenen homogenen Gewebes sowie die Generatorspannung(en)  $U_{gen}$ .

#### a) Nadelladungen $Q_i$

Für die elektrische Verschiebungsdichte D um eine eingeschlossene Ladung  $Q_{eing}$  gilt:

$$\oiint D \cdot da = Q_{eing} \quad (2)$$

Mit  $D = \epsilon \cdot E$  und der Annahme (unendlich) langer dünner Nadeln ergibt sich für die x- und y-Komponente des elektrischen Feldes **einer** Linienladung am Ort  $(x_L/y_L)$  in einem beliebigen Aufpunkt  $A(x/y)$ :

$$E_x(x/y) = 1/(2\pi\epsilon L) \cdot Q \cdot (x-x_L) / [(x-x_L)^2 + (y-y_L)^2] \quad (3)$$

$$E_y(x/y) = 1/(2\pi\epsilon L) \cdot Q \cdot (y-y_L) / [(x-x_L)^2 + (y-y_L)^2]. \quad (4)$$

Für das Potential  $\Phi$  aller N Nadeln im Aufpunkt  $A(x/y)$  erhält man:

$$\Phi(x/y) = -1/(4\pi\epsilon L) \cdot \sum_{i=0}^N Q_i \cdot \ln[(x-x_i)^2 + (y-y_i)^2]. \quad (5)$$

Wenn man nur einen Generator zur Heizung benutzt, so ergeben sich entsprechend seiner Verschaltung mit den Applikatoren entsprechende Gleichungen für die Potentialdifferenzen. Man erhält N-1 unabhängige Gleichungen der Art

$$\Phi(x_i+r_0/y_i) - \Phi(x_j+r_0/y_j) = U_{gen1}. \quad (6)$$

Mit der N. Gleichung

$$\sum Q_i = 0 \quad (7)$$

erhält man ein Gleichungssystem N. Grades mit N Unbekannten, das aufgelöst eindeutig die Werte für die einzelnen Ladungen  $Q_i$  der Linienladungen bestimmt.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

### b) Nadelströme $l_i$

Der Stromanteil  $l_i$  der Linienquelle  $i$  zum gesamten Generatorstrom  $I_{ges}$  ergibt sich mit  $j=\sigma \cdot E$ ,  $dl=j \cdot dA$  und (2) zu

$$l_i = \sigma / \epsilon \cdot Q_i . \quad (8)$$

### c) Generatorgesamtstrom $I_{ges}$

Der Gesamtstrom ergibt sich bei Verwendung eines Generators z.B. durch Addition der Teilströme  $l_i$  eines Vorzeichens

$$I_{ges} = \sum_{i=0}^{M-1} l_i = \sum_{i=M}^{N-1} l_i . \quad (9)$$

### d) Generatorleistung $P$

Bei Verwendung nur eines Generators gilt die Beziehung

$$P = U_{gen1} \cdot I_{ges} . \quad (10)$$

### e) Impedanz $Z$ der Anordnung

Bei Verwendung eines Generators ergibt sich

$$Z = U_{gen1} / I_{ges} . \quad (11)$$

### f) Kapazität $C$ der Anordnung

Die Kapazität ergibt sich mit  $C=Q/U$ , wobei jeweils nur die Teilladungen eines Vorzeichens aufzusummieren sind, zu

$$C = 1 / U_{gen1} \cdot \sum_{i=0}^{M-1} Q_i = 1 / U_{gen1} \cdot \sum_{i=M}^{N-1} Q_i . \quad (12)$$

### g) Lokale Leistungsabsorption $P(x/y)$

Mit Hilfe von (4) und (5) lassen sich die Feldkomponenten des elektrischen Feldes in  $x$ - und  $y$ -Richtung darstellen:

$$E_x(x/y) = 1 / (2\pi\epsilon L) \cdot \sum Q_i \cdot (x-x_i) / [(x-x_i)^2 + (y-y_i)^2] \quad (13)$$

$$E_y(x/y) = 1 / (2\pi\epsilon L) \cdot \sum Q_i \cdot (y-y_i) / [(x-x_i)^2 + (y-y_i)^2] . \quad (14)$$

Der Betrag des lokalen  $E$ -Feldes ergibt sich zu

$$E = \sqrt{E_x^2 + E_y^2} . \quad (15)$$

## Überwärmungstherapie

Für die in einem infinitesimalen Volumenelement mit der Kantenlänge  $d$  und der elektrischen Leitfähigkeit  $\sigma$  absorbierte elektrische Leistung  $P$  folgt mit  $P=U \cdot I$  und  $E=U/d$ :

$$P = E \cdot d \cdot I \quad (16)$$

Mit  $j = \sigma \cdot E$  und  $I = j \cdot A$  ergibt sich

$$P = \sigma \cdot E^2 \cdot A \cdot d \quad (17)$$

Durch Division der Leistung durch das Volumen  $A \cdot d$  ergibt sich mit (15) für die lokale Leistungsdichte  $P(x/y)$  der Ausdruck

$$P(x/y) = \sigma \cdot (E_x^2 + E_y^2) \quad (18)$$

### 2.2.1.2 Berechnung nach Methode B

Gegeben sind  $N$  Punktladungen (wobei  $N \leq 100$ ) mit Punktquellenradius  $r_0$ , ihre Ortskoordinaten  $(x_i/y_i/z_i)$  sowie ihre Verschaltung mit einem oder mehreren Generatoren mit den Spannungen  $U_{geni}$ . Weiterhin bekannt sind die elektrische Leitfähigkeit  $\sigma$ , die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  des angenommenen homogenen Gewebes sowie die Generatorspannung(en)  $U_{geni}$ .

#### a) Nadelladungen $Q_i$

Mit  $D = \epsilon \cdot E$  ergeben sich aus (2) für die  $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Komponente des elektrischen Feldes einer Punktladung am Ort  $(x_L/y_L/z_L)$  in einem Aufpunkt  $A(x/y/z)$  die Terme:

$$E_x(x/y/z) = 1/(4\pi\epsilon) \cdot Q \cdot (x - x_L)/r^3, \quad (19)$$

$$E_y(x/y/z) = 1/(4\pi\epsilon) \cdot Q \cdot (y - y_L)/r^3, \quad (20)$$

$$E_z(x/y/z) = 1/(4\pi\epsilon) \cdot Q \cdot (z - z_L)/r^3, \quad (21)$$

$$\text{mit } r = \sqrt{(x - x_L)^2 + (y - y_L)^2 + (z - z_L)^2}.$$

Für das Potential  $\Phi$  aller  $N$  Punktladungen im Aufpunkt  $A(x/y/z)$  erhält man:

$$\Phi(x/y/z) = -1/(4\pi\epsilon) \cdot \sum_{i=0}^N Q_i \cdot 1/r_i \quad (22)$$

$$\text{mit } r_i = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2 + (z - z_i)^2}.$$

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Analog zu Methode A ergeben sich entsprechend der Verschaltung des Generators (der Generatoren) N-1 voneinander unabhängige Gleichungen für die Potentialdifferenzen zwischen den einzelnen Punktladungen.

Für einen Generator erhält man N-1 Gleichungen der Art

$$\Phi(x_i+r_0/y_i/z_i)-\Phi(x_j+r_0/y_j/z_j)=U_{gen1} . \quad (23)$$

Mit der N. Gleichung

$$\sum Q_i=0 \quad (24)$$

erhält man auch hier ein Gleichungssystem N. Grades mit N Unbekannten, das zum Beispiel mit Hilfe des Gauss-Algorithmus aufgelöst, die Werte für die einzelnen Punktladungen  $Q_i$  liefert.

### b) Nadel(segment)ströme $I_i$

Da hier eine Approximation durch Punktquellen erfolgt, werden die "Nadelströme" bzw die "Segmentströme" einzelner auf gleichem Potential gehaltener Nadelteilstücke **durch entsprechende Summation** der Strombeiträge der betroffenen Punktquellen ermittelt. Der **Strombeitrag einer Punktquelle** ergibt sich dabei analog zu (8).

**c) Generatorgesamtstrom  $I_{ges}$ , Generatorleistung  $P$ , Impedanz  $Z$  und Kapazität  $C$ .** Die Werte ergeben sich analog Methode A.

d) Lokale Leistungsabsorption  $P(x/y/z)$

Mit Hilfe von (19),(20) und (21) lassen sich die Feldkomponenten des elektrischen Feldes berechnen:

$$E_x(x/y/z)=1/(4\pi\epsilon)*\sum Q_i*(x-x_i)/r_i^3 , \quad (25)$$

$$E_y(x/y/z)=1/(4\pi\epsilon)*\sum Q_i*(y-y_i)/r_i^3 , \quad (26)$$

$$E_z(x/y/z)=1/(4\pi\epsilon)*\sum Q_i*(z-z_i)/r_i^3 , \quad (27)$$

$$\text{mit } r_i=\sqrt{(x-x_i)^2+(y-y_i)^2+(z-z_i)^2} .$$

Der Betrag des lokalen E-Feldes ergibt sich zu

$$E=\sqrt{E_x^2+E_y^2+E_z^2} . \quad (28)$$

Analog zu (18) ergibt sich die lokale Leistungsabsorption (Leistung pro Volumeneinheit) zu

$$P(x/y/z)=\sigma*(E_x^2+E_y^2+E_z^2) . \quad (29)$$

## Überwärmungstherapie

### **2.2.2 Isoleistungsabsorptionslinien spezieller Elektrodenanordnungen**

Für einige gebräuchliche Anordnungen von Nadelapplikatoren wurden Linien gleicher Leistungsabsorption bei Betrieb mit einem Generator errechnet. Dabei wurden zunächst Anordnungen von parallelen Elektroden untersucht. Vor der Verwendung nicht zumindest angenähert paralleler Applikatorreihen wird von mehreren Autoren wegen der damit verbundenen **Leistungskonzentration bei Engstellen** gewarnt (Cosset [15], Luk [61]). Da die tatsächlich **erreichte Mindesttemperatur** im Behandlungsgebiet der entscheidende Erfolgsfaktor für eine erfolgreiche Überwärmungsbehandlung zu sein scheint und andererseits lokal erhöhte Temperaturen ab etwa  $45^{\circ}\text{C}$  bereits zu einer irreversiblen Schädigung des Gewebes führen können, ist der Gleichmäßigkeit der Überwärmung besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Im folgenden wird daher zunächst die, mit Hilfe von Methode A in Kap. 2.2.1.1 errechnete, räumliche Leistungsabsorption einiger Anordnungen paralleler Nadelapplikatoren gegenübergestellt. Sowohl der Einfluß der Geometrie, als auch des Nadelradius  $r_0$  werden diskutiert. Mit Hilfe von Methode B aus Kap. 2.2.1.2 wird der Einfluß der endlichen Nadellänge sowie nichtparallel platzierter Applikatoren untersucht.

**Phantommessungen** haben gezeigt, daß die errechneten Ergebnisse recht gut mit den gemessenen Werten des homogenen Phantoms übereinstimmen. Bei allen nachfolgenden Berechnungen wurde die relative Dielektrizitätskonstante zu 81 gewählt. Die elektrische Leitfähigkeit  $\sigma$  des Gewebes betrage  $0.5 \text{ 1}/\Omega\text{m}$ . Jede der Elektrodenanordnungen sei mit einer mittleren Gesamtleistung von **100 W** betrieben. Die angenommene aktive Länge  $L$  der Elektroden betrage **75 mm**.

#### **2.2.2.1 Ein paralleles Elektrodenpaar**

Abb. 10 zeigt die nach Methode A berechneten Linien gleicher Leistungsabsorption für ein Paar paralleler Nadelelektroden mit Radius  $r_0=0.8 \text{ mm}$  (aktive Länge  $L=75 \text{ mm}$ ). Die Werte der einzelnen von außen nach innen aufgetragenen Isolinien betragen 0.03, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 und  $1 \text{ W}/\text{cm}^3$ . Die Spannung  $U_{\text{gen}1}$  zwischen den Elektroden wurde zu  $57.6 \text{ V}$  gewählt, um eine Gesamtleistung  $P_{\text{ges}}$  von  $100 \text{ W}$  zu

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

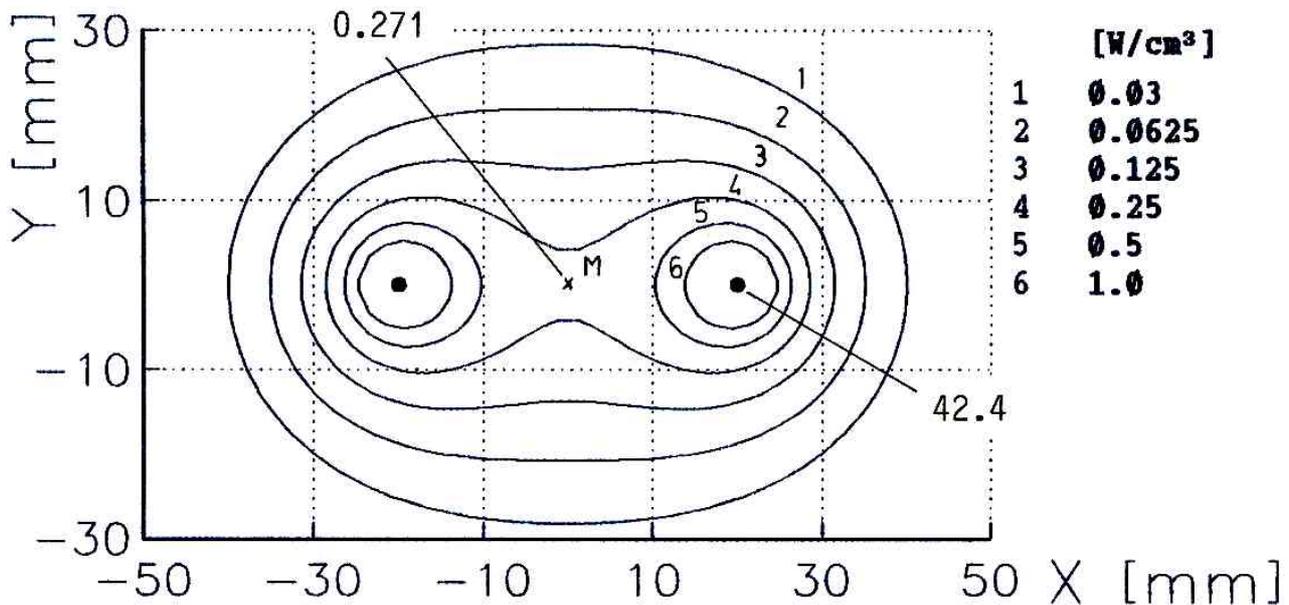


Abb. 10: Anordnung Nr. 1: Berechnete Linien gleicher Leistungsabsorption. Der Nadelradius beträgt  $r_0=0.8$  mm, die eingekoppelte Gesamtleistung 100 W. Das Verhältnis  $V$  der lokalen Leistungsabsorption an der Nadeloberfläche verglichen mit dem Wert am Mittelpunkt  $M$  der Anordnung errechnet sich zu  $42.4 \text{ W/cm}^3 : 0.271 \text{ W/cm}^3 = 156$ .

erreichen. In der Mitte der Anordnung Nr. 1 ergibt sich eine lokale Leistungsdeposition von  $0.271 \text{ W/cm}^3$ . An der Nadeloberfläche erhöht sich der Wert auf  $42.4 \text{ W/cm}^3$ .

Das Verhältnis  $V$  der Leistungsabsorptionswerte an der Nadeloberfläche geteilt durch den Wert im Zentrum der Anordnung ergibt sich damit zu  $42.4/0.271=156$ .

Wenn man den Abstand des Paares bei sonst gleichen Bedingungen auf die Hälfte, also auf 20 mm verringert (Anordnung Nr. 2, Abb. 11), so ergibt sich für  $V$  ein um den Faktor 4 günstigerer Wert von  $51.6/1.32=39$ . Die Impedanz  $Z$  hat dagegen nur um etwa 20% auf einen Wert von  $27 \Omega$  abgenommen, die Kapazität  $C$  um etwa 20% auf 52 pF zugenommen. In der Mitte der Anordnung Nr. 2 wird bei der gleichen Gesamtleistung dann fast die fünffache Leistung gegenüber Anordnung Nr. 1 absorbiert.

In Tabelle 1 sind die **wichtigsten berechneten Daten** der Elektrodenanordnungen Nr. 1 bis 10 zur besseren Übersicht **zusammengefasst**. Abb. 11 zeigt die dazugehörigen **Isoleistungsabsorptionslinien** sowie die Geometrie der Anordnungen.

## Überwärmungstherapie

### 2.2.2.2 Parallelschaltung mehrerer Paare paralleler Elektroden

Dabei werden anstelle der linken bzw. der rechten Elektrode in Abb. 10 jeweils mehrere elektrisch miteinander verbundene Elektroden eingesetzt. Bei den Anordnungen Nr. 3-5 werden **3 Paare**, bei Anordnung Nr. 6-7 jeweils **4 Paare** und bei Anordnung Nr. 8-10 schließlich **5 Elektrodenpaare** zur Überwärmung verwendet. Abb. 11 zeigt die räumliche Anordnung der Elektroden.

#### A) Drei parallelgeschaltete Paare paralleler Elektroden

Bei den Anordnungen Nr. 3-5 in Abb. 11 sind jeweils die oberen 3 Elektroden mit einem Pol der RF-Quelle, die unteren Elektroden mit dem anderen Pol verbunden.  $U_{gen1}$  bezeichnet die Generatorspannung. Anordnung Nr. 3 und 4 unterscheiden sich durch die **Halbierung des Reihenabstands**. In Anordnung Nr. 5 ist der Abstand der Elektroden einer Reihe vergrößert, die mittleren Elektroden sind **weiter nach außen** versetzt. Mit letzterer Anordnung wurden verschiedene Heizstrategien untersucht (Weisser und Kneschaurek [107]).

Die 4 **Randelektroden** jeder Anordnung **tragen mehr zum Stromfluß bei** als die weiter innen gelegenen Elektroden.

Der **Unsymmetriefaktor**  $V_u$  gibt dabei das Verhältnis der absorbierten Oberflächenleistung der Randquellen dividiert durch die kleinste Oberflächenleistung an.

Bei Anordnung Nr. 3 ergibt sich an der Außenelektrode eine absorbierte Leistung von  $10.5 \text{ W/cm}^3$ . Der Wert an der mittleren Elektrode errechnet sich zu  $5.97 \text{ W/cm}^3$ . Daraus resultiert für  $V_u$  ein Wert von  $10.5/5.97=1.8$ . Wenn man hingegen das Verhältnis der Nadelladungen bzw. der Nadelströme betrachtet (vgl. Tabelle 1), so ergibt sich ein Verhältnis von  $1.23 \text{ nC}$  zu  $0.93 \text{ nC}$  bzw.  $0.86 \text{ A}$  zu  $0.65 \text{ A}$ , was sich zu  $1.32$  errechnet:

- Bei der Berechnung nach Methode A waren **dünne Linienquellen** angenommen worden. Unter dieser Bedingung wurde die auf der aktiven Nadellänge verteilte Gesamtladung jeder der Elektroden errechnet. Für die Berechnung der **Leistungsabsorption an der Quellenoberfläche** (z.B.  $P_{max}$ ) wurde die absorbierte Leistung an 4 Punkten (links, oben, rechts und unten) im Abstand des Nadelradius  $r_0$  um das Zentrum jeder Nadelelektrode errechnet. Der in Tabelle 1 angegebene Wert für  $P_{max}$  stellt den Mittelwert dieser 4 Werte dar.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Bei Anordnung Nr. 3 schwankt der zu  $10.5 \text{ W/cm}^3$  berechnete Mittelwert um  $\pm 1.85 \text{ W/cm}^3$ , also um etwas weniger als 18%. Bei Anordnung Nr. 1 ist die Ungenauigkeit mit 4% deutlich geringer. Der qualitative Vergleich der berechneten Unsymmetriefaktoren  $V_u$  ist jedoch unabhängig von der Art der Berechnung über die Stromverhältnisse bzw. die absorbierten Oberflächenleistungen.

Für  $V$  ergibt sich bei Anordnung Nr. 3 ein Wert von  $10.5/0.37=28$  (Abb. 11), der sich durch die Halbierung des Abstandes zwischen den Elektrodenreihen bei Anordnung Nr. 4 um **mehr als die Hälfte** auf 12 reduziert. Die absorbierte Leistung in der Mitte der Anordnung steigt dabei von  $0.37$  auf  $1.18 \text{ W/cm}^3$  an, was einer **Verbesserung um mehr als Faktor 3** entspricht.

Bei Anordnung Nr. 5 ergeben sich durch die Verdopplung der Abstände zwischen den Elektroden einer Reihe gegenüber Anordnung Nr. 3 deutlich ungünstigere Werte für  $V$  und  $P_{\text{mitte}}$ . Die absorbierte Leistung in der Mitte der Anordnung ist mit  $0.18 \text{ W/cm}^3$  nur noch etwa halb so groß.  $V$  errechnet sich zu 71. Der Unsymmetriefaktor  $V_u$  hat sich geringfügig auf 1.9 erhöht. Die Werte für Impedanz und Kapazität haben sich mit 15 zu  $18 \Omega$  und 94 zu  $80 \text{ pF}$  nicht wesentlich geändert.

### **B) Vier parallelgeschaltete Elektrodenpaare**

Analog zu den gerade diskutierten 3 Paaren paralleler Elektroden sind hier ebenfalls alle Elektroden einer Reihe elektrisch miteinander verbunden. Ein Generator legt seine Spannung  $U_{\text{gen1}}$  zwischen den beiden Reihen (oben und unten) an. Die Anordnungen Nr. 6 und 7 unterscheiden sich wiederum durch eine **Halbierung des Reihenabstandes** zwischen den Elektroden.

Die absorbierte Leistung  $P_{\text{mitte}}$  in der Mitte der Anordnung nimmt dabei von  $0.22$  auf  $0.37 \text{ W/cm}^3$  zu.  $V$  verbessert sich von 42 auf 32,  $V_u$  von 1.5 auf 1.2. Die Impedanz nimmt von 12 auf  $8.2 \Omega$  ab, die Kapazität vergrößert sich von 122 auf  $174 \text{ pF}$ .

Der notwendige Effektivwert der Spannung zwischen den Reihen, um die Gesamtleistung von  $P_{\text{ges}}=100 \text{ W}$  aufrechtzuerhalten nimmt von  $34.3$  auf  $28.7 \text{ V}$  ab.

# Überwärmungstherapie

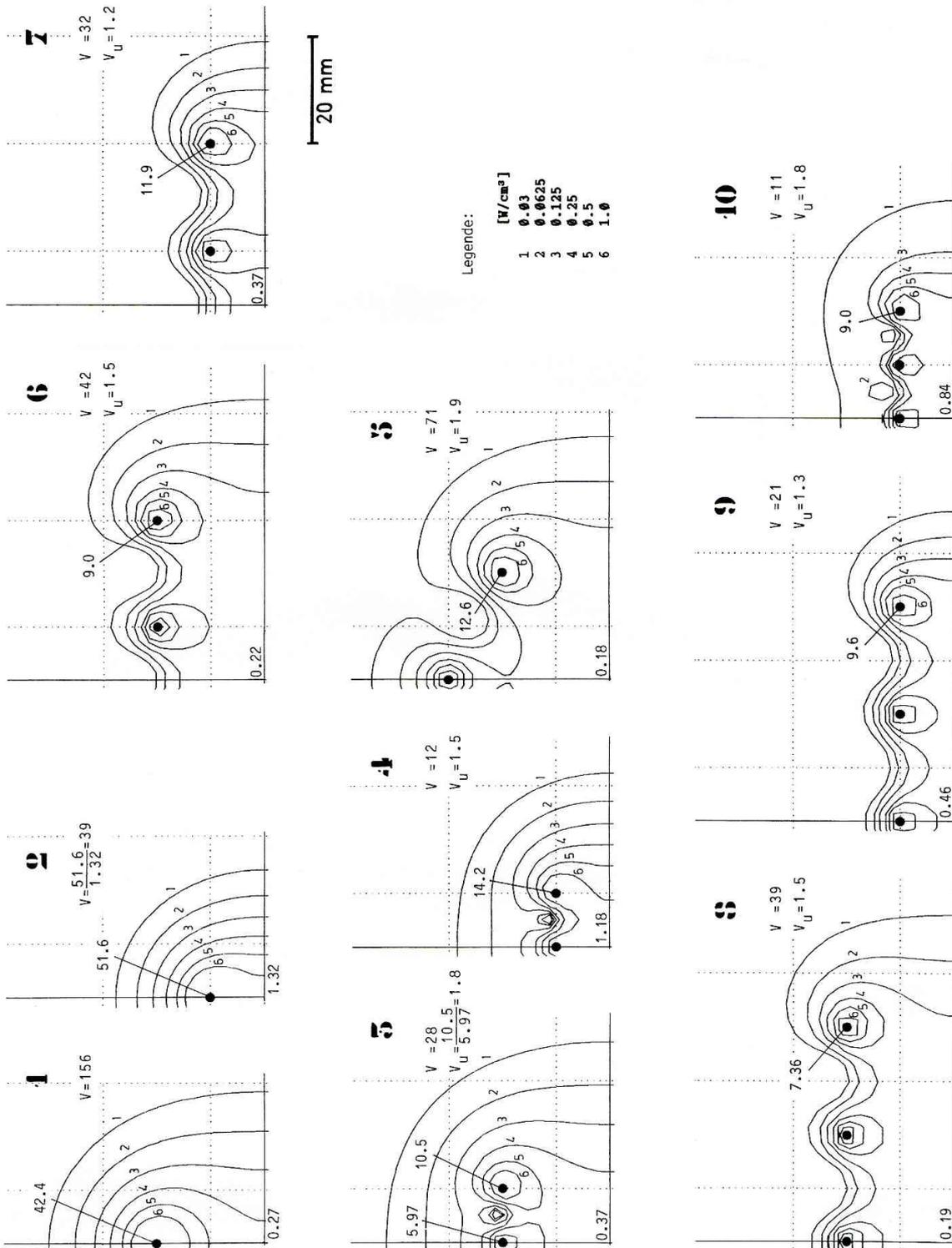


Abb. 11: Linien gleicher Leistungsabsorption der spiegelsymmetrischen Elektrodenanordnungen Nr. 1-10. Gezeigt ist jeweils der um 90° gedrehte obere linke Quadrant. Der Nadelradius beträgt  $r_0=0.8$  mm bei einer aktiven Länge  $L$  der Nadeln von 7.5 cm. Der RF-Generator ist jeweils zwischen den parallelgeschalteten oberen und unteren Elektroden angeschlossen. Die eingekoppelte Leistung beträgt  $P_{ges}=100$  W.  $V$  bezeichnet das Verhältnis der maximalen zur minimalen Leistungsabsorption der Anordnung,  $V_U$  den Quotienten der maximalen zur minimalen Leistungsabsorption an den Nadeloberflächen.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Anord- nungsnr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Elektr.- anzahl	2	2	6	6	6	8	8	10	10	10
Z [Ω]	33	27	18	13	15	12	8.2	9.8	6.7	8.6
P <sub>mitte</sub> [W/cm <sup>3</sup> ]	0.27	1.32	0.37	1.18	0.18	0.22	0.37	0.19	0.46	0.84
P <sub>max</sub> [W/cm <sup>3</sup> ]	42.4	51.6	10.5	14.2	12.6	9.0	11.9	7.36	9.6	9.0
V = P <sub>max</sub> /P <sub>mitte</sub>	156	39	28	12	71	42	32	39	21	11
V <sub>u</sub>	-	-	1.8	1.5	1.9	1.5	1.2	1.5	1.3	1.8
C [pF]	43	52	80	125	94	122	174	146	213	167
U <sub>gen1</sub> [V]	57.6	52.3	42.2	35.7	39.0	34.3	28.7	31.3	25.9	29.3
Elektr.- ströme [A]										
I <sub>0</sub>	1.74	1.91	0.86	1.00	0.94	0.80	0.91	0.72	0.82	0.79
I <sub>1</sub>	-1.74	-1.91	0.65	0.81	0.67	0.66	0.83	0.59	0.74	0.62
I <sub>2</sub>			0.86	1.00	0.94	0.66	0.83	0.57	0.73	0.60
I <sub>3</sub>			-0.86	-1.00	-0.94	0.80	0.91	0.59	0.74	0.62
I <sub>4</sub>			-0.65	-0.81	-0.67	-0.80	-0.91	0.72	0.82	0.79
I <sub>5</sub>			-0.86	-1.00	-0.94	-0.66	-0.83	-0.72	-0.82	-0.79
I <sub>6</sub>						-0.66	-0.83	-0.59	-0.74	-0.62
I <sub>7</sub>						-0.80	-0.91	-0.57	-0.73	-0.60
I <sub>8</sub>								-0.59	-0.74	-0.62
I <sub>9</sub>								-0.72	-0.82	-0.79

Tabelle 1: Zusammenfassung der nach Methode A berechneten Daten der in Abb. 11 gezeigten Elektrodenanordnungen Nr. 1 bis 10. Den Berechnungen liegt eine mittlere Gesamtleistung von P<sub>ges</sub>=100 W zugrunde. Der Nadelradius beträgt r<sub>0</sub>=0.8 mm bei einer aktiven Nadellänge L von 75 mm. P<sub>max</sub> bezeichnet die maximale absorbierte Leistung an der Oberfläche der Randelektroden. Bei den Elektrodenströmen I<sub>i</sub> sind zunächst die Werte der linken Reihe von oben nach unten und anschließend die Werte der rechten Reihe aufgeführt.

## Überwärmungstherapie

### C) Fünf parallelgeschaltete Paare paralleler Elektroden

Bei den Elektrodenanordnungen Nr. 8 bis 10 werden 10 Elektroden zur Einkopplung der Generatorleistung in das zu überwärmende Gewebe verwendet. Anordnung Nr. 8 und 9 unterscheiden sich durch eine Halbierung des Abstandes zwischen den Elektrodenreihen von hier jeweils 5 parallelgeschalteten Elektroden. Bei Anordnung Nr. 10 ist sowohl der Abstand zwischen den Reihen, als auch der Abstand zwischen den Elektroden einer Reihe auf die Hälfte gegenüber Anordnung Nr. 8 reduziert. Die Anordnungen sind **geometrisch "ähnlich"**.

Bei Anordnung Nr. 8 ergeben sich für  $P_{\text{mitte}}$ ,  $V$  und  $V_u$  ähnliche Werte wie bei der Anordnung mit 8 Elektroden (Anordnung Nr. 6). Durch Halbierung des Reihenabstands bei Anordnung Nr. 9 nimmt die absorbierte Leistung in der Mitte von  $0.19$  auf  $0.46 \text{ W/cm}^3$  zu.  $V$  verbessert sich von  $39$  auf  $21$ ,  $V_u$  von  $1.5$  auf  $1.3$ . Die Kapazität erreicht mit  $213 \text{ pF}$  das Maximum aller bisher diskutierten Elektrodenanordnungen, die Impedanz nimmt mit  $6.7 \Omega$  den bisher kleinsten Wert an. Bei Anordnung Nr. 10 nimmt  $P_{\text{mitte}}$  gegenüber Anordnung Nr. 9 nochmals um etwa das Doppelte auf  $0.84 \text{ W/cm}^3$  zu.  $V$  verbessert sich von  $21$  auf  $11$ , die Impedanz liegt mit  $8.6 \Omega$  zwischen der der Anordnungen Nr. 8 und 9.

#### 2.2.2.3 Diskussion

Die wichtigsten berechneten Werte der Elektrodenanordnungen Nr. 1 bis 10 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die berechneten Kapazitäten der Anordnungen liegen im Bereich zwischen  $43$  und  $213 \text{ pF}$ . Falls man als Ersatzschaltbild für das Gewebe eine Parallelschaltung eines rein ohmschen Widerstands und eines Kondensators  $C$  annimmt, so ergibt sich für die Impedanz  $Z$  der Ausdruck

$$Z = 1 / (1/R + j\omega C) \quad (30)$$

Mit (30) folgt für  $I_{\text{ges}}$  der Ausdruck

$$I_{\text{ges}} = I_R + I_C = U/Z = U/R + j U\omega C \quad (31)$$

Bei Anordnung Nr. 9 ergibt sich für den Betrag des kapazitiven Stromanteils  $I_C$  bei der verwendeten Frequenz  $f$  von  $500 \text{ kHz}$ :

$$I_C = U \cdot 2\pi f \cdot C = 25.9 \cdot 2\pi \cdot 500 \cdot 10^3 \cdot 213 \cdot 10^{-12} \text{ A} = 17.3 \text{ mA}$$

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Dieser Anteil ist gemessen am Gesamtstrom von  $I_{\text{ges}}=3.9 \text{ A}$  vernachlässigbar klein, so daß von einem nahezu rein ohmschen Gesamtstrom gesprochen werden kann.

V gibt an um welchen Faktor sich die absorbierte Leistung an der "best-beheizten" Elektrode von der am Mittelpunkt der Anordnung unterscheidet. V ist somit ein **Maß für die Gleichmäßigkeit** der Überwärmung (bei den hier angenommenen festen Elektrodenverschaltungen).

- Bei einem Elektrodenpaar verbessert sich V durch Halbierung des Abstands um etwa Faktor 4 während sich Impedanz und Kapazität der Anordnung nur um etwa 20% ändern.
- Durch die Verwendung mehrerer Elektrodenpaare verbessert sich V deutlich. In Bezug auf die Gleichmäßigkeit der räumlichen Verteilung der absorbierten Leistung wäre der Mehrpaarparallelbetrieb gegenüber dem Paarbetrieb vorzuziehen. Die Impedanz der Anordnungen halbiert sich in etwa durch die Verwendung von 3 Elektrodenpaaren anstatt eines Paares bzw. durch den Übergang von 3 Paaren zu 5 Paaren. Die benötigte Spannung für eine Gesamtleistung von  $P_{\text{ges}}=100 \text{ W}$  verringert sich dabei jeweils um etwa Faktor  $\sqrt{2}$ .
- Für geometrisch ähnliche Mehrnadelanordnungen (Anordnung Nr. 8 und 10) gilt: Bei Verringerung des Abstandes aller Elektroden zueinander auf die Hälfte verbessert sich V um etwa Faktor 4 während die relative Änderung von Impedanz und Kapazität mit etwa 10-20% klein bleibt.
- Falls bei Mehrnadelanordnungen nur der Abstand zwischen den Reihen halbiert wird, so ändert sich V nur etwa um den Faktor 1.3 bis 2.3.

Kleinere Abstände sind also klar zu bevorzugen, falls eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Leistung erreicht werden soll. Größere Abstände sind angebracht, wenn hauptsächlich in der unmittelbaren Umgebung der Elektroden Leistung absorbiert werden soll.

### 2.2.2.4 Ungleicher Reihenabstand

In der Praxis kommt es häufig vor, daß die ins Gewebe eingestochenen Nadelapplikatoren nicht überall den gleichen Abstand haben. Für die bereits besprochene Elektrodenanordnung Nr. 6 soll der Einfluß des un-

## Überwärmungstherapie

gleichen Reihenabstandes untersucht werden: Abb. 12 zeigt Geometrie sowie Linien gleicher Leistungsabsorption für Anordnung Nr. 11. In der Mitte beträgt der Abstand zwischen den Elektrodenreihen 40 mm und entspricht damit dem von Anordnung Nr. 6. Der obere Abstand beträgt 34 mm, der untere 46 mm. Bei Anordnung Nr. 12 ist der Schiefstand der Elektrodenreihen gegenüber Anordnung Nr. 11 verdoppelt. Der obere Abstand beträgt dabei nur noch 28 mm, der untere Abstand hat sich auf 52 mm vergrößert. In Tabelle 2 sind die wichtigsten berechneten Werte zusammengefasst. Mit wachsendem Schiefstand nimmt die absorbierte Leistung an der Oberfläche der näher benachbarten Randelektroden deutlich zu. Dadurch ergeben sich für das Verhältnis  $V$  der maximalen Oberflächenleistung dividiert durch die absorbierte Leistung in der Mitte der Anordnung ungünstigere Werte. Im Fall von Anordnung Nr. 11 verschlechtert sich  $V$  von 42 auf 48, bei Anordnung Nr. 12 von 42 auf 56. Die Unsymmetriefaktoren  $V_u$  steigen von 1.5 auf 1.8 bzw. 2.1 an.

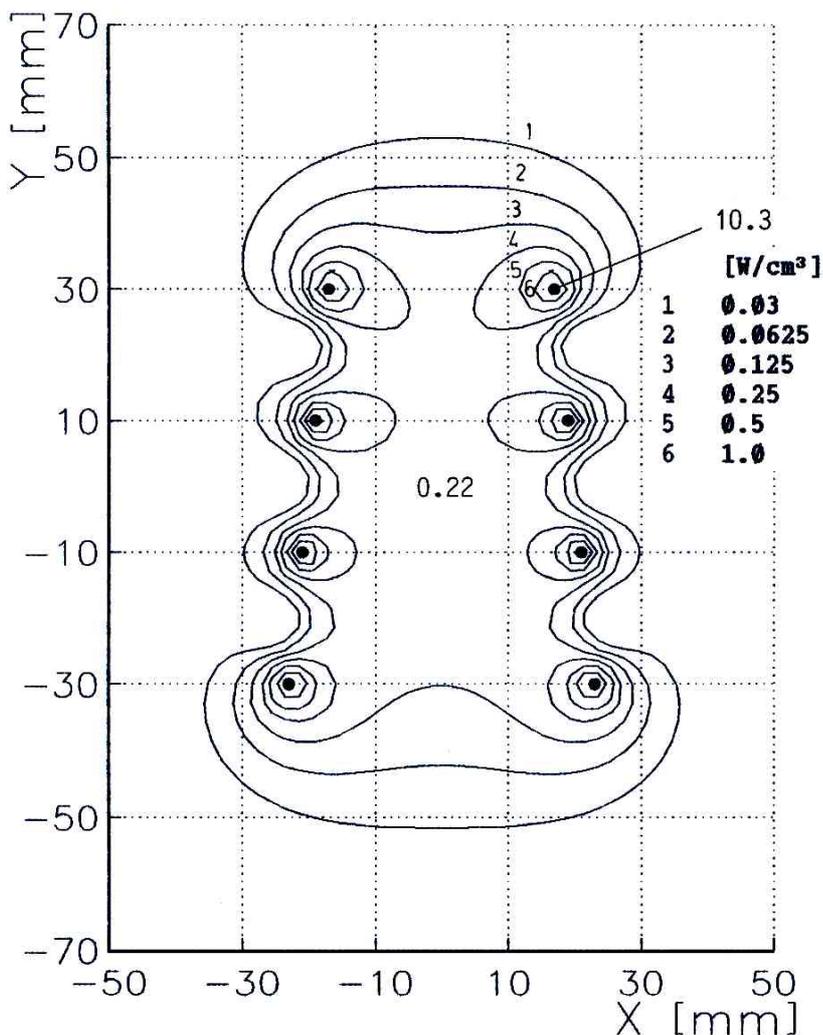


Abb. 12: Anordnung Nr. 11: Berechnete Linien gleicher absorbierten Leistung. Der Nadelradius beträgt  $r_0=0.8$  mm, die eingekoppelte Leistung 100 W. Gegenüber Anordnung Nr. 6 sind die Elektrodenreihen etwas schräg zueinander angeordnet. Die Leistung an der Oberfläche der näher benachbarten Randelektroden  $P_{max}$  nimmt dadurch von 9 auf 10.3 W/cm<sup>3</sup> zu.  $V$  verschlechtert sich von 42 auf 48, der Unsymmetriefaktor  $V_u$  von 1.5 auf 1.8.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

<u>Anord-</u> <u>nungsnr.</u>	1	13	6	11	12	14
Elektr.- anzahl	2	2	8	8	8	8
Nadelradius $r_0$ [mm]	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	1.6
Z [Ω]	33	27	12	11.7	11.4	10.2
$P_{\text{mitte}}$ [W/cm <sup>3</sup> ]	0.27	0.33	0.22	0.22	0.21	0.24
$P_{\text{max}}$ [W/cm <sup>3</sup> ]	42.4	12.9	9.0	10.3	11.9	2.74
$V = P_{\text{max}}/P_{\text{mitte}}$	156	39	42	48	56	11
$V_u$	-	-	1.5	1.8	2.1	1.6
C [pF]	43	52	122	123	125	140
$U_{\text{gen1}}$ [V]	57.6	52.3	34.3	34.1	33.8	32.0
Elektr.- ströme [A]						
$I_0$	1.74	1.91	0.80	0.85	0.92	0.87
$I_1$	-1.74	-1.91	0.66	0.68	0.70	0.69
$I_2$			0.66	0.64	0.63	0.69
$I_3$			0.80	0.75	0.71	0.87
$I_4$			-0.80	-0.85	-0.91	-0.88
$I_5$			-0.66	-0.68	-0.70	-0.69
$I_6$			-0.66	-0.64	-0.63	-0.69
$I_7$			-0.80	-0.76	-0.72	-0.88

Tabelle 2: Zusammenfassung der nach Methode A berechneten Daten der Elektrodenanordnungen Nr. 11-14. Die Anordnungen Nr. 11 und 12 bezeichnen Anordnungen schräger Elektrodenreihen. Anordnung Nr. 1. und 13 bzw. Nr. 6 und 14 unterscheiden sich durch den Nadelradius. Den Berechnungen liegt eine mittlere Gesamtleistung von 100 W bei einer aktiven Nadellänge  $L$  von 75 mm zugrunde.

### 2.2.3 Einfluß des Nadelradius

Die üblicherweise verwendeten Nadelapplikatoren haben Durchmesser im Bereich zwischen etwa 1 und 3 mm. Für dünnere Nadeln spricht dabei die geringere Verletzungsgefahr des Gewebes, dickere Nadeln bieten durch ihren größeren Umfang Vorteile durch die dann weniger starke Konzentration der Stromfäden. In Tabelle 2 sind die berechneten Daten einer 2-Nadel- und einer 8-Nadelanordnung mit jeweils **0.8 und 1.6 mm**

## Überwärmungstherapie

Elektrodenradius gegenübergestellt.

- Die Zweinadelanordnung (Anordnung Nr. 13) ist in Abb. 13 gezeigt. Die Fläche, die von jeweils einer Isolinie eingeschlossen wird, ist bei der Anordnung mit den dickeren Nadeln geringfügig größer. Die berechneten Werte für die Impedanz  $Z$ , die Kapazität  $C$  und das Verhältnis  $V$  der Zweinadelanordnung mit 40 mm Abstand und doppelt dicken Elektroden (Anordnung Nr. 13) entsprechen dabei exakt den für die dünneren Elektroden bei 20 mm Abstand (Anordnung Nr. 2) ermittelten Werten (Tabelle 1,2). **Bei Verwendung eines Elektrodenpaares kann die Verdopplung des Elektrodenradius in etwa einer Halbierung des Elektrodenabstands gleichgesetzt werden.**
- Durch Verdopplung des Nadelradius bei der 8-Elektrodenanordnung (Anordnung Nr. 6) erhält man die Anordnung Nr. 14. Analog zu der Anordnung mit 2 Elektroden ändert sich  $P_{\text{mitte}}$  dabei nur geringfügig. **Die maximale Leistungsabsorption  $P_{\text{max}}$  reduziert sich bei Verdopplung des Elektrodenradius um den Faktor 3.3.  $V$  verbessert sich dadurch sogar um den Faktor 4.**

Die Verwendung dickerer Nadeln erscheint daher im Interesse einer möglichst gleichmäßigen Verteilung der absorbierten Leistung äußerst vorteilhaft. In der Praxis ist ein **Kompromiß zwischen den Überwärmungseigenschaften und noch tragbarem Verletzungsrisiko** einzugehen. Die von uns zur kombinierten Bestrahlungstherapie/Hyperthermie eingesetzten dünnwandigen Edelstahlhohlelektroden sind bei 0.2 mm Wandstärke etwa 1.6 mm dick, um die Aufnahme des hochaktiven radioaktiven Strahlers mit 1 mm Durchmesser zu ermöglichen. Alle bisher durchgeführten Berechnungen wurden daher mit einem Nadelradius von  $r_0=0.8$  mm durchgeführt.

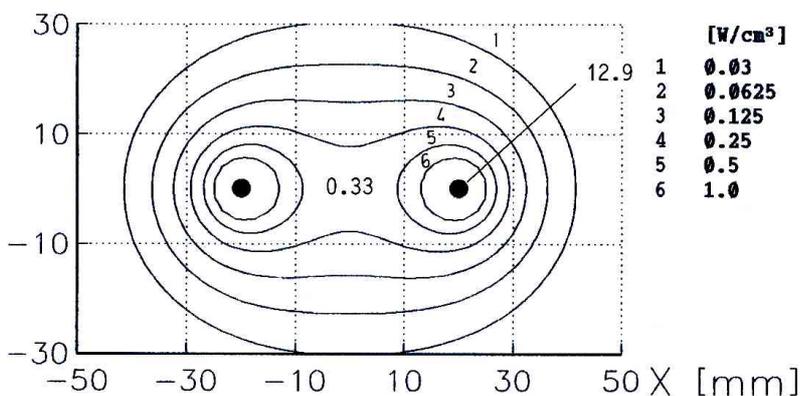


Abb. 13: Anordnung Nr. 13: Verdoppelter Nadelradius ( $r_0=1.6$  mm).

### **2.2.4 Nichtparallele Elektroden und der Einfluß der endlichen Elektrodenlänge**

Bei den bisherigen Berechnungen nach Methode A waren stets parallel zueinander eingestochene Elektroden angenommen worden. Zusätzlich wurde vereinfachend vorausgesetzt, daß **die Ladung und der Stromfluß** jeder der Elektroden gleichmäßig auf der mit dem Gewebe kontaktierten, "aktiven" Strecke (hier:  $L=75$  mm) verteilt sei. Aus den berechneten Daten der Mehrnadelanordnungen geht hervor, daß die Randelektroden einen stärkeren Anteil am Gesamtstrom, verglichen mit den weiter innen gelegenen Elektroden haben. Die Werte für  $V_u$  lagen stets oberhalb von Eins. Ähnliches ist für das obere und das untere Ende des aktiven Bereichs jeder Nadelelektrode zu erwarten.

Zur näherungsweisen Berechnung wurde eine Approximationsrechnung **nach Methode B** durchgeführt (vgl. Kap. 2.2.1.2). Dabei wird die Linienladung durch dicht nebeneinander liegende Punktquellen angenähert. Der Abstand zweier benachbarter Quellen beträgt im folgenden 2 mm. Entsprechend der aktiven Länge  $L$  von 75 mm wurden 74 Punktquellen auf 2 Nadelelektroden verteilt. Der mittlere Abstand der Elektroden beträgt dabei 40 mm. Bei Anordnung Nr. 15 stehen die Nadelelektroden parallel zueinander (vgl. Anordnung 1). Anordnung Nr. 16 beschreibt schräg eingestochene Elektroden mit einem oberen Abstand  $L_o$  von 52 mm. Der untere Abstand  $L_u$  beträgt 28 mm (vgl. Abb. 14).

In Tabelle 3 sind die berechneten Werte gegenübergestellt.

- Die nach Methode B errechneten **Ergebnisse** von Anordnung Nr. 15 entsprechen recht gut angenähert denen von Anordnung Nr. 1 nach Methode A berechneten Werten. Die benötigte Spannung  $U_{gen1}$ , um eine Gesamtleistung von 100 W zu erreichen, beträgt 55.2 V gegenüber 57.6 V bei Anordnung Nr. 1. Die Impedanz ist mit 30.4  $\Omega$  gegenüber 33  $\Omega$  etwas kleiner. **Wie erwartet, nimmt die absorbierte Leistung in der unmittelbaren Umgebung der Punktquellen an den Enden des aktiven Bereichs deutlich zu.** An der äußersten Punktquelle errechnet sich ein etwa 3-fach höherer Wert, als bei den in der Mitte gelegenen Quellen ( $V_{u\_rand}=3.1$ ). **Die absorbierte Leistung zwischen den Reihen nimmt jedoch zu den Nadelenden hin von 0.21 W/cm<sup>3</sup> auf etwa 0.09 W/cm<sup>3</sup> um den Faktor  $1/V_{u\_mitte}=2.4$  ab.**

## Überwärmungstherapie

- Bei den schrägen Elektroden von Anordnung Nr. 16 ergeben sich deutlich erhöhte Werte für die absorbierte Leistung zum engeren Elektrodenende hin. Falls keine bevorzugte Überwärmung der tiefergelegenen Bereiche stattfinden soll, so ist also ein **möglichst paralleles Einstechen** der Elektroden notwendig.

<u>Anord-</u> <u>nungsnr.</u>	1	15	16
Anzahl d. Nadel- elektroden	2	2	2
Elektr.abstand			
oben $L_o$ [mm]	40	40	52
unten $L_u$ [mm]	40	40	28
Z [ $\Omega$ ]	33	30.4	29.9
$P_{mitte}$ [W/cm <sup>3</sup> ]	0.27	0.21	0.21
$V_{u\_rand\_oben}$	-	3.1	3.0
$V_{u\_rand\_unten}$	-	3.1	3.3
$V_{u\_mitte\_oben}$	-	0.42	0.23
$V_{u\_mitte\_unten}$	-	0.42	1.0
$U_{gen1}$ [V]	57.6	55.2	54.7
absorb. Leistung bei ( $\emptyset/\emptyset/z$ ) [W/cm <sup>3</sup> ]			
	Methode A	Methode B	
z=40 mm	0.27	0.06	0.03
36 mm	0.27	0.09	0.05
30 mm	0.27	0.13	0.07
20 mm	0.27	0.18	0.12
10 mm	0.27	0.20	0.16
0 mm	0.27	0.21	0.21
-10 mm	0.27	0.20	0.26
-20 mm	0.27	0.18	0.32
-30 mm	0.27	0.13	0.31
-36 mm	0.27	0.09	0.21
-40 mm	0.27	0.06	0.13

Tabelle 3: Approximation von Linienladungen durch Punktquellen. Der Abstand zweier benachbarter Quellen beträgt 2 mm bei einem Quellendurchmesser von 1.6 mm. Anordnung Nr. 15 (parallele Nadeln) entspricht der früher diskutierten Anordnung Nr. 1, für Anordnung Nr. 16 siehe Abb. 14.  $V_{u\_rand}$  gibt das Unsymmetrieverhältnis der absorbierten Oberflächenleistungen der oberen bzw. unteren Eckquelle, bezogen auf die mittlere Quelle an.  $V_{u\_mitte}$  beschreibt das Verhältnis der absorbierten Leistungen auf der Mittelachse (vgl. Abb. 14). Bei parallelen Nadeln wird in der Nähe des oberen und unteren Nadelendes deutlich weniger Leistung als in der Mitte absorbiert. Bei schräg eingestochenen Applikatornadeln ergeben sich an der Engstelle deutlich überhöhte Werte für die lokal absorbierte Leistung. Den Berechnungen liegt eine mittlere Gesamtleistung von 100 W zugrunde.

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

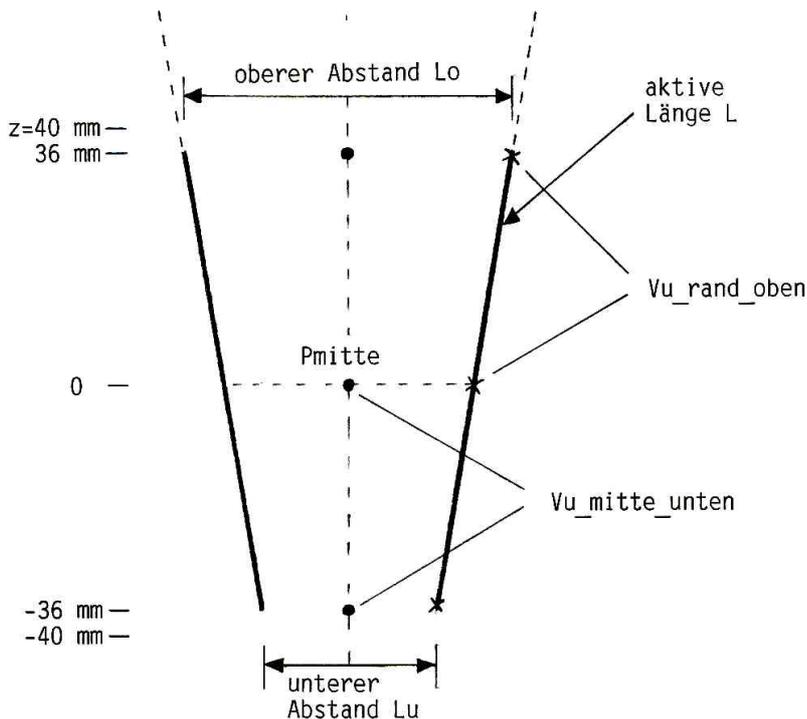


Abb. 14: Hilfsskizze zu Tabelle 3: Dargestellt ist der Elektroden-schiefstand von Anordnung Nr. 16. Der mittlere Abstand beträgt 40 mm.

### 2.2.5 Vergleich der Berechnungen mit Phantommessungen

Um die Praxistauglichkeit der obigen Berechnungen zu überprüfen, wurden Aufheizkurven mit verschiedenen Elektrodenanordnungen aufgenommen. Dabei wurde ein Schwammphantom verwendet, das in Kap. 4.1.1 näher beschrieben wird. Nach [64] ergibt sich die Biowärmegleichung (engl. "bioheat equation") zu

$$\rho_t \cdot c_t \cdot \frac{\delta T}{\delta t} = k_t \cdot \nabla^2 T - \rho_b \cdot c_b \cdot m \cdot \rho_t \cdot (T - T_b) + Q_p + Q_m \quad (32)$$

wobei  $T$  den Temperaturanstieg über die normale Gewebetemperatur hinaus und  $T_b$  die Eintrittstemperatur des Blutes in das zu überwärmende Gewebe bezeichnet.  $\rho_t, c_t$  und  $k_t$  stellen die Dichte, die spezifische Wärmekapazität, sowie die thermische Leitfähigkeit des Gewebes dar.  $\rho_b$  und  $c_b$  geben die entsprechenden Werte für Blut an. Mit  $m$  ist der Blutvolumenstrom pro Masseneinheit gekennzeichnet.  $Q_p$  ist die zugeführte elektrische Leistung pro Volumenelement.  $Q_m$  gibt die durch Stoffwechselfvorgänge freigesetzte Leistung an und ist nach Jain (zitiert in [94]) vernachlässigbar klein. Unmittelbar nach Einschalten des RF-Generators hat noch kein Temperaturausgleich durch Wärmeleitung bzw. den Durchblutungsterm stattgefunden. Für den initialen Temperaturanstieg  $dT/dt|_{t=0}$  ergibt sich damit aus (32) die Beziehung

$$\frac{\partial T}{\partial t} \Big|_{t=0} = Q_p / (\rho_t \cdot c_t), \quad (33)$$

## Überwärmungstherapie

wobei  $Q_p$  die absorbierte elektrische Leistung pro Volumenelement angibt.  $\rho_t$  und  $c_t$  sind gewebeabhängige Parameter. **Der initiale Temperaturanstieg ist damit ein Maß für die lokale Leistungsabsorption.**

Für die bereits beschriebenen Elektrodenanordnungen Nr. 2 und 6 wurden die initialen Anstiege im Phantom durch schnell ansprechende Temperatursensoren **gemessen** und mit den berechneten Werten **verglichen**.

Abb. 15 zeigt die Aufheizkurven entsprechend Anordnung Nr. 2. Über die beiden Heizelektroden H wurde eine Leistung von 4.5 W eingekoppelt. Die Temperaturanstiege an den Punkten 2 und 3 verhalten sich wie 3.7 : 1. Der Vergleich mit den Berechnungen nach Kap. 2.2.1 liefert mit 3.8 : 1 ein ähnliches Ergebnis (vgl. Abb. 11).

Da an der Nadeloberfläche der Heizelektroden H etwa 39-mal so viel Leistung pro Volumeneinheit, verglichen mit Elektrode Nr. 2, deponiert wird, ist der initiale Anstieg dort entsprechend steiler. Ähnliche Übereinstimmungen zwischen Berechnung und Versuch wurden für andere Elektrodenanordnungen gefunden.

Temperatur (°C)

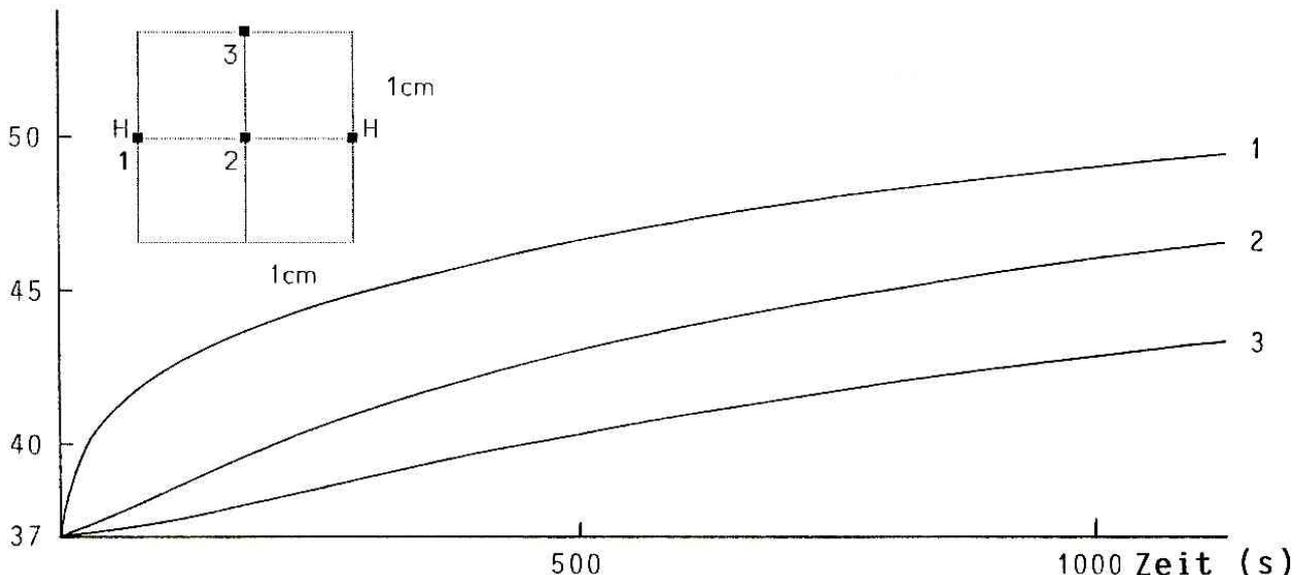


Abb. 15: Im Phantom gemessener Temperatur-Zeitverlauf bei Heizung mit einem Nadel-paar H (aus [52]). Die absorbierte Leistung ergibt sich aus dem initialen Temperaturanstieg. Die Anfangssteigung an der Heiznadel ist am größten. Dort wird nach Tabelle 1 die 39-fache Leistung, verglichen mit Punkt 2 absorbiert.

### 2.3 Berechnung der Temperaturverteilung

Vorausberechnungen der Temperaturverteilung wären theoretisch nach der im Vorkapitel angegebenen Beziehung (32) möglich. Dabei ist zu beachten, daß die dort angegebenen Parameter orts- und zeitabhängige, von Patient zu Patient unterschiedliche Werte annehmen. Eine mathematisch geschlossene Lösung der Biowärmegleichung ist **nur für stark vereinfachende Annahmen** möglich. Finite Methoden der Berechnung, basierend auf durch CT (Computertomographie) oder MR (Kernspintomographie) gewonnenen Daten beanspruchen derzeit auf Großrechnern für einen Gewebeschnitt einige 10 Minuten Rechenzeit (z.B. [71]).

Zudem hat sich herausgestellt, daß selbst Behandlungen an einem Patienten **nicht unbedingt reproduzierbar** gelingen müssen [28].

Bei kommerziellen Überwärmungssystemen werden als Planungshilfen oft die relativ einfach berechenbaren Verteilungen der absorbierten Leistung herangezogen. Es wird dann manchmal suggeriert, daß die dabei (für homogenes Material !) gewonnenen Linien gleicher absorbierten Leistung den gewünschten Linien gleicher Temperatur gleichzusetzen wären (vgl. [82]). Die Bezifferung der angezeigten Linien wird gelegentlich in Einheiten von °C vorgenommen, um den Eindruck zu erwecken, es handele sich hierbei um wirkliche Temperaturverteilungen.

Zur Verdeutlichung dieser Problematik sei nur auf den Vergleich der von Strohbehn berechneten Temperaturverteilungen bei verschiedenen Blutflußraten in Abb. 3, verglichen mit den berechneten Linien gleicher Leistungsabsorption in Anordnung Nr. 9 (Abb. 11), hingewiesen.

### 2.4 Frequenzwahl

Bei der Wahl der Frequenz für die Überwärmung nach dem LCF-Prinzip ist zu berücksichtigen: Zum einen dürfen die körperinternen, niederfrequenten Steuersignale des Körpers (EMG etc.) nicht gestört werden, die verwendete Frequenz sollte also deutlich über etwa 20 kHz liegen. Andererseits sollte 1 MHz nicht überschritten werden, da dann der Anteil des kapazitiven Stromes am Generatorgesamtstrom zunimmt. Beide Stromanteile müssen vom Generator bereitgestellt werden, nur der ohmsche Anteil trägt jedoch durch gleichphasige Ströme und Spannungsab-

## Überwärmungstherapie

fälle an den Gewebewiderständen zur Überwärmung bei (vgl. Kap. 2.2.2.3). Die meisten LCF-Überwärmungsgeräte verwenden Frequenzen um 500 kHz. Probleme mit unerwünschten elektrischen Beeinflussungen der Körperfunktionen sind nicht berichtet worden. Auch wir haben solche Effekte im Bereich 500 bis 600 kHz bisher nicht festgestellt.

### 2.5 Heizstrategien

Wie gezeigt wurde (vgl. auch [108]), läßt sich bei der LCF-Technik die Leistungsabsorptionsverteilung im Gewebe bei fest vorgegebener Elektrodenanordnung durch entsprechende elektrische Verschaltung der Elektroden mit dem (den) RF-Generator(en) beeinflussen. Unerwünschte Temperaturdifferenzen lassen sich dadurch wirksam kompensieren. Als Beispiel hierfür sei die 8-Nadelanordnung (Anordnung Nr. 6) aus Kap. 2.2.2.2 gezeigt. In Abb. 16 sind 2 Möglichkeiten der Überwärmung bei jeweils fester Elektrodenanordnung gezeigt (1 RF-Generator).

- Im Bild links die **Parallelheizung**, wobei jeweils die Elektroden einer Reihe elektrisch miteinander verbunden sind. Darunter sind die dazugehörigen Linien gleicher Leistungsabsorption des oberen rechten Quadranten für eine Gesamtgeneratorleistung von 100 W dargestellt.
- Bei der Überwärmungsmethode rechts daneben wird **nur jeweils ein Nadelpaar** gegenüberliegender Elektroden für eine bestimmte Zeiteinheit mit der RF-Quelle verbunden. Die sich durch **sequentielles Schalten der Elektroden** im zeitlichen Mittel ergebende errechnete Verteilung der absorbierten Leistung ist im Bild darunter gezeigt. Verglichen mit der Parallelheizung erreicht man dabei eine etwas gleichmäßigere Verteilung der Generatorleistung. An den Heizelektroden wird mit  $10.6 \text{ W/cm}^3$  im zeitlichen Mittel ein ähnlicher Wert, verglichen mit der Parallelanordnung deponiert.

**Deutliche Unterschiede treten bei der absorbierten Leistung in der Mitte der Anordnung auf.** Hierbei schneidet die Parallelheizung mit  $0.22 \text{ W/cm}^3$  gegenüber  $0.1 \text{ W/cm}^3$  bei sequentiellm Betrieb um mehr als das Doppelte besser ab. Die Überwärmung erfolgt bei ersterer Methode wesentlich effektiver. Die **Beliebtheit der letzteren Methode** resultiert aus der Möglichkeit, hierbei die **Heizzeiten pro Paar variieren** zu können, um in der Praxis auftretende Temperaturdifferenzen zwischen verschiedenen Paaren ausgleichen zu können. Die ersten Über-

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

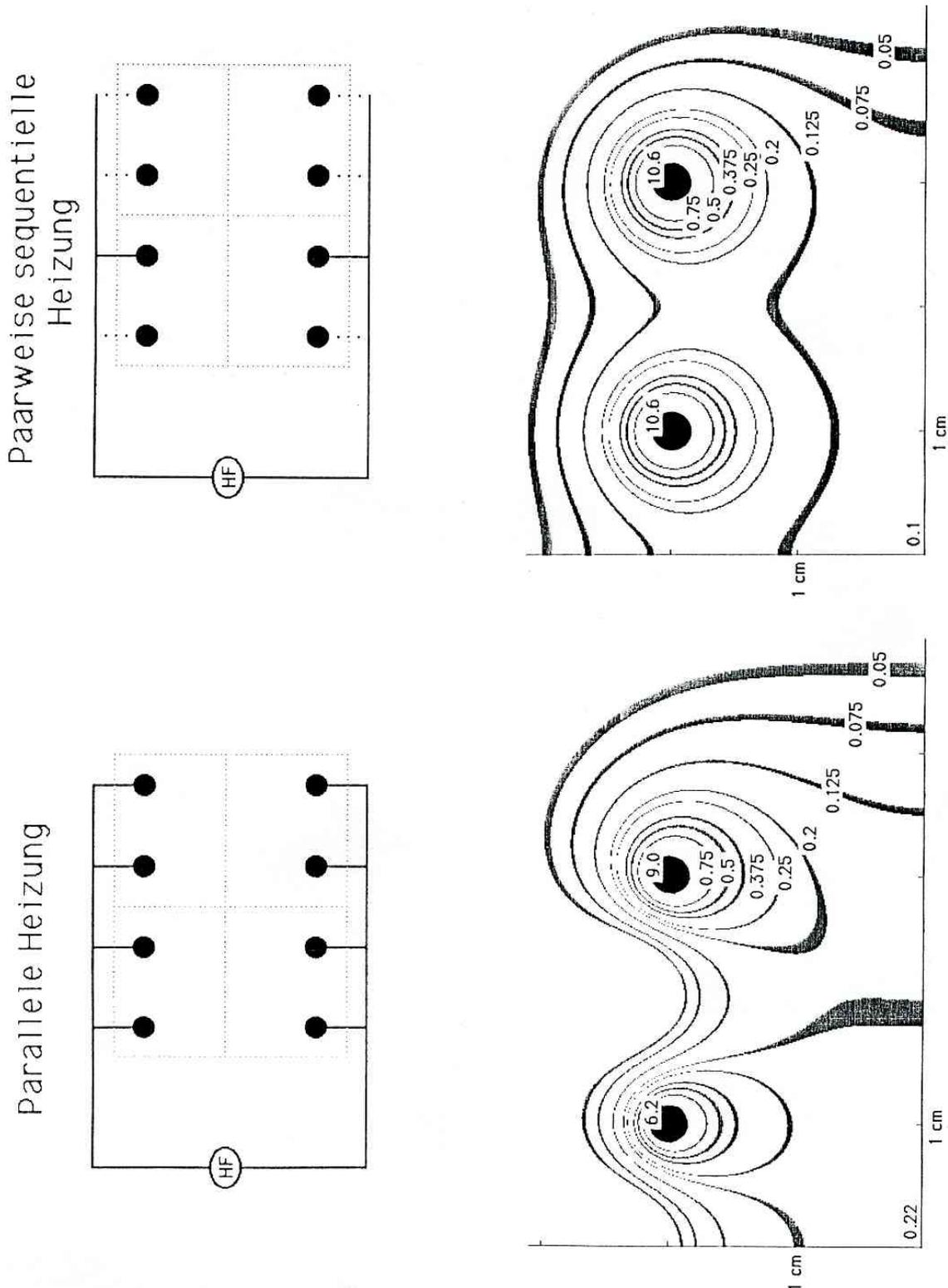


Abb. 16: Verschiedene Möglichkeiten, die räumliche Verteilung der absorbierten Leistung durch unterschiedliche Verschaltung der Elektroden mit dem Generator zu beeinflussen. In den unteren Diagrammen sind Linien gleicher absorbierten Leistung [ $W/cm^3$ ] für eine mittlere Gesamtleistung von 100 W gezeigt. Bei der Parallelheizung wird in der Mitte der Anordnung mehr als das Doppelte, verglichen mit der paarweise sequentiellen Heizmethode absorbiert. Die aktive Nadellänge beträgt 7.5 cm bei einem Nadelradius von 0.8 mm.

## Überwärmungstherapie

wärmungssysteme in den USA arbeiteten nach diesem Verfahren. So hatten Astrahan und Norman in [4] bereits 1982 ein System vorgestellt, das es erlaubte, die Verweilzeiten pro Elektrodenpaar während der Behandlung interaktiv zu variieren (Abb. 17).

Das System verfügte über **2 Temperatursensoren**, die manuell umgesteckt werden mußten, um durch Temperaturmessungen die entsprechenden Verweilzeiten pro Elektrodenpaar zu bestimmen. Die Generatorleistung wurde dabei **nicht individuell pro Paar geregelt**, sondern ergab sich als Funktion des zweiten zentralen Temperatursensors.

Der **rein paarweise Betrieb** wurde dabei nach [4] gewählt, um die Lastimpedanz des Generators zeitlich möglichst konstant zu halten und damit RF-Ausgangsspannungsschwankungen zu minimieren. Die Elektroden eines Paares hatten dabei stets ähnliche Abstände.

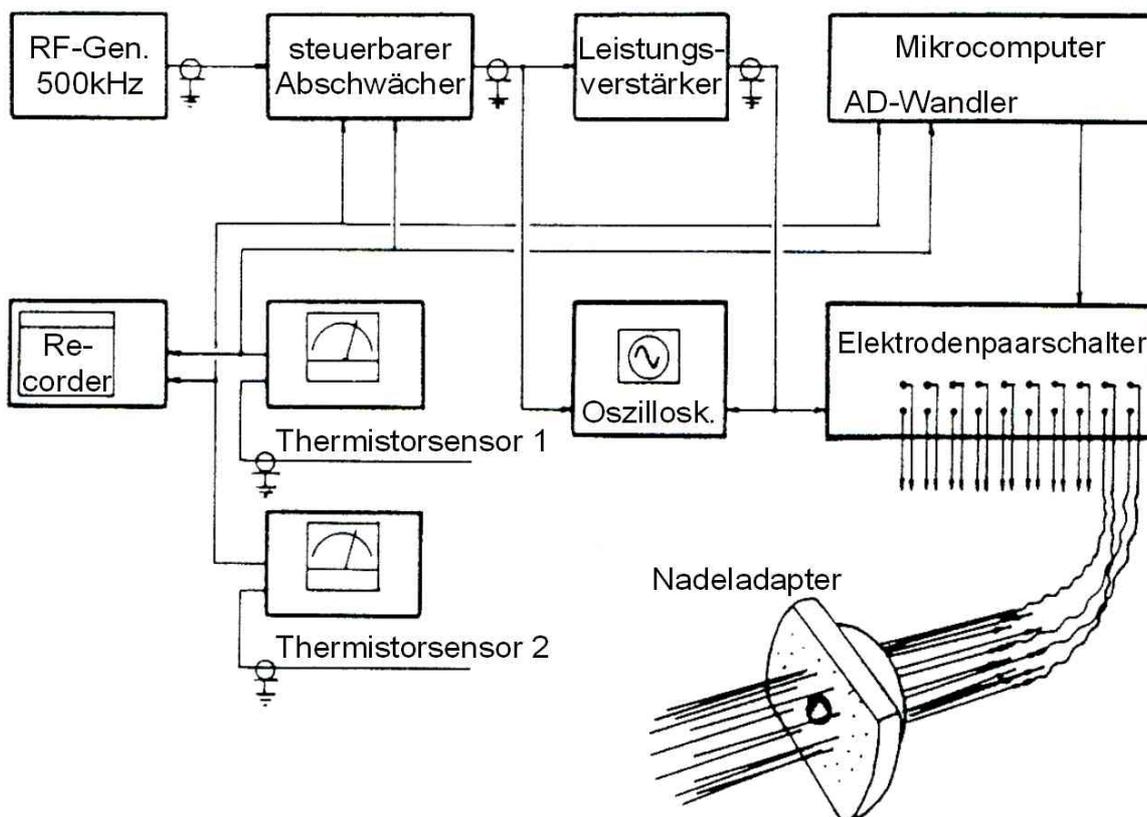


Abb. 17: Interstitielles LCF-Überwärmungssystem von Astrahan und Kollegen (aus [103]). Ein Temperatursensor dient zur Regelung der Generatorleistung, während der andere Sensor manuell umgesteckt wurde, um die Temperatur der Elektrodenpaare zu bestimmen. Der Elektrodenumschalter erlaubt nur den sequentiellen Betrieb jeweils eines der, durch die Verdrahtung festgelegten Elektrodenpaare. Die Heizzeiten pro Paar können variiert werden. **Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares lassen sich systembedingt nicht ausgleichen.**

## 2 LCF ("Localized Current Field") – Technik

Ein Betrieb beliebiger Elektrodenpaarungen bzw. mehrerer Paare gleichzeitig war mit diesem paarweise festverdrahteten System nicht möglich, **Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares konnten nicht ausgeglichen werden** (Abb. 17).

Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit ein spezieller Elektrodenumschalter entwickelt, der einen flexibleren Betrieb von mehreren Elektroden an einem oder mehreren Generatoren zuläßt (Kap. 3.1.3). Da sich den Berechnungen nach Tabelle 1 zufolge die Impedanz einer 2-Nadelanordnung, als Funktion des Abstands, nur unwesentlich ändert, wurden anstelle des Betriebes nur gegenüberliegender Elektroden **beliebige Elektrodenpaarungen** zugelassen.

Störende **Spannungsschwankungen** bei Lastsprüngen können dabei durch eine entsprechende Hardwareregulierung der RF-Ausgangsspannung **vermieden** werden (ENI-Regelung). Die von Astrahan bei Tierversuchen berichteten Muskelzuckungen beim Abschalten der Elektrodenpaare (durch die Entlastung des Generators) wurden durch die programmierte Stummschaltung des RF-Generators über die Zeit des Umschaltvorgangs ausgeschlossen.

Diverse **Überwärmungsalgorithmen** wurden **softwareimplementiert** und durch umfangreiche Phantommessungen auf ihre Eignung hin überprüft. Tierversuche wurden nicht durchgeführt, da dies aufgrund der amerikanischen Vorarbeiten auf diesem Gebiet nicht notwendig schien.

Im folgenden wird zwischen Algorithmen für den Betrieb mit **einem Generator oder mehreren Generatoren** unterschieden. Es hat sich gezeigt, daß die Verwendung mehrerer Generatoren immer dann angezeigt ist, wenn ein größeres Gebiet zu überwärmen ist, das die Verwendung von mehr als etwa 10 Elektroden notwendig macht. Bedingt durch die dann recht große Anzahl an möglichen Elektrodenpaarungen (z.B. 45 Möglichkeiten bei 10 Elektroden) kommt jede der Paarungen nur noch recht selten vor. Um ein zu starkes Absinken der Temperatur der gerade nicht aktivierten Elektroden zu vermeiden, bietet sich der Mehrgeneratorenbetrieb an. Eine der, zunächst für das nachfolgend beschriebene fahrbare Eingeneratorenüberwärmungssystem realisierten, Überwärmungsstrategien ist die **Heizung der jeweils kältesten Nadel-paare**, im folgenden mit "**KNPH**" abgekürzt. Dabei wird etwa im Sekundenabstand die Temperatur jeder Heizelektrode bestimmt. Anschließend

## Überwärmungstherapie

werden die beiden momentan kältesten Elektroden mit dem Generator verbunden. Die benötigte Heizleistung wird errechnet und für eine Zeiteinheit an dieses Elektrodenpaar angelegt. Dann wiederholt sich der Zyklus. Falls eine Elektrode stärker als die anderen gekühlt wird, so kann dies durch die häufigere Verbindung dieser Elektrode mit dem Generator ausgeglichen werden. Dabei werden nach jedem Zyklus **die kritischen kältesten Paare bevorzugt beheizt**, während bei der sequentiellen Heizmethode im Extremfall noch eine volle Anzahl Heizzyklen ablaufen muß, bis das kälteste Paar wieder an der Reihe ist. **Temperaturdifferenzen** zwischen gegenüberliegenden Elektroden eines Paares können bei Verwendung der kältesten Nadelpaarheizung, im Gegensatz zur sequentiellen Paarheizung, **ausgeglichen** werden (Weisser und Kneschaurek [108]). Von Nachteil ist allerdings, analog zur sequentiellen Methode, die oben angesprochene, verglichen mit der Parallelheizung, geringere Leistungsabsorption in der Mitte der Elektrodenanordnung (vgl. Abb. 16). Speziell die Aufheizphase gestaltet sich bei dem sonst recht vorteilhaften Paarbetrieb langwierig.

Es entstand der Gedanke, dadurch Abhilfe zu schaffen, indem **Parallelheizung und kälteste Nadelpaarheizung auf geeignete Weise kombiniert** werden. Dazu wurden 2 Möglichkeiten realisiert, auf die in Kap. 4 noch eingegangen werden soll. Die meisten der implementierten Algorithmen wurden speziell auf die flexiblen Möglichkeiten der in Kap. 3 vorgestellten neuentwickelten Überwärmungssysteme zugeschnitten und dürften in dieser Art weltweit erstmals realisiert worden sein.

## 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

### 3.1 Allgemeines

Im Verlauf dieser Arbeit wurden 2 interstitielle LCF-Hyperthermiesysteme aufgebaut. Ein **fahrbares Eingeneratorensystem** (IHS1) für den mobilen Einsatz in der Klinik (in den verschiedenen OP`s z.B. auch intraoperativ) und das derzeit **stationäre Mehrgeneratorensystem** IHS2. Der Aufbau beider Systeme ist im Grundprinzip gleich. Das RF-Sinussignal eines (oder mehrerer) Funktionsgeneratoren wird in einem (oder mehreren) Leistungsverstärkern auf die erforderliche Leistung von jeweils etwa 30 bis 100 W verstärkt und über einen (oder mehrere) spezielle Umschalter an die bis zu 10

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

(bis zu 24 bei IHS2) Elektroden verteilt. Die jeweilige Generatorleistung und -spannung (Strom und Spannung beim IHS1-System) und damit die aktuelle Leistung und Impedanz werden von einem Steuerrechner der Firma Hewlett Packard aus der HP 9000-Serie erfaßt. Die Temperaturmessung erfolgt beim IHS1-System durch bis zu 22 Thermistorsensoren, während beim IHS2-System zwischen Thermistoren und Thermoelementen (bis zu 25) gewählt werden kann. Die Sensoren und Applikatorverbindungskabel des IHS1-Systems sind **sterilisierbar** und mit entsprechenden Steckverbindungen versehen. Die Steuerung der Systeme erfolgt beim IHS1-System über ein selbstgebautes, optoentkoppeltes Analog/Digitalinterface, beim IHS2-System wurde ein kommerzielles Meßdatenerfassungssystem (HP 3852) eingesetzt.

Verschiedene **Heizstrategien sind softwareimplementiert**. Die Überwärmungsbehandlung wird vollautomatisch gesteuert. Die aktuellen Ist-Temperaturen aller Sensoren, sowie die Generatordaten werden auf dem Bildschirm angezeigt. Die menügeführte Software läßt ein interaktives Eingreifen z.B. zur Änderung der Solltemperatur jederzeit zu. Alle relevanten Behandlungsparameter, sowie der Zeitpunkt ihrer evtl. Änderung während der Behandlung werden automatisch in einem Ereignisprotokoll (bei IHS2) festgehalten.

Vor Beginn einer Behandlung werden die wichtigsten Funktionen der Anlagen programmgesteuert überprüft. Spezielle Testprogramme erleichtern Wartung und Reparatur. Diverse Sicherheitsfunktionen sorgen für den gefahrlosen Betrieb der Systeme während der Behandlung. Sensordefekte wie z.B. Drahtbrüche oder Kurzschlüsse werden erkannt und entsprechend berücksichtigt. Das IHS2-System verfügt über einen Farbmonitor zur Darstellung der bis zu 25 Temperatur-Zeitverläufe. Auf technische Details der recht umfangreichen Hardware sowie auf den genauen Aufbau der Steuersoftware kann hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden.

#### **3.1.1 RF-Generatoren**

Zur Leistungsverstärkung wurden spezielle hochzuverlässige Verstärker der Firma ENI (USA) eingesetzt. Die Verstärker zeichnen sich durch ihre hohe **Schwingsicherheit**, ihren **kurzschluß- und leerlauffesten** Leistungsausgang, möglichen Dauerbetrieb bei Gebläsekühlung und **gleich-**

## Überwärmungstherapie

**spannungsfreien Ausgang auch bei Defekt** eines Endstufentreibers aus. Die bei Fehlanpassung in den Generator rückreflektierte Leistung darf bis zu 100 W erreichen, bevor die Ausgangsleistung reduziert wird.

Die Ansteuerung erfolgt durch einen **HF-einstrahlfesten**, gleichspannungsamplituden**modulierbaren** Funktionsgenerator (Kontron FG 8052). Die Generatoren lassen sich damit vom Rechner aus steuern. Ursprünglich war als steuerbare RF-Quelle ein Wienbrückengenerator mit einem nachgeschalteten, digital steuerbaren Abschwächer aufgebaut worden. Unter bestimmten Lastbedingungen am Ausgang des RF-Leistungsverstärkers traten jedoch Einstrahlprobleme auf, die sich nicht ohne weiteres beseitigen ließen. Nach längeren Versuchen mit einem ebenfalls nicht genügend einstrahlfesten kommerziellen Generator wurde aus Sicherheitsgründen der oben angegebene, ohne zusätzliche Entstörmassnahmen einstrahlfeste, steuerbare Funktionsgenerator eingesetzt. Zur Steuerung des Gleichspannungseinganges wurde beim IHS1-System ein **8-bit DA-Wandler** verwendet. Die damit erreichte Quantisierung der Ausgangsspannung in 256 diskrete, äquidistante Stufen von 0 bis etwa maximal 50 V hat sich in der Folgezeit bestens bewährt.

Die beim IHS2-System eingesetzten Generatoren verfügen über einen gleichspannungssteuerbaren **Leistungssteuereingang** für die Vorwärtsleistung des Generators. Die Steuerung der 3 Generatoren erfolgt über einen, durch Trennübertrager entkoppelten 3-Kanal-Digital/Analogwandler im Meßdatenerfassungssystem. Um unerwünschte gegenseitige Beeinflussungen der Generatoren zu vermeiden und um eine bessere Anpassung der 50  $\Omega$ -Ausgänge an die niedrigen Parallelheizungsimpedanzen zu erreichen, wurde jedem der Generatoren ein Trenn-Anpaßübertrager nachgeschaltet.

### **3.1.2 Strom- und Spannungsmeßeinrichtung**

Zur Überwachung von RF-Strom und -Spannung, sowie zur Ermittlung von Elektrodenimpedanz und Generatorleistung dienen spezielle Meßeinrichtungen. Im IHS1-System wird die abgegriffene RF-Spannung über ein Netzwerk abgeschwächt und gleichgerichtet dem Analog/Digitalinterface zugeführt. Die Strommessung erfolgt analog über den Spannungsabfall an einem 1  $\Omega$ -Serienwiderstand in der Generatorleitung zum Elektrodenumschalter. Bei den verwendeten Frequenzen tritt keine nen-

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

nenswerte Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung auf, so daß Leistung und Impedanz durch eine einfache Multiplikation bzw. Division von Strom und Spannung im Rechner bestimmt werden können.

#### 3.1.3 Elektrodenumschalter

Die prinzipielle Funktionsweise der Elektrodenumschalter des IHS1- und des IHS2-Systems ist identisch. Bei ersterem System können bis zu 10 Elektroden gleichzeitig mit dem Generator verbunden werden. Für jede der Elektroden kann dabei per Software gewählt werden, ob sie angeschlossen, oder vom Generator isoliert ist (Abb. 18: "ein"-Relais). Zusätzlich läßt sich die Polarität, d.h. einer der beiden Generatoranschlüsse ("heiß" oder "kalt") wählen (Abb. 18: "heiß"-Relais).

Diese Konstruktion bietet gegenüber der von Goffinet und Kollegen in [33] vorgeschlagenen Methode Sicherheitsvorteile. Goffinet verwendet die in Stanford entwickelten FET-Leistungsschalter. Je ein einpoliger Einschalter sitzt dabei an jedem der Kreuzungspunkte von Abb. 19. Falls ein Schaltelement defekt wird und den Kreuzungspunkt dauerhaft kurzschließt, läßt sich diese Elektrode nicht mehr abschalten. Zudem wird dann bei Aktivierung des zweiten Relais der Elektrode der betreffende RF-Generator kurzgeschlossen. Ein sicherer Betrieb der Anlage ist dann nicht mehr gewährleistet.

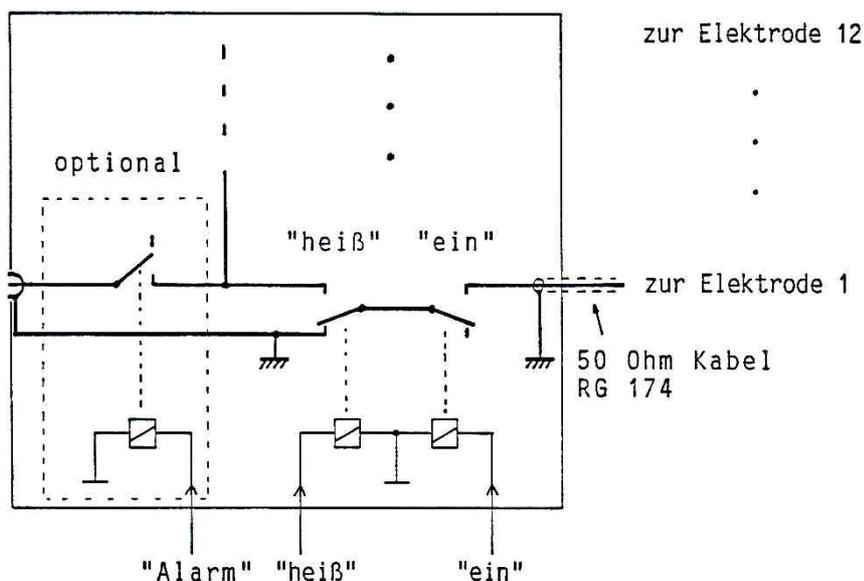


Abb. 18: Elektrodenumschalter (aus [52]). Über 2 Relais pro Elektrode kann die **Polarität**, sowie der Zustand **aktiv** oder **inaktiv** jeder Elektrode individuell gewählt werden. Links wird die RF-Leistung eingespeist.

## Überwärmungstherapie

Bei der in Abb. 18 gezeigten Anordnung sind solche Generatorkurzschlüsse, wegen des verwendeten **Umschaltkontaktes**, ausgeschlossen. Bei einem Hängenbleiben des Polaritätsrelais läßt sich die betroffene Elektrode nach wie vor abschalten.

Selbst bei einem Dauerschluß eines Einschaltrelais läßt sich die Überwärmung durch Abschalten aller anderen Relais sicher beenden. Anstelle der in [4] vorgeschlagenen speziellen, teuren RF-Relais wurden beim IHS2-System 60 einfache Kleinschaltrelais (Siemens E1 V23056) mit hochbelastbaren Silber-Cadmium-Oxid-Kontakten eingesetzt. Der maximal zulässige Schaltstrom beträgt 25 A, der Grenzdauerstrom 16 A. Im Betrieb treten RF-Ströme bis etwa 3 A auf.

Durch die Software wurde sichergestellt, daß nie unter Last geschaltet wird. Schaltvorgänge finden einmal pro ca. 1-1.8 Sekunden statt. Ein Testprogramm dient zur Überprüfung der zuverlässigen Kontaktgabe. In den 3 Jahren des bisherigen rauen Versuchs- und Patientenbetriebs ist kein Relais ausgefallen.

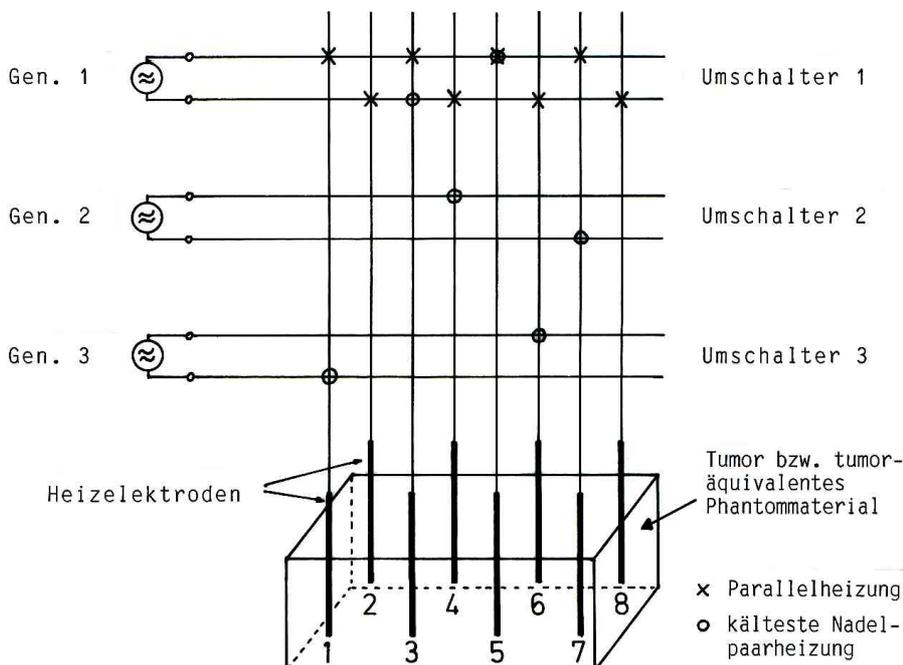


Abb. 19: Verschaltungsmöglichkeiten beim 8-Elektrodenbetrieb des IHS2-Mehrgeneratorenüberwärmungssystems. Die durch Kreuze angegebene Verbindungen zeigen den **Parallelbetrieb aller 8 Elektroden** an Generator 1. Die Kreise stehen für den **Betrieb der jeweils kältesten Nadelpaare** an den 3 Generatoren. Dabei wird z.B. das kälteste Paar Nr. 3 und 5 an Generator 1, das zweitkälteste Paar Nr. 4 und 7 an Generator 2 und das nächstkälteste Paar Nr. 1 und 6 an Generator 3 angeschlossen. Im nächsten Heizzyklus werden die Temperaturen neu bestimmt.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Die Kontaktkapazität zwischen den geöffneten Kontakten errechnet sich bei angenommenen  $5 \text{ mm}^2$  Kontaktfläche und 1 mm Kontaktabstand zu 0.044 pF. Daraus resultiert bei einer Generatorfrequenz von 1 MHz und 100 V Spannung ein vernachlässigbar kleiner Leckstrom von knapp  $28 \mu\text{A}$ .

Das IHS2-System verwendet 3 der obigen Elektrodenumschalter mit je 8 Elektrodenanschlußmöglichkeiten, wobei jedem Generator ein eigener Umschalter zugeordnet ist. Abb. 19 zeigt die Verschaltungsmöglichkeiten. Die Kreuze stellen den Parallelbetrieb der Elektroden Nr. 1-8 an Generator 1 dar. Dabei sind die ungeraden Elektroden mit dem einen Generatorpol, die geraden Elektroden mit dem anderen Pol verbunden. Bei den Kreisen ist Generator 1 mit den kältesten Elektroden Nr. 3 und 5, Generator 2 mit dem zweitkältesten Elektrodenpaar Nr. 4 und 7 und schließlich Generator 3 mit den nächstkältesten Elektroden Nr. 1 und 6 verbunden. Die verbliebenen Elektroden Nr. 2 und 8 sind zunächst nicht angeschlossen. Im nächsten Heizzyklus würden die Temperaturen neu gemessen und die dann kältesten Elektroden mit den Generatoren verschaltet. Diese Überwärmungstechnik wird bei den realisierten Heizstrategien näher beschrieben.

#### **3.1.4 Temperaturmessung**

Um eine möglichst homogene Temperaturverteilung erreichen zu können ist es notwendig die Ist-Temperatur an möglichst vielen Punkten im Tumorgewebe zu messen, um bei größeren Temperaturdifferenzen die Aufheizelektroden über den eben beschriebenen Elektrodenumschalter elektrisch so umzuordnen, daß diese Differenzen ausgeglichen werden können. Dabei ist es günstig, die zur Heizung ohnehin notwendigen Elektroden auch zur Temperaturmessung heranzuziehen. Alle im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Applikatoren verfügen über diese Möglichkeit (Kap. 3.4).

Da die kommerziell erhältlichen Temperatursensoren wesentlich zu teuer waren, um die für das IHS1-System erforderlichen 22 Sensoren finanzieren zu können, wurden preisgünstigere Sensoren auf der Basis von Thermistoren bzw. Thermoelementen entwickelt. Dabei sei auf die von mehreren Autoren [11,12,34,79] berichteten Temperaturverfälschungen durch hochfrequente elektromagnetische Felder hingewiesen.

## Überwärmungstherapie

Eine Feststellung von Cetas [12] besagt, daß **direkt ablesbare** Thermometer mit einer Genauigkeit besser als  $0.1^{\circ}\text{C}$  nicht existierten. Selbst bei optimal auf eine Temperatur kalibrierten Thermometern träten Fehler in mindestens dieser Größenordnung über den Bereich zwischen  $30$  und  $50^{\circ}\text{C}$  auf. Das heißt, daß die Korrektur jedes Sensors über eine individuell ermittelte Eichkurve unabdingbar ist, sobald Temperaturen absolut genauer als etwa  $0.1^{\circ}\text{C}$  gemessen werden sollen. Ein einfacher Austausch dieser Sensoren ist dann allerdings nicht möglich.

Für die Belange der Überwärmung sollte der verwendete Sensor **klein**, **preisgünstig**, möglichst **genau**, gut **austauschbar**, möglichst unempfindlich gegen elektromagnetische Felder, **schnell** ansprechend und **hochzuverlässig** sein.

### 3.1.4.1 Thermistoren

Nach Abwägen der Vor- und Nachteile der damals (1984) erhältlichen Thermoelemente, Widerstandsthermometer, Halbleitersensoren, Kaltleiter, Heißeiter, Thermistoren (vgl. [11,29,40,47, 112,114]) und faseroptischen Meßverfahren [11] wurde zunächst ein Thermistorsensor der Firma Fenwal (K4826 A) ausgewählt.

Die Eigenzeitkonstante ist im verkapselten Zustand (etwa  $0.45$  mm Durchmesser) mit etwa  $0.15$  Sekunden (in Wasser) sehr klein. Der Einbau von bis zu 3 Sensoren in einen  $90$  cm langen Teflonschlauch von  $1$  mm Außendurchmesser war möglich. Zur Verbindung mit der Umschaltereinheit wurden 7-polige Miniatursteckverbinder mit vergoldeten Kontakten verwendet. Nach anfänglichen Schwierigkeiten durch defekte Sensoren infolge Feuchtigkeit (vgl. [52]) konnte das Problem durch Anätzen des Teflonschlauches mit Tetraetch (Firma W.L. Gore) und anschließendes Einbetten der Sensoren in dauerelastisches Silikon weitgehend gelöst werden. Die wesentlich zuverlässigeren, in Glas gekapselten Thermistorchips konnten wegen der größeren Bauweise nicht eingesetzt werden. Jeder Sensor wird mit einer maximalen Temperaturabweichung von  $\pm 0.1$  K bei  $37^{\circ}\text{C}$  bzw.  $\pm 0.2$  K bei  $0^{\circ}\text{C}$  und  $60^{\circ}\text{C}$  eng selektiert für etwa DM 20.- geliefert.

Zur Linearisierung der Widerstands-Temperaturkennlinie wurde die Steinhart-Hart-Beziehung verwendet:

$$1/T = A_0 + A_1 \ln R + A_3 (\ln R)^3 . \quad (34)$$

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Dabei bezeichnet  $T$  die absolute Temperatur in Kelvin,  $R$  den Widerstandswert des Thermistors in  $\Omega$ .  $A_0$ ,  $A_1$  und  $A_3$  sind thermistorabhängige Konstanten. Cetas und Kollegen [12] haben gezeigt, daß bei Verwendung dieser Gleichung der Temperaturmeßfehler im Bereich zwischen  $6$  und  $48^\circ\text{C}$  in der Größenordnung von nur noch  $\pm 0.004^\circ\text{C}$  liegt, eine exakte Bestimmung der Konstanten vorausgesetzt.

Für jeden der Thermistoren wären diese Konstanten individuell zu bestimmen gewesen. Da dann aber die einfache Austauschbarkeit nicht gegeben gewesen wäre und zudem in der Anfangszeit, bedingt durch den Feuchtigkeitseinfluß, oft zeitliche Änderungen dieser Parameter festgestellt wurden, wurde etwas allgemeiner vorgegangen. Mit Hilfe des Datenblatts wurden die Konstanten sensorunabhängig bestimmt. Durch eine einfache Einpunkt-Kalibrierung, unmittelbar vor der Behandlung, werden dann Differenzen zwischen den einzelnen Sensoren bei der verwendeten Kalibriertemperatur kompensiert. Die Genauigkeit der Temperaturmessung einige  $^\circ\text{C}$  um diesen Bereich herum hat sich als sehr gut erwiesen. Zur Ansteuerung der Thermistoren wurde eine Konstantstromquellenschaltung pro Sensor aufgebaut. Abb. 20 zeigt die Prinzipschaltung (IHS1).

Der Strom wurde zu  $100\ \mu\text{A}$  gewählt, ein Kompromiß zwischen der möglichst geringen Beeinflussung durch das elektromagnetische RF-Feld und einer geringen Eigenerwärmung. Bei  $25^\circ\text{C}$  besitzt der Thermistor einen Grundwiderstand von  $10\ \text{k}\Omega$ . Daraus resultiert eine Erwärmungs-

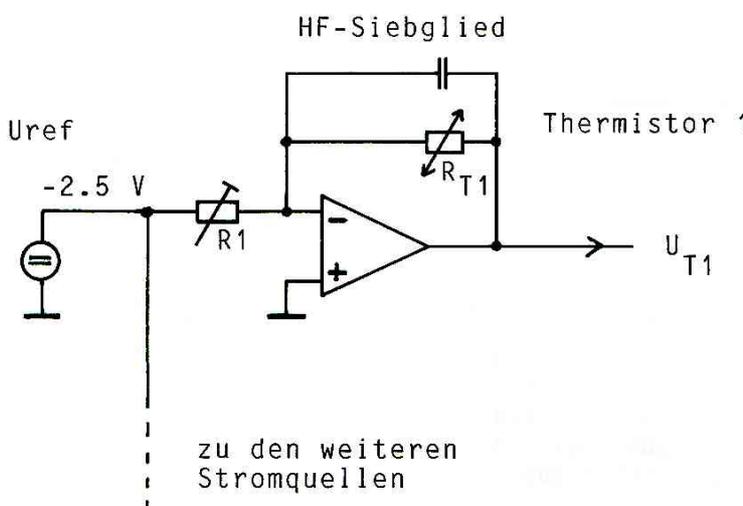


Abb. 20: Prinzipschaltbild der Konstantstromquellenschaltung zur Wandlung des temperaturabhängigen Widerstandes  $R_{T1}$  in eine proportionale Spannung  $U_{T1}$ . Die Referenzspannung  $U_{ref}$  liegt über  $R_1$  an. Der dadurch hervorgerufene Strom fließt durch den Thermistor. Die anliegende Spannung ist proportional zum Widerstandswert und wird durch den Operationsverstärker niederohmig ausgekoppelt. Das HF-Siebglied integriert evtl. eingestreute HF-Störspannungen und bildet mit dem nachgeschalteten Kanalfilter des AD-Wandlers einen Tiefpaß 2. Ordnung.

## Überwärmungstherapie

leistung von  $10 \mu\text{W}$ . Bei dem, im Datenblatt angegebenen, Wärmeleitwert  $G_{th}$  von  $0.15 \text{ mW}/^\circ\text{C}$  in Luft ergibt sich somit ein Temperaturmeßfehler durch Eigenerwärmung von  $0.067^\circ\text{C}$ . Bei höheren Temperaturen nimmt der Widerstandswert des Thermistors, und damit auch der Eigenerwärmungsfehler stark ab. So ist bei  $41.5^\circ\text{C}$  nur noch der halbe Fehler ( $0.033^\circ\text{C}$ ) zu erwarten. Bei Betrieb in Wasser reduziert sich der Fehler, wegen des verbesserten thermischen Leitwertes, um mehr als Faktor 5.

### A) Auflösung und Reproduzierbarkeit

Das Ausgangssignal der Thermistorauswertung des IHS1-Systems liegt als gepufferter analoger Spannungswert vor. Bei  $25^\circ\text{C}$  beträgt der Widerstandswert des Thermistors  $10 \text{ k}\Omega$ , die Ausgangsspannung ergibt sich zu  $1 \text{ V}$ . Bei  $50^\circ\text{C}$  fällt der Widerstandswert auf  $3603 \Omega$  ab, die Spannung sinkt auf  $0.3603 \text{ V}$ . Zur Linearisierung der Temperatur-Widerstands-Kennlinie im Rechner werden die Daten zunächst digitalisiert. Der verwendete AD-Wandler bietet  $10 \text{ bit}$  lineare Auflösung. Der Eingangsspannungsbereich wurde auf  $0$  bis  $1 \text{ V}$  festgelegt. Bei Temperaturen unterhalb  $25^\circ\text{C}$  bzw. Drahtbruch liegen Spannungen größer als  $1 \text{ V}$  am Wandler, die als Fehler erkannt werden. Falls ein Sensor während der Behandlung niederohmiger wird (Feuchtigkeitseinfluß), so wird dadurch eine größere Temperatur angezeigt und die Heizleistung entsprechend reduziert. Lokale Verbrennungen durch Sensordefekte sind somit praktisch ausgeschlossen. Eine Quantisierungsstufe des Wandlers beträgt  $1/1024 \text{ V} = 0.98 \text{ mV}$ .

Bei Temperaturen um  $45^\circ\text{C}$  beträgt die Widerstandsänderung pro  $^\circ\text{C}$  etwa  $173 \Omega$ , was einer Spannungsänderung von  $17.3 \text{ mV}$  entspricht. Die kleinste auflösbare Temperaturstufe errechnet sich dann zu etwa  $0.057^\circ\text{C}$ . Zu kleineren Temperaturen hin nimmt die Widerstandsänderung zu. Bei  $25^\circ\text{C}$  beträgt eine Temperaturstufe nur noch  $0.023^\circ\text{C}$ . Zu beachten ist der Quantisierungsfehler von  $1 \text{ bit}$ , die Temperaturdrift des Wandlers, des Abtast- und Halteverstärkers und der Thermistorauswerteschaltung. Versuche durch Erwärmen dieser Schaltungsteile haben gezeigt, daß im praktischen Betrieb mit einem Fehler von maximal  $2 \text{ LSB}$  (also  $\pm 0.114^\circ\text{C}$  bei  $45^\circ\text{C}$ ) zu rechnen ist. Der Einfluß des elektromagnetischen Wechselfeldes lag ebenfalls nicht oberhalb dieser Größenordnung.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Die Temperaturmessung des IHS2-Systems erfolgt durch direkten Anschluß der Sensoren an das verwendete Meßdatenerfassungssystem. Dabei ist nach Cetas [11,12] darauf zu achten, daß der verwendete Konstantstrom möglichst klein bleibt, um große Fehler durch Selbsterwärmung zu vermeiden. Im AUTO-Modus des Voltmeters werden bei kleineren Widerstandswerten automatisch größere Ströme verwendet, um möglichst genau messen zu können. Hier wurde ein bestimmter Meßbereich und damit der gewünschte eingepreßte Strom per Programm **manuell vorgewählt**. Zur Kalibrierung der Sensoren dient ein thermostatisiertes Wasserbad mit 0.05°C Temperaturkonstanz.

#### B) Zeitkonstanten

Um die aktuellen Temperaturen rasch und verlässlich messen zu können, sind schnell reagierende Temperatursensoren notwendig. Verschiedene Bauweisen wurden untersucht. Dabei wurden die Thermistoren entweder mit Plastikspray versiegelt oder mit Epoxidharz überzogen.

Als Katheter dienten Edeldahlhohlnadeln mit 1.6 und 2.2 mm Außendurchmesser bei 0.2 mm Wandstärke oder flexible Plastiknadeln mit 1.7 mm Außendurchmesser bei einem Innendurchmesser von 1.2 mm. Tabelle 4 zeigt die ermittelten Zeitkonstanten verschiedener Sensorausführungen. Dabei sind die für die Überwärmung besseren, dickeren Nadeln langsamer als die dünneren. Meßaufbau und Methode wurden bereits in

		1	2	3	4	Sensor alleine in Wasser
		Metall AD 1,6 mm	Metall AD 2,2 mm	Plastik AD 1,7 mm	1 in 2	
Thermistoren Plastikspray- versiegelt	ohne Silikonöl	1,6	2,1	1,9	1,7	0,1
	mit Silikonöl	0,8	1,7	1,4	1,3	
Thermistoren Epoxidharz- überzogen	ohne Silikonöl	2,4	4,0	3,0	—	0,12
	mit Silikonöl	0,9	1,8	1,6	—	

*Tabelle 4: Temperatursensorzeitkonstanten [s] verschiedener Nadelapplikatoren (aus [52]). Die Bauweisen 1 und 2 besitzen jeweils etwa 0.2 mm Wandstärke, die Bauweisen 1 und 3 denselben Innendurchmesser. Der eingeführte Sensor hat Spiel, was die deutlich verbesserten Zeitkonstanten durch Zugabe von Silikonöl erklärt. Zu beachten ist, daß die Kombination von Nadel 1 in Nadel 2 (Methode 4) bessere Ergebnisse als die alleinige Gabe von Silikonöl verspricht. Ganz rechts die Daten für den nackten (gekapselten) Chip.*

## Überwärmungstherapie

[52] dargestellt. Die neuerdings verwendeten teflonummantelten Sensoren dürften vergleichbare Zeitkonstanten aufweisen. Die von Waterman in [105] zusammengestellten Zeitkonstanten kommerzieller Thermometer liegen in derselben Größenordnung.

### 3.1.4.2 Thermoelemente

Das IHS2-System erlaubt den wahlweisen Einsatz von Thermistoren oder Thermoelementen. Die Erfassung der Widerstandswerte bzw. Thermospannungen erfolgt dabei über ein kommerzielles Meßdatenerfassungssystem. Spezielle Isothermalblöcke halten die Anschlüsse auf gleicher Temperatur, die besondere Konstruktion des Relaisumschalters erlaubt schnelle (Reedrelais), rauscharme Messungen mit geringem Spannungsfehler (etwa  $1 \mu\text{V}$ ).

Die Kompensation der Anschlußstellentemperatur erfolgt automatisch durch einen im Isothermalblock integrierten Temperatursensor. Das nachgeschaltete Voltmeter arbeitet integrierend. Hochfrequente Einflüsse lassen sich durch entsprechende Wahl der Integrationszeit minimieren. Eine echte Differenzmessung (mit Guard !) vermeidet Störungen, wie sie bei unsymmetrischen Meßsystemen auftreten können [41,45,49].

### 3.1.4.3.Faseroptische Meßverfahren

Für unverfälschte, rückwirkungsfreie Messungen in elektromagnetisch verseuchten Umgebungen ist seit einigen Jahren eine neue Art von Thermometern verfügbar. Die sogenannten faseroptischen Systeme arbeiten z.B. mit Leuchtdiodenlicht bestimmter Wellenlänge, das über ein elektrisch isolierendes Lichtwellenleiterkabel an einen, an der Spitze des Kabels fixierten, Sensorkristall (z.B. GaAs) gesandt wird. Entsprechend der jeweiligen Temperatur dieses kleinen Sensors wird Licht entsprechend verschobener Wellenlänge reflektiert. Eine Empfangsschaltung wertet die Wellenlängenverschiebung aus und bestimmt die Temperatur des Sensors [11]. Das von uns verwendete Gerät ASEA FT 1010 bot eine Auflösung von  $0.1^\circ\text{C}$ . Die spezifizierte Meßunsicherheit betrug jedoch  $1^\circ\text{C}$ . Um ein stärkeres Schwanken der Temperaturanzeige zu vermeiden, mußten Integrationszeiten um 1 Sekunde gewählt werden. Das Gerät wurde zu Temperaturkontrollmessungen bei langsam sich ändernden Temperaturen eingesetzt.

## 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

### **3.1.5 Meßdatenerfassung und Gerätesteuerung**

Zur Erfassung der Analogdaten (Temperatur, RF-Strom, -Spannung) sowie zur Steuerung der RF-Quellen und der Elektrodenumschalter werden entsprechende Schnittstellen zum Rechner eingesetzt. Beim IHS1-System wurde ein maßgeschneidertes, optoentkoppeltes Analog/Digitalinterface entworfen und aufgebaut. Das IHS2-System arbeitet mit einem modularen Meßdatenerfassungssystem. Beide Systeme werten die Temperatur einer ähnlichen Anzahl von Sensoren aus (22 bzw. 25).

Ein Meß-, Rechen- und Heizzyklus dauert beim IHS1-System nur etwa 1 Sekunde gegenüber etwa 1.8 Sekunden beim IHS2-System.

### **3.1.6 Steuerrechner**

Beide Überwärmungssysteme werden von je einem Rechner der Serie HP 9000 gesteuert. Über den serienmäßigen HP-IB-Bus (IEEE-Bus) werden die Peripheriegeräte wie Protokollprinter, Plotter, faseroptisches Thermometer und auch die Massenspeicher angeschlossen. Jedes Peripheriegerät hat dabei seine eigene Geräteadresse.

Zur Steuerung wurden Programme in HP-BASIC, einer sehr leistungsfähigen und schnellen Interpretersprache erstellt. Alle Möglichkeiten der strukturierten Programmierung werden im Sprachumfang angeboten. Die Programmierung von bedingten prioritätsgesteuerten Unterbrechungen (Interrupts) wird voll unterstützt. Programme lassen sich an jedem Punkt anhalten und editieren. Bei auftretenden Fehlern im Betrieb bleibt das Programm an der Fehlerstelle stehen, eine Fehlermeldung deutet auf das Problem hin. Alle im aktuellen Kontext gültigen Variablen können angesehen und ggf. geändert werden. Der Programmablauf kann anschließend lückenlos fortgesetzt werden. Im Gegensatz zu DOS-Rechnern wird der ganze vorhandene Speicher unterstützt und genutzt. Die Rechner haben sich als überaus zuverlässig und "absturzsicher" erwiesen. Im IHS1-System wird ein HP 9816S mit 1 Mb-Speichererweiterung eingesetzt. Der Rechner verwendet einen schnell getakteten MC 68000 Mikroprozessor. Ein Doppel-Diskettenlaufwerk ermöglicht die Aufzeichnung von Patientendaten auf Diskette, ohne die Systemdiskette mit den Überwärmungsprogrammen entfernen zu müssen. Beim IHS2-

## Überwärmungstherapie

System wurde das weiter ausbaufähige Nachfolgemodell Mod. 310 eingesetzt. Ein Farbbildschirm ermöglicht die Unterscheidung der Temperatursensoren, auf der Festplatte sind die zum Ablauf einer Behandlung notwendigen Test-, Steuer- und Abspeicherprogramme sowie die Auswertesoftware gespeichert. Drei Mb Hauptspeicher ermöglichen die Zwischenablage aller relevanter Daten auch von längeren Behandlungen.

### 3.1.7 Steuersoftware

Die recht umfangreiche, menügesteuerte Software wurde in einzelne Programm-Module gegliedert, die einen gemeinsamen Datenbereich nutzen. Sie erlaubt den **Test** der wichtigsten Bestandteile des Hyperthermiesystems wie Generatoren, Elektrodenumschalter und Temperaturmeßeinrichtung vor der Durchführung einer Behandlung. Die Anzahl der benutzten Generatoren, die Solltemperatur ( $T_{\text{soll}}$ ), die maximal zulässige Temperatur ( $T_{\text{max}}$ ), die Nummer des Referenzsensors (Ref), die gewünschte Überwärmungszeit und die wichtigsten Patientendaten werden eingegeben und ein passender **Heizalgorithmus** ausgewählt. Nach Eingabe der jeweils zur Heizung zu verwendenden Elektrodenanzahl sowie einiger **Regelparameter** wird die Behandlung gestartet. Die Heizleistung wird so geregelt, daß an keiner Elektrode die oben vorgegebene Maximaltemperatur  $T_{\text{max}}$  überschritten wird und möglichst die Solltemperatur an dem gerade gewählten Referenzort eingehalten wird.

Die Überwärmung läuft **automatisch** in einem Meß/Regel/Darstellzyklus ab, der beim IHS2-System etwa alle 1.8 Sekunden wiederholt wird. Alle Temperaturen, sowie die Generatorleistungen werden als Balkendiagramm mit Einblendung von Soll- und Maximaltemperatur, sowie des Referenzsensors dargestellt.

Es kann jederzeit interaktiv in den Zyklus eingegriffen werden, um Parameter zu ändern, die Heizung abzuschalten oder die Behandlung abbrechen. Alle Parameterwerte, sowie etwaige Änderungen während der Behandlung werden mit ihrem Änderungszeitpunkt in einem Ereignisprotokoll erfaßt.

Nach Beendigung der Behandlung können diese Daten zusammen mit allen Temperatur-, RF-Leistungs- und -Spannungsdaten zur späteren Auswertung auf Diskette abgespeichert werden.

## 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

### 3.2 IHS1-Eingeneratoren-Überwärmungssystem

#### 3.2.1 Aufbau des IHS1-Systems

Der RF-Generator des in Abb. 21 gezeigten Systems dient zur Erzeugung der Hochfrequenz. Im nachgeschalteten Leistungsverstärker wird die Amplitude um ca. 50 dBV auf maximal 100 V verstärkt. Über einen 1  $\Omega$ -Widerstand werden 2 Spannungen abgegriffen. Die RF-Spannung und eine dem RF-Strom proportionale Spannung. Beide Spannungen werden gleichgerichtet dem Analog/Digitalinterface zugeführt. Ein Zweikanaloszilloskop dient zur Kurvenformkontrolle.

Über den Umschalter können bis zu 10 Elektroden mit RF-Strom versorgt werden. Generator und Umschalter sind über Rechner steuerbar. Die Temperatur von bis zu 22 Thermistorsensoren wird in der Thermistorauswertung in analoge, nichtlinearisierte Spannungen umgewandelt und ebenfalls über das A/D-Interface vom Rechner erfaßt. Das Interface ist an einer speziellen Parallel I/O-Schnittstelle (GPIO-Bus) des Steuerrechners angeschlossen. Es trennt den Rechner galvanisch vom RF-Kreis. Abb. 22 und 23 zeigen Fotos des Systems.

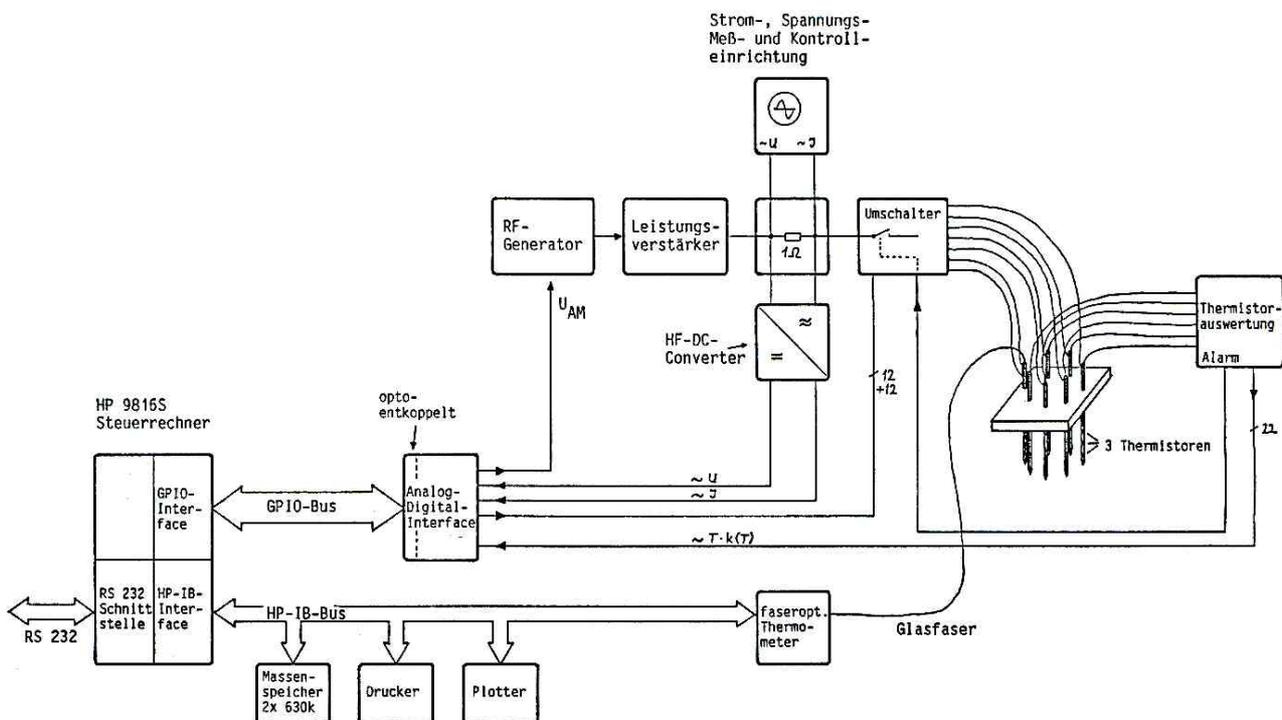


Abb. 21: Aufbau des fahrbaren IHS1-Überwärmungssystems (aus [52]). Bis zu 10 Elektroden lassen sich rechnergesteuert ansprechen. Die Temperaturmessung erfolgt mit bis zu 3 Sensoren pro Elektrode, die RF-Leistung wird vom Rechner gesteuert. Ein Meß-, Rechen- und Heiztakt dauert etwa eine Sekunde.

# Überwärmungstherapie



Abb. 22: Fahrbares IHS1-Überwärmungssystem. Oben der Steuerrechner, links daneben der Protokolldrucker, vorne rechts Hauptschalter und Not-Aus. Ganz unten der Leistungsgenerator mit der danebenliegenden HF-DC-Wandelschaltung zur Bestimmung der tatsächlichen RF-Ausgangsleistung. Bei Drücken des Not-Aus bleibt der, vom Patienten optoentkoppelte, GS-geprüfte Steuerrechner eingeschaltet. Behandlungsdaten gehen nicht verloren.

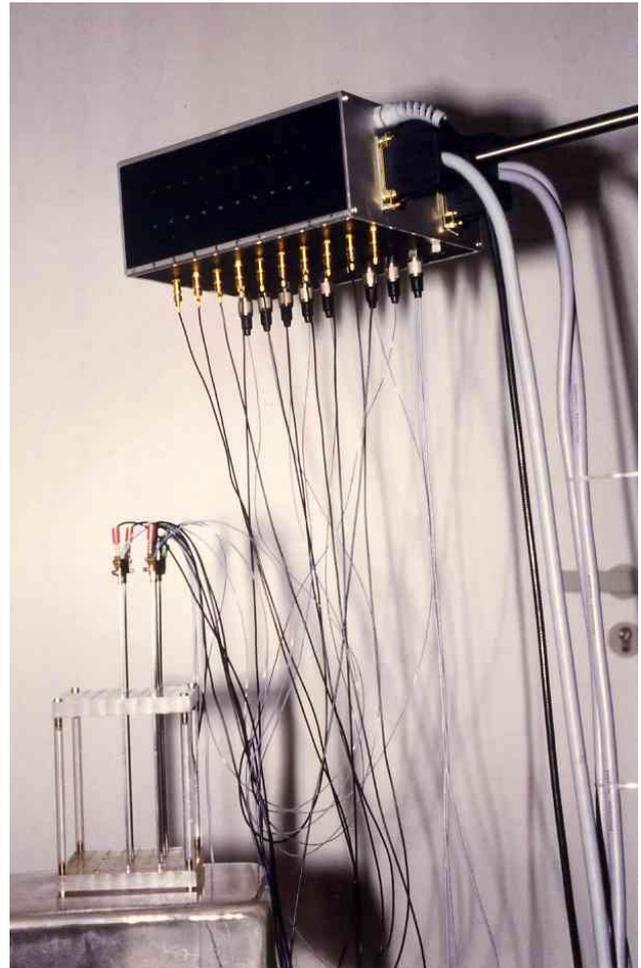


Abb. 23: Elektrodenumschalter des IHS1-Systems. Der Umschalter ist an einem drehbaren Stativ hinten links am Gerätewagen des IHS1-Systems angebracht, um kurze Verbindungsleitungen zu den applizierten Elektroden zu ermöglichen. Jedem der bis zu 10 Elektrodenkabel (im Vordergrund) ist ein Temperatursensorkabel mit bis zu 3 Sensoren zugeordnet. Alle Leitungen sind sterilisierbar. Kontrolllampen zeigen die momentan aktivierten Elektroden, sowie deren Polarität an.

## 3.2.2 Baugruppen

Der Aufbau des mobilen IHS1-Eingeneratorenüberwärmungssystems gliedert sich in die nachfolgend beschriebenen Baugruppen:

## 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

### 3.2.2.1 RF-Generator

Zur Vermeidung unerwünschter HF-Schwingungen wurde ein HF-störstrahlungssicherer Funktionsgenerator eingesetzt. Das verwendete Modell Kontron FG 8052 verfügt über einen gleichspannungssteuerbaren Amplitudenmodulationseingang. Die Ausgangsamplitude läßt sich von 0 bis zu einem vorgewählten Maximalwert stufenlos steuern. Für die Überwärmung wurden sinusförmige Ausgangsspannungen um 500 kHz eingestellt.

### 3.2.2.2 Leistungsverstärker

Zur Anwendung kam der Breitbandverstärker 2100L der Firma ENI (Electronic Navigation Industries). Die Spannungsverstärkung beträgt etwa 50 dB im zulässigen Frequenzbereich von 10 kHz-12 MHz. Das kurzschlußfeste und leerlaufsichere Gerät arbeitet im A-Betrieb und liefert verzerrungsarme Ausgangssignale bis zu einer Ausgangsleistung von etwa 100 W an 50  $\Omega$ . Die Arbeitsweise bleibt unter allen Betriebsbedingungen stabil. Das Gerät wird über einen integrierten Lüfter gekühlt, die Stromaufnahme beträgt etwa 5 A bei 230 V  $\pm$ 7%.

### 3.2.2.3 HF-Strom, -Spannungsmeßeinrichtung

Zwischen Leistungsverstärker und Elektrodenumschalter liegt ein 1  $\Omega$ -Widerstand (Abb. 24). Bei Betrieb unter Last fällt daran eine, dem Strom proportionale, Spannung ab. Um die Induktivität klein zu halten, wurde ein Metalloxidwiderstand eingesetzt. Der Generator gibt einen Strom

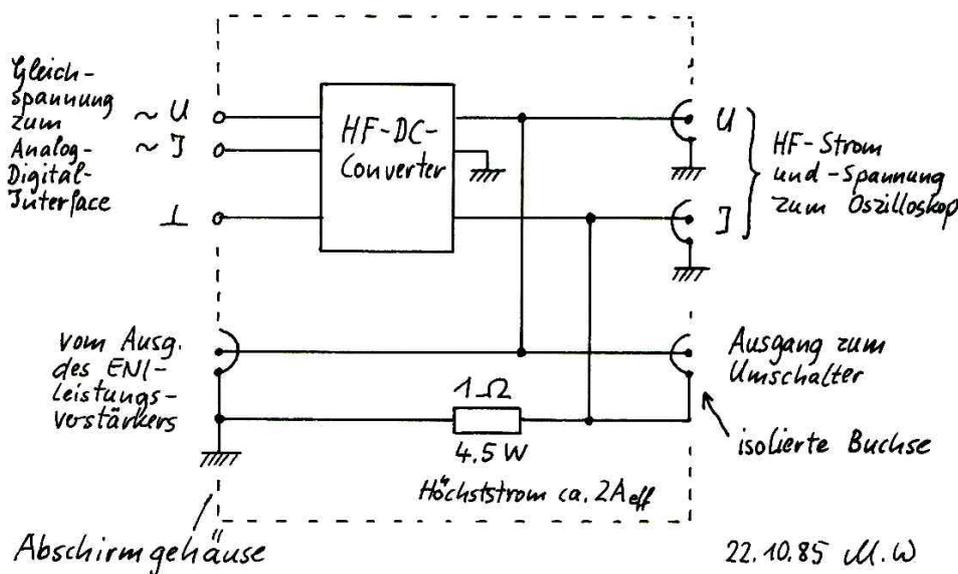


Abb. 24: HF-Strom und -Spannungsmeßeinrichtung. Die HF-Spannung wird dabei um den Spannungsabfall am 1  $\Omega$ -Widerstand zu klein gemessen. Dies wird im Rechner per Programm kompensiert. Alle HF-führenden Teile sind in einem verzinnnten Blechgehäuse eingebaut.

## Überwärmungstherapie

von bis zu 2 A ab, die maximale thermische Leistung am Widerstand beträgt 4 W. Die Lage des Widerstandes im kalten Zweig des Generators wurde gewählt, um Strom und Spannung auf das gleiche Bezugspotential bezogen abnehmen zu können. Dies ist für das zur Kontrolle benutzte Oszilloskop notwendig, für die HF-DC-Wandelschaltung von Vorteil. Die RF-Spannung wird um den Spannungsabfall an dem 1  $\Omega$ -Widerstand zu klein gemessen, was im Rechner kompensiert wird.

- Abb. 25 zeigt die verwendete **Wandelschaltung für die RF-Spannung**. Das Eingangssignal von bis zu 283 V<sub>ss</sub> wird über einen hochohmigen Spannungsteiler auf bis zu 20 V<sub>ss</sub> abgeschwächt. Eine nennenswerte Belastung und damit Fehlmessung des RF-Stromes tritt dadurch nicht auf. Der nachgeschaltete Transistor ist als Emitterfolger geschaltet und puffert das Sinussignal niederohmig. Die positive Halbwelle wird über eine Schottkydiode abgetrennt und dem Ausgangspufferverstärker zugeführt. RF-Spannungen im Bereich von 0 bis 100 V werden in niederohmige Gleichspannungspegel im Bereich von 0 bis 9 V umgewandelt.
- Abb. 26 zeigt eine ähnlich aufgebaute Schaltung zur **Auswertung des RF-Stromes**. Bei einem RF-Strom von 2 A liegt eine Spannung von etwa 5.66 V<sub>ss</sub> an dem 1  $\Omega$ -Widerstand an. Die Spannung wird auf 2 V<sub>ss</sub> abgeschwächt und in dem nachfolgenden Breitbandverstärker um 20 dB auf 20 V<sub>ss</sub> verstärkt. Der Verstärker arbeitet mit der üblichen Differenzeingangsstufe. Dabei wird die Eingangsspannung am ersten Transistor mit der heruntergeteilten Ausgangsspannung des verstärkungsbestimmenden Netzwerks verglichen. Der dritte Transistor (oben) moduliert den Konstantstrom von Transistor 4. Die 4 Dioden dienen zur Arbeitspunkteinstellung der Endstufenschaltung. Die Schaltung arbeitet mit den angegebenen Bauteilen bis gut 2 MHz. Der Amplitudengang fällt bei Vollaussteuerung bis zu etwa 1 MHz um weniger als 1 dB ab. Gleichrichtung und Pufferstufe sind mit der vorbeschriebenen Schaltung für die Auswertung der RF-Spannung identisch. RF-Ströme im Bereich von 0 bis 2 A werden in niederohmige Gleichspannungspegel im Bereich von 0 bis 9 V umgewandelt, die über das Analog/Digitalinterface vom Steuerrechner erfaßt werden. Da nennenswerte Phasenverschiebungen zwischen RF-Strom und -Spannung nicht auftreten, können RF-Leistung und Impedanz durch einfache Rechenoperationen bestimmt werden.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

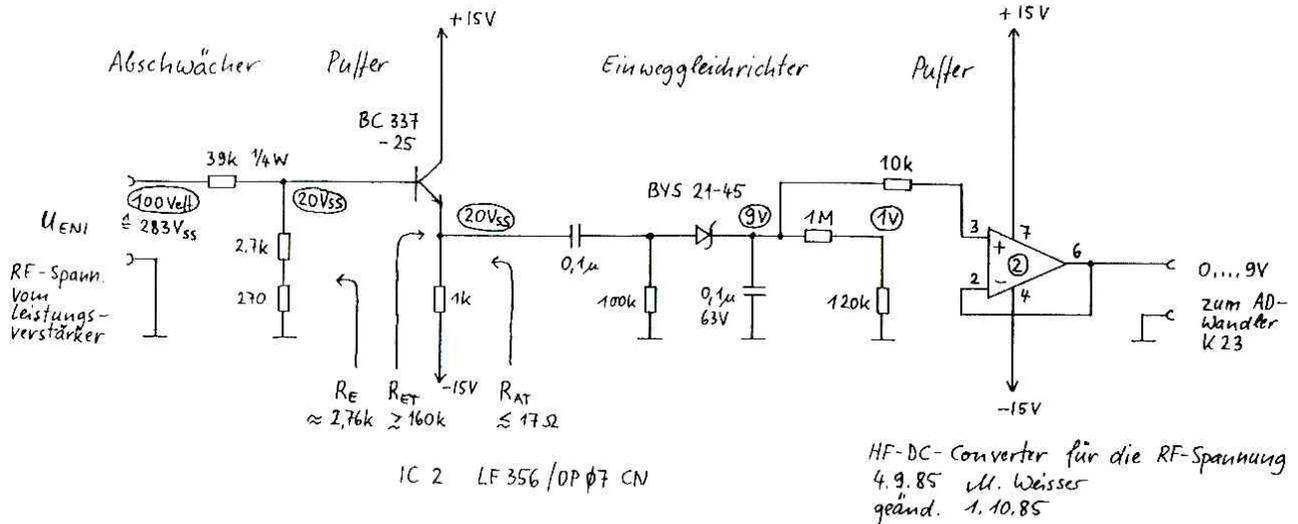


Abb. 25: HF-DC-Wandelschaltung für die RF-Spannung. Das RF-Signal wird abgeschwächt, gleichgerichtet und niederohmig ausgekoppelt. RF-Spannungen im Bereich 0 bis 100 V werden in Gleichspannungen von 0 bis 9 V umgesetzt.

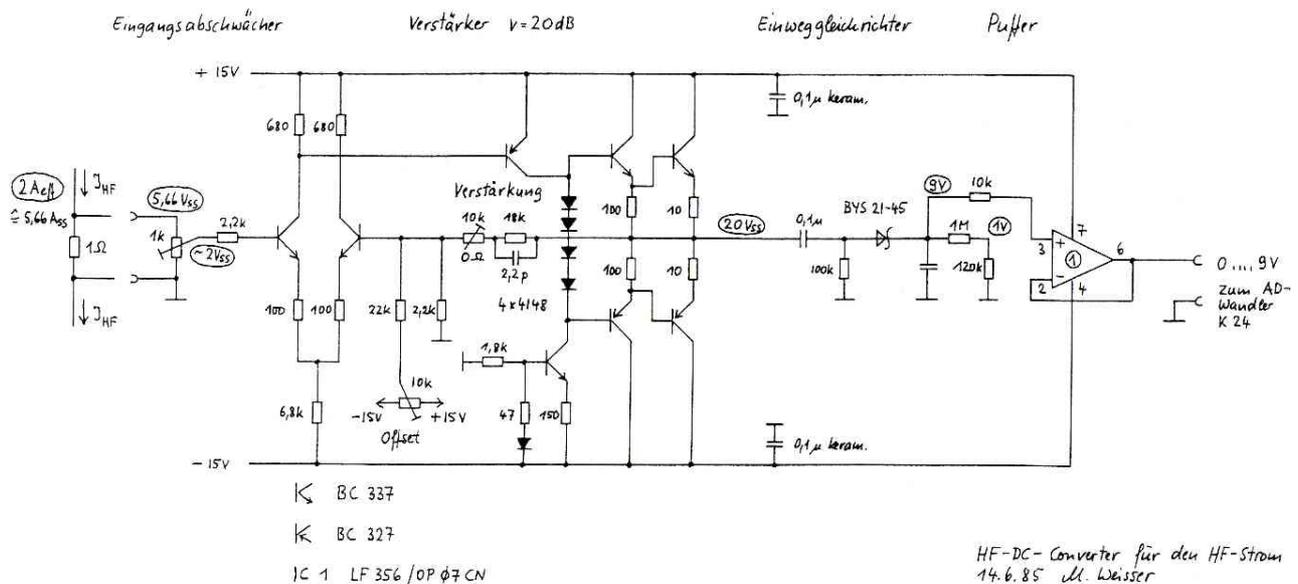


Abb. 26: HF-DC-Wandelschaltung für den RF-Strom. Das RF-Signal wird pegelangepaßt, verstärkt, gleichgerichtet und niederohmig ausgekoppelt. RF-Ströme im Bereich 0 bis 2 A werden in Gleichspannungen im Bereich 0 bis 9 V umgesetzt.

#### 3.2.2.4 Elektrodenumschalter

Zur unabhängigen Ansteuerung von bis zu 12 Elektroden an einem RF-Generator wurden 12 Relais zum Wählen der jeweiligen Polarität eingesetzt ("Umschaltrelais"). Weitere 12 Relais dienen zum Aktivieren oder Deaktivieren der jeweiligen Elektrode ("Einschaltrelais"). Abb. 27 zeigt

## Überwärmungstherapie

die verwendete Schaltung. In der Zuleitung jedes der Relais liegt eine Leuchtdiode, die die Kontrolle der gerade aktivierten Relais während der Behandlung erlaubt. Daher wurden 24 V-Relais mit geringem Anzugstrom eingesetzt. Kurzschlüsse, Drahtbrüche, sowie Defekte in der Ansteuerelektronik lassen sich durch ein Testprogramm, das alle Relais sequentiell und parallel ansteuert, optisch erkennen. Freilaufdioden an den Relais verhindern hohe Induktionsspannungen, die die Ansteuerelektronik beschädigen könnten. Zur Versorgung der Relais dient das dargestellte 24 V-Netzgerät.

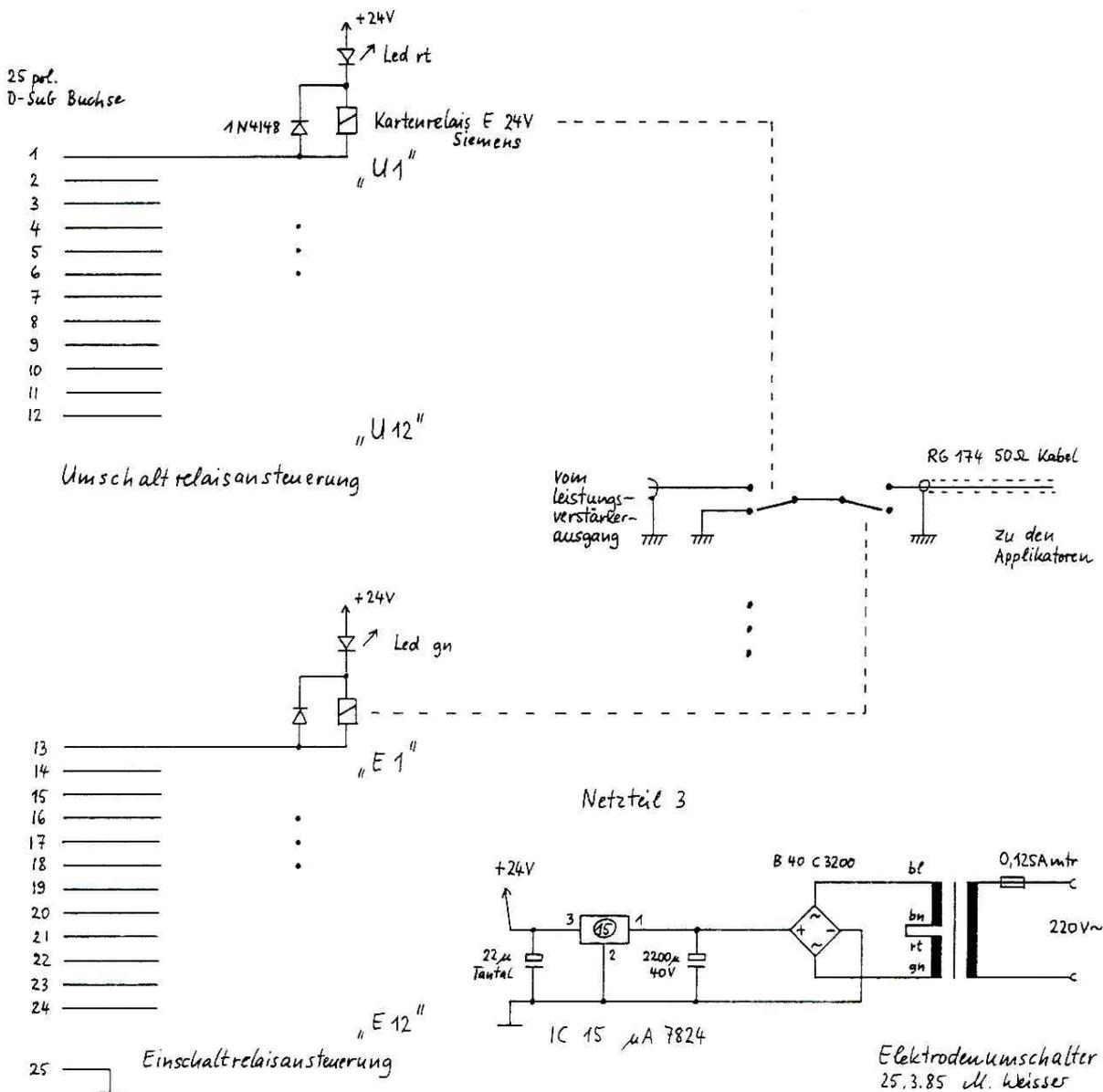


Abb. 27: Elektrodenumschalter. 2 Relais pro Elektrode erlauben die individuelle Aktivierung sowie die Wahl der Polarität jeder Elektrode. Leuchtdioden in der Zuleitung jedes der Relais erlauben die optische Kontrolle der Umschalterfunktion.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

#### 3.2.2.5 Thermistorauswertung

Abb. 28 zeigt die Schaltung.

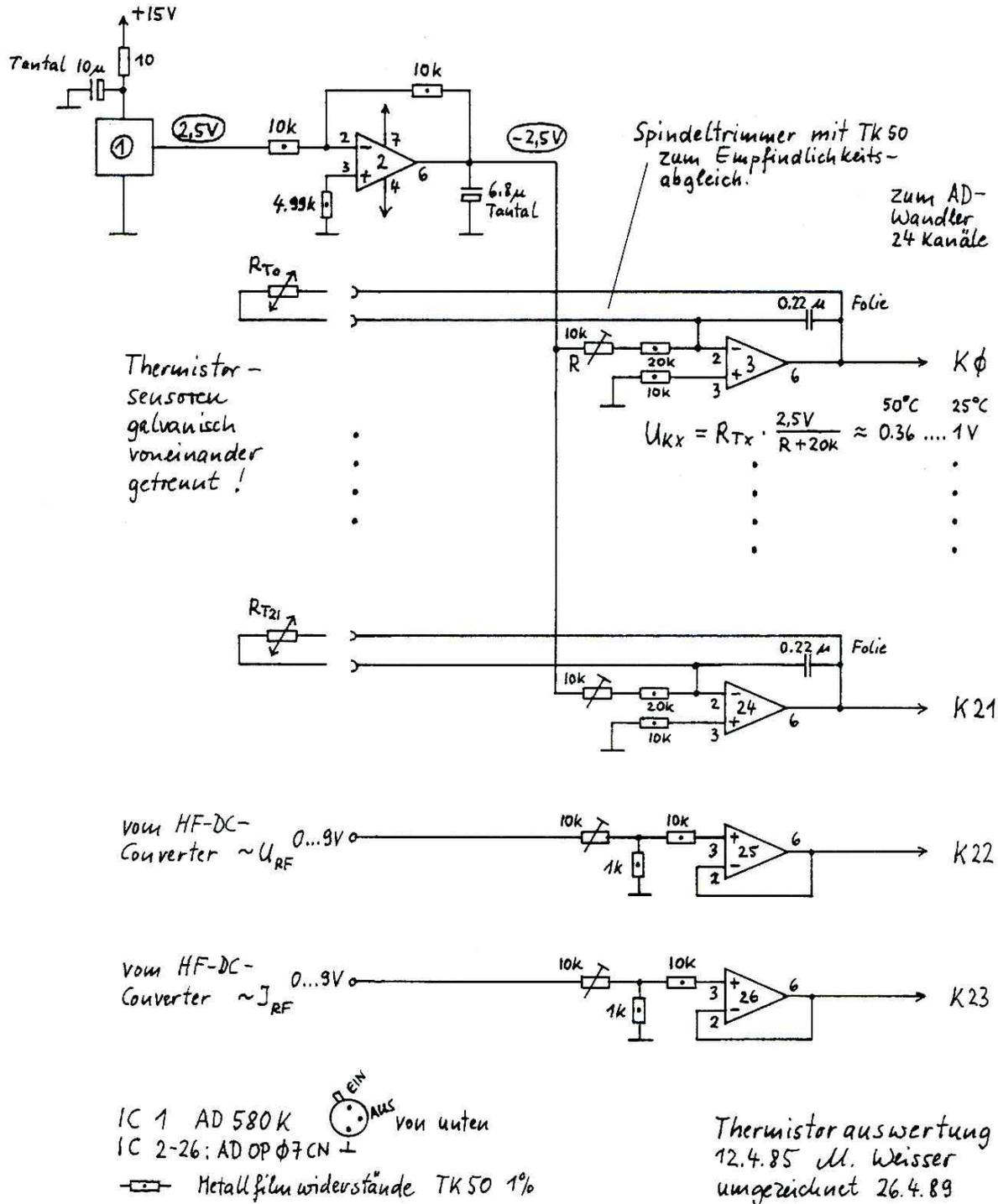


Abb. 28: Thermistorauswertung. Der Widerstandswert der Thermistortemperatursensoren wird über die Konstantstromquellen IC3-24 in eine gepufferte Gleichspannung umgewandelt. Kleinere Empfindlichkeitsunterschiede können durch die Trimmwiderstände R kompensiert werden.

## Überwärmungstherapie

Ein integrierter Spannungsregler (IC1) erzeugt eine hochstabile Referenzspannung von 2.5 V. Das vorgeschaltete RC-Glied verbessert das Rauschverhalten. IC2 invertiert und puffert die wenig belastbare Spannung.

IC3 bis IC24 sind jeweils als Konstantstromquelle geschaltet. Der Spannungsabfall von 2.5 V über den, am invertierenden Eingang angeschlossenen Widerständen ruft einen Konstantstrom der Größe  $2.5 V / (R + 20k)$  hervor. In der Mittelstellung des Trimmers R werden 100  $\mu A$  erreicht, die durch den jeweiligen Thermistorsensor fließen. Die Spannung über dem Thermistor liegt, durch den OP-Verstärker gepuffert, an den Ausgängen K0 bis K21 an. Alle Widerstände sind engtolerierete Metallfilmtypen mit kleinem Temperaturkoeffizienten (TK50: 50 ppm/°C).

Der Temperaturmeßfehler durch Erwärmen der Schaltungsteile bleibt vernachlässigbar klein. Parallel zum jeweiligen Thermistorsensor liegt ein Integrationskondensator, der sich als hilfreich zur Verminderung von RF-Einstreuungen erwiesen hat. Alle Ausgangsspannungen der Thermistorauswertung liegen im Bereich zwischen 0 und 1 V. Der Wertebereich der HF-DC-Auswerteschaltung wird durch IC25 und IC26 ebenfalls auf diesen Bereich angepaßt. Dadurch kann bei der nachfolgenden AD-Wandlung auf eine zeitraubende Bereichsumschaltung verzichtet werden. Die notwendige Linearisierung der Temperatur-Widerstandskennlinie erfolgt im Steuerrechner.

### 3.2.2.6 Analog/Digital-Interface

Zur analogen Meßdatenerfassung und Steuerung dient als Schnittstelle zwischen digitalem Steuerrechner und RF-Kreis das in Abb. 21 gezeigte Analog/Digital-Interface. Das Interface wurde, nach Funktionen getrennt, modular aufgebaut. Es gliedert sich in 3 Europaplatten, die über einen gemeinsamen Parallelbus, im folgenden als **interner Bus** bezeichnet, Daten austauschen.

- Auf Platine 1 befinden sich 38 Optokoppler zur galvanischen Trennung des Rechnerstromkreises vom RF-Kreis. Gegenseitige Beeinflussungen wie auch Störungen des Rechnerbetriebes werden dadurch vermieden. Um die vom TÜV geforderten Luft- und Kriechstrecken von 8 mm einzuhalten, sind die zu trennenden Steuersignale auf den gegenüberliegenden Schmalseiten der

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

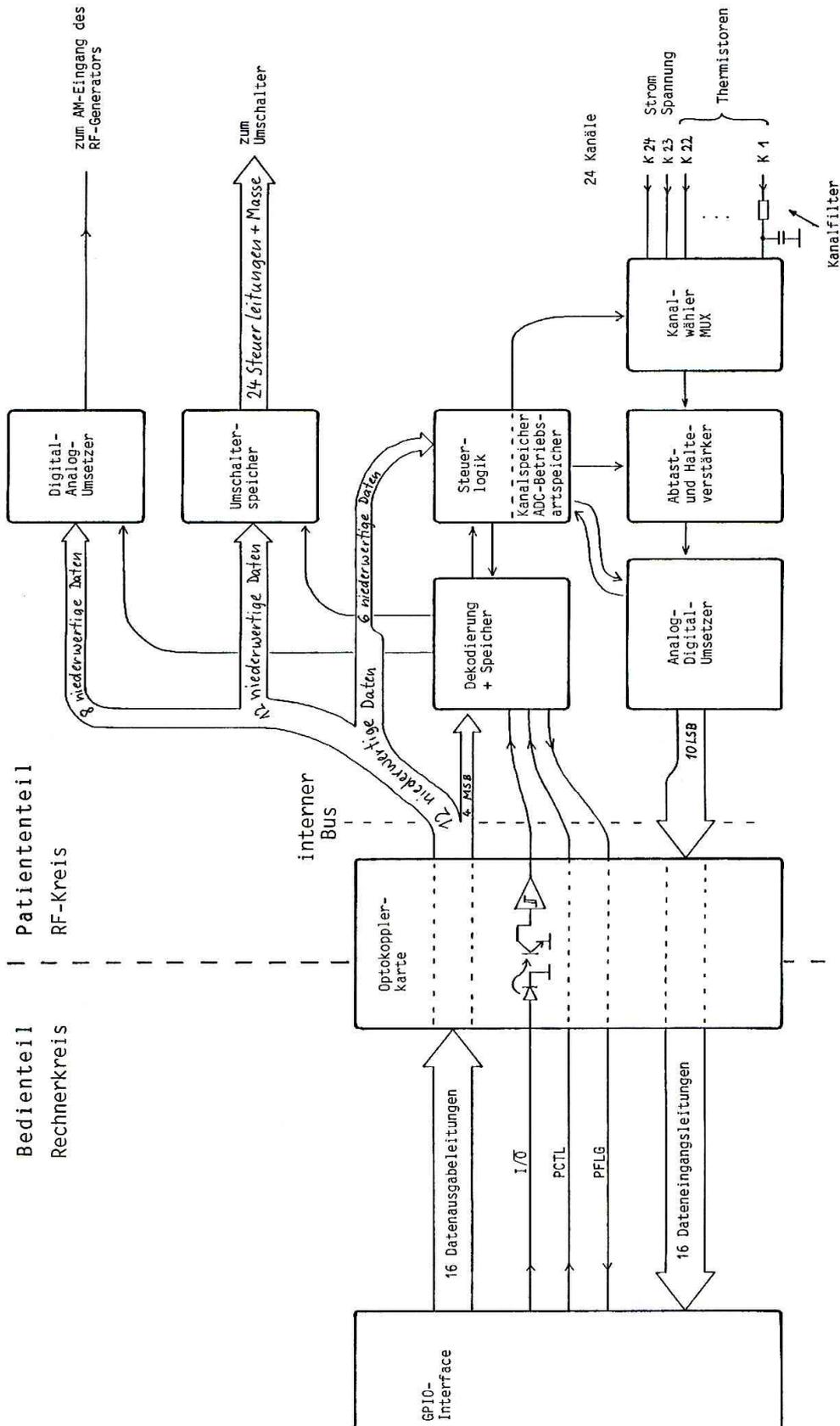


Abb. 29: Schematischer Aufbau des Analog/Digital-Interface. Der RF-Kreis (Patiententeil) ist galvanisch vom Rechnerkreis (Bedienteil) getrennt.

## Überwärmungstherapie

160\*100 mm großen Leiterplatte angeschlossen. Der Anschluß an das GPIO-Parallelinterface des Steuerrechners erfolgt über einen 96-poligen Normsteckverbinder. Rückwärtig ist die Leiterplatte an den internen Bus des Interface angeschlossen.

- Auf Platine Nr. 2 befindet sich ein Analog-Digitalwandler mit 24 Eingängen, sowie ein Teil der Dekodierlogik für weitere Ein- Ausgabeplatinen. 4 Leitungen des 16-bit-Ausgabebus wurden zur Dekodierung der Teilschaltungen des Interface herangezogen (Maximal 24=16 Schaltungen).
- Platine Nr. 3 faßt die Speicherelektronik des Elektrodenumschalters sowie den digitalen Abschwächer zum Steuern der RF-Leistung zusammen. Eine **RESET-Logik** verhindert, daß unmittelbar nach dem Einschalten des Systems der Generator durch zufällige Daten aufgesteuert wird.

Alle Funktionen des A/D-Interface werden vom Rechner bedient, Abb. 29 zeigt den schematischen Aufbau.

### A) GPIO-Interface

Als Schnittstelle des Analog/Digital-Interface zum Steuerrechner dient das bereits erwähnte GPIO-Interface (Abb. 29). Es stellt neben jeweils 16 parallelen Datenein- und -Ausgabeleitungen im wesentlichen 3 Steuersignale zur Verfügung. Ein I/O-Signal, das angibt ob Daten ausgegeben oder eingelesen werden sollen, ein PCTL (Peripheral Control)-Signal, das den beabsichtigten Datenaustausch vorher ankündigt und ein PFLG (Peripheral Flag)-Rückmeldesignal, das die erfolgreiche Datenübernahme bestätigt. Das GPIO-Interface verfügt über eine Reihe einstellbarer Kommunikationsprotokolle. Bei allen folgenden Ausführungen sei das Full-Mode-OUTPUT-Protokoll zur Ausgabe und das Full-Mode-ENTER-Protokoll mit "BSY Clock Source" entsprechend [42] angenommen.

- Abb. 30 zeigt die **Datenausgabe**: Zunächst wird der Zustand der PCTL und PFLG-Leitung daraufhin überprüft, ob die letzte Datenübertragung abgeschlossen ist. Falls ja, werden gültige Daten auf den Datenausgabeleitungen angelegt. Nach einer, im GPIO-Interface hardwaremäßig eingestellten, PCTL-Wartezeit wird das PCTL-Signal low. Das Peripheriegerät antwortet auf die anliegenden gültigen Daten mit der ansteigenden Flanke des PFLG-Rückmeldesignals. Der Rechner reagiert mit der Rücknahme des

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

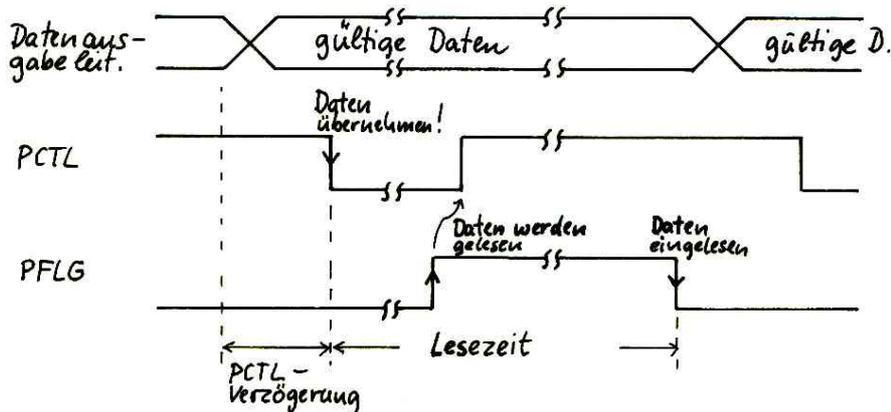


Abb. 30: Timing-Diagramm der Full-Mode-Ausgabe des GPIO-Interface.

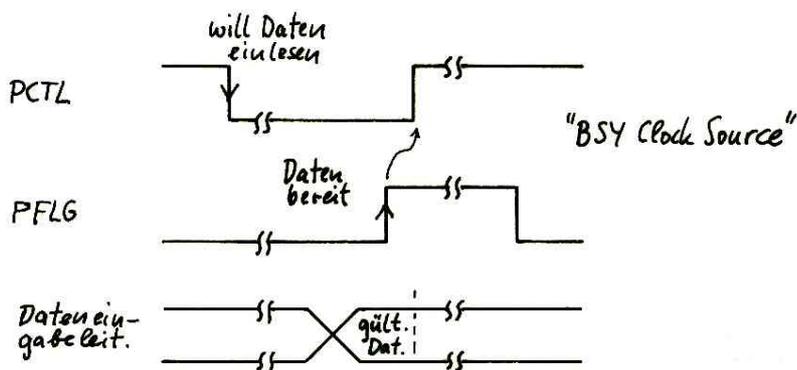


Abb. 31: Timing der Full-Mode-Eingabe des GPIO-Interface.

PCTL-Signals. Nach der Datenübernahme entfernt das Peripheriegerät das PFLG-Signal. Während der gesamten Schreibphase ist das I/O-Signal low, um den Schreibvorgang anzuzeigen.

- Der **Lesevorgang** ist in Abb. 31 dargestellt. Das I/O-Signal wird high. Das PCTL-Signal meldet die gewünschte Datenübernahme an das Peripheriegerät, das die Daten an den Eingabeleitungen bereitstellt. Mit der ansteigenden Flanke des PFLG-Signals werden die gültigen Daten in das GPIO-Interface übernommen, das unmittelbar darauf das PCTL-Signal zurücknimmt.

### B) Optokopplerkarte

Die beschriebenen Steuersignale des GPIO-Interface ermöglichen das Einbinden der Optokopplerkarte. Die Daten werden durch die notwendige Aktivierungszeit der Optokoppler zeitlich verzögert. **Erst nach Anliegen der korrekten Dateninformation aller Datenbits darf die Übernahme der Daten erfolgen.** Um diese Wartezeit zu minimieren und ein zu frühes Übernahmesignal zu vermeiden wurde die Ansteuerung der Optokoppler optimiert, die verwendeten Optokoppler selektiert. Dazu wurde die Testschaltung nach Abb. 32 aufgebaut.

## Überwärmungstherapie

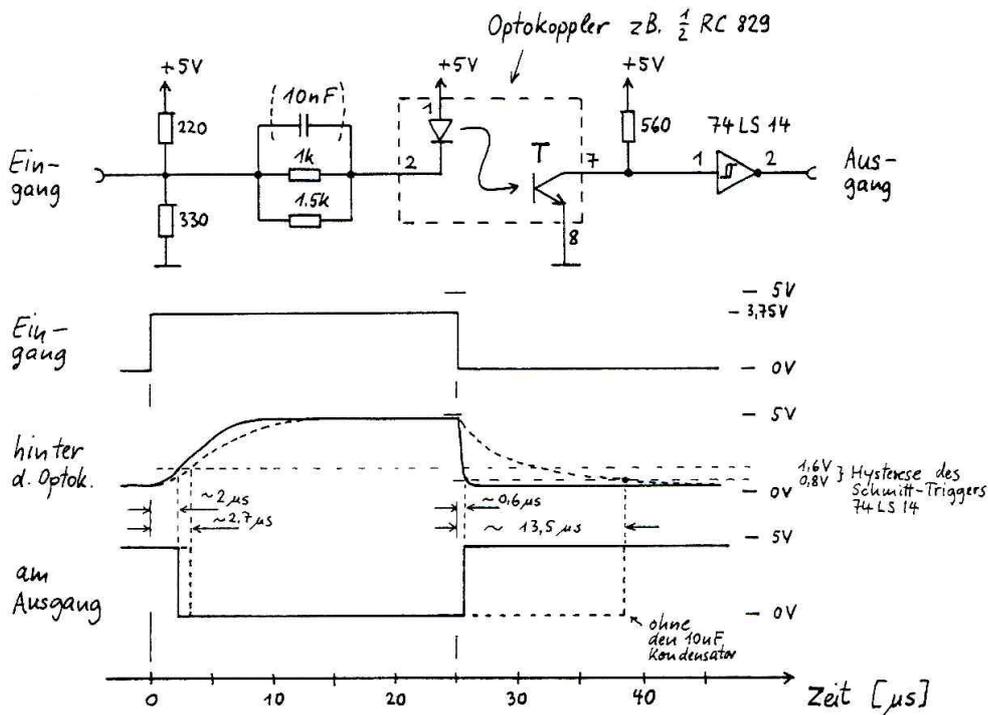


Abb. 32: Testschaltung zur Selektion von Optokopplern. Der positive Einfluß des 10 nF-Kondensators in der Ansteuerung des Optokopplers wird am durchgezogen dargestellten Timing gegenüber dem gestrichelten Verlauf deutlich.

Am Eingang wird ein steilflankiges Rechtecksignal eingespeist. Idealerweise würde das Ausgangssignal der Anregung mit einer geringen zeitlichen Verzögerung folgen. Um die Durchschaltzeit des Fototransistors T möglichst klein zu halten, empfiehlt es sich einen Einschaltübersteuerungsgrad größer als eins zu wählen, d.h. daß mehr Eingangsstrom in den Optokoppler geschickt wird, als der Fototransistor gerade zum Durchschalten braucht. In Abb. 32 ist der Durchschaltvorgang des Transistors nach etwa 25  $\mu$ s zu beobachten. Die Kollektorspannung fällt steil ab (mittlere Kurve). Die gestrichelte Kurve bezeichnet den Betrieb ohne den 10 nF-Kondensator. Der Abfall dauert dann recht lange. Erst 13.5  $\mu$ s nach der Ansteuerung schaltet der nachfolgende Schmitt-Trigger-Baustein (74LS14) bei Unterschreiten der unteren Schwellspannung um.

Ein Verkleinern der Vorwiderstände würde das Einschaltverhalten zwar beschleunigen, dann wäre aber eine längere Sperr-Verzögerungszeit (Speicherzeit) beim Abschalten des Transistors in Kauf zu nehmen. Einen Ausweg bietet die realisierte Schaltung mit dem 10 nF-Kondensator. Der Transistor wird dadurch nur kurzfristig übersteuert. Es resultiert das durchgezogen gezeichnete, optimierte Schaltverhalten. Der Schmitt-Trigger-Baustein am Ausgang formt die flachen Signalfanken in steile, definierte Anstiege um. Die Hysterese von etwa 0.8 V verhindert Störungen.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Messungen hatten gezeigt, daß bei dem verwendeten Optokopplertyp (PC 829/849) das Stromübertragungsverhältnis, d.h. das Verhältnis von Ausgangsstrom zu Eingangsstrom pro Exemplar stark variiert. Manche Exemplare wurden zu gering angesteuert, die untere Schwellspannung des Schmitt-Triggers nicht ausreichend sicher unterschritten.

Die äußere Beschaltung hätte folglich für jeden Optokoppler individuell angepaßt werden müssen. Um dies zu vermeiden, wurden die Bausteine selektiert. Abb. 33 zeigt die Schaltung der realisierten Optokopplerkarte.

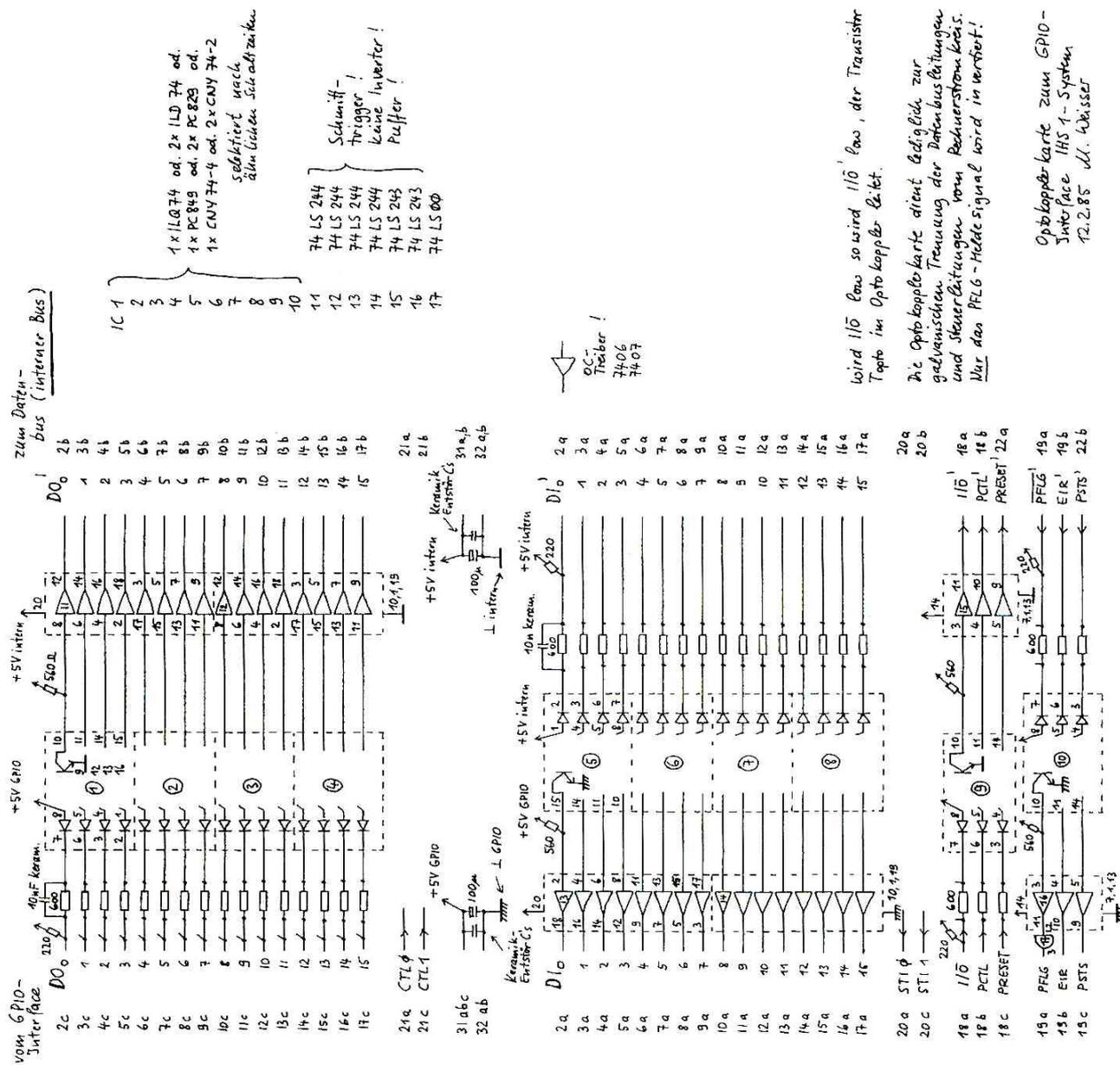


Abb. 33: Optokopplerkarte. Schaltbild.

## Überwärmungstherapie

Neben den Datenein- und -ausgabeleitungen werden auch die Steuerleitungen galvanisch getrennt. Die Ansteuerung der Optokoppler erfolgt über Open-Kollektor-Treiber. Zur elektrischen Versorgung beider Seiten der optischen Trennschaltung dienen galvanisch getrennte Netzgeräte mit getrennter Masseführung.

Zur Überprüfung der Funktion des GPIO-Interface, der Verdrahtung zum Analog/Digitalinterface und der Optokopplerkarte dienen **spezielle Testprogramme**.

- Abb. 34 zeigt ein Taktgeberprogramm zur Selektion der Optokoppler. Die oben beschriebene Testschaltung wird dabei auf den internen Bus gesteckt und unter genau denselben Bedingungen betrieben, die später im Praxisbetrieb gegeben sind. Mit dem CONTROL-Befehl lassen sich Ausgaben auf spezielle Register bzw. Adressen des Steuerrechners vornehmen. Im vorliegenden Fall wird das Ausgaberegister Nr. 3 des GPIO-Interface) angesprochen. Abwechselnd werden die beiden niederwertigsten Datenleitungen DO0 und DO1 gesetzt und rückgesetzt. Mit dem Oszilloskop kann das Timing des gerade eingesetzten Optokopplers ermittelt werden.
- Das in Abb. 35 gezeigte Testprogramm erzeugt binäre 0101 0101 0101 0101 bzw. 1010 1010 1010 1010 -Muster, die abwechselnd in schneller Folge über das GPIO-Interface ausgegeben und mit dem Oszilloskop verfolgt werden können. Dadurch lassen sich sowohl Unterbrechungen, als auch Kurzschlüsse der Datenausgabeleitungen feststellen. Durch einen **Busüberbrückungsstecker** können die Datenausgabeleitungen hinter den Optokopplern auf den Eingabebus umgeleitet werden, so daß sich auch diese Schaltungsteile schnell überprüfen lassen.

```
100 Ausgabewort_1=0      ! 0000 0000 0000 0000_b
110 Ausgabewort_2=3    ! 0000 0000 0000 0011_b
120 !
130 CONTROL Gpio,3; Ausgabewort_1      Umschalten der Daten-
140 CONTROL Gpio,3; Ausgabewort_2      leitungen DO0 und DO1
150 GOTO 130
```

*Abb. 34: Taktgeberprogramm zur Selektion der Optokoppler.*

```
100 Ausgabewort_1=21845 ! 0101 0101 0101 0101_b
110 Ausgabewort_2=-21846 ! 1010 1010 1010 1010_b
120 !
130 CONTROL Gpio,3; Ausgabewort_1
140 CONTROL Gpio,3; Ausgabewort_2
150 GOTO 130
```

*Abb. 35: Testprogramm zur Überprüfung von GPIO-Interface, Verdrahtung, Busleiterplatte und Optokopplerkarte.*

#### C) Dekodierung, Analog-Digital-Wandlung

Um über die 16 Datenausgabeleitungen des GPIO-Interface mehrere Aus- und Eingabegeräte des Analog/Digital-Interface ansprechen zu können, wurde eine spezielle Dekodierschaltung aufgebaut. 4 der Datenausgabeleitungen wurden zur Selektierung vorgesehen. Bis zu 16 verschiedene Adressen lassen sich so ansprechen.

Abb. 36 zeigt die Schaltung des AD-Wandlers mit der dazugehörigen Dekodierlogik. Da nur maximal **8 Adressen** notwendig erschienen, wertet IC3 nur die oberen 3 Adressleitungen aus. Die Ausgangssignale DS0-7 (Dataselect) werden auf den internen Bus herausgeführt, so daß die Dekodierschaltung nur einmal vorhanden sein muß.

Zum Auslesen des AD-Wandlers dient beispielsweise Adresse 0 (DS0). Die einzelnen Teilbaugruppen, wie beispielsweise der AD-Wandler werden durch das gleichzeitige Auftreten des jeweiligen Selektsignals DSx, des Ausgabesignals I/O und des PCTL\*-Signals angestoßen (IC1 Pin 9,10,11 Abb. 36). Nach der Datenübernahme in die ADC-Register (IC14) wird jeweils ein PFLGx`-Rückmeldesignal erzeugt, um den erfolgreichen Schreibzyklus rückzumelden.

Neben den 8 Ausgabeadressen gibt es analog 8 Einleseadressen: Durch die vorhandene Aufteilung der Datenleitungen in Ausgabe und Eingabe kann jedoch allein mit dem Einlesebefehl keine Adresse übergeben werden. Die Auswahl des gewünschten Eingabegerätes muß also über die Ausgabeleitungen erfolgen. Es bot sich an, zunächst mit einem Ausgabebefehl den einzulesenden Kanal des AD-Wandlers auszuwählen und die Wandlung anzustoßen. Dazu dient das DS0-Signal. Anschließend erfolgt der Eingabebefehl automatisch auf der letzten Ausgabeadresse.

Um diese Art der Eingabe zu ermöglichen, muß das DS0-Signal nach dem Ausgabebefehl bis zum nächsten Ausgabebefehl aktiv bleiben. Zusätzlich ist dann allerdings zu verhindern, daß bei einem erneuten Ausgabebefehl auf einer neuen Adresse nicht zunächst das alte Ausgabegerät nochmals kurz angesprochen wird. Die recht aufwendige Beschaltung des Dekoders IC3 ermöglicht dies.



### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

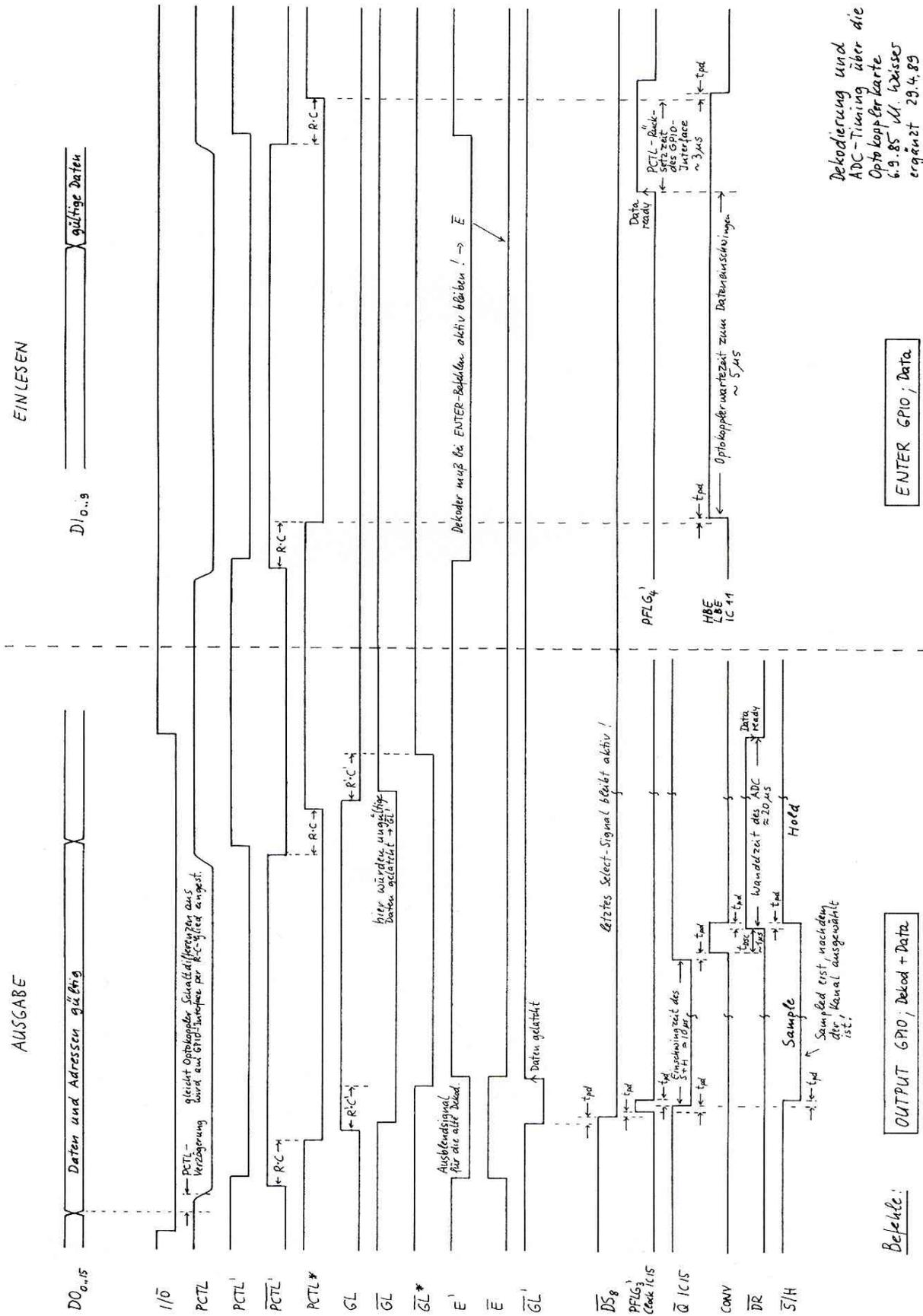


Abb. 37: Timing der Dekodierlogik und AD-Wandlung.

## Überwärmungstherapie

Abb. 37 zeigt das Timing der erzeugten Signale. Links die Datenausgabe bzw. die Kanalauswahl, rechts das Einlesen der gewandelten Daten.

Zunächst wird mit einem **OUTPUT Gpio; Dekodierung+Data** -Befehl der entsprechende Eingangskanal des ADC (IC14 Pin 2,5,7,10,12) ausgewählt, der Abtast&Halte-Verstärker auf Abtasten eingestellt sowie die Betriebsart (unipolar/bipolar: IC14 Pin 15) des ADC festgelegt. Nach etwa 10  $\mu\text{s}$  wird der gerade abgetastete Wert am Ausgang des Abtast&Halte-Verstärkers (IC12 Pin 8) festgehalten (Umschaltung auf Hold) und die Wandlung des 10-bit-AD-Wandlers (IC11) gestartet. Nach weiteren 20  $\mu\text{s}$  steht der gewandelte Spannungswert in binärer Form an den Datenausgängen von IC11 an.

Etwa 41  $\mu\text{s}$  nach dem Ausgabebefehl können **gültige Daten eingelesen** werden. Ob gültige Daten vorliegen, kann am DR-Ausgang von IC11 abgefragt werden. Bei der Verwendung des BASIC-Interpreters liegt die minimale Verarbeitungszeit für den Ausgabebefehl bis zum folgenden Eingabebefehl deutlich oberhalb 41  $\mu\text{s}$ , so daß zwischen den Befehlen keine Pause eingeschoben werden muß.

Am Eingang der Kanalwähler IC13,20,21 entfernt ein relativ niederohmiges RC-Glied restliche RF-Anteile. Die eingezeichneten zusätzlichen Dioden dienen zusammen mit dem Widerstand des RC-Filters als Überspannungsschutz. Selbst hohe Spannungsspitzen führen durch die Überbrückung der Versorgungsspannung mit den ZPY 15-Dioden nicht zu einem Anstieg derselben. Bauteildefekte der empfindlichen MOS-Bauteile sind so weitgehend ausgeschlossen.

Abb. 38 zeigt einen Testprogrammausschnitt, der eine Spannung an Kanal 2 des ADC auswertet und den Wert auf dem Bildschirm ausdrückt.

```
100 Dekod_adc=4128      ! = 0001 0000 0010 0000b =DS0
110 !
120 OUTPUT Gpio USING "#,W"; Dekod_adc+2-1
130 ENTER Gpio USING "#,W"; Enter_16_bits
140 PRINT "Datenwert= "; BINAND (Enter_16_bits,1023)
```

Abb. 38: Testprogrammausschnitt zum Einlesen eines AD-gewandelten Datenwertes auf Kanal 2.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Durch den USING-Zusatz "#,W" in den Ein-/Ausgabebefehlen werden stets 16-bit-Worte ein- und ausgegeben. Der Wert für Dekod\_adc beträgt 4128. Binär dargestellt ergibt sich 0001 0000 0010 0000b.

Die hochwertigen 3 Bit (IC3 Abb. 36) wählen die Geräteadresse DS0 und damit den ADC-Wandler aus. Die niederwertigen 5 Bit dienen zur Auswahl des ADC-Kanals, das sechste Bit stellt die unipolare Betriebsart des Wandlers für den Meßbereich 0 bis 1 V ein (IC14, IC18). Durch Addition von eins zum Dekodierwort Dekod\_adc wird anstelle des ersten Kanals der zweite Kanal angesprochen.

Mit dem **ENTER**-Befehl werden anschließend 16 bit breite Daten eingelesen. Da der Wandler nur 10 bit bereitstellt, werden die oberen 6 bit durch die binäre UND-Verknüpfung BINAND wegmaskiert.

#### **D) Umschalteransteuerung**

Die Relais des Elektrodenumschalters werden in 2 Gruppen angesteuert. Zunächst wird die Polarität jeder Elektrode festgelegt, anschließend erfolgt die Aktivierung der ausgewählten Elektroden. Abb. 39 zeigt die Schaltung.

IC 7-10 dienen als Speicherbausteine für die Umschalterinformationen die über die Datenausgabeleitungen des internen Bus übertragen werden. Die Dekodierung erfolgt getrennt für den oberen (Polarität: Dekod\_heiß=20480 "DS2") wie für den unteren Teil (aktiv, nichtaktiv: Dekod\_ein=28672 "DS3") des Speichers.

Die Relais werden über die nachgeschalteten Open-Collektor-Treiber IC 11-14 angesteuert. Eine Einschaltresetschaltung versetzt bis unmittelbar nach dem Einschalten alle Relais in den abgeschalteten Zustand.

Abb. 40 zeigt einen kurzen Programmausschnitt zur Aktivierung der Elektroden Nr. 1 und 2, wobei Elektrode 2 mit dem "heißen" Pol des Generators verbunden wird.

# Überwärmungstherapie

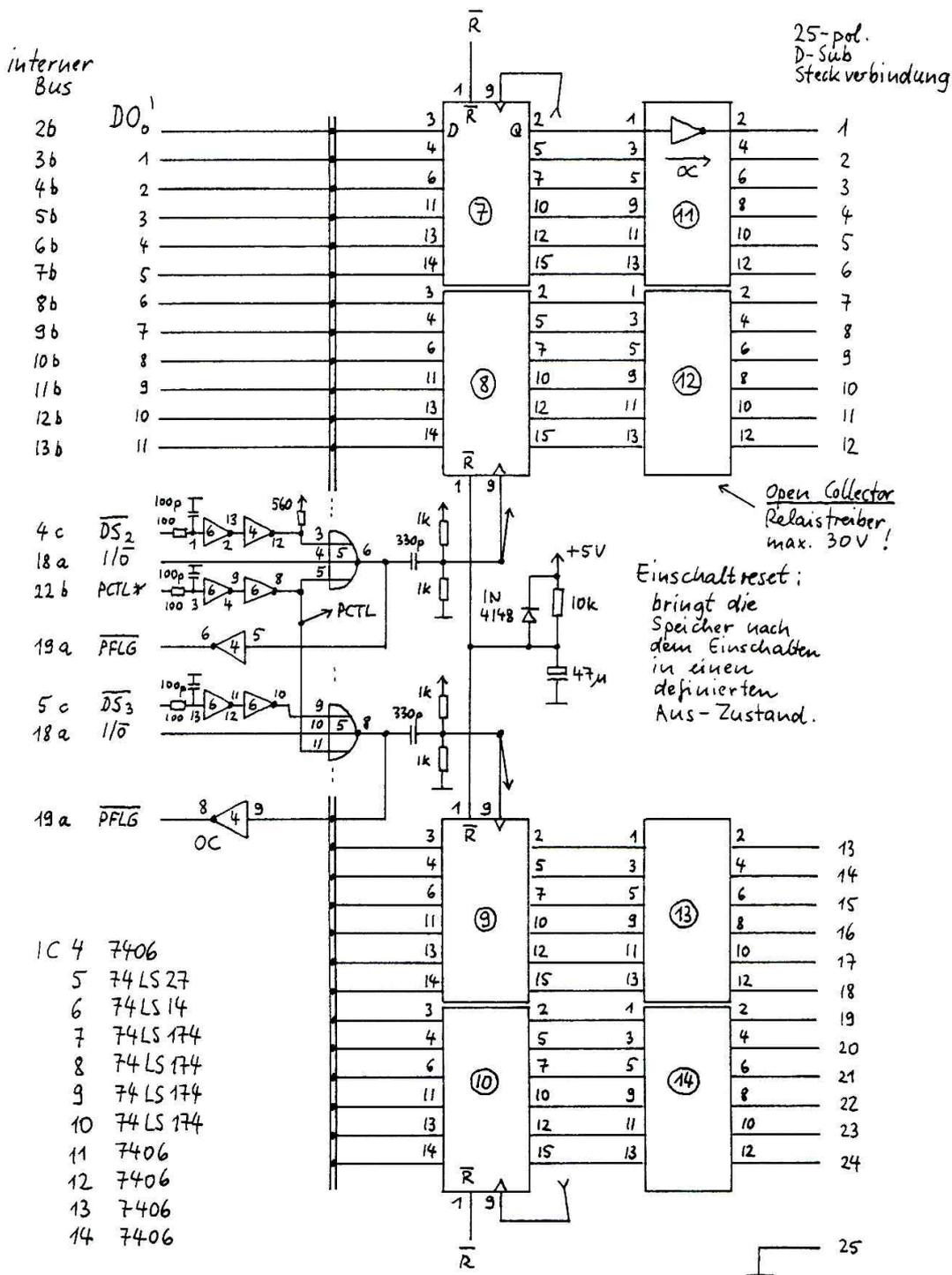


Abb. 39: Umschalterspeicher für 24 Relais. Schaltbild.

```

100 Dekod_heiB=20480    ! = 0101 0000 0000 0000b =DS2
110 Dekod_ein =28672   ! = 0111 0000 0000 0000b =DS3
120 !
130 OUTPUT Gpio USING "#,W"; Dekod_heiB+21
140 OUTPUT Gpio USING "#,W"; Dekod_ein +21+20
    
```

Abb. 40: Aktivierung der Elektroden Nr. 1 und 2, wobei Elektrode 2 mit dem heißen Pol der RF-Quelle verbunden ist.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

#### E) Digitaler Abschwächer

Die Steuerung der RF-Ausgangsspannung bzw. -Leistung des RF-Generators erfolgt über eine Steuergleichspannung, die dem Amplitudenmodulationseingang des Funktionsgenerators zugeführt wird. Abb. 41 zeigt die realisierte Schaltung. Der DA-Wandelbaustein IC1 übernimmt mit der fallenden Flanke des WR-Signals die anliegende 8-bit-Parallelinformation.

Die Ausgangsspannung  $V_{out}$  an Pin 6 von IC2 läßt sich damit in 256 diskreten Stufen sehr feinfühlig steuern. Das integrierte R/2R-Netzwerk bestimmt den Ausgangsstrom am OUT1-Ausgang. Der nachgeschaltete Operationsverstärker (IC2) ist als I-U-Verstärker geschaltet. Die notwendigen Beschaltungswiderstände sind auf dem DA-Wandlerchip integriert. Angesprochen wird die Schaltung über das DS1-Selektsignal.

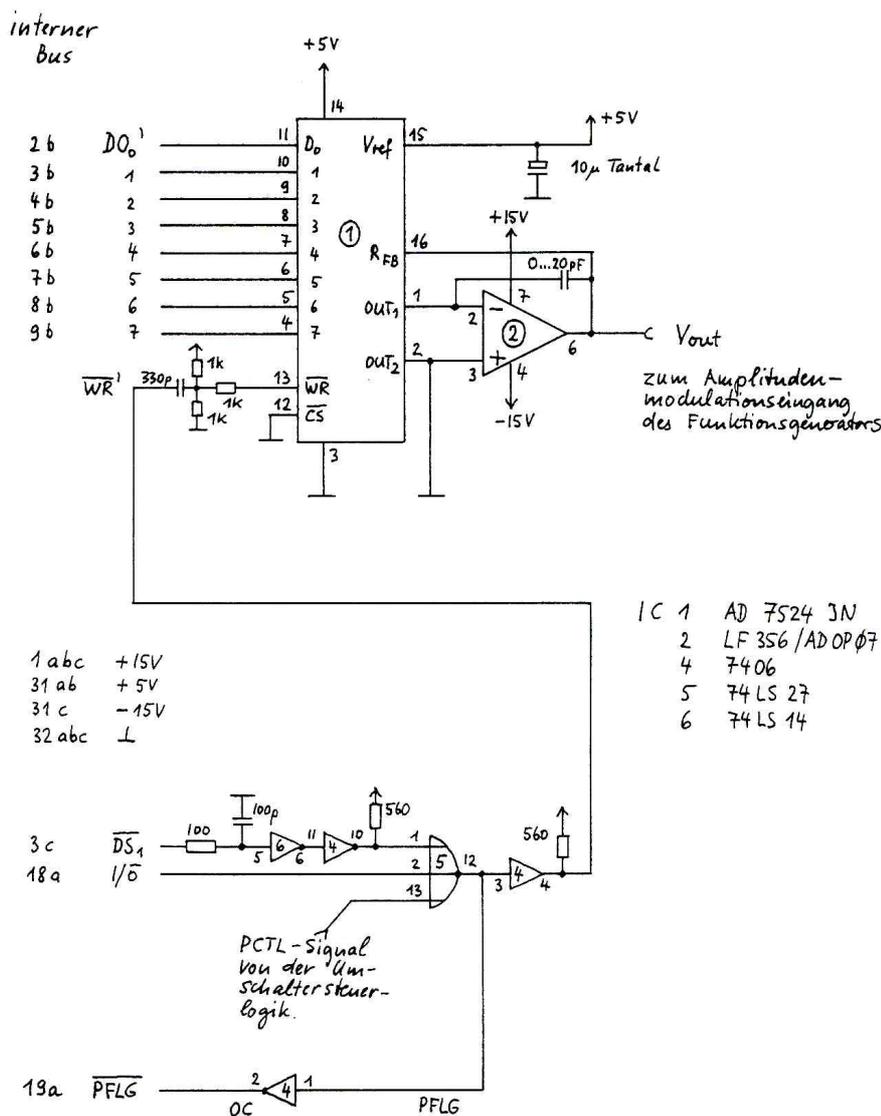


Abb. 41: Digitaler Abschwächer. Schaltbild.

## Überwärmungstherapie

```
100 Dekod_dac=12288    ! = 0011 0000 0000 0000b =DS1
110 !
120 OUTPUT Gpio USING "#,W"; Dekod_dac+128
```

Abb. 42: Auswahl einer mittleren RF-Leistung. Dabei wird das zwischen 0 und 256 liegende Datenwort auf 128 eingestellt. Der Wert bleibt bis zum nächsten Schreibvorgang auf diese Geräteadresse erhalten.

Abb. 42 zeigt einen Testprogrammausschnitt, der eine mittlere RF-Leistung an die gerade aktiven Elektroden abgibt.

### 3.2.2.7 ENI-Regelung

Der verwendete Leistungsverstärker ENI 2100L verfügt über einen 50Ω-Ausgang. Die abgegebene Ausgangsspannung hängt damit stark von der Lastimpedanz ab.

Bei den verwendeten Überwärmungsalgorithmen werden abwechselnd Elektrodenkonfigurationen mit relativ hoher Impedanz (einzelne Paare) und geringer Impedanz (Parallelheizung mehrerer Paare) angesteuert.

Um hierbei größere Spannungsschwankungen der Generatorausgangsspannung zu vermeiden bzw. selbstadaptive Regelungen mit definierten RF-Spannungspegeln zu ermöglichen, wurde die in Abb. 43 dargestellte ENI-Regelung aufgebaut. Es handelt sich um einen Proportionalregler.

Da sich die Vorzeichen des Soll-Werts der maximalen RF-Ausgangsspannung und der tatsächlichen Ist-Spannung unterscheiden kann die Differenzbildung der Regelabweichung über einen Addierer erfolgen. Der erste Teil der Schaltung verstärkt 2-fach.

Über den verstellbaren Widerstand R läßt sich die maximal zulässige RF-Ausgangsspannung einstellen. Der zweite Teil der Schaltung invertiert und verstärkt das Signal zusätzlich. Der Verstärkungsfaktor wurde so eingestellt, daß ein möglichst schnelles und genaues Einschwingen der Ausgangsspannung bei Lastsprüngen erfolgt.

Das Einstellen der maximal zulässigen RF-Spannung sowie Ein- und Ausschalten der Regelung erfolgt über ein Potentiometer mit Schalter. Eine Kontrolllampe zeigt den eingeschalteten Zustand der Regelung an.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

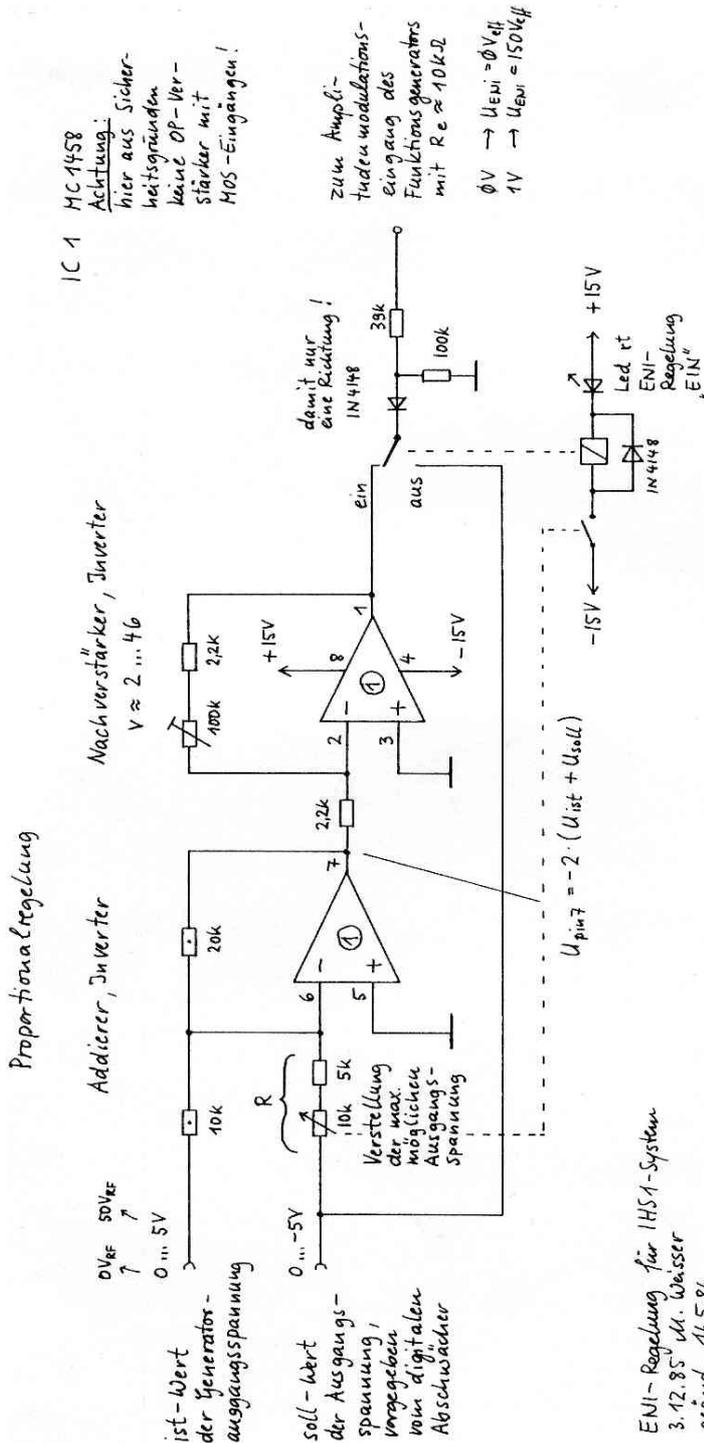


Abb. 43: ENI-Regelung zur lastunabhängigen Amplitudensteuerung des RF-Verstärkers. Die jeweilige Maximalspannung wird über ein gut zugängliches Potentiometer (R) eingestellt und kann während der Behandlung variiert werden.

### 3.2.3 Stromversorgung, elektrische Sicherheit

Abb. 44 zeigt die Stromversorgung des IHS1-Überwärmungssystems. Alle patientenseitigen Stromversorgungen werden nach TÜV-Vorschrift über einen sekundärseitig einpolig geerdeten Trenntrafo der Schutzklasse II, VDE 0550 mit Strom versorgt.

# Überwärmungstherapie

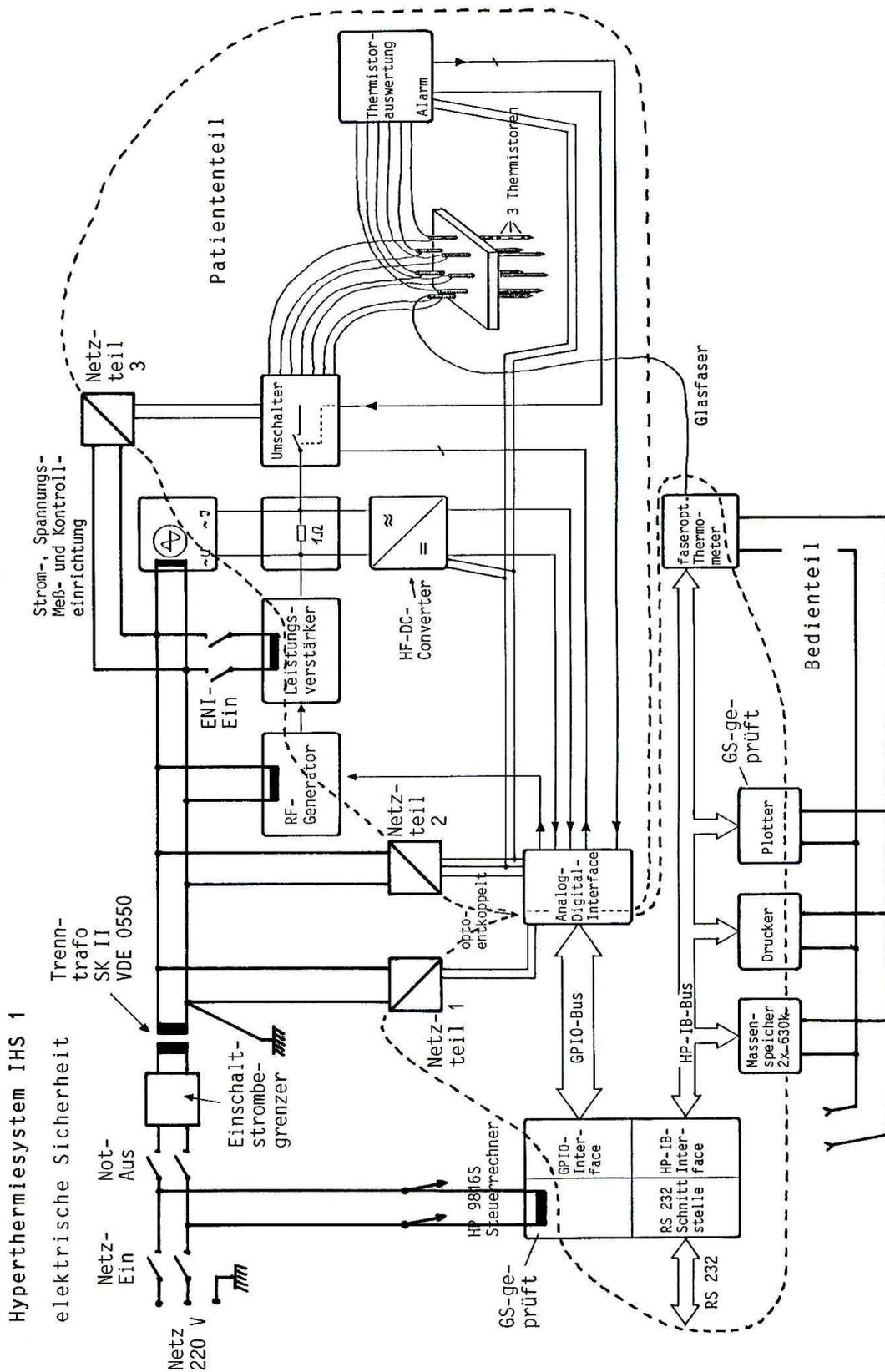


Abb. 44: Stromversorgung des IHS1-Überwärmungssystems. Der Bedienteil ist vom Patiententeil elektrisch getrennt. Bei Betätigen des NOT-AUS wird der Patiententeil stromlos. Der Steuerrechner läuft jedoch ohne Datenverlust weiter.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

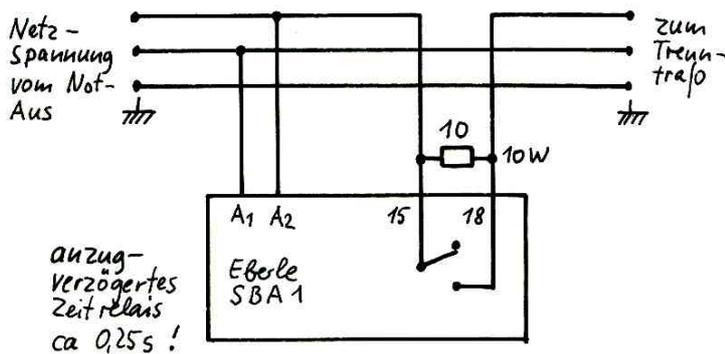


Abb. 45: Einschaltstrombegrenzer. Zunächst wird ein hochbelastbarer 10 $\Omega$ -Widerstand in den Lastkreis eingeschaltet, der nach etwa 0.25 Sekunden überbrückt wird.

Um ein Ansprechen des Sicherungsautomaten durch einen zu großen Einschaltstrom zu vermeiden wurde ein Einschaltstrombegrenzer vor dem Trenntrafo eingesetzt. Abb. 45 zeigt die verwendete Schaltung. Der Einschaltstrom fließt zunächst über einen 10  $\Omega$ -Strombegrenzungswiderstand. Nach etwa 0.25 Sekunden wird der Vorwiderstand über das anzugsverzögerte SBA1-Relais überbrückt. Das primärgetaktete Netzteil 2 (BICC VERO Trivolt PK 55) versorgt den patientenseitigen Teil des Analog/Digital-Interface mit den benötigten 3 Spannungen  $\pm 15$  V, 1 A und +5 V, 5 A. Das Netzteil bietet elektrische Sicherheit nach VDE 0804/0110. Die Isolationsspannungsfestigkeit beträgt Primär/Sekundär 2.5 kV. Netzteil 1 ist ein selbstgebautes 5 V-Netzgerät mit einem integrierten Spannungsregler. Der verwendete Netztrafo entspricht der Schutzklasse II und ist nach VDE 0550 mit 5 kV zwischen Primär- und Sekundärwicklung geprüft.

Der patientenseitige RF-Kreis lässt sich durch einen **NOT-AUS**-Taster völlig von der Stromversorgung trennen. Der GS-geprüfte Steuerrechner läuft bei Betätigung des NOT-AUS ohne Datenverlust weiter. Der Bedienteil ist vom Patiententeil elektrisch getrennt (Abb. 44).

#### 3.2.4 Bedienung, Testprogramme

Das abgeschaltete Gerät wird an eine 16 A-abgesicherte Steckdose angeschlossen. Der NOT-AUS wird betätigt, die Betriebsdisketten eingelegt. Die weitere Benutzerführung erfolgt dialoggesteuert. Die nacheinander durchlaufenen Programme sind in Abb. 46 zusammengefasst. Zunächst lädt der Rechner das **AUTOST**-Programm, das den Drucker initialisiert und notwendige Treiber nachlädt. Im nachfolgenden **HYPINI**-Programm werden bestimmte Geräteadressen sowie die thermistorabhängigen Linearisierungskonstanten definiert, das Datum aktualisiert.

# Überwärmungstherapie

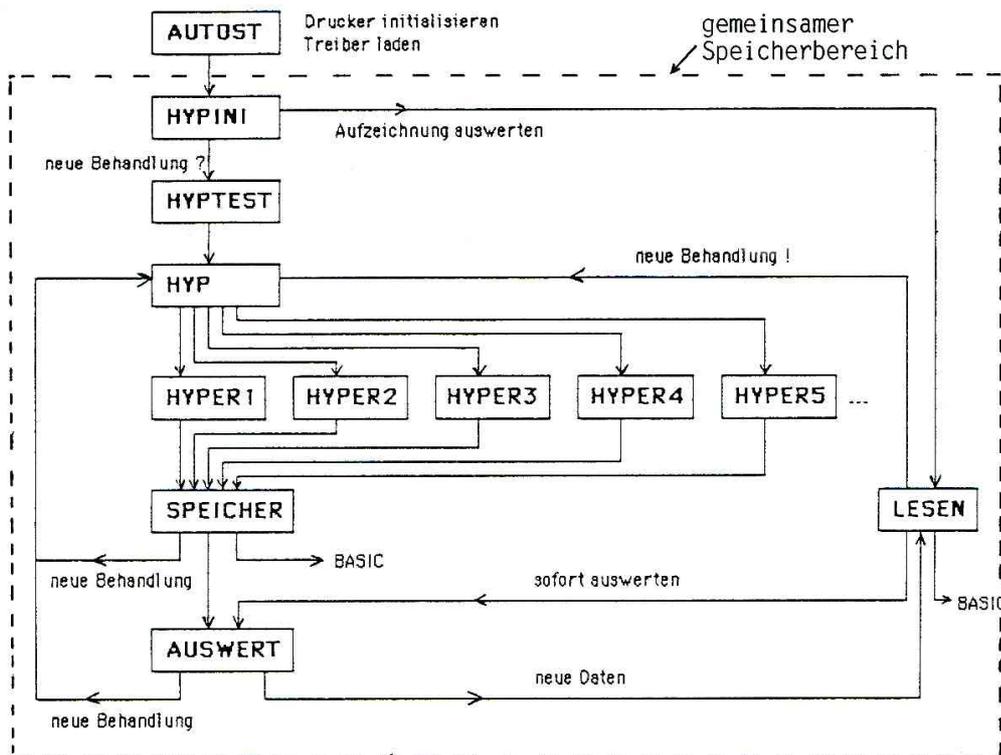


Abb. 46: Programmübersicht des IHS1-Überwärmungssystems. Alle Programme unterhalb des AUTOST-Programmes benutzen einen gemeinsamen Datenbereich.

Anschließend wird entweder das **LESE**-Programm zur Auswertung einer vorhandenen Aufzeichnung oder das **HYPTEST**-Programm aufgerufen. Alle Programmteile unterhalb des AUTOST-Programmes benutzen einen gemeinsamen Datenbereich, so daß beim Hin- und Herspringen zwischen den Programmen keine Daten verlorengehen. Das HYPTEST-Programm dient zur Überprüfung der wesentlichen Bestandteile des Überwärmungssystems. Die Namen der Testprogramme lauten:

- **ADC-Test:** Überprüft die 24 Kanäle des ADC.
- **DAC-Test:** Funktion des digitalen Abschwächers.
- **HF-DC-Converter-Test:** Überprüft Funktion und Kalibrierung der Meßeinrichtung für RF-Strom und Spannung.
- **SEQ-Test:** Überprüft Verdrahtung und Ansteuerung der Umschalterrelais. Kein elektrischer Kontakttest !
- **RELAIS-Test:** Elektrischer Kontakttest der Umschalterrelais.
- **ASEA-Test:** Überprüfung des faseroptischen Thermometers.
- **THER-Test:** Überprüfung der Kalibrierung der angeschlossenen Thermistorsensoren. Gegebenenfalls Hardwarekalibration an den Konstantstromquellentrimmern.
- **THER\_CAL:** Kalibrierprogramm für Thermistoren.
- **SOFT\_CAL:** Softwarekalibration bei kleineren Temperaturabweichungen vom Sollwert.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Nicht alle dieser Tests müssen vor Beginn jeder Behandlung durchgeführt werden. Manche der Tests dienen zur schnellen Fehlersuche bei Service oder Reparatur.

Unumgänglich ist jedoch die Durchführung der Thermistorkalibration (SOFT\_CAL), da nur so sichergestellt ist, daß mit funktionsfähigen Sensoren vernünftige Temperaturen gemessen werden. Eine ausführlichere Bedienungsanleitung des IHS1-Systems mit den Kurzbeschreibungen der Überwärmungsprogramme befindet sich im Anhang.

#### **3.2.5 Behandlungsprogramme**

Nach Durchlauf des Programms HYPTEST wird das HYP-Programm aufgerufen. Nach der Eingabe der wichtigsten Patientendaten erfolgt die Wahl der gewünschten Behandlungsparameter. Die wichtigsten Parameter lauten:

- **T\_max:** Maximal zulässige Temperatur, die an keinem Temperatursensor überschritten werden soll.
- **T\_soll:** Soll-Temperatur, die am gewählten Referenzsensor eingehalten werden soll.
- **Ref:** Kennziffer des verwendeten Referenzsensors (1..22). Dabei können keine vorher als defekt erkannten Sensoren gewählt werden.
- **B\_zeit:** Behandlungszeit nach erstmaligem Erreichen der Solltemperatur im Minuten.

Anschließend wird in eines der eigentlichen Behandlungsprotokolle verzweigt. Individuelle Behandlungsparameter werden dort abgefragt. Die Behandlung wird gestartet. Nach Ablauf der festgelegten Überwärmungszeit kann die Heizleistung abgeschaltet werden, um die Abkühlphase aufzuzeichnen und damit Anhaltspunkte für die lokale Abkühlung des Gewebes z.B. für die nächste Behandlung zu erhalten.

#### **3.2.6 Datenauswertung, Behandlungsprotokoll**

Nach Abschluß der Überwärmung können die, im RAM des Steuerrechners zwischengespeicherten, Behandlungsdaten auf Diskette abgespeichert werden (**SPEICHER**-Programm). Das **AUSWERT**-Programm ermöglicht das Blättern in Momentanbildern aller Sensortemperaturen, von Generatorspannung, -Strom, -Leistung und Impedanz. Beliebige Zeitfenster lassen sich als Temperatur-Zeitdiagramm mit Angabe der wichtigsten Behandlungsparameter dokumentieren.

# Überwärmungstherapie

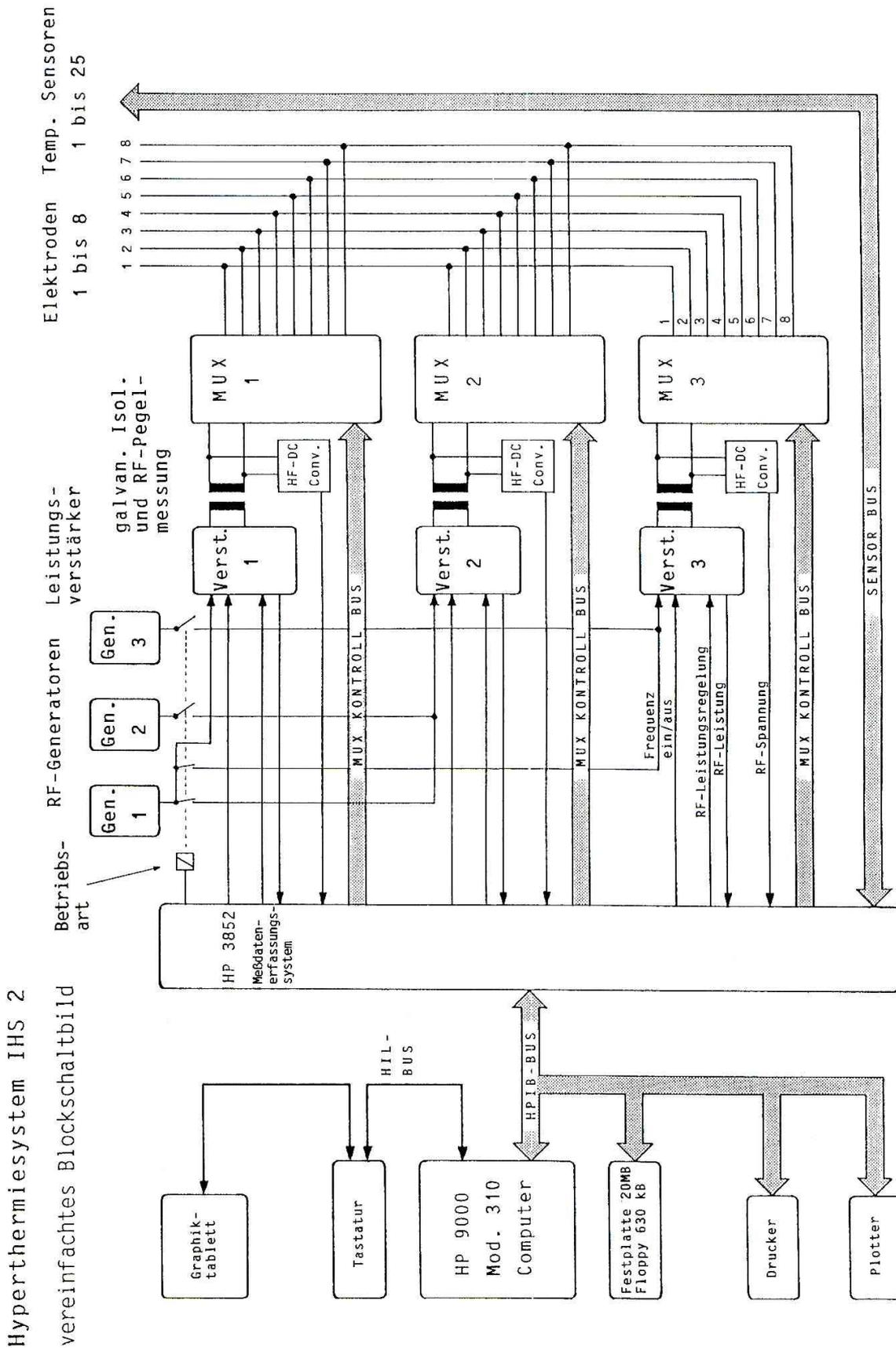


Abb. 47: Vereinfachtes Blockschaltbild des IHS2-Systems.

### 3.3 IHS2-Mehrgeneratoren-Überwärmungssystem

#### 3.3.1 Aufbau des IHS2-Systems

Abb. 47 zeigt den Aufbau der Mehrgeneratorenanlage. Das RF-Signal dreier Sinusgeneratoren wird in 3 Leistungsverstärkern verstärkt. Durch den Betriebsartschalter (links oben) kann gewählt werden, ob die RF-Speisung der Verstärker gleichphasig von Generator 1 oder von je einem eigenen Generator mit jeweils etwas unterschiedlicher Frequenz erfolgt. Dies ist für manche der nachfolgend beschriebenen Mehrgeneratoren-Heizstrategien von Bedeutung. Um die gegenseitige Beeinflussung der RF-Quellen zu minimieren erfolgt die Ansteuerung der Elektroden über zwischengeschaltete Trennübertrager. 3 Elektrodenumschalter (MUX 1-3) verteilen die RF-Spannung an bis zu 24 Elektroden. In Abb. 47 sind die **Ausgänge der Elektrodenumschalter parallelverbunden, um jede der 8 Elektroden mit jeder RF-Quelle verschalten zu können**. Die Steuerung des Systems und galvanische Trennung zwischen Bedienungs- und Patiententeil erfolgt über ein kommerzielles Meßdatenerfassungssystem. Abb. 48 zeigt ein Foto des stationären Systems.

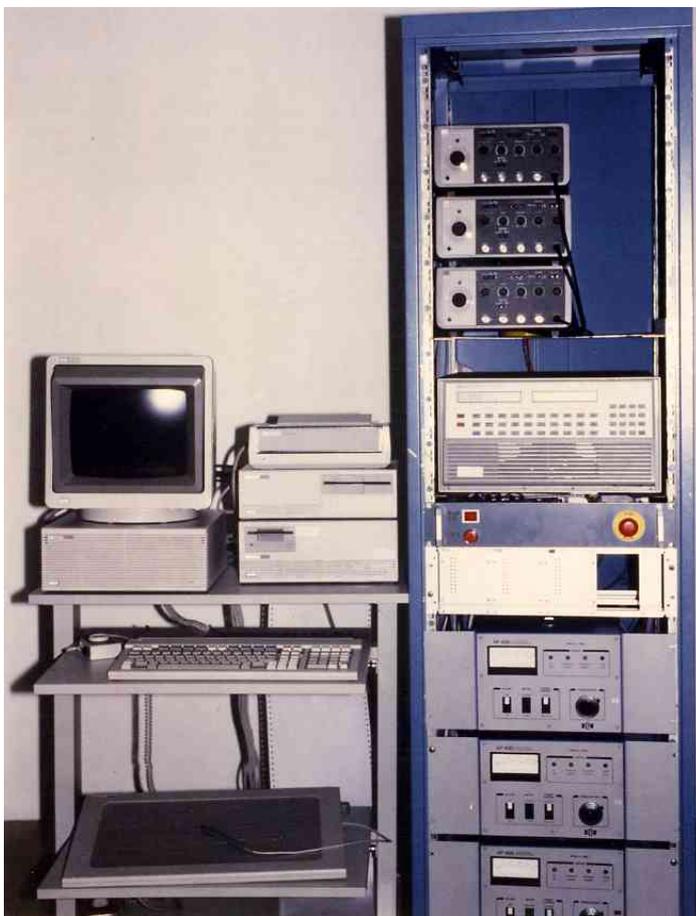


Abb. 48: Stationäres IHS2-Mehrgeneratorenüberwärmungssystem. Links der Steuerrechner mit Festplattenlaufwerk, Protokolldrucker und Digitalisieretaflet. Daneben die 3 Funktionsgeneratoren zur 3-phasigen Ansteuerung der Leistungsverstärker rechts unten. In der Mitte das HP 3852 Meßdatenerfassungssystem, darunter die Relaiseinheit zur Steuerung der 3 Generatoren und 24 Elektroden.

## Überwärmungstherapie

### 3.3.2 Baugruppen

#### 3.3.2.1 RF-Erzeugung

Als RF-Generator wurden die HF-störstrahlungssicheren Funktionsgeneratoren Kontron FG 8052 eingesetzt. Die nachgeschalteten Hochleistungsverstärker AP-400 der Firma ENI (Electronic Navigation Industries) verfügen über einen Eingang zur Einspeisung der gewünschten Ausgangsfrequenz. Die abzugegebene Vorwärts- bzw. Lastleistung kann durch entsprechende Gleichspannungspegel an den Steuereingängen des Generators vorgewählt werden. Eine integrierte Regelung ermittelt Vorwärts- und Rückwärtsleistung und regelt bei Differenzen zwischen Soll- und Ist-Wert z.B. bei wechselnden Lastimpedanzen entsprechend nach. Die intern ermittelte tatsächliche Lastleistung kann einer Buchse als Gleichspannungspegel entnommen werden. Der Generator arbeitet unter allen Betriebsbedingungen stabil, ist kurzschlußfest und leerlauf-sicher. Die Stromaufnahme eines Generators beträgt bei der vollen Abgabeleistung von 400 W an  $50 \Omega$  etwa 10 A bei  $230 V \pm 5\%$ .

#### 3.3.2.2 HF-Spannungs-, -Leistungsmeßeinrichtung

Die Erfassung der Abgabeleistung jedes der Generatoren erfolgt über die oben beschriebene interne Leistungsmessung der Leistungsverstärker. Die abgenommene Gleichspannung gibt die Lastleistung nach der Faustformel  $10 \text{ V/kW}$  an. Zur Bestimmung der RF-Spannung unmittelbar vor dem Elektrodenumschalter dient die in Abb. 49 dargestellte Gleichrichterschaltung. Sie wurde so dimensioniert, daß die resultierende Ausgangsgleichspannung dem 10. Teil des Effektivwerts der gleichgerichteten RF-Spannung entspricht. Für jeden der Leistungsverstärker wird eine dieser Schaltungen hinter dem Trennübertrager eingesetzt.

Da die RF-führenden Leitungen, bedingt durch die Übertrager, kein gemeinsames festes Bezugspotential besitzen, erfolgt die Auswertung der Gleichspannungspegel über ein Voltmeter mit Differenzeingang und weitem Gleichtaktaussteuerungsbereich (vgl. Meßdatenerfassungssystem). Die  $680 \Omega$ -Auskoppelwiderstände am Ausgang der Gleichrichterschaltung dienen als Schutzwiderstände für den Relaismultiplexer des Voltmeters. Schädliche Stromspitzen beim Umschalten zwischen Kanälen unterschiedlichen Bezugspotentials durch Umladung der AD-Wandler-internen Kapazitäten werden dadurch vermieden.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

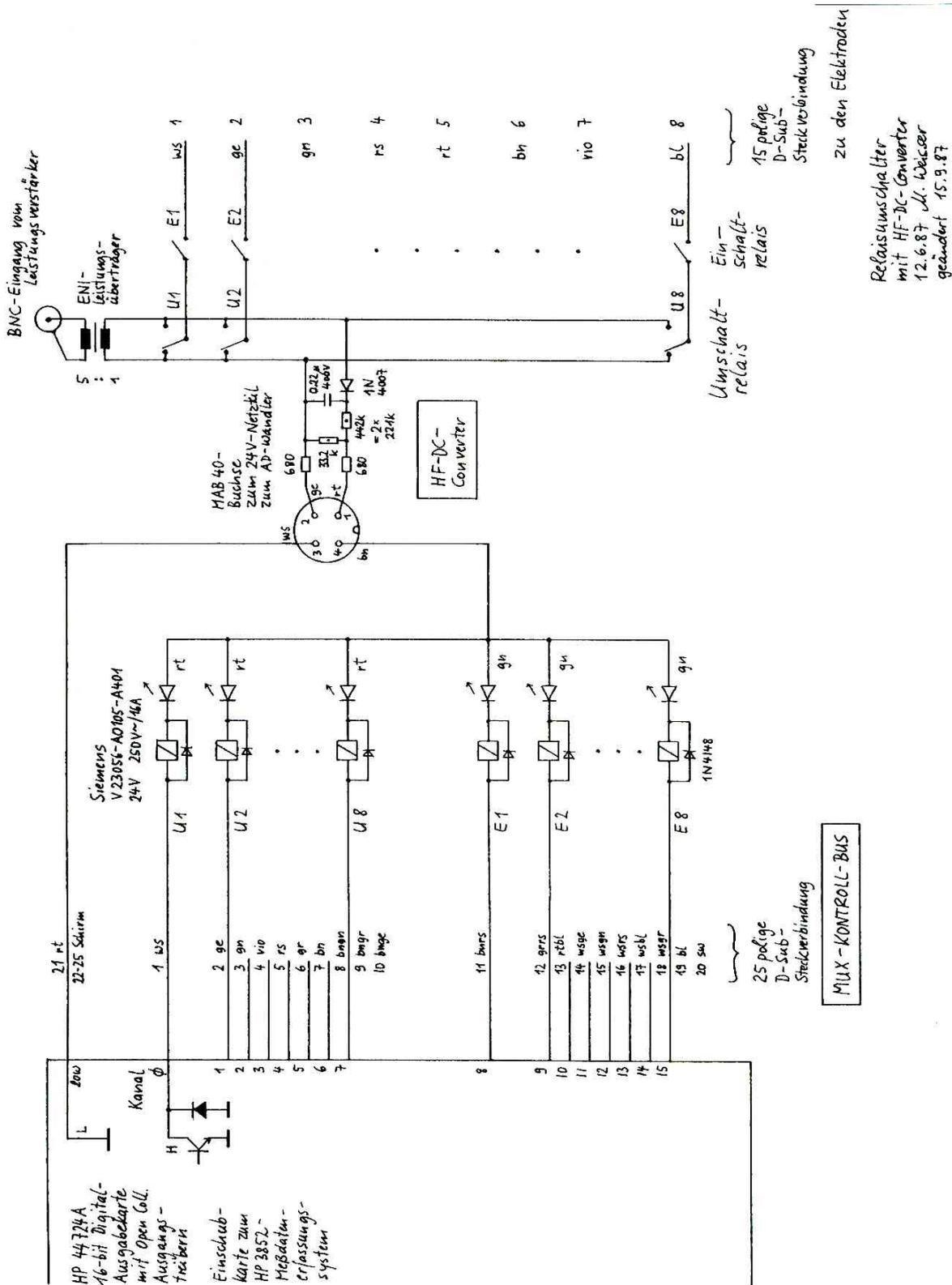


Abb. 49: Relaisumschalter mit RF-Spannungsmessung. Alle RF-spannungsführenden Teile wie Leistungsübertrager, HF-DC-Converterschaltung und Umschalterrelais sind hier in einer Einschubkassette für 19"-Gehäuse zusammengefaßt. Der Status der Relais läßt sich an roten (Umschaltrelais: "heiß") und grünen (Einschaltrelais: "ein") Leuchtdioden ablesen.

## Überwärmungstherapie

### 3.3.2.3 Elektrodenumschalter

Analog zum IHS1-Überwärmungssystem werden auch hier 2 Gruppen von Relais zum Verschalten mehrerer Elektroden mit einem Generator eingesetzt. 8 "Umschaltrelais" (U1-U8) dienen zum Wählen der jeweiligen Polarität, während 8 nachgeschaltete "Einschaltrelais" (E1-E8) zum Aktivieren oder Deaktivieren der jeweiligen Elektrode eingesetzt werden. Die in Abb. 49 dargestellte Schaltung ist für jeden der 3 Leistungsverstärker als Einschub vorhanden. Die Aktivierung der einzelnen Relais jedes der Einschübe erfolgt über je einen 16-Kanal-Datenausgabe-Einschub des Meßdatenerfassungssystems.

### 3.3.2.4 Meßdatenerfassungssystem

Die Erfassung aller Ist-Temperaturdaten, -Leistungen und -Spannungen wie auch die Steuerung der Sollwerte erfolgt über ein mikroprozessorgesteuertes Meßdatenerfassungssystem (HP3852). Die Programmierung erfolgt in HP-BASIC, wahlweise von der Frontplatte oder über den rückseitigen HPIB-Bus (IEEE-Bus). Das Grundgerät kann mit 8 Einschüben bestückt werden. Die RF-Seite der Einschübe ist galvanisch vom Bedienteil des Überwärmungssystems entkoppelt. Jede Einschubposition ist über eine eindeutige Adresse ansprechbar:

Einschub	Adresse	ID-Code	Funktion
0	000	44701A	integrierendes Voltmeter
1	100-119	44708	20-Kanal-Thermoelementmultiplexer
2	200-219	44708	20-Kanal-Thermoelementmultiplexer
3	300-315	44724A	16-Kanal-Digitalausgabe
4	400-415	44724A	16-Kanal-Digitalausgabe
5	500-515	44724A	16-Kanal-Digitalausgabe
6	600-615	44724A	16-Kanal-Digitalausgabe
7	700-702	44727X	3-Kanal-DA-Wandler

Jeder Einschub verfügt über einen abfragbaren Identifikationscode (ID). Ein Testprogramm überprüft das Vorhandensein und bestimmte Funktionen vor Beginn einer Behandlung.

#### **A) Integrierendes Voltmeter, Thermoelementmultiplexer**

Die Erfassung aller Temperatursensorspannungen bzw. -widerstände sowie der Spannungen der RF-Spannungs- und -Leistungsmessung er-

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

folgt über ein hochgenaues integrierendes Voltmeter mit 2 vorgeschalteten 20-Kanal-Meßstellenumschaltern. Der **Voltmetereinschub HP 44701A** bietet wählbare Integrationszeitkonstanten, wahlweise automatische oder manuelle Meßbereichswahl, optional automatischen Nullabgleich vor der Messung kleinster Spannungen, Messungen mit Auflösungen im  $\mu\text{V}$ -Bereich sowie 4-Leiter-Widerstandsmessungen. Die Wahl der Integrationszeit erfolgt in Teilen oder Vielfachen einer Netzperiode. Gegenüber Flash-Wandlern bietet diese Lösung den Vorteil verlässlicherer Meßergebnisse, da z.B. HF-Störungen ausgemittelt werden. Die vorgeschalteten **Relaismultiplexer-Karten HP 44708** ermöglichen die rauscharme Messung kleinster Spannungspegel bei geringen Thermospannungsfehlern. Pro Kanal werden neben einem Baumrelais jeweils 3 Kontakte geschaltet: Beide signalführenden Leitungen und der Guard. Dadurch können selbst an hochohmigen Quellen genaue Messungen vorgenommen werden.

#### **Thermistoren**

Zur Temperaturerfassung der Thermistoren wird der Widerstandswert gemessen und in eine entsprechende Temperatur umgerechnet. Um den Meßstrom und damit Temperaturverfälschungen durch Eigenerwärmung klein zu halten, wurde der Widerstandsmeßbereich **manuell** gewählt. Drahtbrüche bzw. nichtangeschlossene Sensoren werden analog zur Schaltung des IHS1-Systems durch zu hohe Spannungspegel erkannt. Zu den Sensoren parallelgeschaltete Kondensatoren sind strikt zu vermeiden, da sie durch den kleinen Konstantstrom von etwa  $100 \mu\text{A}$  zunächst längere Zeit aufgeladen werden, bevor eine korrekte Spannungsmessung möglich ist (Im Gegensatz zum IHS1-System erfolgt hier keine kontinuierliche Versorgung mit Konstantstrom). Im Temperaturbereich um  $45^\circ\text{C}$  beträgt die Empfindlichkeit etwa  $1.73 \text{ mV}/0.1^\circ\text{C}$ .

#### **Thermoelemente**

Wegen der geringeren Oxidationsneigung edlerer Metalle wird oft die Paarung Typ K: Nickel-Chrom/Nickel (Alumel/Chromel) eingesetzt. Bei  $20^\circ\text{C}$  Temperaturdifferenz zwischen Meßort und Vergleichsstelle ergibt sich eine Spannungsdifferenz von etwa  $400 \mu\text{V}$ . Die Empfindlichkeit beträgt nur etwa  $2 \mu\text{V}/0.1^\circ\text{C}$ . Thermoelemente bieten den Vorteil der robusten Bauweise, kleine Temperaturänderungen genau und reproduzierbar unter dem Einfluß starker RF-Felder zu messen ist aber nicht

## Überwärmungstherapie

einfach. Zudem lassen die DIN-Normen relativ große Abweichungen der Thermopaarungen untereinander zu. Die Temperatur der Kontaktanschlußstellen eines Thermopaars muß zudem gleich groß und genau bekannt sein. Dazu dient ein spezieller Anschlußstelleneinschubblock der Thermoelementmultiplexer. Ein zentraler Temperatursensor mißt die Temperatur des Blocks. Per Programm erfolgt dann die Berechnung der Meßstellentemperaturen aus der jeweils gemessenen Spannungsdifferenz. Verunreinigungen des Thermoelementmaterials im Kontaktbereich können zu erheblichen Fehlern führen. Besonders sei auch auf mögliche Kurzschlüsse der Thermoelementdrähte vor dem eigentlichen Meßort hingewiesen. Die Temperaturmessung erfolgt dann nämlich an diesem neuen Meßort. Versuchsmessungen haben gezeigt, daß bei entsprechend großzügiger Wahl der Integrationszeiten des Voltmeters (z.B. 20 ms=1 volle Netzperiode) eine vernünftige Temperaturmessung mit Thermoelementen realisiert werden kann. Bei nichtangeschlossenen oder defekten Thermoelementen bleibt der Eingang des Voltmeters undefiniert offen. Der gewandelte Signalwert hängt dann stark vom unmittelbar vorher anliegenden Spannungswert ab. Zu Beginn der Behandlung wird ein Widerstandstest durchgeführt. Thermoelemente mit Zuleitungswiderständen größer 10  $\Omega$  werden als defekt erkannt und können während der Behandlung nicht zur Temperaturmessung verwendet werden. Defekte während der Behandlung werden frühzeitig durch eine Bereichs-Überprüfung der angezeigten Temperaturwerte erkannt.

### **Programmierung des Voltmeters, Optimierung des Meßzyklus**

Der Anschluß der Signalquellen erfolgt auf den folgenden Kanälen:

Kanal	Signal	Bedeutung	Meßbereich
100-119	Thermistor bzw. Thermoelement Nr.	1-20	30 k $\Omega$ /30 mV
200-204	Thermistor bzw. Thermoelement Nr.	21-25	30 k $\Omega$ /30 mV
214	Phf1	Verstärker 1: RF-Lastleistung	30 V [10mV/W]
215	Phf2	Verstärker 2: RF-Lastleistung	30 V [10mV/W]
216	Phf3	Verstärker 3: RF-Lastleistung	30 V [10mV/W]
217	Uhf1	Umschalter 1: RF-Ausgangsspannung	30 V [1V/10Veff]
218	Uhf2	Umschalter 2: RF-Ausgangsspannung	30 V [1V/10Veff]
219	Uhf3	Umschalter 3: RF-Ausgangsspannung	30 V [1V/10Veff]

Um den gesamten Meßzyklus bei hoher Meßgenauigkeit optimal kurz zu halten, wurden z.B. mehrere Programmierungsmöglichkeiten für die Temperaturmessung mit 25 Thermistoren verglichen:

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

		<b>Zeit [s]</b>
OUTPUT Hp3852; "CONFMEAS OHM 100-119,200-204" ENTER Hp3852; T(*)	automat. Meßbereich 25 Werte einlesen	<b>1.86</b>
OUTPUT Hp3852; "CONF OHM" OUTPUT Hp3852; "NPLC .005" OUTPUT Hp3852; "MEAS OHM 100-119,200-204" ENTER Hp3852; T(*)	Widerstandsmessung kurze Integrationszeit 25 Werte messen "AUTO" alle Werte einlesen	<b>1.04</b>
OUTPUT Hp3852; "CONF OHM" OUTPUT Hp3852; "RANGE 3E4" OUTPUT Hp3852; "NPLC .005" OUTPUT Hp3852; "MEAS OHM 100-119,200-204" ENTER Hp3852; T(*)	Widerstandsmessung fester 30 kΩ-Meßbereich kurze Integrationszeit 25 Werte messen "AUTO" alle Werte einlesen	<b>0.60</b>

Speziell die Verringerung der Integrationszeit auf 1/10 einer Netzperiode (NPLC=.1: 2 ms) beschleunigt die Erfassungszeit um den Faktor 2. Zusammen mit der manuellen Wahl des Meßbereichs (RANGE) wird weniger als 1/3 der ursprünglichen Meßzeit beansprucht.

#### **B) Umschalteransteuerung**

Zur Ansteuerung der Relais der Elektrodenumschalter dienen 3 Digitalausgabekarten (HP 44724A). Die Ansprechadressen lauten 3xx, 4xx und 5xx, wobei die niedrigste Adresse dem ersten der Leistungsverstärker, die nächste dem 2. und die Adresse 5xx dem letzten der Leistungsverstärker zugeordnet ist. Das Ansprechen von Elektrode Nr. 5 ("kalt") und 7 ("heiß") des mittleren Verstärkers erfolgt über die Befehlsfolge:

$$\text{Ein2}=2^5+2^7$$

$$\text{Heiß2}=2^7$$

OUTPUT Hp3852; "WRITE 400,"&VAL\$(Ein2+Heiß2)

Die Ausgänge des Umschalters bleiben aktiv, bis ein erneuter Schreibbefehl auf Adresse 400 die Zustände ändert.

#### **C) Leistungssteuerung**

Die Steuerung der RF-Ausgangsleistung erfolgt über eine Steuerspannung die dem Verstärker zugeführt wird. Die Spannungspegel zur Ansteuerung werden über einen 3-Kanal-12-bit-Digital-Analog-Wandler-Einschub (HP 44727X) bereitgestellt. Die Befehlsfolge zur Ansteuerung des zweiten Verstärkers mit der Spannung U2 lautet:

OUTPUT Hp3852; "APPLY DCV 701,"&VAL\$(U2)

# Überwärmungstherapie

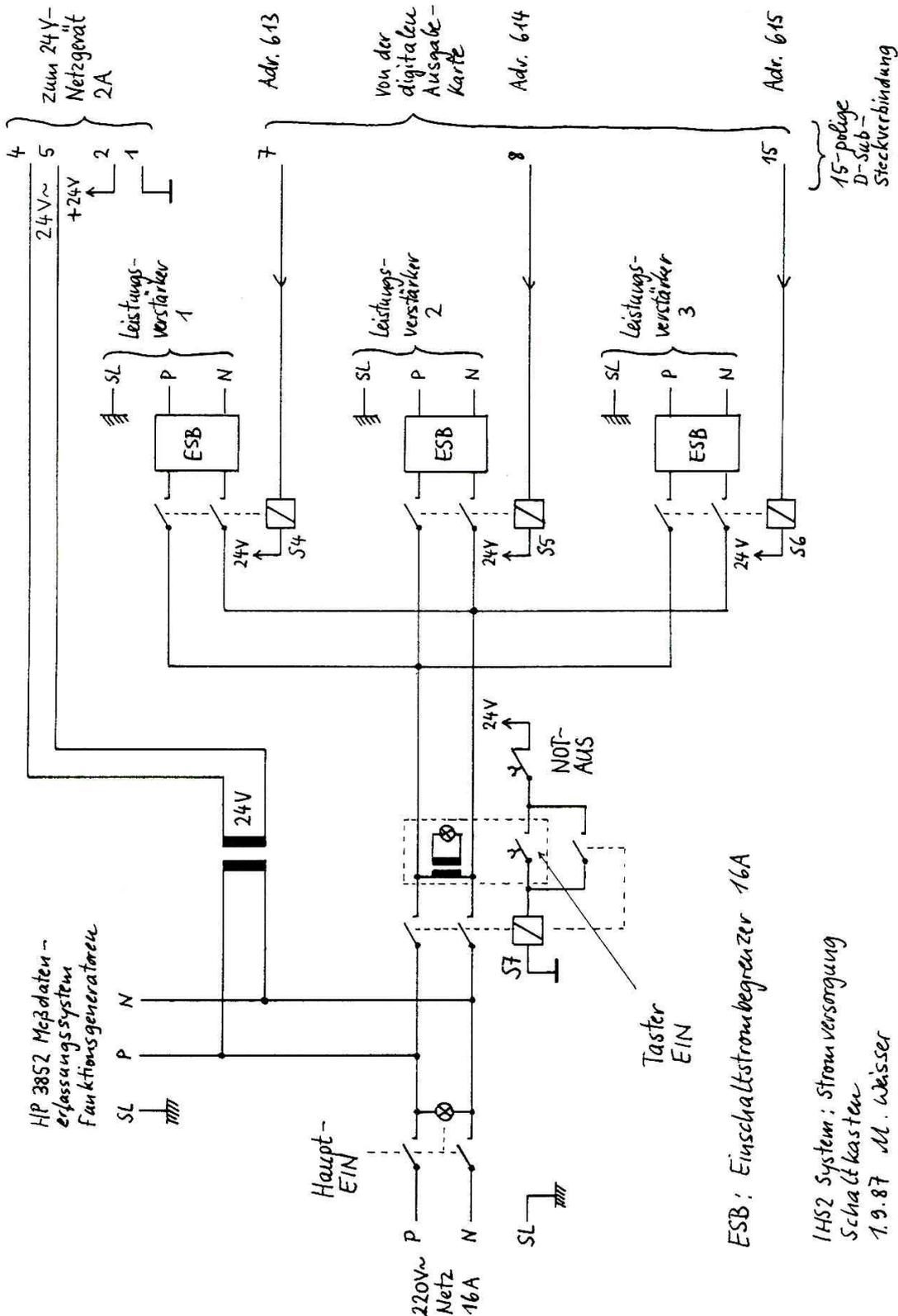


Abb. 50: Stromversorgung des IHS2-Systems. Jeder der 3 Leistungsverstärker wird über ein eigenes Leistungsrelais (S4-S6) ans Netz geschaltet. Das vorgeschaltete Hauptrelais S7 zieht bei Betätigen des EIN-Tasters an und hält sich selbst, bis z.B. der NOT-AUS betätigt wird.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Der erste Verstärker wird über die Adresse 700, der letzte Verstärker über 702 angesprochen. Um die maximal mögliche Leistung von 400 W auf etwa 60 W zusätzlich **hardwaremäßig** zu begrenzen, wurde der Eingang der Leistungsverstärker vor Eingangsspannungen größer als 1.5 V geschützt.

#### 3.3.3 Stromversorgung

Abb. 50 zeigt die Stromversorgung des IHS2-Überwärmungssystems. Über den doppelpoligen Hauptschalter werden zunächst das Meßdatenerfassungssystem, die Funktionsgeneratoren und das rechts am D-Sub-Steckverbinder angeschlossene 24 V-Netzgerät mit Strom versorgt. Durch Betätigen des Tasters "EIN" zieht Relais S7 an und hält sich über einen Zusatzarbeitskontakt selbst. Die Kontrollampe im Taster leuchtet, die Stromversorgung für die Leistungsverstärker ist freigegeben. Durch den Befehl

OUTPUT Hp3852; "CLOSE 613" wird beispielsweise der oberste der Verstärker ans Netz geschaltet. Einschaltstrombegrenzer vor jedem der Leistungsverstärker vermindern den Einschaltstrom, um ein Ansprechen der Absicherung zu vermeiden. Bei Betätigung der NOT-AUS-Taste fällt das Relais S7 ab. Alle Verstärker werden doppelpolig vom Netz getrennt, der Steuerrechner läuft weiter, Daten gehen dabei nicht verloren.

#### 3.3.4 Bedienung, Testprogramme

Nach dem Einschalten des Rechners wird das BASIC-Betriebssystem von der Festplatte geladen. Die weitere Benutzerführung erfolgt dialoggesteuert. Die nacheinander durchlaufenen Programme sind in Abb. 51 zusammengefaßt. Zunächst lädt der Rechner das **AUTOST**-Programm, das benötigte Treiber lädt und den Drucker initialisiert. Im nachfolgenden **HYPINI**-Programm werden bestimmte Geräteadressen und die thermistorabhängigen Linearisierungskonstanten definiert, die Echtzeituhr überprüft und ein Bestückungstest des Meßdatenerfassungssystem durchgeführt. Anschließend wird das Hyperthermiehauptprogramm **HYP** geladen, wo zunächst die gewünschte Anzahl der aktiven RF-Generatoren eingestellt wird. Eingebaute Testroutinen erlauben eine genaue Überprüfung aller wichtigen Gerätebestandteile. Unter dem Stichpunkt Sensorzuordnung verbirgt sich die Zuordnung der Temperatursensoren zu den Applikatoren. So **muß angegeben werden**, welcher Sensor in

# Überwärmungstherapie

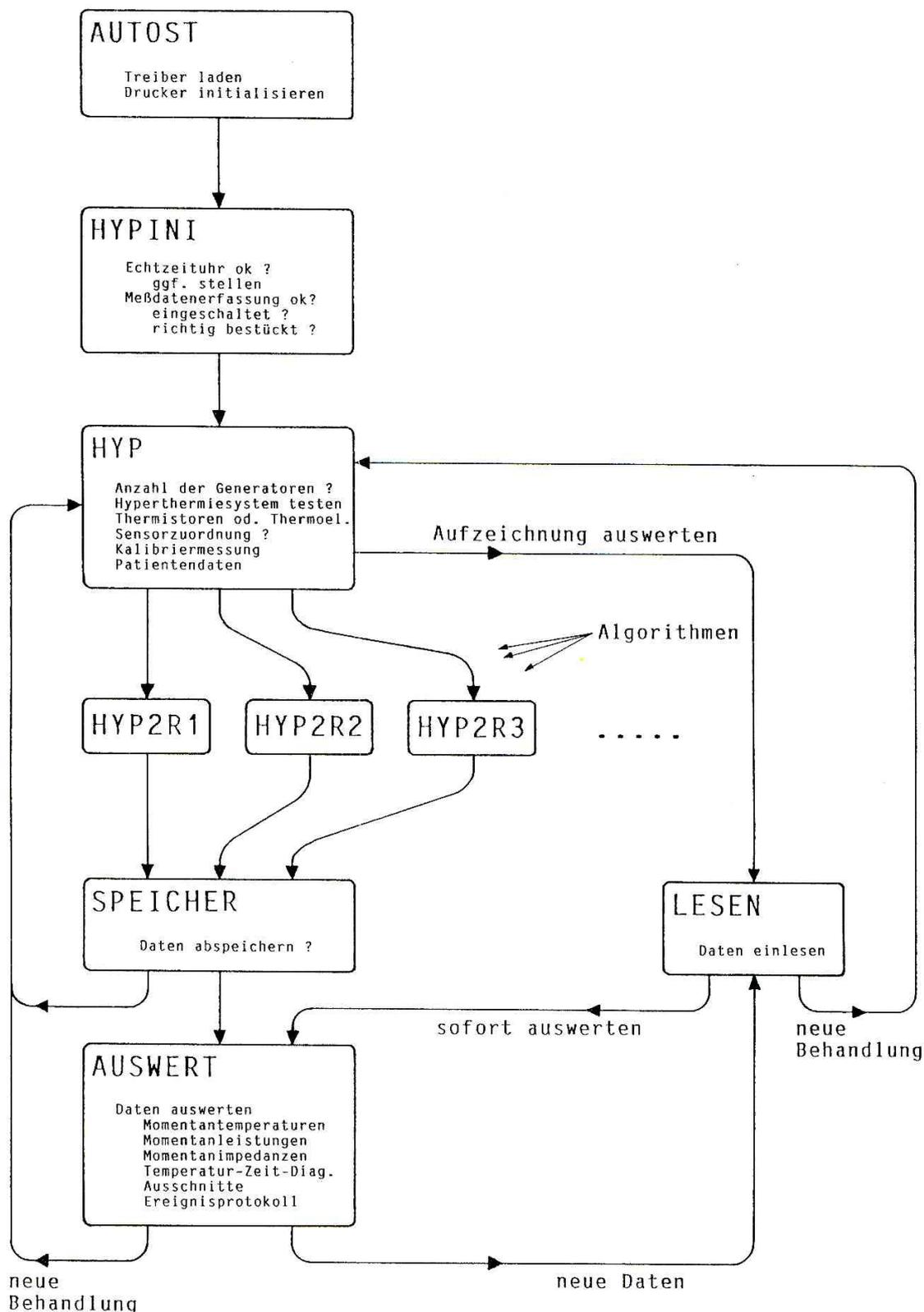


Abb. 51: Steuersoftware für das IHS2-Überwärmungssystem. Die einzelnen Programm-Module werden nach Bedarf automatisch von der Festplatte geladen und gestartet. Alle Programme unterhalb des AUTOST-Programmes benutzen einen gemeinsamen Datenbereich.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

welcher Elektrode wo positioniert ist. Alle Programmteile unterhalb des AUTOST-Programmes benutzen einen gemeinsamen Datenbereich, so daß beim Hin- und Herspringen zwischen den Programmen keine Daten verlorengehen. Die Namen der Testprogramme lauten:

- **DVM-Test:** Überprüft die Funktion des Voltmetereinschubs.
- **MUX-Test:** Funktionstest der Thermoelementmultiplexer.
- **DAC-Test:** Test der DA-Wandler zur Leistungssteuerung.
- **DO-Test:** Test der Relaismultiplexer ohne Kontaktüberprüfung.
- **HF-Test:** Test der HF-Generatorsteuerung sowie der RF-Spannungs und -Leistungsmessung.
- **SEQ-Test:** Test der Relaiskontakte des Umschalters auf elektrische Kontaktgabe und Trennung.
- **THER-Test:** liest die Temperaturen aller Sensoren ein und stellt sie korrigiert oder unkorrigiert dar.
- **SOFT-CAL:** überprüft die Funktion bzw. Kalibration der Temperatursensoren (Thermistoren oder Thermoelemente) bei einer beliebigen Kalibriertemperatur. Kleinere Temperaturabweichungen werden dabei durch additive Korrekturfaktoren  $C_{kor}^*$  kompensiert. Bei größeren Abweichungen bzw. nicht angeschlossenen Sensoren  $K$  wird  $C_{kor}(K)=1000$  gesetzt.

Nicht alle dieser Tests müssen vor Beginn jeder Behandlung durchgeführt werden. Unumgänglich ist jedoch die Durchführung der Thermistorkalibration (SOFT\_CAL), da nur so sichergestellt ist, daß mit funktionsfähigen Sensoren vernünftige Temperaturen gemessen werden.

#### **3.3.5 Behandlungsprogramme**

Nach Durchlauf der wichtigsten Testprogramme und der Eingabe der wichtigsten Patientendaten erfolgt analog zu Kap. 3.2.5 die Wahl der allgemeinen Behandlungsparameter wie z.B. die gewünschte Temperaturerhöhung etc.. Anschließend wird in eines der eigentlichen Behandlungsprogramme verzweigt. Individuelle Behandlungsparameter werden dort abgefragt. Die Behandlung wird gestartet.

Nach Ablauf der festgelegten Überwärmungszeit kann die Heizleistung abgeschaltet werden, um die Abkühlphase aufzuzeichnen und damit Anhaltspunkte für die lokale Abkühlung des Gewebes z.B. für die nächste Behandlung zu erhalten. Anschließend wird das Programm verlassen und das **SPEICHER**-Programm zur Datensicherung aufgerufen. Genaue Kurzbeschreibungen der Funktion der einzelnen Behandlungsprogramme sind vorhanden.

## Überwärmungstherapie

Hier ein Überblick über die wichtigsten realisierten Programme:

- **HYP2R3V1\_1:** Heizung der bis zu 3 kältesten Elektrodenpaare mit bis zu 3 Generatoren, wobei die Lage der Elektroden zueinander keine Rolle spielt. 2 bis 8 Heizelektroden und evtl. ein zusätzlicher Referenzsensor können eingesetzt werden. Die beiden kältesten Elektroden werden mit Generator 1, die nächstkältesten beiden Elektroden mit Generator 2, die 5. und 6. kälteste Elektrode mit Generator 3 verschaltet. Wieviele Generatoren benutzt werden sollen, wird in der Variable G\_anz festgelegt. Die Leistung pro Generator wird im wesentlichen proportional zur Temperaturabweichung der wärmeren Elektrode jedes der Paare von der Maximaltemperatur T\_max gewählt.
- **HYP2R4V2\_3:** Kombination von Parallelheizung und Heizung der kältesten Nadelpaare. Nach N1-Zyklen Parallelheizung aller Elektrodenpaare laufen N2-Zyklen Nadelpaarheizung ab. 1 bis 4 Heiznadelpaare sind möglich. Ein zusätzlicher Referenzsensor kann eingesetzt werden. Für jeden Zyklus kann die Anzahl der verwendeten Generatoren getrennt gewählt werden.
- **HYP2R4V2\_4:** wie HYP2R4V2\_3 jedoch modifizierte Parallelheizung: Anstelle aller Elektroden werden nur so viele Paare gegenüberliegender Elektroden beheizt, wie Generatoren benutzt werden.
- **HYP2R9V1\_0:** Heizung von 2 bis 8 Elektrodenpaaren in beliebiger Anordnung. Jede mögliche Paarkombination wird für eine kurze Zeitdauer mit der RF-Quelle verbunden. Alle 30 Heizzyklen wird die Temperatur der Elektroden gemessen und die Heizleistung pro Paar Neubestimmt. Alle Paare werden überlappend an den Generator geschaltet, um den Generator nicht zwischendurch abschalten zu müssen.

### 3.3.6 Interaktive Parameteränderung, Ereignisprotokoll

Um jede interaktive Eingabe zu dokumentieren, wurde eine eigene Tastaturabfrage per Interrupt implementiert. Zunächst wird ein Softkeymenü am unteren Bildrand angezeigt. Die beiden äußeren rechten Funktionstasten Nr. 7 und 8 sind mit "Param. 2 ändern" und "Param. 1 ändern" beschriftet. Bei Drücken auf Taste F8 werden die Softkeys auf 10 Funktionstasten mit der folgenden Belegung umprogrammiert:

F-Taste 0: "T_max"	GOSUB T_max
F-Taste 1: "T_soll"	GOSUB T_soll
F-Taste 2: "Ref"	GOSUB Ref
F-Taste 3: "Kp_h1"	GOSUB Kp_h1
F-Taste 4: "Kkor_h1"	GOSUB Kkor_h1
F-Taste 5: "Kp_h3"	GOSUB Kp_h3
F-Taste 6: "Kkor_h3"	GOSUB Kkor_h3
F-Taste 7: "N1"	GOSUB N1
F-Taste 8: "N2"	GOSUB N2
F-Taste 9: "z Haupt menü"	GOSUB Hyp_menü

*Abb. 52:  
Vollständiges  
Behandlungs-  
protokoll.*

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

Durch nochmaligen Druck auf F9 wird auf das ursprüngliche 8-F-Tasten-Menü zurückgeschaltet. Wenn beispielsweise T\_soll geändert werden soll, so wird die Taste F1 betätigt. Das Programm verzweigt in die Routine T\_soll. Zunächst wird die Bildschirmgraphik abgeschaltet und in der Statuszeile der alte Parameterwert mit einem Fragezeichen angezeigt. Alle weiteren Tastatureingaben werden in eine spezielle Auswertungsroutine umgeleitet und auf gültige Zeichen überprüft. Die Überwärmung läuft mittlerweile weiter. Bei Druck der RETURN-Taste wird die Eingabe abgeschlossen und auf Bereichsüberschreitungen überprüft. Gültige Eingaben werden mit einem Quittiersignal beantwortet und in einem Ereignisprotokoll abgespeichert. Spätestens 3 Sekunden nach dem letzten Tastendruck wird die Graphikausgabe wieder restauriert.

#### **3.3.7 Datenauswertung, Behandlungsprotokoll**

Nach Abschluß der Überwärmung können die, im RAM des Steuerrechners zwischengespeicherten, Behandlungsdaten auf Diskette abgespeichert werden (**SPEICHER**-Programm). Die Sicherung erfolgt mit Datum, Patientennamen etc.

Ein spezielles Ausleseprogramm (**LESEN**) erlaubt einen schnellen Einblick auf den jeweiligen Inhalt des Datenträgers.

Das **AUSWERT**-Programm ermöglicht das Blättern in Momentanbildern aller Sensortemperaturen, von Generatorspannung, -Strom, -Leistung und Impedanz. Beliebige Zeitfenster lassen sich als Temperatur-Zeitdiagramm mit Angabe der wichtigsten Behandlungsparameter dokumentieren. Abb. 52 zeigt ein typisches Protokoll einer Thermistorkalibrierung. In Abb. 53 ist die Belegung des Zuordnungsarray gezeigt. In den Elektroden Nr. 1,4,5,6,9 ist nur jeweils 1 Sensor unten eingeführt. Elektrode Nr. 4 verfügt über 3 Sensoren unten, in der Mitte und oben.

Abb. 54 zeigt ein vollständiges Behandlungsprotokoll. Alle relevanten Behandlungsparameter, wie sie am Ende der Behandlung gespeichert wurden, sind dargestellt. Das Ereignisprotokoll hat alle interaktiven Änderungen, sowie den Zeitpunkt ihrer Änderung dokumentiert. Nach 2394 Heizzyklen wurde die Behandlung abgebrochen (Stop=1). Bis dahin galt Stop=0, was dokumentiert wurde.

Abb. 54a zeigt ein typisches Verlaufsprotokoll mit der Darstellung von Sensortemperaturen und Generatorleistungen.

# Überwärmungstherapie

Thermistorkalibrierung SOFT\_CAL am 21 Apr 1989 um 12:40:13  
Bei Badtemperatur T\_bad= 37

I	C_kor(I)	Defekt
1	-0.0	
2	1000.0	Open loop
3	1000.0	Open loop
4	-0.3	
5	1000.0	Open loop
6	1000.0	Open loop
7	-1.1	
8	-1.1	
9	-1.8	
10	-1.5	

Abb. 53: Protokoll der SOFT\_CAL-Thermistorkalibrierung. Nicht angeschlossene Sensoren werden erkannt (Open loop). C\_kor(I) gibt die zu addierende Korrekturtemperatur bei der Badtemperatur T\_bad an.

HYPERHERMIE mit Programm Hyp2r4V2.4 am 21 Apr 88

Patient ROEHM PHANTOM geb. 21.4.89

Korrekturfaktoren: (T\_mode= 1)

```

C_kor( 1)= -0.0
C_kor( 2)=1000.0
C_kor( 3)=1000.0
C_kor( 4)= .3
C_kor( 5)=1000.0
C_kor( 6)=1000.0
C_kor( 7)= -1.1
C_kor( 8)= -1.1
C_kor( 9)= -1.8
C_kor(10)= -1.2
C_kor(11)= -1.7
C_kor(12)= -1.5
C_kor(13)= .1
C_kor(14)=1000.0
C_kor(15)=1000.0
C_kor(16)= .1
C_kor(17)=1000.0
C_kor(18)=1000.0
C_kor(19)= -1.8
C_kor(20)= -1.3
C_kor(21)= .3
C_kor(22)= -1.2
C_kor(23)= -1.7
C_kor(24)= -1.6
C_kor(25)= 0.0
    
```

Parameter:

```

G_anz=3
T_max=48.0
T_min=42.0
Ref=25
Paare= 4
Ebene=1
Kp=50
Kkor=1
Kpid=50
Tm=0
Tv=0
Te=0
Yib=.8
    
```

Sensorzuordnungarray:

U m i o	U m i o	U m i o
Elek- t r o d e n	Elek- t r o d e n	Elek- t r o d e n
1 1 0 0	9 25 0 0	17 0 0 0
2 4 0 0	10 0 0 0	18 0 0 0
3 7 8 9	11 0 0 0	19 0 0 0
4 10 11 12	12 0 0 0	20 0 0 0
5 13 0 0	13 0 0 0	21 0 0 0
6 15 0 0	14 0 0 0	22 0 0 0
7 19 20 21	15 0 0 0	23 0 0 0
8 22 23 24	16 0 0 0	24 0 0 0

Ereignisprotokoll:

2394 1:11:18 Stop=0

Patient ROEHM PHANTOM geb. 21.4.89

Hyp2r4V2.4  
100W, 100V, 2A, 200R

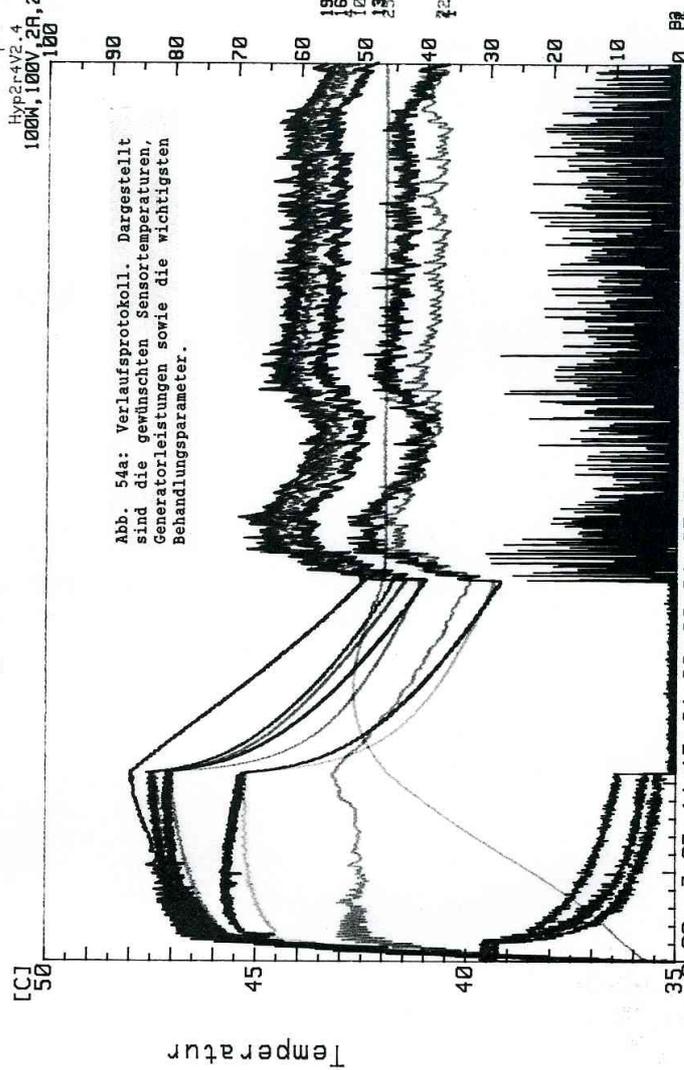


Abb. 54a: Verlaufsprotokoll. Dargestellt sind die gewünschten Sensortemperaturen, Generatorleistungen sowie die wichtigsten Behandlungsparameter.

T\_max=48.0 T\_min=42.0 Ref=25 Paare=4 Ebene=1 G\_anz=3  
Kp=50 Kkor=1 Kpid=50 Tm=0 Tv=0 Te=0 Yib\_max=.8  
Ges\_zeit= 1:11:20 2394  
Beh\_zeit= 0:56:40 B\_zeit[min] 120

Abb. 54: Sensorzuordnungsarray. Jeder der benutzten Elektroden Nr. 1 bis 9 ist mindestens ein Temperatursensor zugeordnet.

## 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

### 3.4 Applikatoren

Bei der LCF-Hyperthermie (100 kHz-1 MHz) kann als Elektrodenmaterial jedes elektrisch leitfähige Material Verwendung finden. Verschiedenste, lokal begrenzte Tumoren lassen sich durch entsprechende Kombination verschiedener Elektrodentypen überwärmen. Hier sei z.B. auf die in Abb. 9 gezeigte Anordnung zur Überwärmung von Augentumoren hingewiesen.

Ein anderes Anwendungsgebiet sind Prostatacarzinome, die bisher z.B. mit Applikatornadeln gespickt und dann ferngesteuert bestrahlt werden. Die Überwärmung mit den bereits eingestochenen Metallhohlnadeln z.B. gegen eine externe großflächige Flächenelektrode wäre durchaus möglich. Der Stromfluß würde sich, ähnlich dem Augenüberwärmungssystem, auf die kleinere Oberfläche der Applikatornadeln konzentrieren und damit den Tumor selektiv überwärmen.

Bei oberflächennahen Tumoren könnten Applikatornadeln unter den Tumor geschoben werden, um gegen eine auf die Haut aufgeklebte Flächenelektrode beheizt zu werden. Damit wäre gegenüber der früher z.B. in [103] dargestellten Technik vieler paralleler eingestochener Elektroden wohl etwa die Hälfte der invasiven Elektroden einzusparen. Anstelle der oberflächennah eingestochenen Gegenelektroden könnte eine der weiter unten beschriebenen segmentierten Flächenelektroden eingesetzt werden.

Ein anderes Einsatzgebiet sind vorhandene Körperhöhlen. So wäre es beispielsweise leicht möglich, gynäkologische Tumoren, die früher mit Radiumeinlagen bestrahlt wurden, mit einem entsprechend geformten, aufblasbaren Ballonapplikator zu überwärmen. Die Ausbildung verschiedener elektrisch voneinander isolierter Teilbereiche würde eine gleichmäßige Überwärmung ermöglichen.

Valdagni und Kollegen [101] haben 1988 den, ihrer Meinung nach, ersten Mikrowellenvaginalapplikator vorgestellt. Dies sei ein Hinweis darauf, daß auf diesem Gebiet zukünftig noch viel getan werden kann.

#### **3.4.1 Nadelelektroden ("interstitiell")**

Derzeit werden (am Institut) zur Überwärmung Edeldstahlhohlnadeln mit 1,6 bzw. 2,2 mm Außendurchmesser bei 0,2 mm Wandstärke eingesetzt, **die auch die hochaktive ferngesteuerte Bestrahlungsquelle aufnehmen können**. Die dickeren Nadeln zeigen dabei nach den Be-

## Überwärmungstherapie

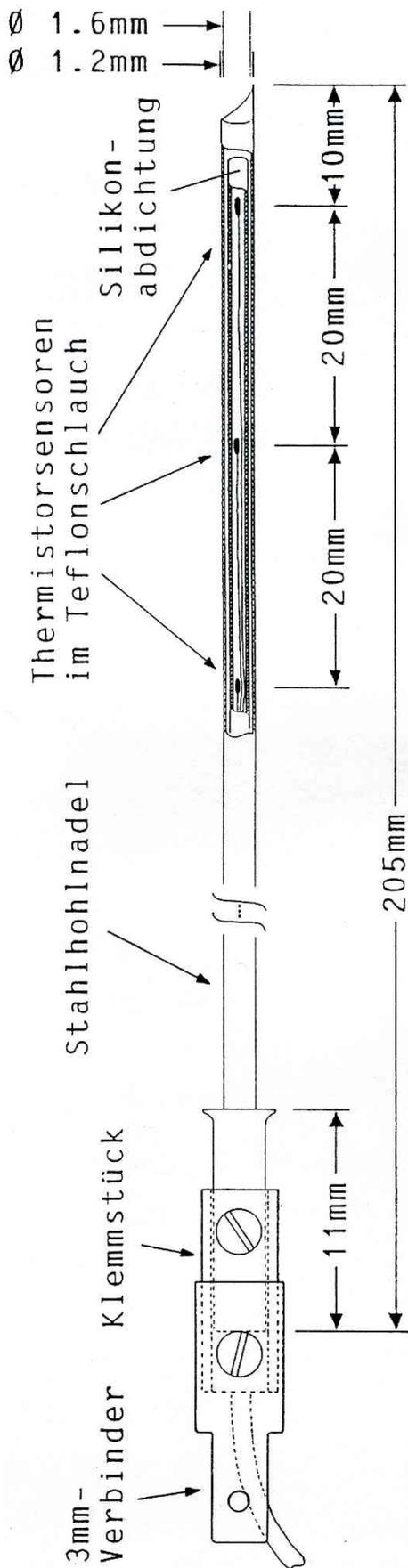
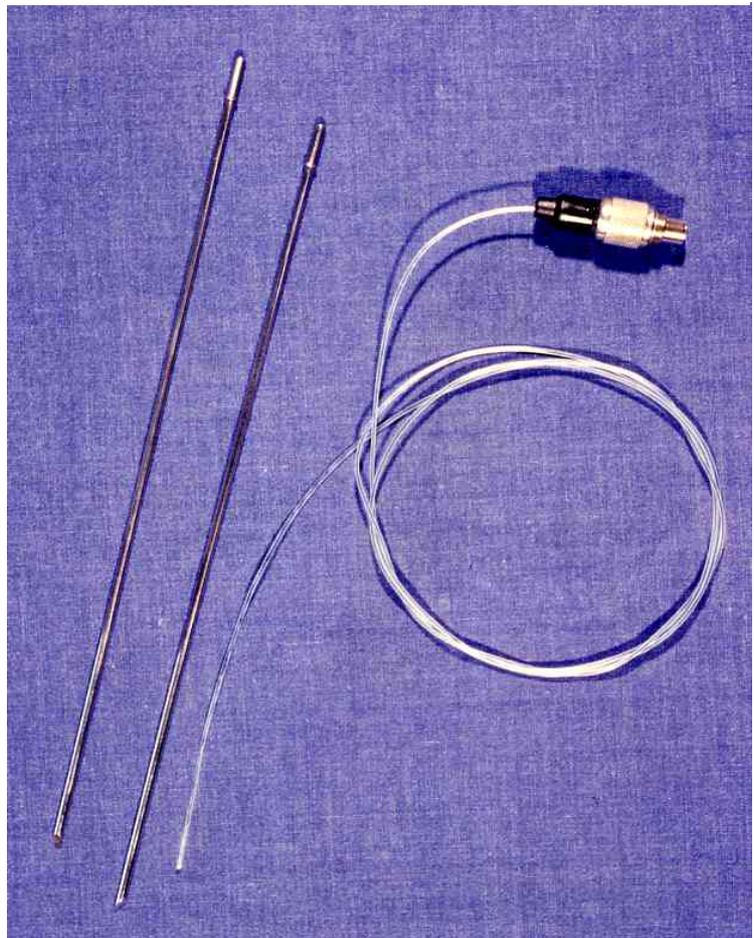


Abb. 55: Nadelelektrode: Zur Überwärmung wird eine Temperaturmeßsonde (hier dreifach) eingeführt und durch die obere Klemmstückschraube fixiert. Der elektrische Anschluß erfolgt über einen 3 mm-Steckverbinder.

Abb. 55a: Rechts im Bild der sterilisierbare Temperatursensor, der zur Überwärmung in die Hohlnadeln eingeführt wird. Die dünnwandigen Edelstahlnadeln dienen auch als Führung für die hochaktive Quelle, die ferngesteuert für einige Minuten eingeschoben wird.



### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

rechnungen von Kap. 2 ein günstigeres Überwärmungsverhalten im Nahbereich. Zur Temperaturmessung wird ein Teflonschlauch mit bis zu 3 Thermosensoren, bei einem axialen Abstand von jeweils 2 cm eingeführt. Abb. 55 zeigt den eingeführten Sensor in einer der dünnen Nadeln, Abb. 55a ein Foto des Sensors neben den Applikatornadeln.

#### 3.4.2 Flächenelektroden

Wir benutzen individuell an den jeweiligen Tumor angepaßte Kupferfolienstreifen, auf die Plastiknadeln aufgeklebt werden, um das Einbringen von Thermosensoren wie auch der hochaktiven Quelle zu ermöglichen. Abb. 56 zeigt eine realisierte Lösung.

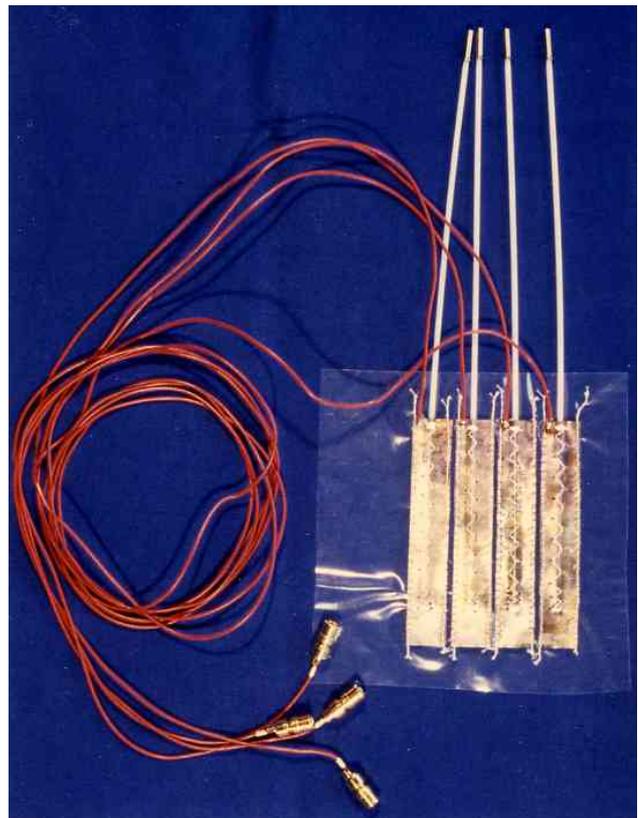
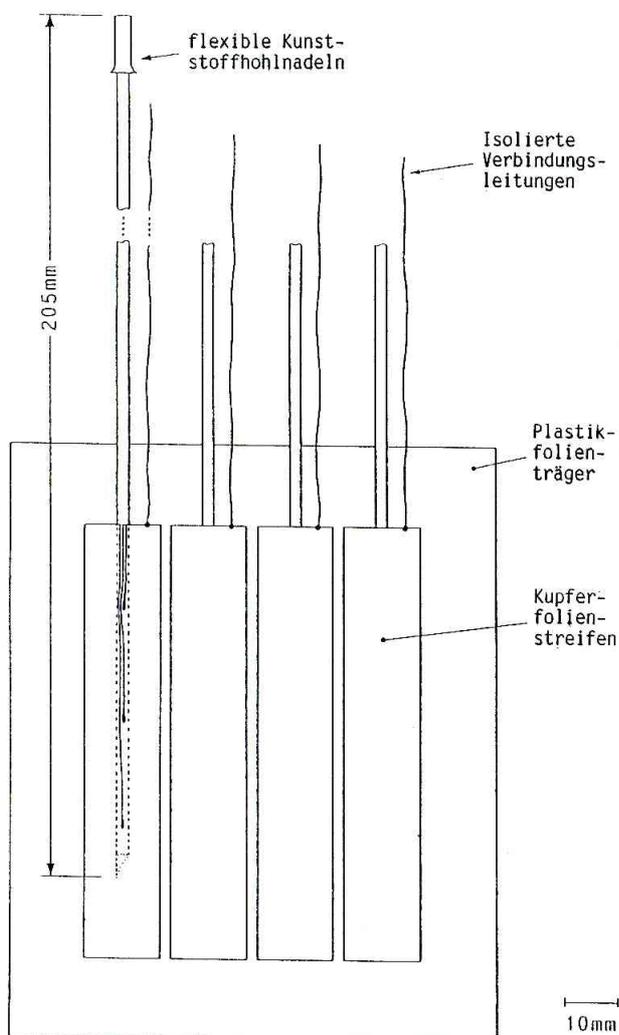


Abb. 56: Segmentierte Flächenelektrode zur kombinierten Radiothermotherapie: Jedes der versilberten Kupferfoliensegmente kann individuell angesteuert werden. Die jeweilige Temperatur wird über eingeführte Sensoren gemessen. Zur Bestrahlung kann eine hochaktive Quelle eingeführt werden.

## Überwärmungstherapie

Jedes der Segmente kann unabhängig angesteuert werden, um eine möglichst gleichmäßige Temperaturverteilung zu erreichen. Sowohl bei oberflächennahen Tumoren, als auch intraoperativ kann die Überwärmung durch die kombinierte Verwendung von z.B. ins Tumorbett eingelegten Flächenelektroden und ins Gewebe eingestochenen Nadelelektroden durchgeführt werden.

### 3.4.3 Hohlraumapplikatoren ("intracavitär")

Jeder erreichbare Hohlraum kann über einen entsprechenden Applikator der kombinierten Radiothermotherapie zugänglich gemacht werden. So haben Sugimachi und Inokuchi [96] im Jahre 1986 ein Überwärmungssystem für die Behandlung von Speiseröhrentumoren vorgestellt. Nach ermutigenden Erfolgen durch die Infusion von warmem Wasser (55-60°C) in einen Speiseröhrenballon, kombiniert mit Chemotherapie in 1978 wurde das in Abb. 57 gezeigte Überwärmungssystem entwickelt. Dabei wird eine Endo-Elektrode in die Speiseröhre eingeführt. Zwischen dieser Elektrode und einer externen Extra-Elektrode wird ein RF-Generator (13.56 MHz) angeschlossen. Die Überwärmung konzentriert sich dabei auf die kleinere Oberfläche der Endoelektrode. Durch Verschieben der Extralektrode um den Körper herum kann die Temperaturverteilung beeinflusst werden. Für den Betrieb mit LCF-Überwärmungssysteme wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Rüschi der in Abb. 58 gezeigte intraluminale Applikator entwickelt. Analog zu dem von Sugimachi und Kollegen vorgestellten System erfolgt die Überwärmung

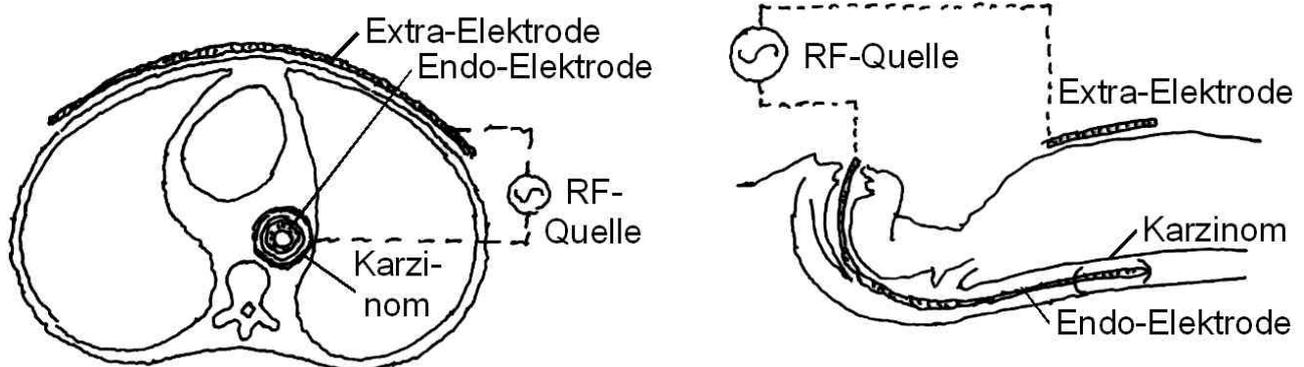


Abb. 57: Überwärmung von Speiseröhrentumoren (aus [82]). Zwischen der eingeführten Endoelektrode und einer externen Gegenelektrode wird eine RF-Spannung angelegt. Die absorbierte Leistung konzentriert sich auf die kleinere Oberfläche der Endoelektrode. Durch das Verschieben der Extralektrode während der Behandlung lässt sich die Temperaturverteilung um die Endoelektrode beeinflussen.

### 3 Technische Realisierung der Hyperthermiesysteme

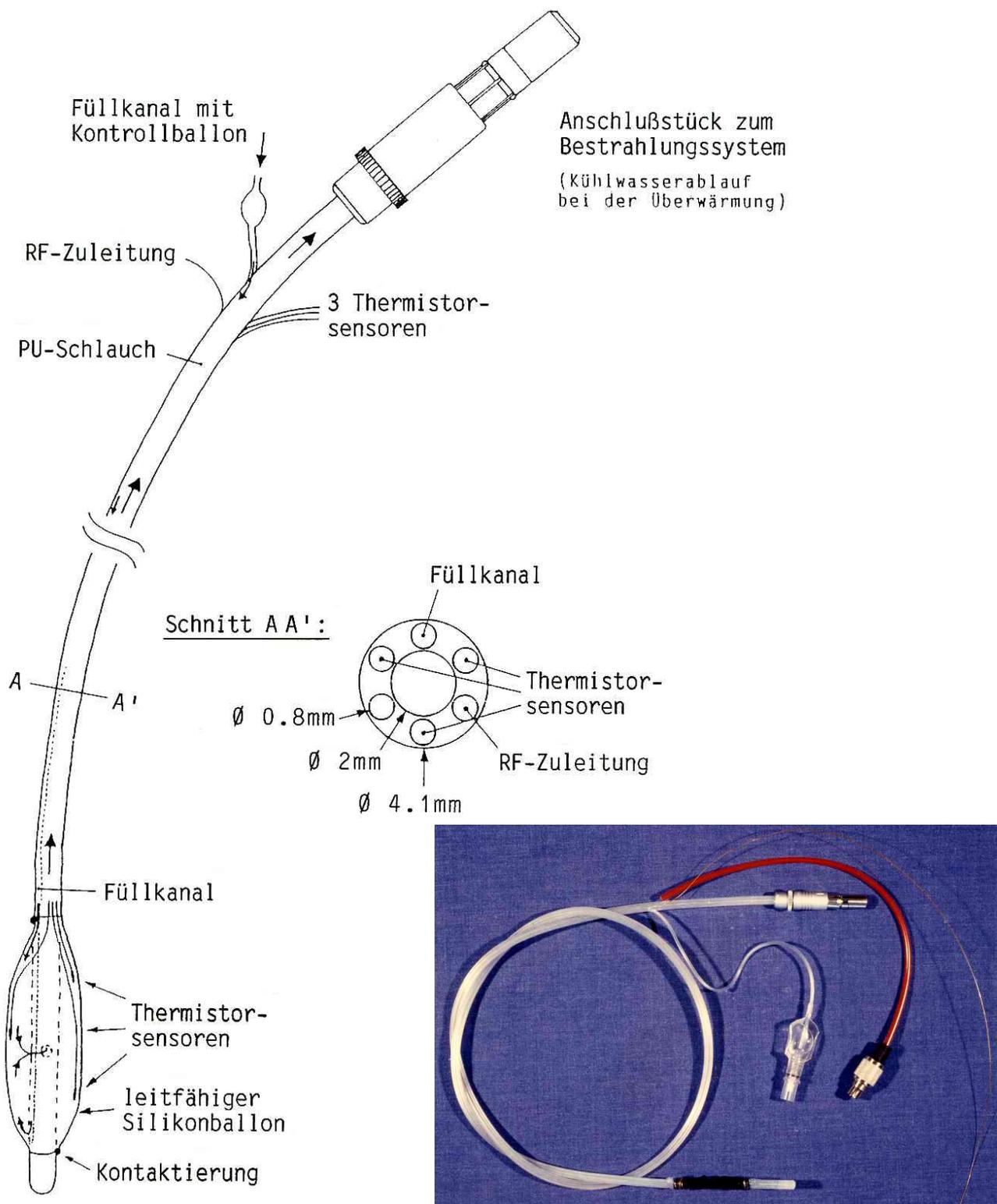


Abb. 58: Intraluminalapplikator zur kombinierten Radiothermotherapie von Speiseröhrentumoren. Der Applikatorballon wird wassergekühlt, um ein verbessertes Eindringvermögen bei ausgedehnteren Tumoren zu erreichen. Das Kühlmedium wird über den Füllkanal zugeführt und fließt durch das Applikatoranschlußstück heraus. Rechts: Deutlich zu erkennen, der schwarze, aufblasbare Silikonballon. Ganz rechts der RF-Anschlußdraht, links daneben der Anschluß der Temperatursensoren.

## Überwärmungstherapie

durch die angelegte RF-Spannung zwischen den Elektroden. Während die japanischen Kollegen eine Spiralelektrode im Inneren des Silikonballons als kapazitive Elektrode verwenden, wird hier ein **elektrisch leitfähiger Ballon** eingesetzt. Der Applikator hat dabei dieselbe Länge, denselben Innendurchmesser und dasselbe Anschlußstück wie die zum Gammamed 2i Afterloadingsystem gelieferten intracavitären Sonden. Die Kombination mit einer ferngesteuerten Bestrahlung ist also problemlos möglich. Bei der Überwärmung konzentriert sich die Leistungsabsorption auf die Oberfläche des elektrisch leitfähigen Silikonballons. Durch entsprechende Steuerung des Kühlmittelflusses durch Kanäle im Applikatorkörper kann das Maximum der Überwärmung einige Millimeter vom Applikator weg verschoben werden. Der Druck des Kühlmittels sorgt für den guten elektrischen Kontakt des Ballons zum umgebenden Gewebe. Die Oberflächentemperatur des Applikators wird an 3 Stellen gemessen.

### 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Um die besonderen Möglichkeiten der realisierten Hardware der beschriebenen Überwärmungssysteme optimal ausnutzen zu können, wurden spezielle Heizstrategien, d.h. **Regeln für die zeitliche Verschaltung der Elektroden mit den RF-Generatoren** erdacht, implementiert und auf ihre Eignung überprüft. Dazu wurde zunächst ein einfaches Schwammphantom aufgebaut. Später wurde eine Simulationsmöglichkeit des Blutflusses erdacht.

Umfangreiche Messungen haben gezeigt, daß das Ergebnis bestimmter Überwärmungsstrategien dabei stark vom Grad der simulierten Durchblutung abhängt, wie dies nach den Berechnungen von Strohbehn (vgl. Abb. 3) anzunehmen war. **Das heißt, daß während der Behandlung flexibel reagiert werden muß**, um eine optimale Temperaturverteilung erreichen zu können.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Überwärmungsstrategien lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:

- So gibt es Algorithmen, die eine spezielle Elektrodenanordnung und -anzahl ("**spezielle Ordnung**") voraussetzen und solche, die dies nicht erfordern ("**ordnungslos**"). Zur ersteren Kategorie zählt z.B. die in Kap. 2.5 angesprochene "Parallelheizung", die eine be-

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

sonders effektive Leistungsabsorption in der Mitte zwischen den parallel gegenüberliegend angeordneten Elektrodenreihen erlaubt. Ein Beispiel für die "ordnungslose" Technik ist die "Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare" (KNPH), bei der jeweils für einige Sekundenbruchteile die momentan kältesten beiden Elektroden, unabhängig von ihrer räumlichen Lage zueinander, mit einem Generator verbunden werden. Eine der "ordnungslosen" Techniken kann immer dort angewendet werden, wo die speziellen Voraussetzungen für die von der Leistungsabsorptionsverteilung her günstigere "spezielle Ordnungs"-Technik nicht gegeben sind.

- Eine andere Kategorie von Algorithmen stellen Techniken dar, die ohne die Temperaturmessung jeder der Elektroden auskommen ("**keine Temperaturmessung jeder Elektrode**") im Gegensatz z.B. zur "kältesten Nadelpaarheizung" wo die Temperaturmessung jeder Elektrode erst entscheidet, welches Elektrodenpaar zur Heizung mit dem Generator verbunden wird ("**Temperaturmessung jeder Elektrode**"). Zu letzterer Gattung zählt z.B. die Strategie, bei der jede mögliche Paarkombination für jeweils einige Millisekunden mit dem Generator verbunden wird. Die jeweilige Generatorleistung wird dabei durch eine Temperaturmessung wenigstens eines Sensors in bestimmten Zeitabständen ermittelt.
- Es gibt Algorithmen für **Eingenerator-** und **Mehrgeneratorsysteme**. Die für eine möglichst gleichmäßige Temperaturverteilung günstigste Leistungsabsorptionsverteilung läßt sich damit den lokal tatsächlich vorhandenen Blutflußverhältnissen entsprechend anpassen, wie im folgenden noch gezeigt werden soll. Zu den Mehrgeneratoralgorithmen zählen auch die Mehrpotentialmethoden, d.h. die geschickte Ausnutzung von Potentialdifferenzen unterschiedlicher Generatoren führt hier zum gewünschten Ergebnis (vgl. [94]).
- Neben den Algorithmen für Nadelapplikatoren wurden auch Methoden für den Betrieb mehrerer Nadel- oder Flächenelektroden gegen eine **großflächige Gegenelektrode** realisiert, die z.B. den intraoperativen Einsatz der Überwärmungssysteme erlauben.

Alle Strategien wurden in HP-BASIC softwareimplementiert. Änderungen sind jederzeit leicht möglich.

# Überwärmungstherapie

## **4.1 Phantommessungen**

Wegen der Schwierigkeiten, die erzielte Temperaturverteilung im Gewebe in vivo zu messen wurden bereits im Jahre 1971 von Guy (zitiert in [31]) experimentelle Versuche mit entsprechenden Phantommodellen durchgeführt. Im Lauf der Jahre wurden geeignete Phantommaterialien erforscht, um den physikalischen Gewebeeigenschaften, auch bei höheren Frequenzen, möglichst nahe zu kommen. Bei der, im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten, ohmschen Heizung eignet sich als Phantommaterial prinzipiell jedes Material, das eine ähnliche elektrische Leitfähigkeit, verglichen mit Körpergewebe aufweist. Zunächst wurde ein einfaches Schwammphantom realisiert, das auch die näherungsweise Simulation von Blutfluß erlaubt.

### **4.1.1 Schwammphantom**

#### **4.1.1.1 Aufbau des Phantoms**

Als Phantommaterial dient dabei ein offenporiger, poröser Schwamm, der übermäßigen Wärmetransport durch Konvektion im verwendeten flüssigen Elektrolyten weitgehend verhindert, die elektrische Leitfähig-



*Abb. 59: Versuchsaufbau für Messungen am Schwammphantom. Das Präzisionswasserbad links hält die Temperatur des Bades auf 37°C. Der Innenbehälter ist mit dem Elektrolyten gefüllt. Deutlich zu sehen der Schlauch um den Phantomschwamm, der vom Wasserbad mitversorgt wird. Der Abstandshalter aus Plexiglas sorgt für die reproduzierbare, parallele Positionierung der Nadelelektroden im 1 cm - Raster.*

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

keit nicht wesentlich behindert. Die Verwendung eines MOOSY-Blumenschwammes, wie er für die Herstellung von Stecksträußen in Blumengeschäften zu erwerben ist, hat sich dabei als vorteilhaft erwiesen. Die verwendeten Elektroden können in das spröde Material leicht eingestochen, bzw. auf dem Schwammkörper definiert fixiert werden. Als Elektrolyt diente isotonische Kochsalzlösung. Die Temperatur der Lösung wurde über ein thermostatisiertes Wasserbad mit einer Temperaturkonstanz von  $0.05^{\circ}\text{C}$  auf  $37^{\circ}\text{C}$  temperiert gehalten. Abb. 59 zeigt den verwendeten Geräteaufbau. Wegen der nicht leicht zu vermeidenden Verdunstung des Wasseranteils der Salzlösung änderte sich die Konzentration der Salzlösung und damit die elektrische Leitfähigkeit im Lauf der Zeit. Die räumliche Verteilung der absorbierten Leistung ist davon jedoch nicht betroffen. Die an verschiedenen Tagen an derselben Elektrodenanordnung gemessenen initialen Temperaturanstiege können dadurch voneinander abweichen. Die Höhe des Schwammes betrug etwa 8 cm.

### 4.1.1.2 Simulation von Blutfluß

Zur näherungsweisen Simulation von Blutfluß wurden 4 PVC-Schläuche mit 2 mm Außendurchmesser bei 0.5 mm Wandstärke in etwa 4 cm Tiefe durch den Phantomschwamm gezogen. Abb. 60 zeigt die Anordnung bei Betrieb mit Nadelelektroden. Bei den nachfolgend beschriebenen Flußmessungen wurde der  $37^{\circ}\text{C}$  warme Elektrolyt durch alle 4 Schläuche gepumpt. Die gleichmäßig auf alle 4 Schläuche verteilte Gesamtflußrate betrug etwa 4.3 ml/s.

### 4.1.1.3 Verwendung von Nadelelektroden

Zwei 1 cm starke Lochplatten aus Plexiglas, mit 4 Bolzen auf 10 cm Abstand gehalten, sorgen für die reproduzierbare Positionierung der Applikatornadeln im 1 cm-Raster (Abb. 60). Bedingt durch den Lochdurchmesser von 1.7 mm konnten nur die in Abb. 55 gezeigten dünnen Metallhohlnadeln eingesetzt werden. Alle nachfolgend beschriebenen Messungen beziehen sich daher auf diese Elektroden, falls nichts gegenteiliges angegeben ist. Die Nadeln sind dabei jeweils 75 mm tief in den 8 cm hohen Schwamm eingestochen. Die zur Regelung benutzten Temperatursensoren befinden sich in 4.5 cm Tiefe, 3 cm von der Nadelspitze entfernt.

## Überwärmungstherapie

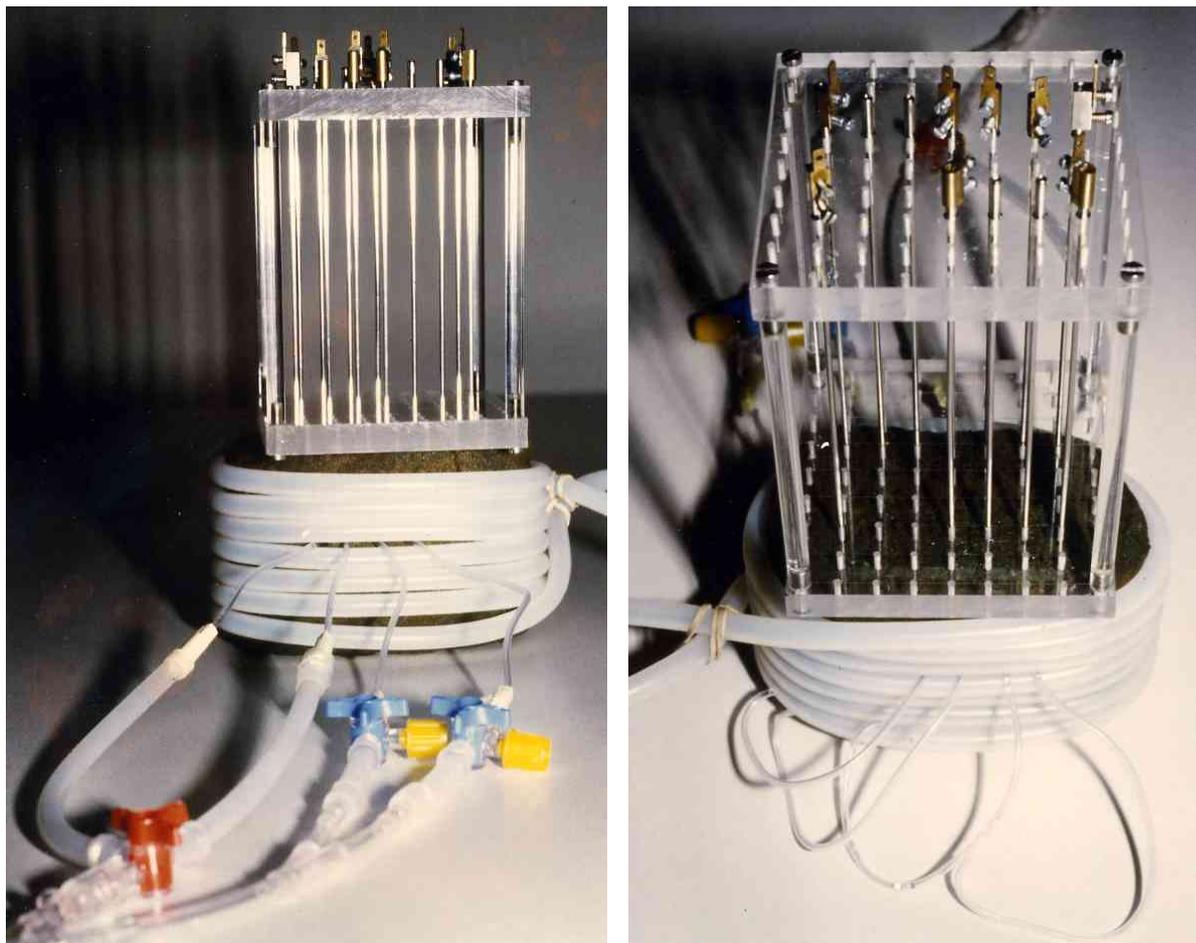


Abb. 60: Simulation von Blutfluß. Der dicke Silikonschlauch um den Schwamm herum wird ebenso wie die 4 Kühlschläuche von 37°C warmem Wasser bzw. Salzlösung durchströmt. Die Gesamtflußrate von 4.3 ml/s wird über eine Rollerpumpe aufrechterhalten. Rechts die Ansicht von hinten.

### 4.1.1.4 Einsatz von segmentierten Flächenelektroden

Entsprechend Abb. 64 wurde je eine Flächenelektrode auf 2 gegenüberliegenden Seiten des Phantomschwammes befestigt (oben und unten). Jedes der Segmente Nr. 1 bis Nr. 8 verfügte dabei über einen eigenen Temperatursensor, etwa in der Mitte jedes der 2 cm breiten und 8 cm langen Segmente der in Abb. 56 dargestellten Elektrode. Zur Messung der Temperatur in der Mitte der Anordnung diente ein Referenztemperatursensor, in Abb. 64 mit Nr. 9 bezeichnet.

### 4.1.2 Gelephantom

Ein Nachteil des oben beschriebenen Schwammphantoms besteht darin, daß die Energie- und Temperaturverteilungen nur punktwise erfaßt werden. Die interessierenden Linien gleicher absorbiertes Leistung bzw.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

gleicher Temperatur lassen sich dann nur näherungsweise aus den Stützstellenwerten rekonstruieren. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit spezielle wärmeempfindliche Folien für den Temperaturbereich der Überwärmungstherapie entwickelt, die die direkte Ablesung der jeweiligen Temperatur als farbcodierten Wert erlauben. El Aukoum und Gautherie [31] haben in Zusammenarbeit mit der Fa. Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt ein transparentes Gel entwickelt, das die Beobachtung der Flüssigkristall-Folie im Phantom während der Überwärmung erlaubt.

### 4.2 Überwärmungsalgorithmen

Es wurden Algorithmen für Ein- und Mehrgeneratorenüberwärmungssysteme realisiert. Um die gemessenen Temperatur-Zeitverläufe objektiv vergleichen zu können, wurden die meisten Messungen mit der in Abb. 61 gezeigten Nadelanordnung durchgeführt.

Dabei wurde über die Elektroden Nr. 1-8 überwärmt. In der Mitte der Anordnung befindet sich ein unbeheizter Referenzsensor (Nr. 9). Die Kühlschläuche haben zueinander einen Abstand von jeweils 1 cm.

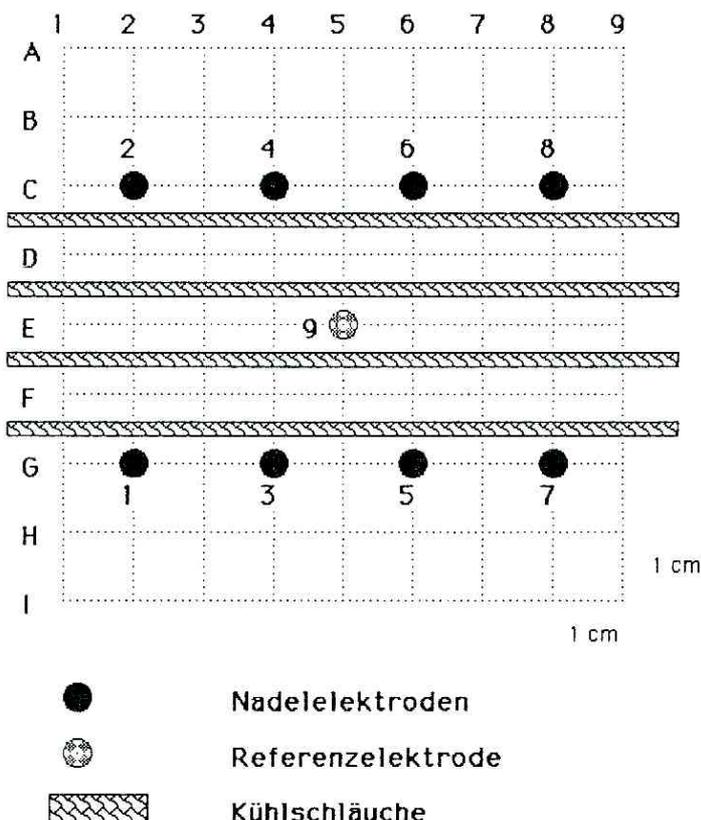


Abb. 61: Elektroden- und Kühlschlauchanordnung im Phantom. Die schwarz unterlegten Nadelelektroden dienen zur Einkopplung der elektrischen Leistung. Ein unbeheizter Temperatursensor in der Mitte der Anordnung dient als Referenzsensor. Zur Simulation von Blutfluß dienen die 4 Kühlschläuche.

### 4.2.1 Eingeneratorensysteme

Die realisierten Überwärmungsprogramme gehorchen im wesentlichen dem folgenden Ablauf:

1. Messen der Temperatur aller Sensoren
2. Einlesen von HF-Strom und -Spannung
3. Bestimmen der Temperatur jedes Applikators
4. Anwendung der durch den Algorithmus festgelegten Verschaltungsregeln mit dem Generator
5. Anschalten der Elektroden an den Generator
6. Berechnen der erforderlichen Generatorleistung
7. Anlegen der Leistung an die Elektroden
8. Darstellung aller Temperaturen, HF-Strom, -Spannung und -Leistung auf dem Bildschirm
9. Wiederholen des ganzen Zyklus **jeweils nach etwa 1 Sekunde**

Dabei nehmen die Schritte 7 und 8 den größten zeitlichen Anteil ein. Verschiedene Verschaltungsregeln (Punkt 4) wurden softwareimplementiert. Dabei soll an einem freiwählbaren Sensor eine Mindesttemperatur **T\_soll möglichst nicht unterschritten** werden. Eine vorwählbare Maximaltemperatur **T\_max soll nicht überschritten** werden. Im folgenden sei T\_soll zu 43°C und T\_max zu 48°C gewählt. Alle vorgewählten Parameter lassen sich jederzeit entsprechend dem, auf dem Bildschirm verfolgbaren, automatischen, Behandlungsverlauf interaktiv ändern. Es wurden Messungen mit und ohne simulierten Blutfluß durchgeführt.

#### 4.2.1.1 Messungen ohne Fluß

Zunächst sollen die Ergebnisse ohne simulierten Fluß gegenübergestellt werden.

##### A) Parallelheizung (HYPER 1)

Dabei werden entsprechend Abb. 16 links bzw. Abb. 61 die oberen schwarz unterlegten Heizelektroden mit einem Pol des RF-Generators, die unteren Elektroden mit dem anderen Pol verschaltet. Abb. 62a zeigt die im Schwammphantom gemessenen Temperatur-Zeitverläufe ausgewählter Elektroden. Die Temperatur an den Heizelektroden steigt dabei schneller als bei der Referenzelektrode an, was sich auch aus den berechneten absorbierten Leistungen an diesen Punkten ergibt. Sobald sich eine Elektrode der maximal zulässigen vorgewählten Maximaltem-

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

peratur  $T_{\max}=48^{\circ}\text{C}$  nähert, wird die Heizleistung reduziert, um diesen Wert nicht zu überschreiten. Der initiale Temperaturanstieg am Referenzort beträgt etwa  $3.2^{\circ}\text{C}/\text{min}$  bei etwa 50 V RF-Spannung zwischen den Elektrodenreihen. Nach etwa 4 Minuten erreicht der Referenzsensor die vorgewählte Solltemperatur  $T_{\text{soll}}$ . Die Heizleistung wird dann so geregelt, daß dieser Wert gehalten wird. Die Temperatur der kältesten und wärmsten Elektrode liegt im stationären Zustand mit  $38.5^{\circ}\text{C}$  bzw.  $40.5^{\circ}\text{C}$  deutlich unter dem Wert der Referenzelektrode.

### **B) Sequentielle Nadelpaarheizung (HYPER 6)**

Hier werden stets aufeinanderfolgende Paare gegenüberliegender Elektroden für jeweils eine Zeiteinheit mit der RF-Quelle verschaltet (vgl. Abb. 16 rechts). Die Verweilzeit pro Paar kann dabei individuell unterschiedlich gewählt werden. Im folgenden sei die Zeit für alle Paare gleich etwa 1 Sekunde. Abb. 62b zeigt den ermittelten Temperaturverlauf. Da stets nur ein Paar gleichzeitig an den Generator angeschlossen ist, steigt dessen Temperatur in dieser Zeit steil an, während die Temperatur anschließend für 3 Zyklen fällt, da dann jeweils eines der anderen Paare aktiv ist. Daraus resultiert das stärkere Schwanken der Heizelektrodentemperatur speziell in der Aufheizphase, wo größere Generatorleistungen zur Überwärmung aufgewendet werden.

Nach dem anfänglichen steilen Anstieg am Referenzsensor Nr. 9 wird die Heizleistung so zurückgeregelt, daß die Temperatur der heißesten Elektrode  $T_{\max}$  nicht überschreitet. Die Temperatur am Mittelpunkt der Anordnung steigt dann langsam mit etwa  $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$  an.

Nach 15 Minuten hat der Referenzsensor seinen Sollwert erreicht. Auch hier fällt die Temperatur der Heizelektroden im stationären Zustand unter  $T_{\text{soll}}$ , d.h. daß sich die von den Heizelektroden abgegebene Wärme in der Mitte der Anordnung staut. Der Anteil der elektrischen Leistungsabsorption ist jedenfalls mit 0.1 gegenüber  $10.6\text{ W}/\text{cm}^3$  in der Mitte der Anordnung deutlich geringer als an den Heizelektroden (aus Abb. 16).

Die Temperatur der am Rand gelegenen Heizelektroden liegt um etwa  $4^{\circ}\text{C}$  niedriger, als bei den weiter innen gelegenen Elektroden. Dies ist durch die effektivere Kühlung des Randes durch den dicht benachbarten Kühlschlauch zu erklären.

## Überwärmungstherapie

### C) Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare (HYPER 3)

Abb. 62c zeigt eine ähnliche Überwärmungsmethode. Dabei werden stets die beiden momentan kältesten Elektroden mit dem Generator verschaltet. Zusätzlich wird die RF-Spannung jedes Elektrodenpaares proportional zur jeweiligen Temperaturabweichung von der Maximaltemperatur geregelt. Dies führt zumindest in der näheren Umgebung der Heizelektroden zu ähnlichen Temperaturen. In der Aufheizphase liegen alle Heizelektroden nahe  $T_{\max}$ , größere Temperaturdifferenzen treten nicht auf.

**Näher am Rand liegende Elektroden werden entsprechend häufiger mit dem Generator verschaltet, um den erhöhten Wärmebedarf zu kompensieren.** Durch die absorbierte Leistung in der Nähe jeder Elektrode wird dann auch die unmittelbare Umgebung stärker überwärmt. Die weiter am Rand liegende Elektrode Nr. 1 wird wesentlich effizienter gekühlt als Elektrode Nr. 3. Dies ist am schnelleren Temperaturabfall nach Abschalten der Heizleistung wegen des Überschreitens der Solltemperatur am Referenzsensor Nr. 9 abzulesen. Die Temperaturen der Heiznadeln laufen auseinander.

Erst durch das Wiedereinschalten der Heizleistung nach etwa 26 Minuten werden die auftretenden Temperaturunterschiede zwischen den Heizelektroden erneut kompensiert. **Bei ausreichend geringem Abstand zwischen den Elektroden kann so eine höchst gleichmäßige Temperaturverteilung, weitgehend ungeachtet der zeitlich veränderlichen Gewebeparameter, erreicht werden.**

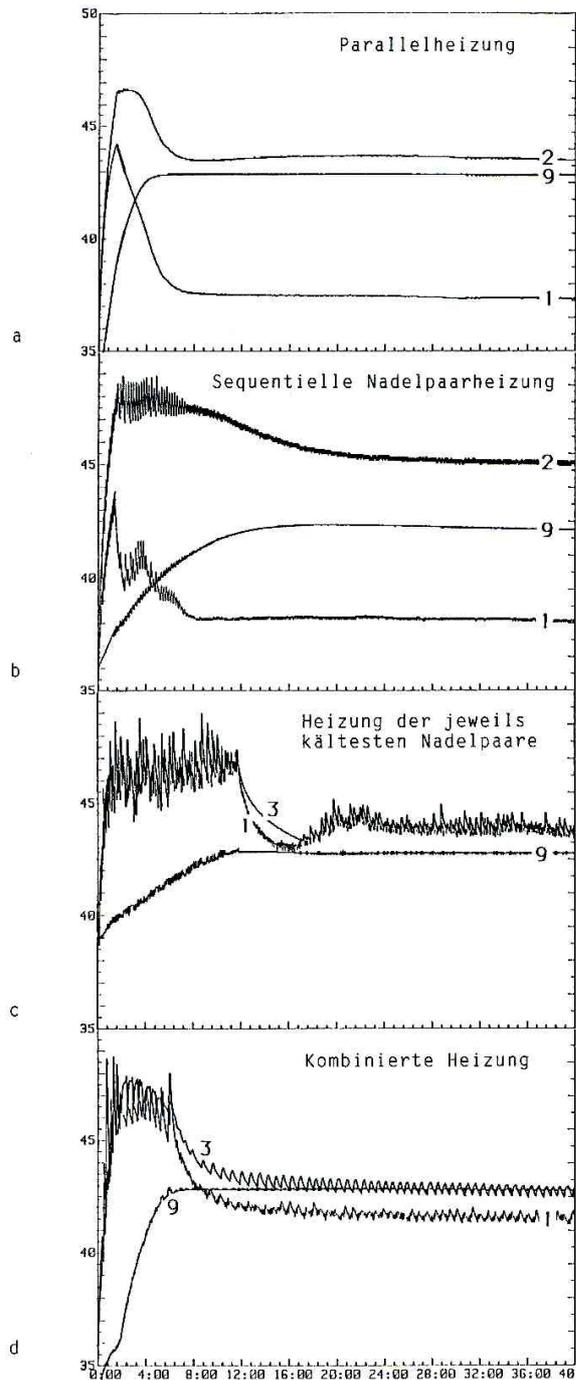
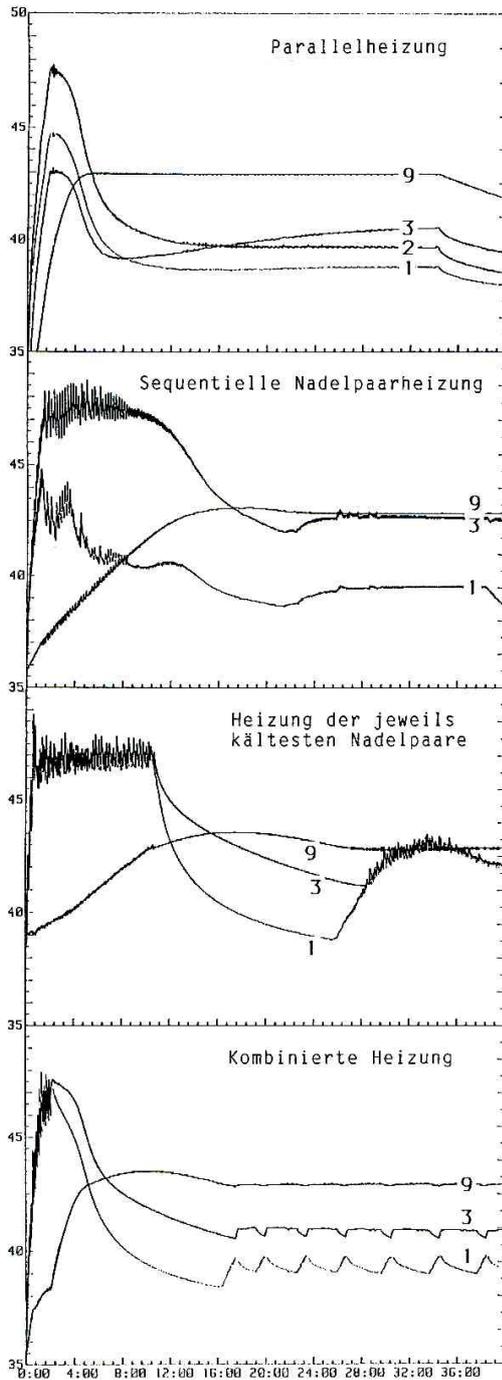
### D) Kombinationsheizung (HYPER 4)

Um die Vorteile der Parallelheizung und der Heizung der kältesten Nadelpaare (KNPH) zu kombinieren wurde ein entsprechender Kombinationsalgorithmus implementiert. Dabei sorgt der Parallelanteil für eine effektive Einkopplung der elektrischen Leistung und damit für optimale Aufheizzeiten. Die KNPH-Strategie hält die Temperatur der Heizelektroden nahe zusammen. 2 Versionen wurden getestet:

- Die in Abb. 62d gezeigte **HYPER 4.1**-Version arbeitet mit 2 vorwählbaren Differenztemperaturen  $\Delta_{\min}$  und  $\Delta_{\max}$ . Zunächst haben alle Elektroden etwa dieselbe Temperatur. Die Differenz der Heizelektroden liegt unterhalb  $\Delta_{\min}$ . Daher wird die Parallelheizung eingesetzt um eine rasche Überwärmung zu ermöglichen. Im Bild ist dies am zunächst steilen Temperaturanstieg an Sensor Nr. 9 zu erkennen.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Temperatur (°C)



Zeit (min)

Abb. 62: Phantommessungen ohne Fluß, ein Generator. Vier Überwärmungsstrategien im Vergleich (vgl. Text). Die Solltemperatur  $T_{\text{soll}}$ , die am Referenzsensor Nr. 9 erreicht werden soll, wurde zu  $43^{\circ}\text{C}$  gewählt. Die maximal zulässige Temperatur  $T_{\text{max}}$ , die an keiner der Elektroden überschritten werden soll, beträgt hier  $48^{\circ}\text{C}$ .

Abb. 63: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, ein Generator. Die gemessenen Temperatur-Zeitverläufe hängen stark vom "Blutfluß" ab. Während bei den Messungen ohne Fluß in Abb. 62 die Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare die homogenste Temperaturverteilung ermöglicht, ist hier die kombinierte Heizung vorzuziehen.

## Überwärmungstherapie

Nach etwa 30 Sekunden überschreitet die Differenztemperatur der Heiznadeln den vorgegebenen Wert von  $\Delta_{\max}$ . Dadurch wird auf die KNPH umgestellt, die die Temperaturdifferenzen kompensiert. Der Temperaturanstieg an Sensor Nr. 9 verflacht. Bei Unterschreiten von  $\Delta_{\min}$  wird erneut auf die Parallelheizung rückgeschaltet. In Abb. 62d wurden für  **$\Delta_{\min}$**  und  **$\Delta_{\max}$**  Werte von **1°C** und **2°C** gewählt. Im stationären Zustand pendelt die Temperaturdifferenz zwischen den Heizelektroden zwischen diesen Werten. Durch Verkleinerung der Differenz zwischen  $\Delta_{\max}$  und  $\Delta_{\min}$  würden mehr Regelzyklen pro Zeiteinheit ablaufen und die Temperaturen näher zusammenliegen. Eine Änderung der voreingestellten Werte während der Behandlung ist jederzeit möglich.

- Die **HYPER 4.2**-Version verwendet anstelle der Umschaltemperaturdifferenzen vorwählbare Heizzyklenzahlen N1 und N2. Dabei bestimmt N1 die auszuführende Anzahl der Parallelzyklen bevor N2-Male die kälteste Nadelpaarheizung durchgeführt wird. N1 und N2 können interaktiv während der Behandlung geändert werden. Einer der Parameter kann zu 0 gewählt werden um z.B. nach der Aufheizphase vollständig auf die kälteste Nadelpaarheizung umzuschalten.

### E) Diskussion

\* Die oben gezeigte Parallelheizung ermöglicht durch die in Kap. 2.5 bereits angesprochene sehr **effiziente Leistungsabsorption in der Mitte** der Anordnung (verglichen mit der sequentiellen Heizung) kürzestmögliche Aufheizzeiten. Gleichzeitig kann die Temperatur der Heizelektroden im stationären Zustand deutlich geringer als an der Referenzelektrode sein, um die Solltemperatur aufrechterhalten zu können. Temperaturdifferenzen zwischen einzelnen Heizelektroden können aber nicht ausgeglichen werden. Die **Impedanz** der Parallelanordnung ist **recht klein**, so daß große Ströme bei kleinen Spannungspegeln von der RF-Quelle geliefert werden müssen.

\* Demgegenüber bietet die sequentielle Nadelpaarheizung den Vorteil **Temperaturdifferenzen zwischen** verschiedenen Elektrodenpaaren durch die individuelle Variation der Verweilzeiten pro Paar **minimieren** zu können. Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares können nicht ausgeglichen werden.

\* Die Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare erlaubt die bestmögliche **Kompensation von Temperaturunterschieden zwischen den Heizelektroden**. Dazu ist die verlässliche Temperaturmessung jeder Elektro-

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

de unabdingbar. Die Aufheizzeiten und damit die Effizienz der Leistungseinkopplung sind in etwa mit denen der sequentiellen Nadelpaarheizung vergleichbar.

\* Durch die Kombinationsheizung lassen sich die **Vorteile** der Parallelheizung und der kältesten Nadelpaarheizung **kombinieren**. So ist z.B. mit dem HYPER 4.2-Algorithmus eine schnelle Aufheizphase bei anschließend sehr geringen Temperaturdifferenzen zwischen den Applikatorelektroden zu erreichen.

### F) Flächenelektroden (HYPER 4.5/4.6/5)

Manchmal stellt sich während der Operation heraus, daß ein Tumor nicht im Gesunden operativ entfernt werden kann. In solchen Fällen ist es möglich, eine kombinierte, lokal begrenzte, sehr genau applizierbare Radiothermotherapie durchzuführen. Für den intraoperativen Einsatz wurden die in Abb. 56 gezeigten segmentierten Flächenelektroden entwickelt. Jedes Segment kann individuell angesteuert werden. Größere Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Teilflächen einer Flächenelektrode lassen sich so vermieden.

Im wesentlichen wurden 2 Algorithmen realisiert:

- Bei Methode **HYPER 4.5/4.6** werden 2 segmentierte Flächenelektroden benutzt. Der zu überwärmende Tumor befindet sich dazwischen. Der Betrieb zwischen 2 Segmenten einer Elektrode wurde dabei verhindert, da primär das Gewebe zwischen den Elektroden überwärmt werden sollte. Abb. 64 zeigt die verwendete Testanordnung. Bei Methode HYPER 4.5 werden die bereits beschriebenen Parameter Delta\_min und Delta\_max zur automatischen Umschaltung zwischen Parallel und Paarheizung verwendet, HYPER 4.6 wird über die Eingabe der Zyklanzahl N1 und N2 gesteuert. Abb. 65 zeigt eine Testmessung mit der HYPER 4.5-Methode. Nach etwa 24 Minuten ist das recht voluminöse Phantom recht konstant auf etwa 43°C erwärmt.
- Die Überwärmungsstrategie **HYPER 5** ermöglicht den Betrieb von bis zu 9 Nadelelektroden bzw. Flächensegmenten gegen eine nichtsegmentierte großflächige Neutralelektrode. Dabei wird wieder eine Kombinationsstrategie verwendet. In den N1 Zyklen des Parallelheizbetriebes werden alle Elektroden gemeinsam gegen die Neutralelektrode geschaltet. Anschließend wird für N2 Heizzyklen das kälteste Nadelpaar (bzw. die kälteste Elektrode, falls nur 1 Elektrode verwendet wird) gegen die Neutralelektrode beheizt.

## Überwärmungstherapie

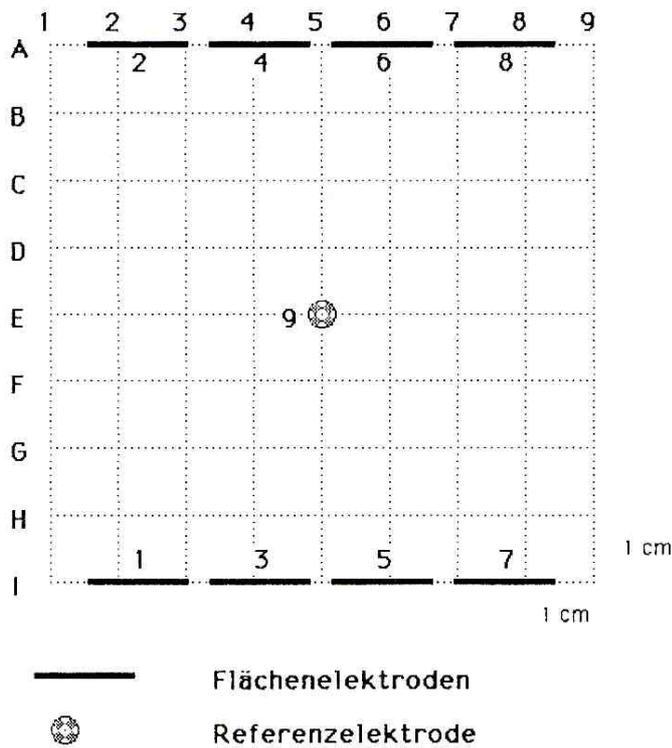


Abb. 64: Elektrodenanordnung zur Überwärmung mit den segmentierten Flächenelektroden nach Abb. 56. Im Prinzip können die Überwärmungsalgorithmen für Nadelelektroden eingesetzt werden. Wegen des geringen Abstands zwischen den einzelnen Segmenten einer Flächenelektrode wurde der Betrieb zwischen den Segmenten einer Elektrode gesperrt.

Temperatur (°C)

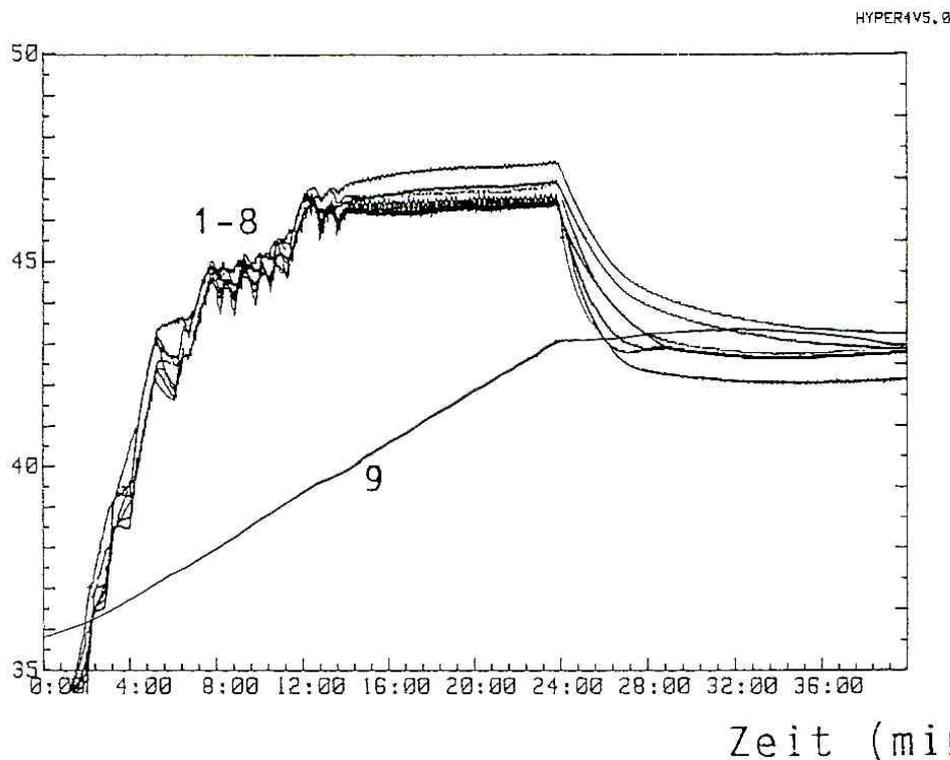


Abb. 65: Segmentierte Flächenelektroden: Phantommessung ohne simulierten Blutfluß, 1 Generator. Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Segmenten der Flächenelektroden werden durch den Algorithmus ausgeglichen. Nach 24 Minuten ist die Solltemperatur am Referenzsensor erreicht.

### 4.2.1.2 Simulierter Blutfluß

Um den Einfluß veränderlicher Parameter auf die Überwärmung besser beurteilen zu können, wurden die gerade diskutierten Messungen bei "simuliertem Blutfluß" nach Kap. 4.1.1.2 wiederholt. Dazu wurde durch die in Abb. 61 gezeigten Kühlschläuche Elektrolytflüssigkeit von 37°C gepumpt. Die Gesamtflußrate durch alle 4 Schläuche betrug etwa 4.3 ml/s.

Abb. 63 faßt die Ergebnisse des Eingeneratorsystems zusammen.

### Diskussion der Meßergebnisse

Das aufgebaute Phantom verhält sich nicht genau symmetrisch.

- Bei der in Abb. 63a gezeigten Parallelheizung treten deutliche Temperaturdifferenzen zwischen Elektrode Nr. 1 und Nr. 2 auf. Bedingt durch den "Blutfluß" wird eine höhere Leistung benötigt, um die Temperatur am Referenzort halten zu können. Die Temperatur des Sensors Nr. 2 steigt daher gegenüber der Messung ohne Fluß an. Die Elektrode Nr. 1 wird hingegen durch die nähere Lage zu einem der Kühlschläuche effizient gekühlt. Die Temperatur dieser Elektrode nimmt dadurch nicht wesentlich zu. Die Parallelheizung kann diese Temperaturunterschiede zwischen den Elektroden prinzipiell nicht kompensieren. Im stationären Zustand wird eine maximale Temperaturdifferenz von 6°C erreicht. Der Temperaturanstieg am Referenzort hat sich gegenüber den Messungen ohne Fluß nicht wesentlich geändert.
- Die sequentielle Nadelpaarheizung in Abb. 63b kann die Temperaturdifferenzen z.B. zwischen den Elektroden des 1. Paares systembedingt nicht ausgleichen, da stets beide Elektroden gleichzeitig mit der RF-Quelle verbunden werden. Im stationären Zustand wird ein Temperaturunterschied von 7°C erreicht.
- Abb. 63c stellt die Ergebnisse der kältesten Nadelpaarheizung dar. Die Temperaturen der Heizelektroden liegen wieder dicht zusammen. Der in Abb. 62 zu beobachtende Überschwinger am Referenzsensor ist hier, wie bei allen anderen Flußmessungen, nicht vorhanden. Die Temperatur der Heizelektroden fällt daher nie unter die Solltemperatur ab. Bedingt durch den "Blutfluß" wird Wärme aus der Mitte des Phantoms abtransportiert. Die notwendige eingekoppelte Heizleistung an den Heizelektroden, um in der Mitte des Phantoms die Solltemperatur halten zu können, liegt daher höher.

## Überwärmungstherapie

Daraus erklären sich die durchweg gestiegenen Heiznadeltemperaturen. Durch die häufigere Verschaltung der weiter außen gelegenen, effektiver gekühlten Elektroden mit der RF-Quelle wird der Stromfluß oft auf die weiter außen liegenden Elektroden und den Bereich dazwischen konzentriert. Nur eine kleine Komponente trägt dabei zur Überwärmung am Referenzort bei, was den langsameren Temperaturanstieg, verglichen mit der sequentiellen Nadelpaarheizung erklärt.

- Bei der kombinierten Heizung in Abb. 63d laufen bei derselben Parameterwahl, verglichen mit der Messung ohne Fluß, die Regelzyklen beschleunigt ab. Die Aufheizphase ist durch den zusätzlichen Parallelanteil gegenüber den Nadelpaarstrategien stark verkürzt. Alle Temperaturen liegen bei den vorliegenden Verhältnissen dicht zusammen. Durch entsprechende Wahl z.B. der Parameter Delta\_min und Delta\_max sollte in allen praktischen Fällen ein brauchbarer Kompromiß zwischen der kleinstmöglichen Temperaturdifferenz zwischen den Heiznadeln und einer optimalen Annäherung deren mittlerer Temperatur an die Solltemperatur zu finden sein.

Zusammenfassend läßt sich folgern, daß durch die Wahl des richtigen Algorithmus bzw. der richtigen Parameter mit dem hier vorgestellten Eingeneratoren-Hyperthermiesystem eine optimierte Überwärmung, selbst bei Vorhandensein inhomogenen Blutflusses, erreicht werden kann.

### **4.2.2 Mehrgeneratorensysteme**

Die oben vorgestellten Überwärmungsalgorithmen für das IHS1-Eingeneratorenüberwärmungssystem haben sich als gut geeignet für die Überwärmung von kleineren, nicht allzu stark durchbluteten Tumoren mit bis zu 10 Elektroden erwiesen.

Bei stärkerer Durchblutung kühlen die gerade nicht benutzten Elektroden recht stark aus, bevor sie erneut mit der RF-Quelle verbunden werden. Stärkere Schwankungen der Heiznadeltemperaturen sind die Folge. Aus diesem Grund wurde das weiter oben beschriebene Mehrgeneratorensystem entwickelt, das den gleichzeitigen Betrieb von mehreren Elektrodenpaaren an 3 unabhängigen Generatoren erlaubt. Uner-

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

wünschte gegenseitige Beeinflussungen der Generatoren werden durch die Verwendung von **Trennausgangsübertragern**, gleich- oder mehrphasigen Betrieb der 3 Generatoren je nach Überwärmungsstrategie und die verwendete **Steuersoftware** weitgehend vermieden.

Unter anderem verfügt jeder der Leistungsverstärker über eine eigene Leistungssteuerung. Die vorgewählte **Soll-Leistung** wird dabei nahezu unabhängig von den Lastbedingungen und den anderen Generatoren abgegeben. Lokale Leistungsspitzen wie sie bei einer Steuerung der Generatorausgangsspannung in ungünstigen Fällen durch die gegenseitige Beeinflussung der Generatoren auftreten können, werden dadurch verhindert.

Spezielle Programme wurden entwickelt, die die Möglichkeiten der in Kap. 3 beschriebenen Hardware nutzen. Zwei dieser Algorithmen werden im folgenden vorgestellt. Die in den Phantomversuchen gewonnenen Ergebnisse werden mit einer einfachen Heizstrategie, bei der keine Temperaturmessung in jeder Heiznadel erforderlich ist, verglichen.

Die Benutzung mehr als eines Generators wird anhand der Temperatur-Zeitverläufe diskutiert.

### 4.2.2.1 Heizung aller Paarkombinationen (HYP2R 9)

Dieser Algorithmus erfordert weder eine bestimmte Elektrodenanzahl oder -anordnung, noch eine Temperaturmessung in allen Heizelektroden. Jede mögliche **Elektrodenpaarkombination** wird jeweils für einige Millisekunden mit der RF-Quelle verbunden. Alle 30 Zyklen wird die Temperatur im Gewebe gemessen und die Heizleistung pro Paar neu bestimmt.

### 4.2.2.2 Kombinierte Algorithmen

Entsprechend den bereits für das Eingeneratorsystem vorgestellten Kombinationsalgorithmen wurden auch für das Mehrgeneratorsystem entsprechende Problemlösungen entwickelt. Die im folgenden vorgestellten Strategien bestehen aus 2 Heizzyklen. Ein Parallelheizzyklus, der N1 Male etwa alle 1.8 Sekunden wiederholt wird, bevor der KNPH-Zyklus für N2 Zyklen an seine Stelle tritt. N1, N2, die Anzahl der benutzten Generatoren im jeweiligen Zyklus (G\_anz\_h1 im Parallelzyklus,

## Überwärmungstherapie

G\_anz\_h3 im KNPH-Zyklus), wie auch andere Behandlungsparameter können während der Behandlung geändert werden. Da die Auswahl der zu heizenden Elektroden von der jeweiligen Ist-Temperatur der Elektroden abhängt, ist die Temperaturmessung jeder Heiznadel pro Zyklus erforderlich. Die beiden nachfolgend beschriebenen Algorithmen unterscheiden sich lediglich im Parallelzyklus. Die prinzipielle Funktionsweise ist in Abb. 66 gezeigt. Zunächst werden alle Sensortemperaturen, RF-Spannungen und -Leistungen erfaßt und auf ein Überschreiten vorgegebener Werte untersucht. Je nach der ausgewählten Meßebeane der Sensoren (untere, mittlere, obere Sensoren oder der Mittelwert der beiden unteren Sensoren) werden die Temperaturen der gegenüberliegenden

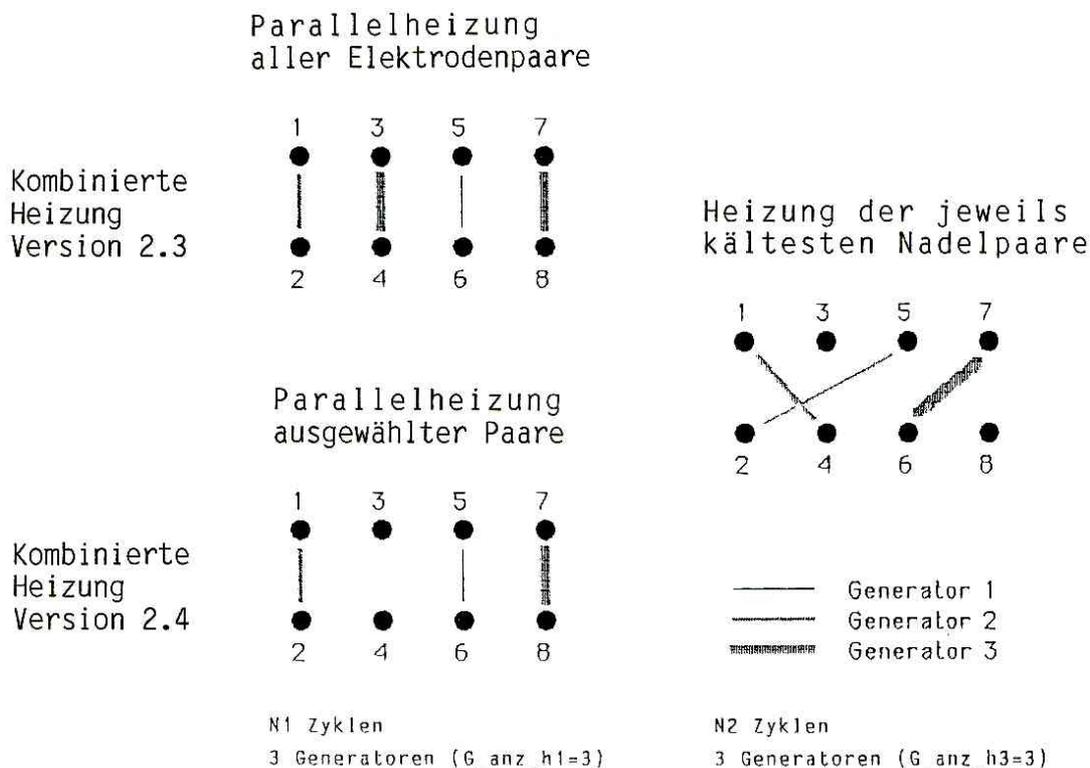


Abb. 66: Kombinierte Algorithmen für Mehrgeneratorenbetrieb.

\* Bei der **"Parallelheizung aller Elektrodenpaare"** werden alle Elektrodenpaare gleichzeitig mit den Generatoren verbunden. Das kälteste Paar mit dem 1. Generator, das 2. kälteste mit dem 2. Generator und die restlichen Paare mit dem 3. Generator (falls G\_anz\_h1=3 Generatoren zur Parallelheizung benutzt werden!).

\* Die **"Parallelheizung ausgewählter Paare"** versorgt nur stets soviel Paare, wie Generatoren benutzt werden.

\* Bei der **"Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare"** werden die jeweils G\_anz\_h3 kältesten Paare mit den G\_anz\_h3 benutzten Generatoren verbunden.

Bei den **Kombinationsstrategien** Version 2.3 und 2.4 wird die Parallelstrategie N1 Male ausgeführt, bevor die Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare für N2 Zyklen die Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden gegenüberliegender Paare verringert.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Paare im Parallelzyklus bzw. die Temperaturen der Einzelelektroden im KNPH-Zyklus errechnet. Unter Anwendung der Verschaltungsregeln des gewählten Algorithmus werden bestimmte Elektroden auf geeignete Weise mit den Leistungsverstärkern verschaltet. Die errechnete Leistung wird angelegt. Die RF-Abgabeleistung jedes der Generatoren wird so gewählt, daß die gewünschte Solltemperatur  $T_{\text{soll}}$  am Referenzort möglichst eingehalten wird und dabei keine Elektrode die vorgewählte Maximaltemperatur  $T_{\text{max}}$  überschreitet.

Alle Sensortemperaturen und Generatorleistungen werden als Balkendiagramm auf dem Bildschirm des Steuerrechners dargestellt, so daß ein manuelles Eingreifen in den automatischen Ablauf (z.B. Wahl eines anderen Referenzsensors) jederzeit möglich ist.

Um im Parallelzyklus unerwünschte Querströme zwischen benachbarten Paaren zu vermeiden und damit die Leistungsabsorption in der Mitte der Anordnung zu maximieren, werden die Generatoren hierbei gleichphasig von nur einer RF-Quelle mit derselben Frequenz versorgt (Betriebsartumschalter Kap. 3.3.1).

### **A) Kombinierte Heizung Variante 2.3 (HYP2R 4V2.3)**

Dabei wird die in Abb. 66 gezeigte "Parallelheizung aller Elektrodenpaare" mit der KNPH kombiniert.

- Der Parallelzyklus arbeitet wie folgt: Alle Sensortemperaturen werden bestimmt und die Temperatur jedes der Paare berechnet, wobei nur Paare unmittelbar gegenüberliegender Elektroden betrachtet werden. Wenn beispielsweise 3 Generatoren ( $G_{\text{anz\_h1}}=3$ ) wie in Abb. 66 gezeigt benutzt werden, so wird Generator 3 mit dem kältesten Paar, Generator 2 mit dem zweitkältesten Paar und Generator 1 mit den verbleibenden Paaren verbunden.
- Der KNPH-Zyklus dieses und des folgenden kombinierten Algorithmus ist identisch: Alle Elektrodentemperaturen werden ermittelt. Wenn in diesem Zyklus z.B. 2 Generatoren benutzt werden ( $G_{\text{anz\_h3}}=2$ ), dann werden die beiden kältesten Elektroden mit Generator 1 verbunden (die kältere der beiden Elektroden wird stets mit dem "heißen" Pol des Generators verschaltet), die dritt- und viertkälteste Elektrode wird von Generator 2 versorgt.

## Überwärmungstherapie

### B) Kombinierte Heizung Variante 2.4 (HYP2R 4V2.4)

Hier wird die KNPH mit der "Parallelheizung ausgewählter Elektrodenpaare" kombiniert.

- Der Parallelzyklus unterscheidet sich wie folgt von der vorbeschriebenen Variante 2.3. Hier werden nicht immer gleichzeitig alle Paare mit den benutzten Generatoren verbunden. Stattdessen wird das kälteste Paar gegenüberliegender Elektroden mit Generator 1 und das zweitkälteste Paar mit Generator 2 verbunden, falls nur 2 Generatoren benutzt werden. Bei 4 Paaren bleiben in diesem Fall stets die beiden momentan wärmsten Paare des Zyklus unbeheizt.

#### 4.2.2.3 Diskussion der Meßergebnisse

Der Übersichtlichkeit halber werden im folgenden nur Phantommessungen mit simuliertem Fluß gegenübergestellt. Das verwendete Schwammphantom sowie die Elektroden- und Kühlschlauchanordnung (Abb. 61) wurde bereits ausführlich beschrieben. Analog zu den Eingeneratormessungen wurde auch hier die Solltemperatur, die am Referenzsensor Nr. 9 erreicht werden soll, zu 43°C und die maximal zulässige Elektrodentemperatur zu 48°C gewählt.

- Abb. 67 zeigt den Temperatur-Zeitverlauf der "Sequentiellen Heizung aller Paarkombinationen". Zunächst wird eine maximale Leistung von etwa 30 W an jedes der gerade ausgewählten Elektrodenpaare für einige Millisekunden angelegt. Die Heizelektroden der gegenüberliegenden Elektrodenpaare 1/2, 3/4, 5/6, 7/8 haben in etwa dieselbe Aufheizcharakteristik. Größere Temperaturunterschiede zwischen den Elektroden jedes dieser Paare treten dabei nicht auf. Weiter am Rand gelegene Paare werden aber durch die dort vorhandene Kühlung stärker abgekühlt. Die Elektroden 7/8 stecken näher am Rand als das Paar 1/2. Die Temperaturen verhalten sich entsprechend. Die Temperatur am unbeheizten Referenzsensor in der Mitte der Anordnung steigt, bedingt durch die geringe absorbierte Leistung an dieser Stelle, nur sehr langsam an. Wenn z.B. zwei direkt benachbarte Elektroden einer Nadelreihe gegeneinander geheizt werden, so ist der resultierende Beitrag zur absorbierten Leistung in der Mitte der Anordnung äußerst gering. Damit erklärt sich der langsame Anstieg der Referenztemperatur bei gleichzeitig sehr hohen Heizelektrodentemperaturen in der Nähe der maximal zulässigen Temperatur von 48°C. Die Leistung pro Paar wurde daher entsprechend reduziert (bis auf etwa 15 W), um ein Überschreiten der Grenztemperatur zu vermeiden. Die maximale Temperaturdifferenz zwischen den Heizelektroden erreicht nach 40 Minuten etwa 6.5°C.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Temperatur (°C)

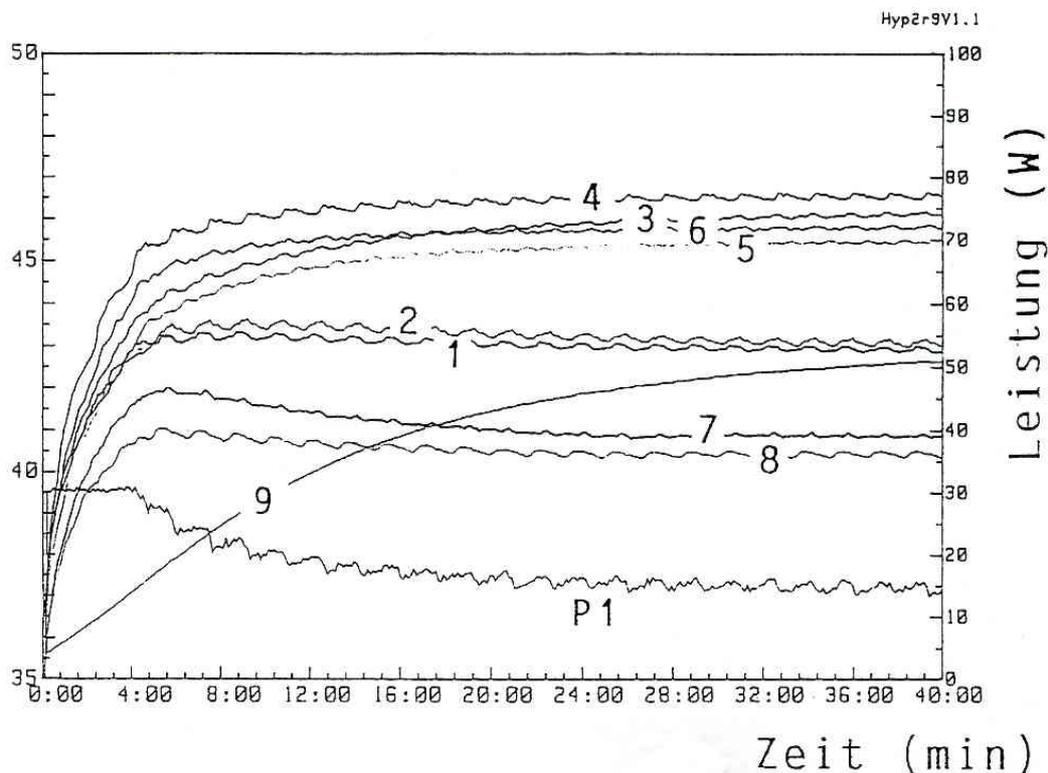


Abb. 67: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, **ein Generator**, "**Sequentielle Heizung aller Paarkombinationen**": Jede mögliche Elektrodenpaarkombination wird für jeweils einige Millisekunden mit dem Generator verbunden. Die Leistung pro Paar ist gleich groß, eine Temperaturmessung nicht in jedem Applikator notwendig. Die auftretenden Temperaturdifferenzen im Gewebe sind erheblich, die Aufheizzeit dauert recht lange (nur geringe eingekoppelte Leistung am Referenzort). Die am Rand gelegenen Elektrodenpaare 1,2 und 7,8 werden deutlich stärker gekühlt. Die Generatorleistung P1 nimmt bei Annäherung der Elektrodentemperaturen an ihren Sollwert bzw. Maximalwert entsprechend dem gewählten Proportionalregler ab. Das Auf und Ab in den Temperatur- und Leistungsverläufen erklärt sich durch die Neuanpassung der Leistung erst nach jeweils 30 Zyklen.

Die Funktionsweise der **Kombinationsheizmethoden** soll an den einzelnen Komponenten gezeigt werden:

- In den Abb. 68 und 69 sind die Ergebnisse der Flußmessungen beim KNPH-Zyklus der kombinierten Algorithmen gezeigt.
  - Abb. 68a betrifft die Heizung mit nur **einem Generator**. Bedingt durch das KNPH-Konzept wird die Temperatur der Heiznadeln nahe zusammen gehalten. Die Leistung wird automatisch reduziert, um weder die Grenztemperatur von 48°C, noch die 43°C am Referenzsensor zu überschreiten. Die Aufheizzeit bis zum Erreichen der Solltemperatur am Referenzsensor beträgt etwa 25 Minuten.

## Überwärmungstherapie

- Abb. 68b zeigt denselben Algorithmus bei Verwendung **zweier RF-Generatoren**, die dieselbe Frequenz und Phase aufweisen. Wie bereits oben beschrieben, werden die beiden kältesten Elektroden mit dem ersten Generator und die beiden nächstkältesten Elektroden mit dem 2. Generator verbunden. Die Aufheizphase verkürzt sich dadurch auf etwa 18 Minuten. Die Heiznadeltemperaturen liegen stets nahe zusammen.
- In Abb. 68c kommt gegenüber Abb. 68b noch ein **weiterer Generator** hinzu. Die Aufheizphase verkürzt sich nochmals auf etwa 11 Minuten. Obwohl die Temperaturen der Heiznadeln dicht zusammen liegen, ist hier jedoch, wie auch schon bei 2 Generatoren gleicher Phase, ein deutliches Schwanken der Heiznadeltemperaturen zu erkennen. Eine mögliche Erklärung ist die gegenseitige Beeinflussung der Generatoren, die z.B. dadurch auftreten kann, daß hin und wieder benachbarte Paare mit entgegengesetzter Generatorpolung betrieben werden. Die absorbierte Leistung in einiger Entfernung verschwindet dann. Die Generatorleistungen werden so gewählt, um die Referenztemperatur einzuhalten. Die resultierenden Heiznadeltemperaturen hängen von der jeweils absorbierten Leistung in ihrer unmittelbaren Umgebung ab, die bei der gegenseitigen Beeinflussung der Generatoren stark gegenüber der absorbierten Leistung am Referenzort variieren kann.
- Abb. 69 zeigt denselben Versuch mit **3 Generatoren**, aber mit etwas **unterschiedlichen Generatorfrequenzen**, d.h. die 3 Leistungsverstärker werden nicht mehr von einer gemeinsamen Quelle gespeist, sondern von 3 unabhängigen Generatoren (Betriebsartrelais Kap. 3.3.1). Die auffällige zeitabhängige Variation der Heiznadeltemperaturen ist hier auf ein Mindestmaß beschränkt. Die Aufheizzeit ist vergleichbar kurz. Bedingt durch die stets variablen Polaritätsverhältnisse tritt hier offenbar eine zeitlich gleichmäßigere Beeinflussung der Generatoren auf.
- In den Abb. 70a-c ist die Parallelheiztechnik des kombinierten Algorithmus Version 2.3 gezeigt ("Parallelheizung aller Elektrodenpaare"). Frequenz und Phase der Generatoren wurden dabei gleich gewählt, um die unerwünschte Beeinflussung benachbarter Paare, die mit verschiedenen Generatoren verbunden sind, zu minimieren.
  - Abb. 70a stellt den Betrieb mit **einem Generator** dar. Alle Paare sind gleichzeitig mit dem Generator verbunden. Bedingt durch die,

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

verglichen mit den vorbeschriebenen Techniken, sehr effiziente Leistungsabsorption am Referenzort ist die Aufheizphase nach nur 2 Minuten abgeschlossen. Temperaturdifferenzen zwischen den Paaren bzw. zwischen den Elektroden eines Paares können hierbei nicht ausgeglichen werden.

- Bei dem, in Abb. 70b dargestellten, **Zweigeneratorenbetrieb** werden bei den hier benutzten 4 Heizelektrodenpaaren die jeweils 3 kältesten Paare gegenüberliegender Elektroden mit dem 1. Generator und das verbleibende Paar mit dem 2. Generator verbunden. Temperaturunterschiede zwischen den 3 kältesten Paaren können dabei wiederum nicht ausgeglichen werden, was gut in Abb. 70 zu erkennen ist.
- In Abb. 70c werden **3 Generatoren** benutzt. Generator 1 versorgt hierbei gemäß dem Algorithmus die 2 kältesten Paare jeweils gegenüberliegender Elektroden, Generator 2 das nächstkälteste Paar und Generator 3 das letzte Paar. Die einzelnen Generatorleistungen werden wieder proportional der Temperaturabweichung des jeweiligen Paares von der Referenztemperatur geregelt, so daß die Temperaturen der Paare angeglichen werden. Lediglich die auftretende Differenztemperatur der beiden kältesten Paare läßt sich mit dieser Heizstrategie nicht verhindern. Dazu wäre bei Anwendung dieser Technik ein weiterer Generator notwendig.
- In den Abb. 71a-c ist der Mehrgeneratorenbetrieb im Parallelzyklus der kombinierten Heizstrategie Version 2.4 gezeigt ("Parallelheizung ausgewählter Elektrodenpaare"). Frequenz und Phase der Generatoren sind gleich.
  - Abb. 71a stellt die **Eingeneratorenheizung** dar, wobei stets jeweils nur das kälteste Paar gegenüberliegender Heizelektroden mit dem Generator verbunden ist. Nach Ablauf jedes Zyklus, also alle etwa 1.8 Sekunden, wird dieses kälteste Paar neu ermittelt. Die Temperaturen der Heizelektroden liegen sehr dicht zusammen, die Aufheizzeit beträgt etwa 10 Minuten.
  - Abb. 71b zeigt die Ergebnisse bei Verwendung von **2 Generatoren**. Das durch die Verwendung mehrerer Generatoren verbesserte Verhältnis der absorbierten Leistungen in der unmittelbaren Umgebung der Heiznadeln, bezogen auf den Referenzort, ist an der Verringerung der Heiznadeltemperaturen deutlich abzulesen. Die erforderliche elektrische Leistung, um am Referenzort die Temperatur von 43°C aufrechtzuerhalten, wird jetzt an 4 statt an bisher 2 Elektroden eingespeist, was die Senkung der Oberflä-

## Überwärmungstherapie

chentemperatur erklärt. Die Aufheizzeit beträgt nur noch etwa 5 Minuten, woraus abzulesen ist, daß eine nennenswerte Beeinflussung der Generatoren hier nicht aufgetreten ist.

- In Abb. 71c wird der Betrieb mit **3 Generatoren** dargestellt. Die Aufheizzeit wird dadurch nochmals verkürzt. Das oben angesprochene Verhältnis der absorbierten Leistungen ist noch günstiger geworden, wie am weiteren Absinken der Heiznadeltemperaturen zu erkennen ist.

Bei den gerade diskutierten Parallelstrategien darf allerdings nicht vergessen werden, daß es sich bei den dargestellten Daten um Phantommessungen am homogen durchflossenen Phantom handelt. Temperaturdifferenzen zwischen einzelnen Paaren gegenüberliegender Elektroden können bei den Parallelstrategien durch die Anwendung des Mehrgeneratorenkonzepts vermindert werden. Eine **Reduktion der Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares** ist jedoch **mit der alleinigen Parallelstrategie nicht möglich**. Hier kommen die kältesten Nadelpaarstrategien mit einem oder mehreren Generatoren zum Einsatz.

Für Patientenbehandlungen mit relativ inhomogen durchblutetem Gewebe sollten daher **nur Kombinationsstrategien** eingesetzt werden, bei denen entweder automatisch oder von Hand die Einsatzzeit des jeweiligen Heizzyklus gewählt wird.

Aus den obigen Messungen kann nicht abgeleitet werden, daß der Zweigeneratorenbetrieb unter allen Umständen die optimale Lösung ist. Es ist vielmehr eine Frage der lokalen Verhältnisse, mit welcher Generatorenanzahl die beste Homogenität der Temperaturverteilung erreicht werden kann.

Bei größeren, als den oben angegebenen, Kühlflußraten wäre der Betrieb mit 3 oder mehr Generatoren, bei wesentlich geringeren Flußraten der Eingeneratorenbetrieb bzw. sogar die kälteste Nadelpaarheizung alleine vorzuziehen.

Diese **Entscheidungen** können nur **vor Ort getroffen** werden, nachdem die Reaktion des Systems auf eine bestimmte Strategie abgeklärt worden ist.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ )

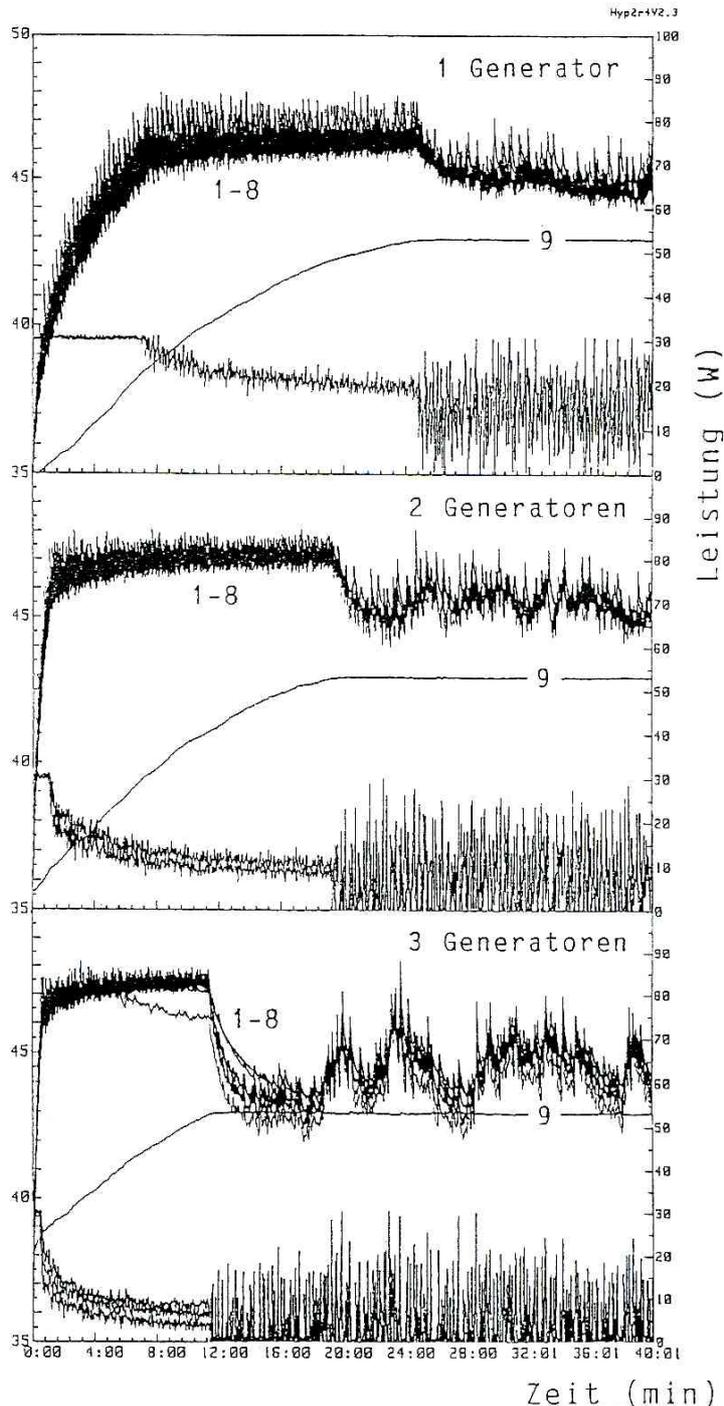


Abb. 68a-c: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, **mehrere Generatoren, einphasiger Betrieb, "Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare"**: Bedingt durch die Heizung der jeweils kältesten Elektroden liegen die Heiznadeltemperaturen stets dicht zusammen. Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares werden kompensiert. Bei Verwendung mehrerer Generatoren nimmt die Aufheizzeit deutlich ab. Unten im Bild die Leistungen der jeweils benutzen 1 bis 3 Generatoren. Im unteren Bild deutlich zu erkennen die zeitabhängige gegenseitige Beeinflussung der 3 Generatoren. Die Temperatur der Heizelektroden schwankt stark, obwohl alle Temperaturen nahe zusammen liegen.

# Überwärmungstherapie

Temperatur (°C)

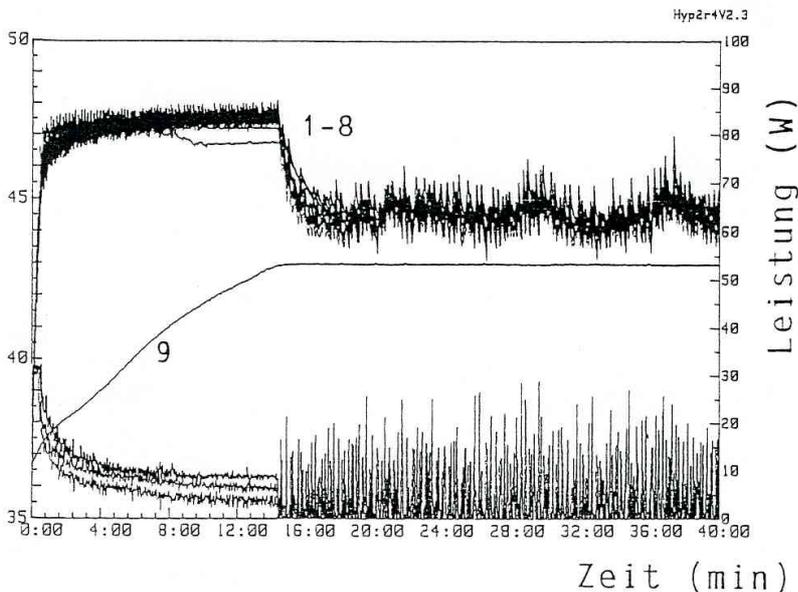


Abb. 69: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, 3 Generatoren, mehrphasiger Betrieb, "Kälteste Nadelpaarheizung": Auch hier liegen die Heiznadeltemperaturen dicht zusammen. Bedingt durch den mehrphasigen Betrieb nimmt die zeitliche Temperaturschwankung der Heiznadeltemperaturen ab. Die Umschaltung zwischen ein- und mehrphasigem Betrieb kann automatisch über das in Abb. 47 links oben gezeigte Betriebsartrelais vorgenommen werden.

## 4.2.3 Mehrgeneratorensysteme vs. 1 Generator

Neben den gerade diskutierten Vorteilen der Mehrgeneratorensysteme, wie schnellere Aufheizzeit und effektivere Leistungseinkopplung ist zu beachten: Wenn ein Sensor wesentlich stärker als alle anderen gekühlt wird, dann folgt bei Benutzung

- eines Generators: der kalte Sensor wird öfter als die anderen Sensoren beheizt. Dadurch werden die Temperaturen sehr gut angeglichen. Selbst größere Unterschiede lassen sich noch kompensieren.
- von 3 Generatoren: fast alle Elektroden werden stets beheizt. Der kalte Sensor kann daher nicht wesentlich öfter als die anderen zur Heizung herangezogen werden (in den obigen Beispielen wurden z.B. meist 6 von 8 Elektroden beheizt). Generell treten Temperaturdifferenzen dann auf, wenn die Heizelektroden eines Paares nicht genau genug gepaart sind, d.h. der Wärmebedarf stark unterschiedlich ist.

**Extreme Temperaturunterschiede** zwischen manchen Paaren lassen sich unter Umständen nur mit der Eingeneratorenheizung kompensieren. Bei erhöhten Flußraten und vielen Elektroden erweist sich jedoch der Mehrgeneratorenbetrieb als vorteilhaft.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Temperatur (°C)

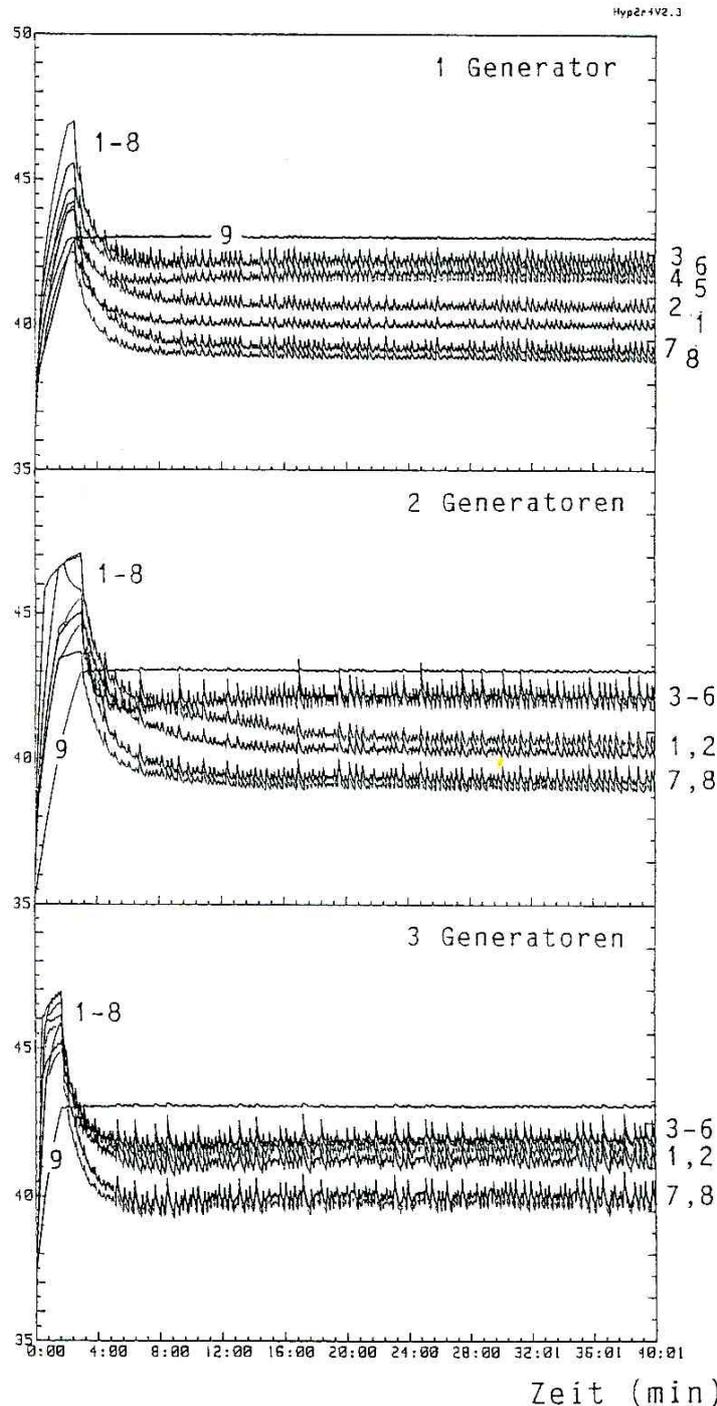


Abb. 70a-c: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, **mehrere Generatoren, einphasiger Betrieb, "Parallelheizung aller Elektrodenpaare"**: Alle Paare sind gleichzeitig mit den Generatoren verbunden (vgl. Abb. 66). Je mehr Generatoren benutzt werden, umso besser können Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Paaren ausgeglichen werden. So werden z.B. im Fall der 3 Generatoren nur noch 2 Paare an Generator 3 betrieben. Der Temperaturunterschied zwischen diesen Paaren kann mit diesem Algorithmus also nicht ausgeglichen werden. Temperaturdifferenzen zwischen den ei-nes Paares lassen sich nicht kompensieren.

# Überwärmungstherapie

Temperatur (°C)

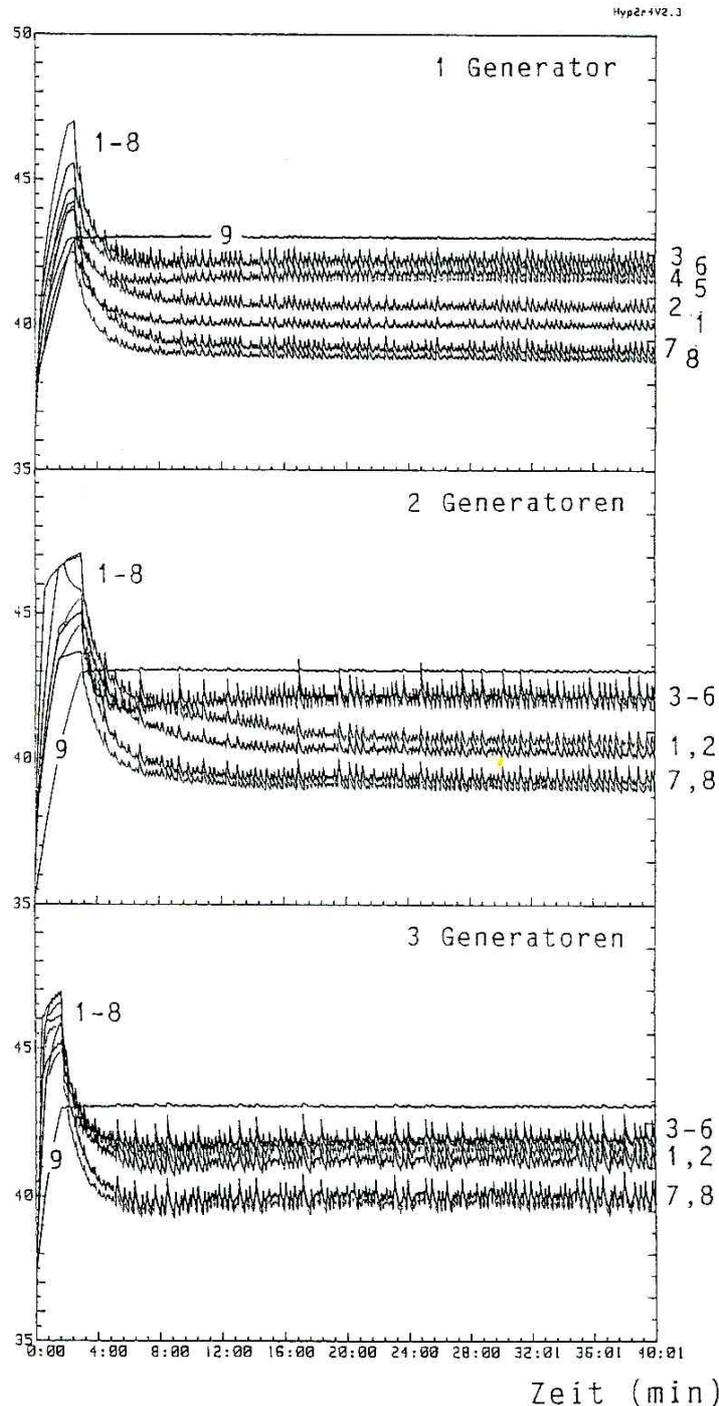


Abb. 71a-c: Phantommessungen mit simuliertem Blutfluß, **mehrere Generatoren, einphasiger Betrieb, "Parallelheizung ausgewählter Elektrodenpaare"**: Nur die jeweils kältesten 1 bis 3 Paare gegenüberliegender Elektroden werden jeweils mit einem der Generatoren verbunden (vgl. Abb. 66). Die Heiznadeltemperaturen im stationären Zustand sowie die Aufheizzeiten nehmen bei der Verwendung mehrerer Generatoren ab, die Effektivität der Verteilung der absorbierten elektrischen Leistung nimmt zu. Die Temperaturen der Heiznadeln liegen dicht zusammen. Temperaturdifferenzen zwischen den Elektroden eines Paares können nicht ausgeglichen werden.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

### 4.3 Regelung

Bei den bisher dargestellten Überwärmungsalgorithmen wurden stets diskret arbeitende Proportional-Regler eingesetzt. Diskret deshalb, weil die Temperaturmessung, Darstellung, Berechnung im Steuerrechner in festen Zyklen abläuft. Eine analoge Regelung hätte demgegenüber den Vorteil, schneller reagieren zu können. Da die Überwärmung des Gewebes mit großen Zeitkonstanten verbunden ist, bräuchte dieses Vorgehen keine wesentliche Verbesserung des Regelverhaltens. Zudem ist eine Implementierung über Software einfacher und schneller zu ändern. Die Entwicklungsphase wird dadurch beträchtlich verkürzt. Um das Verhalten der zu überwärmenden Elektrodenanordnungen zu bestimmen, wurden zunächst Sprungantworten bei verschiedenen Elektrodenanordnungen und Leistungspegeln aufgenommen. Als ein Beispiel hierfür sei auf Abb. 15 hingewiesen. Die Reaktion am Referenz-ort erfolgt hierbei deutlich verzögert. Die Anstiegszeitkonstanten liegen dabei teilweise im Bereich vieler Minuten. Bei Überwärmungsstrategien, wie der kältesten Nadelpaarheizung, treten sehr unterschiedliche Geometrien und damit sehr unterschiedliche Zeitkonstanten auf, die die Einstellung komplexerer Regelkreise mit Integral- und Differentialanteilen erschweren.

#### **4.3.1 Proportional/Integralregelung**

Zunächst wurde ein einfacher **Proportionalregler** implementiert. Dabei sei beispielsweise die angelegte Leistung pro Elektrodenpaar proportional zur Temperaturabweichung des Paares von der gewünschten Solltemperatur. Es gelte also die Beziehung:  $P_{\text{Heiz}} = K \cdot (T_{\text{soll}} - T_{\text{ist}})$ .

Weiterhin sei angenommen, daß sich der RF-Generator im Bereich zwischen 0 und 100 W steuern läßt. Falls  $P_{\text{Heiz}}$  negativ wird, so werde keine Leistung angelegt, da ja dann die Solltemperatur bereits überschritten ist. Wenn man für den Proportionalfaktor  $K$  einmal 100 wählt und annimmt, daß im stationären, eingeschwungenen Zustand eine Heizleistung von  $P_{\text{Heiz}} = 10$  W benötigt wird, um die erreichte Temperaturerhöhung aufrechtzuerhalten, so folgt daraus eine **bleibende Regelabweichung**  $T_{\text{soll}} - T_{\text{ist}}$  von  $0.1^\circ\text{C}$ . Das heißt, daß  $T_{\text{ist}}$  bei diesem Leistungsbedarf stets  $0.1^\circ\text{C}$  unter  $T_{\text{soll}}$  bleibt. Wenn man  $K = 10$  wählt, so wächst die Differenz auf  $1^\circ\text{C}$  an.

Diese unerwünschte **Temperaturabweichung hängt stark von der benötigten Heizleistung, und damit vom lokalen Blutfluß ab.**

## Überwärmungstherapie

Eine Lösungsmöglichkeit bestände darin,  $K$  zu vergrößern. Wenn man beispielsweise  $K$  zu 1000 wählen würde, so ergäben sich nur noch  $0.01^\circ\text{C}$  für die bleibende Regelabweichung. In diesem Fall beträgt aber die Temperaturspanne, in der die Proportionalregelung noch proportional arbeitet, nur noch  $0.1^\circ\text{C}$ , d.h. bei gemessenen Elektroden-temperaturen von kleiner als  $T_{\text{soll}} - 0.1^\circ\text{C}$  wird die volle Generatorleistung von 100 W angelegt, was zu Überschwingern führt. Falls die Temperaturmessung leicht springende Werte infolge des RF-Einflusses bzw. wegen thermischen Rauschens anzeigt, hat ein solch großer Wert für  $K$  ein **ständiges Hin- und Herschalten** zwischen 0 und Maximalleistung zur Folge. Aus diesem Grund mußte  $K$  relativ klein gewählt werden, was dann die vorstehend beschriebenen Temperaturdifferenzen zwischen Gebieten mit unterschiedlich starker Durchblutung zur Folge hat. Einen Ausweg böte hier die kombinierte **Proportional-Integralregelung**. Der Proportionalanteil ließe sich dann auf einen recht kleinen Wert voreinstellen, so daß die angesprochenen Regelschwingungen noch unterblieben. Der Integralanteil würde die Regelabweichung registrieren und bei Vorhandensein integrieren. Dadurch würde die Regelabweichung ausgeregelt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden entsprechende Untersuchungen vorgenommen. Dabei hat sich folgendes herausgestellt:

Die Aufheizphase dauert manchmal recht lange. Der Integralanteil integriert dann die zunächst sehr großen Abweichungen vom Sollwert auf. Erst nach einigen Minuten (und viele Integrationszyklen später) wird die Solltemperatur erreicht. Der Integrationsspeicher ist nun aber übervoll. Das heißt, daß die Heizleistung noch einige Zeit auf hohen Werten eingeschaltet bleibt, bis der Speicherinhalt durch die mittlerweile deutlich überschrittene Solltemperatur langsam wieder entleert wird. Langsam pendelt sich der PI-Regler auf seinen Sollwert ein. Um den ersten Überschwinger zu vermeiden wurde per Software der Integrationsspeicher erst nach der Aufheizphase aktiviert. Dabei konnte ein **akzeptables Regelverhalten bei festen Elektrodenanordnungen** erreicht werden. Die Regelparameter wurden nach einigen Versuchen auf eine Anordnung hin optimiert. Für die komplizierteren Überwärmungsstrategien mit stets wechselnden Elektrodenabständen waren diese Regelungen nicht mehr ohne weiteres übernehmbar, da die Regelstrecke stets eine andere war und die vielen notwendigen Regler sich gegenseitig beeinflusst hätten.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

Größere Regelschwankungen wie z.B. auch Überschwinger dürfen in der Praxis nicht auftreten. Kleinere Regelabweichungen hingegen lassen sich notfalls von Hand durch Heraufsetzen der Solltemperatur kompensieren. Alle bei den obigen Strategien eingesetzten Regler sind deshalb **reine Proportionalregler**. Der Grad der Verstärkung  $K$  läßt sich ebenso wie die anderen Behandlungsparameter während der Behandlung interaktiv ändern.

### 4.3.2 Adaptive Regelung

Um bei den verwendeten Paarheizstrategien zu einer optimierten Leistungsregelung zu gelangen und die gerade diskutierten unterschiedlichen bleibenden Regeldifferenzen zwischen Gebieten mit unterschiedlichem Leistungsbedürfnis zu vermeiden, wurde eine adaptive Regelung entworfen. Dazu wurde versucht, für jedes Elektrodenpaar einen konstanten Faktor zu bestimmen, der in etwa angibt, welche aufgewendete Leistung zu einer bestimmten Temperaturerhöhung pro Zeiteinheit führt. Dadurch wäre es möglich, die entsprechende gewünschte Temperaturerhöhung pro individuelles Paar durch Anlegen einer bestimmten vorberechneten Leistung gerade zu erreichen. Dieses einfache Modell berücksichtigt allerdings die vorhandene Beeinflussung zwischen verschiedenen Elektrodenpaaren nicht. So wird z.B. für ein Elektrodenpaar, in dessen unmittelbarer Nähe in den letzten 2 Zyklen Leistung absorbiert wurde, eine höhere Temperaturzunahme zu erwarten sein, als wenn die letzten 2 Heizzyklen weit entfernt stattgefunden hätten. Das einfache Modell läßt sich formulieren als:

$$\delta T = c_{ij} * P * \delta t ,$$

wobei mit  $\delta T$  die Temperaturerhöhung in °C, mit  $P$  die angelegte Leistung in W und mit  $\delta t$  die aufgewendete Heizzeit für das gewählte Elektrodenpaar  $ij$  bezeichnet ist.  $c_{ij}$  ist dabei der gewebe- und zeitabhängige Faktor für das Nadelpaar  $ij$ .

Zunächst wurden für die noch unbekanntenen  $c_{ij}$  feste Werte gewählt (hier: 0.002), so daß eine Überwärmung stattfinden konnte. Dann wurde die errechnete Leistung (bzw. Spannung) an das Elektrodenpaar  $ij$  für eine Zeit  $\delta t$  (hier: 1 Sekunde) angelegt. Die tatsächlich erreichte Temperaturerhöhung wurde ermittelt und der neue aktuelle Faktor  $c_{ij}$  errechnet und

## Überwärmungstherapie

in einem Speicherarray abgelegt. Die Versuche wurden mit dem IHS1-Eingeneratorsystem durchgeführt, das anstelle einer Leistungssteuerung über eine Spannungssteuerung verfügt. Das Modell lässt sich dazu umschreiben in:

$$\delta T = c_{ij}^* \cdot U^2 \cdot \delta t, \text{ wobei } c_{ij}^* \text{ ein anderer Faktor ist.}$$

Tabelle 5 zeigt die ermittelten  $c_{ij}^*$  für 2 Nadelpaare. Nach einigen Heizzyklen treten reproduzierbare Werte für die ortsabhängigen Faktoren auf. So ist der Wert für das Paar 4,6 nach etwa 24 Heizzyklen und 7 Wiederholungen relativ stabil eingeschwungen. Das zweite Elektrodenpaar 5,8 erreichte die gewünschte Temperaturerhöhung von  $0.5^\circ\text{C}$  pro Zyklus (1 Sekunde) nicht ganz, da die Spannung des RF-Generators nicht auf die benötigten ca. 58 V eingestellt werden konnte.

Heizzyklus	Nadelpaar i, j	$\delta T$ [ $^\circ\text{C}$ ]	berechnetes $c_{ij}^*$ [ $^\circ\text{C}/\text{V}^2/\text{s}$ ]	angelegte Spannung U [V]	
1	4,6	.25	.00095	11.6	
2	4,6	.29	.00053	16.7	
5	4,6	.30	30	22.3	
10	4,6	.40	22	29.8	
16	4,6	.46	19	34.6	
20	4,6	.45	17	37.0	
24	4,6	.48	15	40.0	} eingeschwungen
31	4,6	.57	16	42.1	
35	4,6	.52	16	40.6	
40	4,6	.55	16	41.0	
44	4,6	.49	15	40.4	
49	4,6	.58	17	42.0	
26	5,8	.06	23	11.6	
27	5,8	.27	12	34.1	
30	5,8	.38	8	48.2	
34	5,8	.41	7	52.1 (55)	
38	5,8	.41	7	52.1 (58)	
42	5,8	.40	7	52.1 (57)	
46	5,8	.40	7	52.1 (59)	
50	5,8	.40	7	52.1 (58)	

Der gewünschte Temperaturanstieg  $\delta T$  pro Zyklus war stets  $0.5^\circ\text{C}$ .  
Der Startwert für  $c_{ij}^*$  wurde zu  $0,002$  gewählt.

*Tabelle 5: Daten einer adaptiven Regelung. Dabei wurden stets die jeweils kältesten Nadelpaare ij beheizt, die Temperaturerhöhung pro Heizzeitzyklus (1 s) bei der angelegten Spannung U bestimmt und die charakteristischen Faktoren  $c_{ij}^*$  berechnet. Nach 24 Heizzyklen und 7 Zyklen ist für die Paarkombination 4,6 ein relatives stabiles  $c_{46}^*=16$  gefunden worden. Die Paarkombination 5,8 braucht eine wesentlich höhere angelegte Spannung, um den gewünschten Temperaturanstieg von  $0.5^\circ\text{C}$  pro Zyklus zu vollziehen. Dazu wären die in Klammern berechneten Spannungen notwendig gewesen. Die Ausgangsspannung des RF-Generators war jedoch auf 52.1 V begrenzt. Die für unterschiedliche Paarkombinationen ij ermittelten Werte  $c_{ij}^*$  unterscheiden sich beträchtlich.*

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

**Trotz der doch recht überzeugenden Daten sollen die Probleme dieser Technik nicht verschwiegen werden.** Im Beispiel wurde die gewünschte Temperaturerhöhung pro Zyklus zu  $0.5^{\circ}\text{C}$  gewählt. Ein relativ hoher Wert. Falls kleinere Temperaturanstiege evtl. auch in kürzeren Zeiten erreicht werden sollen, muß auf die Verlässlichkeit der Temperaturmessung geachtet werden. Temperaturmeßfehler bis  $0.2^{\circ}\text{C}$  können auftreten, so daß die Berechnung der Faktoren entsprechend ungenau erfolgt. Irrtümlich zu groß berechnete Faktoren führen zu kleinen Leistungen und damit kleineren Temperaturerhöhungen beim nächsten Zyklus. Auch negative Temperaturerhöhungen können einmal angezeigt werden. Einige Maßnahmen mußten ergriffen werden, um einen stabilen Betrieb aller Elektroden sicherzustellen. So sind die berechneten  $c_{ij}$  auf zulässige Grenzwerte hin zu überprüfen. Zu große bzw. negative  $c_{ij}$  würden eine weitere Überwärmung wegen der dann zu geringen Heizleistung unmöglich machen.

### **4.4 Probleme und Gerätesicherheit**

Hier soll kurz zusammenfassend auf einige wichtige Punkte eingegangen werden, die zur sicheren Durchführung einer Überwärmungstherapie zu beachten sind. Für umfangreiche Ratschläge, die elektrische Sicherheit betreffend, sei auf [7,22,23,24,97, 100] hingewiesen.

#### ***4.4.1 Gegenseitige Beeinflussung mehrerer Generatoren***

Hier sei auch auf das zu den Mehrgeneratorenalgorithmen in Kap. 4.2.2 gesagte hingewiesen. Bei der Heizung zweier Paare mit verschiedenen RF-Generatoren ist die **Polung der Generatoren zueinander** zu beachten. In Abb. 72 sind 3 Fälle gezeigt, wo 2 Elektrodenpaare mit je einem eigenen Generator verschaltet wurden. Im oberen Fall werden die Elektrodenpaare gegenphasig mit derselben Spannung  $U_1$  angesteuert. Es ergibt sich dadurch kein Beitrag zur absorbierten elektrischen Gesamtleistung in dem weiter entfernten Aufpunkt A.

Neben der gewünschten Spannung  $U_1$  zwischen den Paarungen 1/2 und 3/4 tritt dieselbe Spannungsdifferenz ebenso zwischen den Paarungen 1/3 und 2/4 auf. In der Mitte zwischen den Elektroden am Punkt M wird dadurch keine elektrische Leistung absorbiert. Stattdessen fließt ein Kreisstrom zwischen allen Elektroden. Im mittleren Fall ergibt sich keine

## Überwärmungstherapie

Potentialdifferenz zwischen den galvanisch getrennten Spannungsquellen. Dadurch treten sowohl Beiträge zur elektrischen Leistungsabsorption am Punkt A, als auch am Mittelpunkt M auf. Im unteren Fall sei die rechte Spannung wegen der kälteren Elektroden um den Faktor 3 vergrößert.

Durch die galvanische Trennung der Generatoren ergeben sich 2 parasitäre Spannungen  $U_1$  zwischen den Elektroden 1/3 und 2/4. Diese Spannungen führen zu keinem Beitrag zur Leistungsabsorption am Mittelpunkt M bzw. am Punkt A. Nur die Elektroden werden dadurch verstärkt überwärmt.

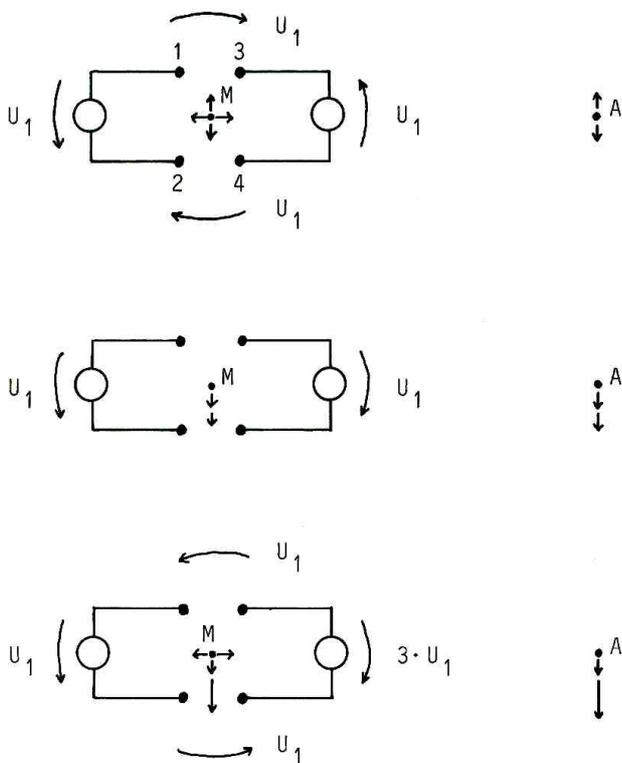


Abb. 72: Gegenseitige Beeinflussung mehrerer Generatoren unterschiedlicher Potentiale bzw. Phase. Im oberen Fall werden 2 Elektrodenpaare gegenphasig mit der gleichen Spannung  $U_1$  angesteuert. Zwischen den Elektroden 1 und 3 sowie 2 und 4 tritt die parasitäre Spannung  $U_1$  auf. Die Beiträge zur elektrischen Leistungsabsorption am Mittelpunkt M bzw. an dem weiter entfernten Aufpunkt A verschwinden dadurch. Stattdessen fließt ein Kreisstrom zwischen allen Elektroden. Im mittleren Fall ergibt sich keine Potentialdifferenz und damit keine Beeinflussung zwischen den galvanisch getrennten Spannungsquellen. Im unteren Fall werden unterschiedliche Generatorspannungen gleichphasig angelegt. Dadurch ergibt eine Differenzspannung von jeweils  $U_1$  zwischen den Elektroden 1/3 und 2/4, die zwar die unmittelbare Umgebung der Elektroden stärker überwärmt aber nichts zur absorbierten Gesamtleistung an den Punkten A und M beiträgt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß **bei der Parallelheizung benachbarter Elektrodenpaare der obere Fall zu vermeiden** ist, also stets gleichphasig angesteuert wird. Außerdem sind **größere Potentialdifferenzen zwischen benachbarten Paaren zu vermeiden**. Aus diesem Grund dürfte auch die Überwärmungsstrategie "Parallelheizung ausgewählter Elektrodenpaare" besser abgeschnitten haben. In diesem Fall werden nämlich nicht alle Paare gleichzeitig mit den verschiedenen Generatoren betrieben, und es bleibt öfter ein Abstand zwischen den Elektroden unterschiedlicher Generatoren.

## 4 Heizstrategien und realisierte Algorithmen

### **4.4.2 Instabile Algorithmen**

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Überwärmungsalgorithmen wurden vor den Patientenbehandlungen sorgfältig getestet und haben sich als stabil erwiesen.

Im Gegensatz dazu stehen Algorithmen, die nicht unter allen Betriebsbedingungen eine stabile Arbeitsweise garantieren. So wurde z.B. eine Parallelheizung implementiert, bei der zunächst alle Elektroden mit den Generatoren verschaltet wurden. Die auftretenden Temperaturdifferenzen zwischen den Heizelektroden sollten durch das Abschalten zu warmer Elektroden ausgeglichen werden. Als Folge davon nahm die Anzahl der zur Einkopplung der elektrischen Leistung benutzten Elektroden ab. Die Temperatur der verbliebenen Elektroden stieg an, und die nächste dann zu warme Elektrode wurde abgeschaltet. Am Schluß blieb nur noch die Paarheizung. Ein stabiler Parallelbetrieb war auf diese Weise nicht zu erreichen. Aus diesem Grund wurden die weiter oben beschriebenen Kombinationsalgorithmen realisiert.

### **4.4.3 Defekte oder aus den Applikatoren herausgerutschte Sensoren**

Bei der KNPH werden stets die momentan kältesten Elektroden mit der RF-Quelle verbunden. Bei Herausrutschen eines Sensors würde eine kleinere Temperatur, als tatsächlich am Applikator vorhanden, angezeigt. Der Algorithmus würde dann versuchen dies durch die häufigere Anschaltung dieser Elektrode an den Generator zu kompensieren. Lokale Verbrennungen um diese Elektrode wären die Folge.

Um dies zu vermeiden, werden alle Sensortemperaturen stets auf bestimmte Grenzwerte überwacht. Überschreitet ein Sensor die Maximaltemperatur, so wird die Heizung dieses Applikators vermieden. Bei der Parallelheizung würde dann keine Heizleistung an die Elektroden angelegt. Bei Herausrutschen eines Sensors wird die Raumtemperatur gemessen.

Dies kann durch den Test auf Unterschreitung des vorgegebenen Temperaturwertes  $T_{\text{check}}$  während der Behandlung festgestellt werden. Ein weiterer Betrieb dieses Applikators ist dann ebenfalls ausgeschlossen.

## Überwärmungstherapie

Der Kurzschluß eines Sensors führt zur Anzeige sehr hoher Temperaturen über 200°C. Drahtbruch führt zu einer Temperatur-anzeige von 25°C (T\_check ist größer als 25°C zu wählen !). Beide Möglichkeiten werden durch die oben angesprochene Temperaturbereichsüberwachung berücksichtigt und führen in keinem Fall zu Verbrennungen des Patienten.

Zusätzlich wird die maximale Abgabeleistung jedes der Generatoren des Mehrgeneratorsystems begrenzt. Leistungen größer als etwa 60 W sind hardwaremäßig ausgeschlossen. Die Steuersoftware begrenzt die Werte einstellbar z.B. auf maximal je 30 W.

### ***4.4.4 Falsche Zuordnung der Sensoren zu den Applikatoren***

Die wichtigste Voraussetzung für das korrekte Funktionieren der Überwärmungsalgorithmen ist die **richtige Zuordnung** der Temperatursensoren zu den entsprechenden Elektroden. Bei Vertauschen dieser Zuordnung kann z.B. die zu warme Nadel 8, in der z.B. der Sensor Nr. 6 steckt, nicht durch Abschalten der Generatorzuleitung Nr. 6 abgetrennt werden. Solche **Vertauschungen sind strikt zu vermeiden**. Sie können zwar während der Behandlung erkannt werden, ein vernünftiger Betrieb des Systems ist dann jedoch nicht möglich.

### ***4.4.5 Vermeiden von Spannungssprüngen beim Umschalten der Elektroden***

Um unkontrollierte Muskelzuckungen und vorzeitigen Relaisverschleiß beim Umschalten der Elektroden zu vermeiden, wurde die Steuersoftware so ausgelegt, daß entweder **überlappend geschaltet** wird, d.h. es wird z.B. die nächste Elektrode angeschaltet, bevor die erste Elektrode wieder entfernt wird, oder aber die **Leistung** wird kurz vor dem Umschaltvorgang **abgeschaltet**.

Größere Spannungssprünge konnten so vermieden werden. Speziell die Leistungssteuerung der Generatoren des IHS2-Systems würde im Leerlauf die Spannung auf bis zu 170 V anheben, um die geforderte Leistung anlegen zu können. Die Überlastanzeige leuchtet dann zwar, aber die Spannung läge an. Die schnellen Spannungsgradienten hätten ein entsprechend breites Spektrum zur Folge, das die vorbeschriebenen Probleme auslösen würde.

### **4.4.6 Störungen des Steuerrechners**

Durch die durchgeführte galvanische Entkopplung des Steuerrechners vom RF-Kreis ist ein Rechnerabsturz so gut wie ausgeschlossen. Falls Protokollfehler bei der Kommunikation mit dem Interface bzw. unerwartete Rechenfehler durch fehlerhafte Daten auftreten sollten, so wird das Stehenbleiben des Programmes durch einen "Watch dog" erfaßt und das System durch eine entsprechende Interruptserviceroutine sicherheitshalber abgeschaltet.

### **4.4.7 Ungünstige Wahl des Referenzsensors bzw. des Referenzortes**

Als Beispiel sollen die in den Abb. 73a-c gezeigten Isothermen, die mit verschiedenen Algorithmen bei Phantommessungen ohne die Simulation von Blutfluß gewonnen wurden, dienen. Dabei wurde stets dieselbe Elektrodenanordnung verwendet. Der Abstand zwischen den Elektrode A und C sowie D und C beträgt jeweils 4 cm. Die 6 Heiznadeln A bis F dienen zur Einkopplung der elektrischen Leistung. Die Algorithmen versuchen an der Referenzelektrode h eine Solltemperatur von 43°C einzuhalten. In Abb. 73a ist die Parallelheizung gezeigt. Dabei werden die Elektroden A, B, C gegen die Elektroden D, E, F beheizt. Im stationären Zustand ergab sich die gezeigte Temperaturverteilung. In der Abbildung darunter wurden die Elektroden A, C, E gegen die Elektroden B, D, F verschaltet. Es fließt also ein Kreisstrom zwischen den Heizelektroden. Außerdem wird zu manchen Zeitpunkten ein Elektrodenpaar der Elektroden A bis F gegen die Zentralelektrode G beheizt. In Abb. 73c ist das Ergebnis der kältesten Nadelpaarheizung gezeigt. In allen 3 Fällen verläuft die 43°C-Isotherme durch den Referenzsensor h. Die Form der Isothermen, sowie die Fläche, die von der 43°C-Isotherme in allen 3 Fällen eingeschlossen wird unterscheiden sich jedoch beträchtlich. Dies ist bei der Wahl des Referenzortes bzw. der Referenztemperatur stets zu berücksichtigen. **Die hier vorgestellten Überwärmungssysteme erlauben daher die Wahl des Referenzsensors während der Behandlung**, entsprechend der dann auftretenden Temperaturverteilung zu korrigieren. Da sich der Temperatur-Zeitverlauf der Aufheizelektroden im Regelfall deutlich von dem an der unbeheizten Referenzelektrode unterscheidet, sollte für die Referenzelektrode nach Möglichkeit keine der Heizelektroden verwendet werden.

## Überwärmungstherapie

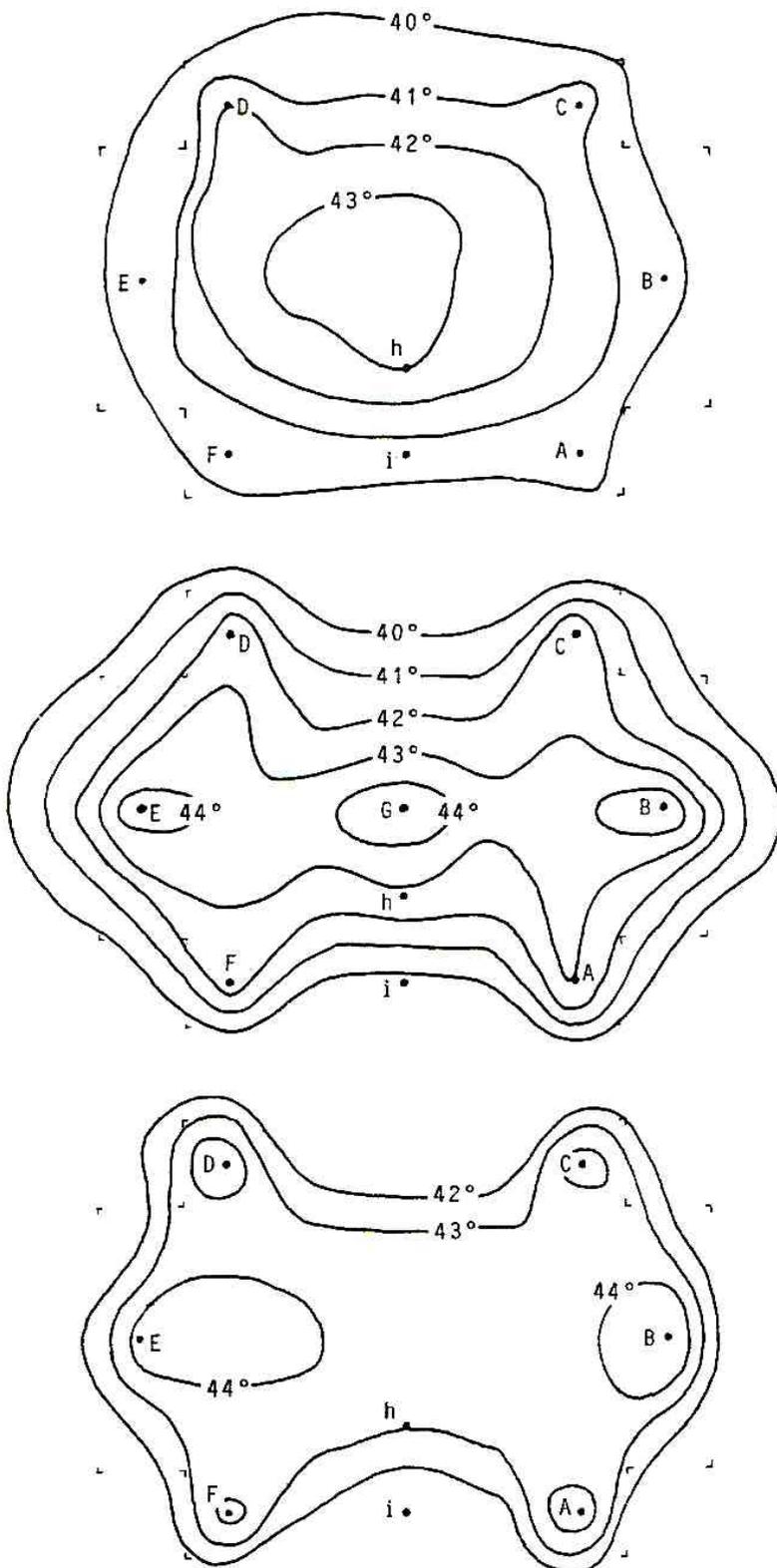


Abb. 73a-c: Einfluß des Referenzorts auf die Überwärmung. Isothermen verschiedenen Heizstrategien bei derselben Elektrodenanordnung. Alle 43°C-Isothermen verlaufen durch den Referenzsensor. Die Form der Isothermen und damit die Fläche, die von der 43°C-Isotherme eingeschlossen wird, hängt stark vom verwendeten Algorithmus ab.

## 5 Behandlungen an Patienten

In den vergangenen 3 Jahren (1986-1988) wurde mit dem TÜV-überprüften fahrbaren IHS1-Eingeneratorenüberwärmungssystem eine Reihe von Überwärmungen an Patienten durchgeführt. In allen Fällen wurde die Überwärmung mit einer lokalen Hochdosisleistungsbestrahlung kombiniert. Nach dem Plazieren der Applikatoren und dem Anschluß an das ferngesteuerte Bestrahlungsgerät (Gammamed Ili, Fa. Sauerwein) wird die vorgeplante Bestrahlung durchgeführt (Abb. 74).

Die Quelle fährt ferngesteuert ein und verweilt für jeweils einige Zeiteinheiten an den geplanten Haltepunkten, um die gewünschte Dosisverteilung zu erreichen. Anschließend werden die, an Ort und Stelle kalibrierten, Temperatursensoren in die Applikatoren eingeschoben und die elektrischen Verbindungen zum Hyperthermiesystem hergestellt (Abb. 75). Die Überwärmung dauert typischerweise etwa 45 Minuten, davon entfallen etwa 15 Minuten auf die Aufheizphase.

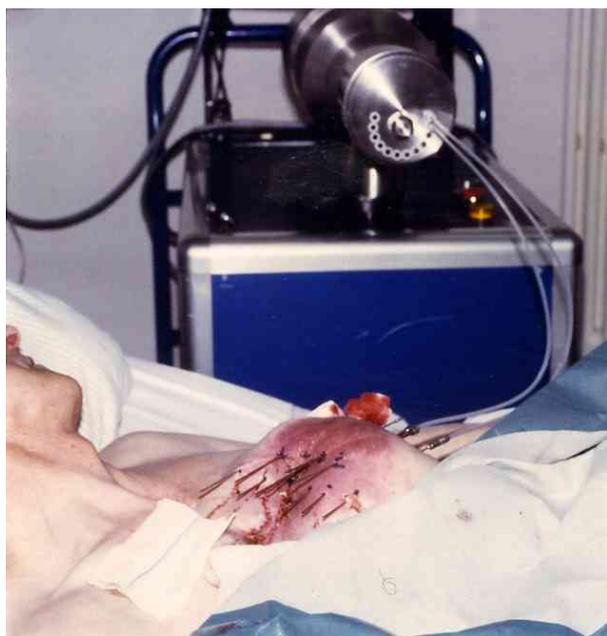


Abb. 74: Interstitielle Thermoradiotherapie: Ferngesteuerte Bestrahlung mit dem Gammamed Ili Hochdosisleistungsbestrahlungssystem. Die radioaktive Ir192-Quelle fährt am Ende eines flexiblen Bowdenzugs über die flexiblen Ausfahrsläuche die Bestrahlungspositionen in den Applikatornadeln an. Durch Variation der Haltezeiten pro Position läßt sich die Form der Isodosen variieren.

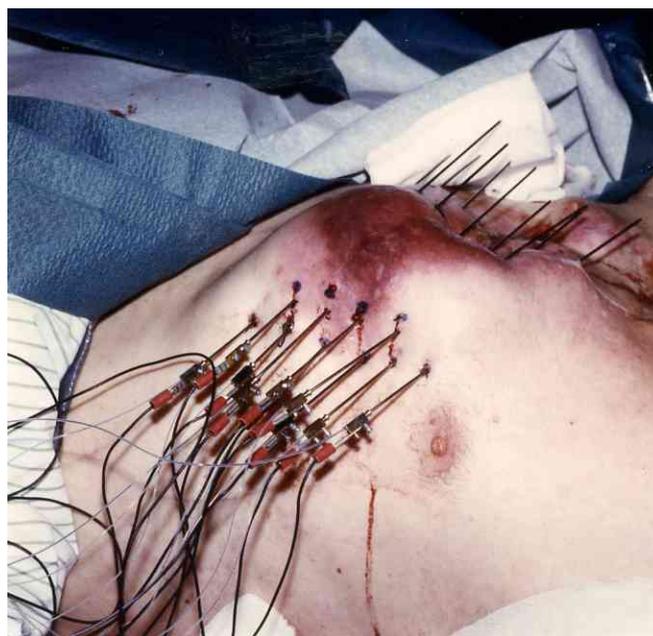


Abb. 75: Interstitielle Thermoradiotherapie: Durchführung der Überwärmung. Über die Metallnadeln wird RF-Strom eingekoppelt. Die Temperatur jedes der Applikatoren wird über eingeschobene Mehrfachtemperatursensoren überwacht und geregelt.

## Überwärmungstherapie

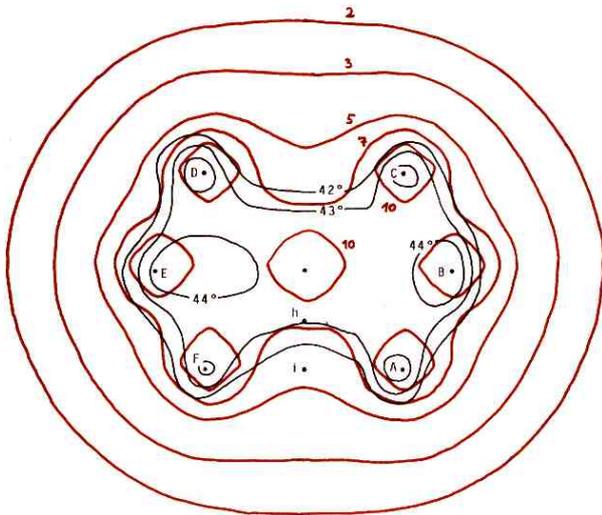


Abb. 76: Interstitielle Thermoradiotherapie: Überlagerung von Isothermen und Isodosen für eine Sechsnadelanordnung (vgl. Abb. 73).

Die Behandlung läuft weitgehend automatisch ab. Ein manuelles Eingreifen, z.B. zur Änderung der Solltemperatur, ist jedoch jederzeit möglich. Abb. 76 zeigt die Überlagerung berechneter Linien gleicher Dosisleistung (Isodosen) und im Phantom gemessener Linien gleicher Temperatur (Isothermen). Die 7 Gy-Isodose hat dabei in etwa den Verlauf der 42°C-Isotherme. Bestrahlung und Überwärmung lassen sich recht präzise lokal begrenzt kombinieren. **21 Patientenbehandlungen** wurden bisher durchgeführt, 16 davon an Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren im HNO-Bereich. Tabelle 6 zeigt die Tumorlokalisation. Eine ausreichend homogene Temperaturverteilung wurde in den meisten Fällen erreicht. Abb. 77 zeigt ein typisches Verlaufsprotokoll einer Patientenbehandlung. Verwendet wurde die Heizung der jeweils kältesten Elektroden. Die Temperaturen der Heizelektroden liegen dicht zusammen. Die eingekoppelte Heizleistung wurde so gewählt, daß an der unbeheizten Referenzelektrode in der Mitte der Anordnung etwa 43°C erreicht werden. Die Temperatur der Heizelektroden liegt entsprechend höher. Die Behandlungen erfolgten größtenteils unter Vollnarkose, um Schmerzempfindungen und Bewegungen der Patienten zu vermeiden.

### HNO

Parotis	4
Mundhöhle, Mundboden, Zunge	5
Oropharynx, Hypopharynx	6
Larynx	1

### Sonstige Lokalisationen

Schilddrüse	2
Mamma	1
Brustwandtumor	1
LK-Meta supraclaviculär	1
==	
gesamt	21

Tabelle 6: Tumorlokalisation an 21 Patienten mit weit fortgeschrittenen Malignomen.

## 5 Behandlungen an Patienten

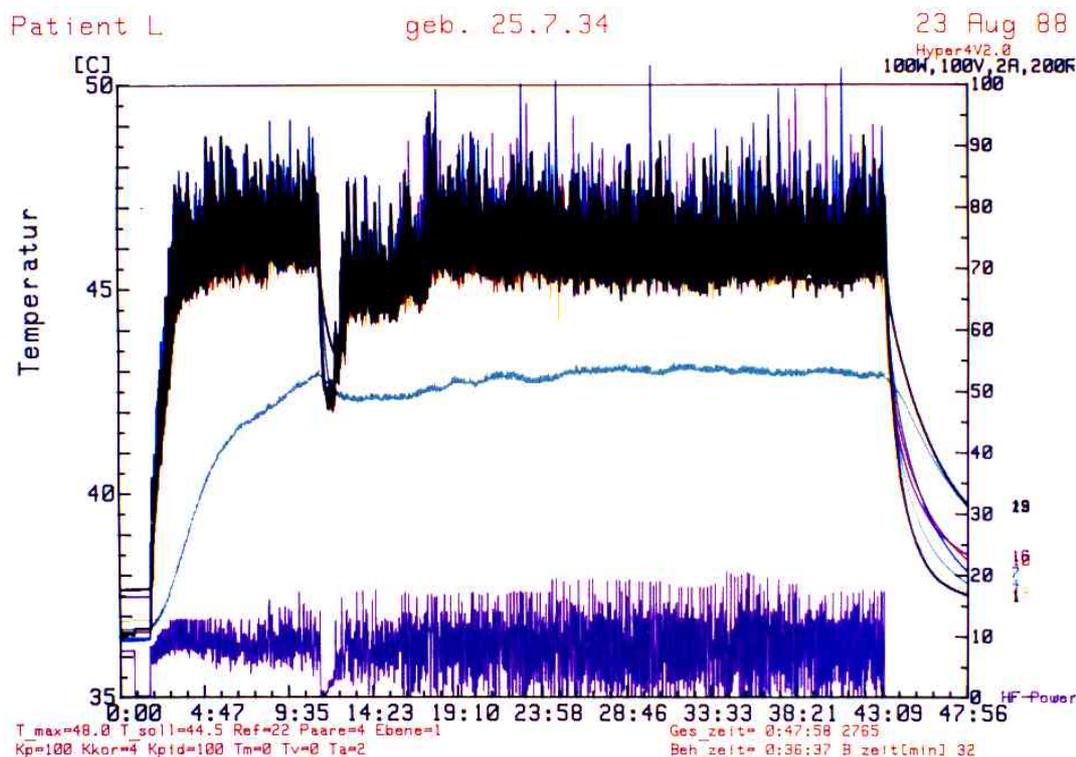


Abb. 77: Temperatur-Zeitverlauf einer Patientenbehandlung (Zungengrundtumor).

Bei den wenigen lokal narkotisierten Patienten variierte die Schmerzschwelle erheblich. Der Schmerz ließ sich nicht allein auf das überwärmte Gebiet lokalisieren. Die Prognose der massiv vorbehandelten Patienten war schlecht. **Erste Ergebnisse zeigen, daß sich die Tumoren dort wo sie lokal behandelt wurden fast ausnahmslos zurückgebildet** hatten. Schlimme Nebenwirkungen traten nicht auf.

Tabelle 7 faßt die Ergebnisse zusammen. Viele der Patienten sind leider mittlerweile trotz der Therapie verstorben. Ein Patient mit einem Mundbodenkarzinom wurde zweimal "erfolgreich" behandelt. Der Tumor bildete sich jeweils vollständig zurück. Nach der ersten Behandlung war er abermals gewachsen.

	Patientenzahl	CR	PR	NC	Dauer
HNO	16	2	10	4	1 - 29 Mo
Mamma	1		1		
Schilddrüse	1	1			
Brustwand	1		1		
LK-Meta	1		1		

Tabelle 7: Ergebnisse der Patientenbehandlungen. CR (complete remission) bezeichnet dabei die vollständig zurückgebildeten Tumoren, PR (partial remission) die kleiner gewordenen Befunde. Mit NC (no change) werden gleichbleibende Befunde bezeichnet. Die Beobachtungszeit lag zwischen 1 und 29 Monaten.

## 6 Ausblick, mögliche Verbesserungen

### 6.1 Intelligente, selbsteinstellende, leicht bedienbare Überwärmungsalgorithmen

Eine Weiterentwicklung der hier vorgestellten Überwärmungsalgorithmen scheint möglich (vgl. segmentierte Elektroden).

### 6.2 Verbesserung der "Heizung der jeweils kältesten Nadelpaare" bei Mehrgeneratorsystemen (Differenzspannungen minimieren)

Dabei wäre in erster Linie die gegenseitige Beeinflussung der Generatoren zu minimieren. Dazu müssen dem Algorithmus Informationen über die räumliche Lage der Elektroden zueinander mitgeteilt werden. Dadurch ließe sich dann die Polarität der einzelnen Generatoren in Bezug auf die gerade zu überwärmenden Elektrodenpaare wählen. Abb. 78 verdeutlicht den Sachverhalt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde auf dieses doch recht aufwendige Vorgehen verzichtet. Die Behandlung kann daher ohne die Eingabe der sonst notwendigen Lageinformationen stattfinden.

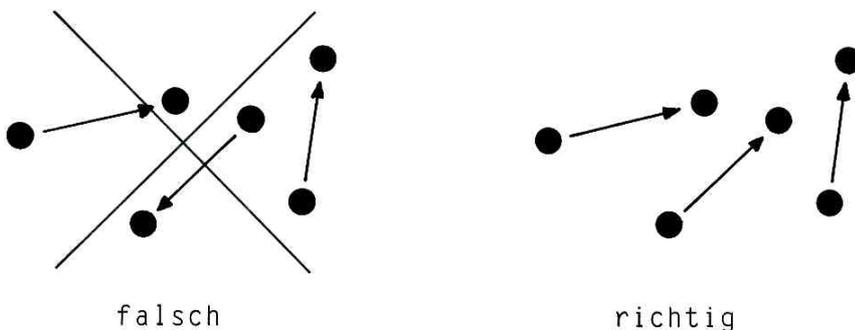


Abb. 78: Optimierung der Paarheizung bei Mehrgeneratorenbetrieb. Links im Bild beeinflussen sich die Paare gegenseitig, der Anteil der absorbierten Leistung dazwischen wird minimal. Im Bild rechts sind die Generatoren geschickt gepolt. Die gegenseitige Beeinflussung wird minimiert.

### 6.3 Neue Heizstrategien für das interstitielle Mehrgeneratorenüberwärmungssystem

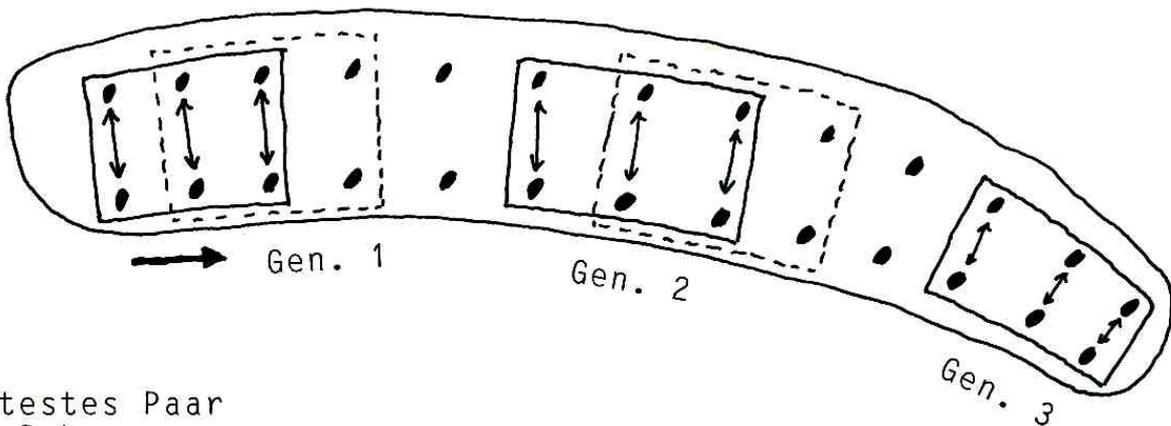
Zur Überwärmung größerer länglicher Tumoren kann eine der in Abb. 79 gezeigten Techniken eingesetzt werden. Im oberen Bild werden jeweils 3 Elektrodenpaare parallelgeschaltet und mit den Generatoren 1-3 verschaltet. Die angelegte Leistung pro "Rahmen" sei dabei der Temperaturabweichung der heißesten "Rahmen"-Elektrode von der maximal zu-

## 6 Ausblick, mögliche Verbesserungen

lässigen Temperatur proportional. Nach einem Taktzyklus werden die Rahmen eine Elektrodenreihe nach rechts verschoben. Anstelle der gewählten 3 Paare pro Rahmen wären auch jeweils 2 Paare denkbar. Durch den Abstand der Rahmen zueinander werden die Beeinflussungen mehrerer RF-Generatoren minimiert.

Ein weiterer Vorteil ist die günstigere (größere !) Applikatorimpedanz jeweils nur 2 oder 3 parallelgeschalteter Applikatorpaare pro Generator. Im Bild unten wird innerhalb jedes Rahmens die kälteste Nadelpaarheizung ausgeführt. Alle x-Zyklen könnten die Rahmen nach rechts verschoben werden (gestrichelte Rahmen). Eine nennenswerte Beeinflussung der Generatoren untereinander ist dabei ebenfalls ausgeschlossen.

Parallelheizung



Kältestes Paar pro Rahmen

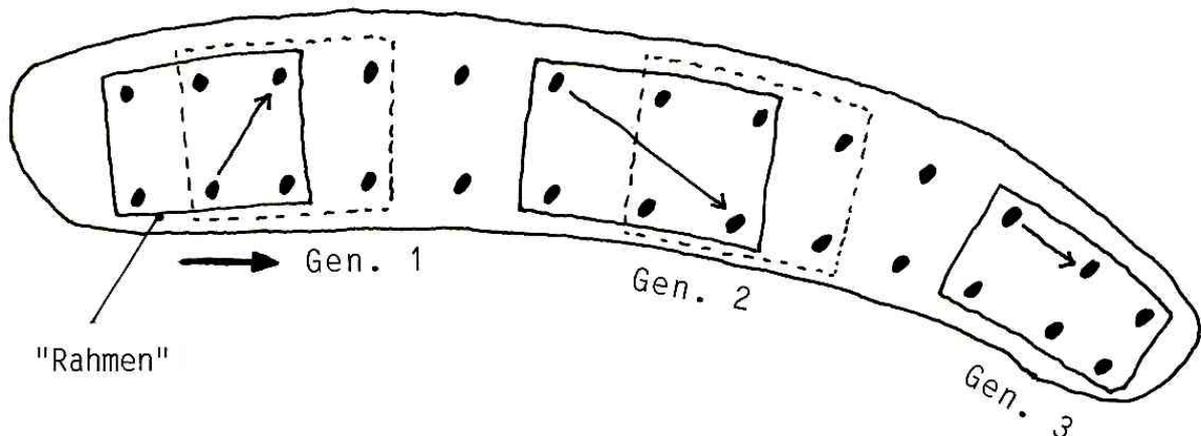


Abb. 79: Überwärmungsstrategien für längliche Tumoren bei Mehrgeneratorenbetrieb. Um parasitäre Beeinflussungen zwischen den Generatoren zu minimieren, arbeitet jeder Generator in einem zugeordneten Rahmen. Die einzelnen Rahmen haben ausreichend Abstand zueinander. Die oben gezeigte Parallelheizung lässt sich mit der unteren Paarheizung zu einem optimierten Kombinationsalgorithmus kombinieren (vgl. Kap. 4). Nach einigen Heizzyklen werden die Rahmen z.B. 1 Feld rechtsverschoben.

## Überwärmungstherapie

### 6.4 Biegsame Applikatoren für LCF-Systeme

Einsatz von elektrisch leitfähigen, flexiblen Materialien speziell für LCF-Systeme.

### 6.5 Einfache Kompensationsmöglichkeit von Temperaturdifferenzen entlang der Nadelachse von Nadelelektroden

Um die Temperaturverteilung nicht nur in der xy-Ebene senkrecht zu den eingestochenen Elektroden beeinflussen zu können, bietet es sich an, entsprechend den vorbeschriebenen segmentierten Flächenelektroden, segmentierte Nadelelektroden einzusetzen.

Jedes der Segmente ließe sich dann z.B. als eine Elektrode mit einem eigenen Temperatursensor an den vorbeschriebenen LCF-Überwärmungssystemen betreiben (Abb. 80 oben).

Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Segmenten könnten, z.B. analog zur KNPH-Strategie, dadurch vermieden werden, daß kältere Segmente entsprechend öfter mit der RF-Quelle verschaltet würden.

Dieses spezielle Vorgehen hätte dann allerdings den Nachteil, daß die Anzahl der Elektroden stark anstiege und somit auf jeden Fall ein Mehrgeneratorensystem eingesetzt werden müßte.

Alternativ wäre es möglich, die 3 einzelnen Segmente der Elektrode über einen **zusätzlichen 3-fach-Umschalter** anzusteuern (Abb. 80 unten). Die einzelnen Segmente könnten über entsprechend dimensionierte Widerstände verschaltet werden. Dadurch würde das ausgewählte kälteste Segment stärker beheizt, aber auch die anderen Segmente zur Überwärmung herangezogen. Die Nadelelektrode würde trotz der Segmente zeitmäßig als eine Elektrode behandelt.

Es wäre denkbar, die Elektrode aus einem mittelgut leitenden flexiblen Material herzustellen. Anstelle der getrennten Segmente gäbe es dann 3 Abgriffe, an beiden Elektrodenenden, sowie in der Mitte.

Alle diese Möglichkeiten sind in Abb. 80 zusammengefaßt.

## 6 Ausblick, mögliche Verbesserungen

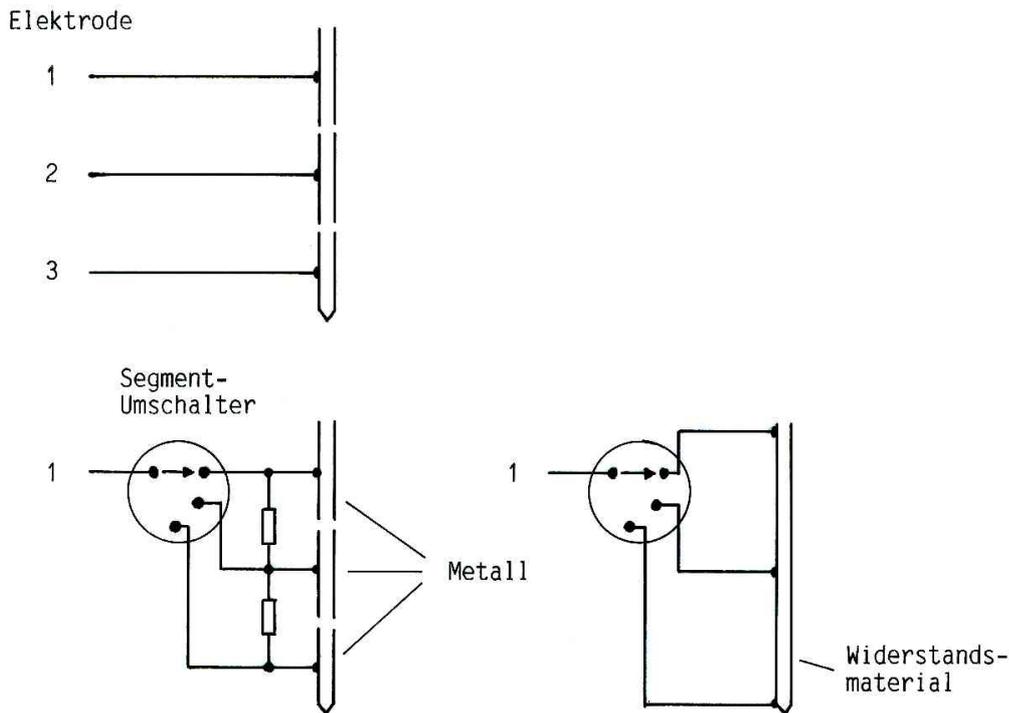


Abb. 80: Betrieb von **segmentierten Nadelelektroden** an den beschriebenen LCF-Überwärmungssystemen. Im oberen Fall wird jedes Segment als eine Elektrode behandelt. Um die Gesamtzahl der, für die Überwärmungsalgorithmen sichtbaren, Elektroden zu verringern kann ein Segmentumschalter eingesetzt werden, der von den Temperaturen der einzelnen Segmente abhängig angesteuert wird. Im unteren Teil sind 2 mögliche Realisierungen gezeigt. Links sind die Segmente über Widerstände verschaltet, so daß neben dem kältesten Segment die anderen beiden Teile mit geringerer Spannung mitgeheizt werden. Falls besonders große Temperaturdifferenzen zwischen den Segmenten zu kompensieren wären, so könnten diese Widerstände entfallen. In dem flexiblen, elektrisch leitfähigen Kunststoffmaterial der rechten Elektrode sind die Widerstände bereits "integriert".

### 6.6 Kombination von interstitieller Hyperthermie mit lokaler Perfusion

In der Regel sollen bei der Überwärmungstherapie etwa 6°C Temperaturerhöhung erreicht werden. Die Hälfte dieser Temperaturerhöhung wäre mit den derzeit vorhandenen Systemen wesentlich einfacher zu erreichen. Eine Überwärmung von 37°C auf nur 40°C wäre durch eine, evtl. lokal auf bestimmte Extremitäten begrenzte, Überwärmung des Blutes ohne weiteres zu erreichen. Die Erfahrungen mit der Ganzkörperüberwärmung könnten hier genutzt werden. Die dabei, bei höheren Temperaturen, auftretenden Kreislaufprobleme wären durch die lokale Begrenzung bzw. die niedrigeren Temperaturen vermeidbar. Zudem ließe sich auf diese Weise gleichzeitig die Kombination mit einer lokal begrenzten Chemotherapie realisieren.

## 6.7 "Ferromagnetic seeds"

Dabei werden ferromagnetische Materialien invasiv an die zu überwärmende Stelle im Körper gebracht. Die Überwärmung kann jederzeit durch das magnetische Wechselfeld einer externen Spule um den Patienten aktiviert werden. **Temperatursensoren sind hierbei nicht notwendig**, da das Material ab einer bestimmten Temperatur sein magnetisches Verhalten ändert und sich nicht wesentlich über diese Temperatur hinaus überwärmt. Die Temperatur der Applikatoren bewegt sich während der Überwärmung im Hysteresebereich des Sensormaterials.

Abb. 81 zeigt die pro cm Länge abgegebene Leistung in mW als Funktion der Temperatur für ein Nickel-Kupfer-"seed" betrieben bei einer Frequenz von 90 kHz (aus [61]). Bei niedrigen Temperaturen liegt die Abgabeleistung bei 400 mW/cm. Im Temperaturbereich um 47°C nimmt die abgegebene Leistung schon bei geringfügigen Temperaturerhöhungen steil ab. Es stellt sich ein thermisches Gleichgewicht bei der zur Erhaltung der Temperatur notwendigen Abgabeleistung ein. Da sich diese Leistung als Funktion des Ortes ändert, treten analog zu dem dargestellten Proportionalregler verschiedene bleibende Regelabweichungen von der Solltemperatur auf. Derzeit wird versucht, Materialien mit etwa derselben Curietemperatur aber verringerter Hysterese zu finden [90]. Neben dem Vorteil, die einmal eingebrachten "seeds" immer wieder aktivieren zu können, ist es von Nachteil, daß die Überwärmung des Gewebes hier im wesentlichen nur durch Wärmeleitung erfolgt.

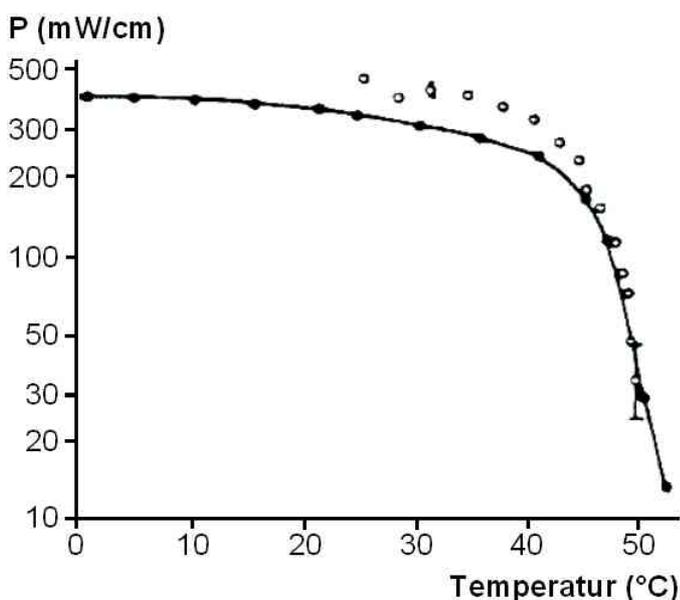


Abb. 81: Ferromagnetic seeds: Durch ein externes Wechselfeld wird elektrische Energie eingestrahlt. Die an das Gewebe abgegebene Wärmeleistung  $P$  hängt von der Temperatur  $T$  des Materials ab (aus [61]). In der Aufheizphase, bei Temperaturen um 37°C wird eine hohe Leistung von etwa 300 mW pro cm "Seedlänge" abgegeben. In der Nähe der Curie-Temperatur nimmt die abgegebene Leistung stark ab. Die Umgebung erwärmt sich solange, bis ein thermisches Gleichgewicht gefunden ist.

### **6.8 Nichtinvasive Temperaturmessverfahren**

An solchen Verfahren, die es ähnlich dem Computertomographen erlauben, eine räumliche Darstellung der gerade vorhandenen Temperaturverteilung zu erhalten, wird gearbeitet. Bisher schon gibt es Infrarotkameras, die oberflächennahe Temperaturverteilungen unblutig erfassen können.

Eine einfache, ausgereifte und preisgünstige nichtinvasive Temperaturmessung für tiefergelegene Tumoren gibt es derzeit noch nicht. Die nichtinvasive Temperaturmeßmethode macht jedoch nur in Verbindung mit der entsprechenden an die lokalen Verhältnisse anpassbaren, nichtinvasiven Möglichkeit der Überwärmung Sinn.

### **6.9 Vernünftige nichtinvasive Möglichkeit der Überwärmung**

Derzeit wird an vielen Systemen zur Überwärmung gearbeitet. Neben elektromagnetischen Wellen werden auch Schallwellen eingesetzt. Nichtinvasiv arbeiten derzeit die, auf das Gewebe aufgesetzten, Mikrowellenapplikatoren oder Ultraschalltransducer.

Mikrowellen haben speziell bei höheren Frequenzen ein schlechteres Eindringvermögen. Bei den Ultraschallverfahren gibt es Reflexionen an Gewebegrenzschichten, die die Anwendung einschränken. Man versucht, eine räumliche Anpassung der eingestrahlten Energie durch Multiapplikatoranordnungen zu erreichen.

# Überwärmungstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Analog Devices: Data-Acquisition Databook 1984 Volume 1 Integrated Circuits (1984)
2. Aristizabal, S.A., J.R. Oleson: Combined interstitial irradiation and localized current field hyperthermia: results and conclusions from clinical studies. *Cancer research (suppl.)* 44 (1984), 4757s-4760s
3. Astrahan, M.A., F.W. George, III: A temperature regulating circuit for experimental localized current field hyperthermia systems. *Med. Phys.* 7,4 (1980), 362-364
4. Astrahan, M.A., A. Norman: A localized current field hyperthermia system for use with 192-iridium interstitial implants. *Med. Phys.* 9,3 (1982), 419-424
5. Astrahan, M., P. Liggett, K. Pince, G. Luxton, D. Cohen, Z. Petrovich: Combined LCF-Hyperthermia and 125I Irradiation for Tumors of the Eye. University of Southern California School of Medicine, Los Angeles California, 90033, USA
6. Bayerische Krebsgesellschaft e.V.: Rundschreiben 2/86: Aufklärung: Hyperthermie zur Behandlung bösartiger Tumoren. Kurzfassungen der Vorträge anlässlich des Laientages 1986 in München. (1986)
7. Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung: Sichere Technik in der Medizin: Ein Ratgeber für die Sicherheit medizinisch-technischer Geräte: Die Medizingeräteverordnung (1985), 32-36,61-68
8. Bertino, J.R., C.D. Kowal, M.E. Klein, J. Dombrowski, E. Mini: The Potential for Chemotherapy and Hyperthermia. *Front. Radiat. Ther. Onc.* 18 (1984), 162-170
9. Bicher, H.I.: The Set-Up of a State of the Art Hyperthermia Clinic - Therapeutic, Ethical and Practical Considerations. *Front. Radiat. Ther. Onc. Vol.* 18 (1984), 153-161
10. Brezovich, I.A., J.H. Young: Hyperthermia with implanted electrodes. *Med. Phys.* 8,1 (1981), 79-84
11. Cetas, T.C.: Invasive thermometry. In: Nussbaum, G.H.: Physical aspects of hyperthermia. *Med. Phys. Monogr. No. 8 AAPM*, 231-265
12. Cetas, T.C., W.G. Connor, M.R. Manning: Monitoring of tissue temperature during hyperthermia therapy. *Annals New York Academy of Sciences* 335 (1980), 281-297
13. Coughlin, C.T., T.Z. Wong, J.W. Strohbehn, T.A. Colaccio, J.E. Sutton, R.Z. Belch, E.B. Douple: Intraoperative interstitial microwave-induced hyperthermia and brachytherapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol.* 11 (1985), 1673-1678
14. Cosset, J.M., J. Dutreix, C. Haie, A. Gerbaulet, P. Janoray, J.A. Dewar: Interstitial thermoradiotherapy: A technical and clinical study of 29 implantations performed at the Institut Gustave-Roussy. *Int. J. Hyperthermia Vol.* 1,1 (1985), 3-13
15. Cosset, J.M., J. Dutreix, J. Dufour, P. Janoray, E. Damia, C. Haie, D. Clarke: Combined interstitial hyperthermia and brachytherapy: Institut Gustave Roussy Technique and preliminary results. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol* 10 (1984), 307-312

## Literaturverzeichnis

16. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Bauteile für Thermoelemente und Widerstandsthermometer. Kat.-Nr. 8120 (1984)
17. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Ausgleichsleitungen. Kat.-Nr. 8122 (1984)
18. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Spezialausführungen. Hartglas-Meßwiderstände und Labor-Widerstandsthermometer. Kat.-Nr. S105
19. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Platin-Meßwiderstände. Kat.-Nr. 8123 (1986)
20. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Thermodrähte und Drähte für Ausgleichsleitungen, unisoliert. Kat.-Nr. 8121 (1985)
21. Degussa AG, Geschäftsbereich Technische Metallerzeugnisse. Geschäftsbereich Meßtechnik: Isolierte Thermodrähte aus Unedelmetall-Werkstoffen. Liste T101A
22. Deutsche Elektrotechnische Kommission im DIN und VDE (DKE): Anwendungsregeln für Hochfrequenz-Chirurgiegeräte [VDE Richtlinie]: DIN 57753 Teil 1 / VDE 0753 Teil 1/02.83 (1983), 1-6
23. Deutsche Elektrotechnische Kommission im DIN und VDE (DKE): Anwendungsregeln für elektromedizinische Geräte bei intrakardialen Eingriffen [VDE Richtlinie]: DIN 57753 Teil 2 / VDE 0753 Teil 2/02.83 (1983), 1-13
24. Deutsche Elektrotechnische Kommission im DIN und VDE (DKE): Hochfrequenz-Chirurgiegeräte, besondere Festlegungen für Sicherheit und Ausführung [VDE Bestimmung]: IEC 62.5 / VDE 0750 Teil 202/...78 (1978), 1-37
25. Dickson, J.A., S.K. Calderwood: Temperature Range and Selective Sensitivity of Tumors to Hyperthermia: A critical review. Annals New York Academy of Sciences 335 (1980), 180-205
26. Doss, J.D., C.W. McCabe: A technique for localized heating in tissue: An adjunct to tumor therapy. Medical Instrumentation Vol. 10,1 (1976), 16-21
27. Emami, B., C.W. Song: Physiological mechanism in hyperthermia: a review. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol. 10 (1984), 289-295
28. Feldmann, H.J.: Informationen anlässlich eines Besuchs der Strahlenklinik Essen auf Einladung von Professor Scherer im November 1987
29. Fenwal Electronics: NTC/PTC Thermistor Standard Products Catalog. Beads, Uni-Chips, Discs, Interchangeable Uni-Chips, PTC Thermistors
30. Field, S.B.: Hyperthermia and radiotherapy. Strahlentherapie 160 (1984), 715-720
31. Gautherie, M., H. El Akoum, A. Johnsen: Experimentelle Hyperthermie: Eine Anleitung zum Phantombau, zur Verwendung von wärmeempfindlichen Flüssigkristallfolien und transparentem Muskeläquivalenten Gel. Aus der Broschüre Experimentelle Hyperthermie der Fa. Röhm Pharma GmbH 6108 Weiterstadt.

## Überwärmungstherapie

32. Gibbs, F.A.: Non-Invasive Electromagnetic Heating Techniques and the Operational Characteristics of the Annular Phased Array. *Front. Radiat. Ther. Onc.* Vol. 18 (1984), 56-61
33. Goffinet, D.R., S.D. Prionas, D.S. Kapp, T.V. Samulski, P. Fessenden, E.R. Lee, G.M. Hahn, A.W. Lohrbach, J.W. Mariscal, M.A. Bagshaw: Interstitial <sup>192</sup>Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatments of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. Department of Radiology, Stanford University Medical Center, Stanford, California 94305
34. Griffiths, H., C.W. Smith, I.J. Kerby: A thermocouple system for continuous thermometry in radiofrequency hyperthermia. *The British Journal of Radiology* 58 (1985), 169-170
35. Hahn, G.M.: Hyperthermia. *De Vita* 1811-1821
36. Hahn, G.M., P. Kernahan, A. Martinez, D. Pounds, S. Prionas: Some heat transfer problems associated with heating by ultrasound, microwaves or radio frequency. *Annals New York Academy of Sciences* 335 (1980), 327-346
37. Handl-Zeller, L., K. Schreier, M. Budihna, H. Lesnicar: The Interstitial Viennese System KHS 9/W 18: Homogeneous Hyperthermia with Simultaneous Radiation in Deep Seated Tumors with Integrated Heat Protection of Normal Tissue. *Progress in Radio-Oncology IV: Proceedings of the Fourth Meeting on Progress in Radio-Oncology, Wien* (1988), 267-269
38. Hauf, R.: Vorlesungsmanuskript zur Vorlesung Elektropathologie an der Technischen Universität München 1981
39. Hehnle, K.J., L.A. Dethlefsen: Time-temperature relationships for heat-induced killing of mammalian cells. *Annals New York Academy of Sciences* 335 (1980), 235-253
40. Hewlett Packard Company: Practical Temperature Measurements. Application Note 290 (1987)
41. Hewlett Packard Company: Floating Measurements and Guarding. Application Note 123 (1970)
42. Hewlett Packard Company: BASIC 5.0-Handbücher, Beschreibung des GPIO-Interface
43. Hyperthermia short school: Hyperthermia Mix 8 (1987), Lund-Buchler GmbH PO Box 1829, Braunschweig
44. Joseph, C.D., M. Astrahan, J. Lipsett, J. Archambeau, B. Forell: Interstitial hyperthermia and interstitial iridium <sup>192</sup> implantation: A technique and preliminary results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 7 (1981), 827-833
45. Keithley Instruments: Low Level Measurements. For Effective Low Current, Low Voltage, and High Impedance Measurements. Revised Third Edition (1984)
46. Keithley Instruments: Guarding vs. Isolation In DMMs. Application Note #710 (1984)
47. Keithley Instruments: Specifying Temperature Measuring Systems. Application Note #401 (1985)
48. Keithley Instruments: Switching In Multipoint Testing. Application Note #700 (1987)

## Literaturverzeichnis

49. Keithley Instruments: Switching Handbook. A Guide to Signal Switching in Automated Test Systems. First Edition (1987)
50. Klitzing, L.v.: Der Einfluß magnetischer Felder auf das biologische System des Menschen. Vortrag auf der 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für medizinische Physik in Tübingen. Sept. 1988
51. Kneschaurek, P., H. Lindner: Dosis und Dosisverteilung im Nahfeld von Ir-192-Quellen. Strahlentherapie und Onkologie 161 (1985), 706-710
52. Kneschaurek, P., M. Weisser: Computergesteuertes System zur interstitiellen Hyperthermie. Strahlentherapie und Onkologie 163 (1987), 154-163
53. Kneschaurek, P., M. Weisser: A new Method for uniform Heating in Interstitial Radio-Frequency Hyperthermia. Radiology 161 (P) (1986), 190
54. Kneschaurek, P., G. Ries, M. Weisser, A. Breit: Combination of Interstitial Hyperthermia with High-dose-rate Afterloading radiation therapy. J. cancer Res. Clin. Oncol. Sup. to Vol. 111 (1986), 18
55. Kneschaurek, P., M. Weisser, A. Breit: Multi-generator-multi-point feedback localized current field hyperthermia system. Proc. 5th International Symposium on Hyperthermic Oncology. Kyoto 29.8. - 3.9.1988
56. König, H.L.: Unsichtbare Umwelt: Der Mensch im Spielfeld elektromagnetischer Kräfte. Eigenverlag Herbert L. König, München
57. Lagendijk, J.J.W., P. Hofman, J. Schipper: Perfusion analyses in advanced breast carcinoma during hyperthermia. Int. J. Hyperthermia. Vol. 4/5 (1988), 479-495
58. Lange, J., K. Eisler, K. Zänker, J.R. Siewert: Künstliches Fieber in der Krebstherapie. Deutsches Ärzteblatt - ärztliche Mitteilungen 4 (1986), 186-188
59. Lesnicar, H., M. Budihna, L. Handl-Zeller, K. Schreier: Interstitial Hyperthermia with Circulating Water - Results of Animal Experiments. Progress in Radio-Oncology IV: Proceedings of the Fourth Meeting on Progress in Radio-Oncology, Wien (1988), 263-266
60. Linares, L.A.: Interstitial Hyperthermia and Brachytherapy. Presented at "The 1986 Brachytherapy Update" (1986), Departement of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City
61. Luk, K.H.: Interstitial Hyperthermia, Refresher Course 120, Radiological Society of North America (1986), Division of Radiation Oncology, City of Hope National Medical, 1500 East Duarte Road, Duarte, California 91010
62. Lyons, B.E., T.V. Samulski, R.H. Britt: Temperature measurement in high thermal gradients: I. The effect of conduction. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 11 (1985), 951-962
63. Manning, M.R., T.C. Cetas, R.C. Miller, J.R. Oleson, W.G. Connor, E.W. Gerner: Results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. Cancer 49 (1982), 205-216
64. Mechling, J.A., J.W. Strohbehn: A theoretical comparison of the temperature distributions produced by three interstitial hyperthermia systems. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol. 12 (1986), 2137-2149

## Überwärmungstherapie

65. Medical News: Radiotherapy plus hyperthermia equals progress against cancer: JAMA 1981
66. Miller, R.C., W.G. Connor, R.S. Heusingkveld, M.L.M. Boone: Prospects for Hyperthermia in Human Cancer Therapy. Radiology 123 (1977), 489-495
67. Milligan, A.J., M. Panjehpour: The relationship of temperature profiles to frequency during interstitial hyperthermia. Med. Instr. Vol. 17,4 (1983), 303-306
68. Molls, M., E. Scherer: The combination of hyperthermia and radiation: clinical investigations. Recent results in cancer research Vol. 104 (1987), 110-135 Springer-Verlag Berlin Heidelberg
69. Molls, M., H.J. Feldmann, M. Bamberg, H. Sack: Hyperthermie als Radio-sensibilisator. Abt. Strahlentherapie, westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 4300 Essen 1
70. Mundinger, F.: Stereotactic Interstitial Therapy of Non-Resectable Intracranial Tumors with Iridium-192 and Iodine-125. Progress in Radio-Oncology II, edited by K.H. Kärcher et al., Raven Press, New York (1982), 371-380
71. Nadobny, J., P. Wust, R. Felix: Optimierung der SAR- und Temperaturverteilungen für das Hyperthermiessystem BSD-2000.
72. Nilsson, P., B. Persson: Computer controlled microwave system for clinical hyperthermia. Phys. Med. Biol. Vol. 30,4 (1985), 283-292
73. Overgaard, J.: Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding tissue in vivo. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 6 (1980), 1507-1517
74. Overgaard, J.: E.S.H.O. Protocol 1-85; Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of locally advanced breast carcinoma; A randomized multicenter study; fourth edition; (1986)
75. Overgaard, J.: Clinical hyperthermia - an update. Danish Cancer Society, Department of Experimental Clinical Oncology, Radiumstationen, 8000 Aarhus C, Denmark (1987), 942-947
76. Patterson, J., R. Strang: The role of blood flow in hyperthermia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 5 (1979), 235-241
77. Perez, C.A., B. Emami: A review of current clinical experience with irradiation and hyperthermia. Endocurie. Hypertherm. Oncol. Vol. 1 (1985), 265-277
78. Perez, C.A., B. Emami, G.H. Nussbaum: Regional (deep) heating, clinical studies in progress. Front. Radiat. Ther. Onc. Vol. 18 (1984), 108-125 Karger, Basel
79. Perez, C.A., B. Emami, G. Nussbaum, S. Sapareto: Hyperthermia. 317-352
80. Petrovich, O., J. Scheiblich, A. Crucius, W. Erhardt, I. Wriedt-Lübbe, B. Ultsch, G. Blümel: High frequency transmitter for the localized heat treatment of the prostate gland. National Cancer Institute Monograph 61 (1982), 473-476
81. Philips GmbH, Unternehmensbereich Elektronik für Wissenschaft und Industrie: Temperaturmessungen. Thermocoax Mantelthermoelemente.
82. Prospektmaterial der Firmen BSD, Lund Buchler, Onkothem, HMS Strasser, Kureha Chemical Industry Co., Sauerwein über die kommerziell erhältlichen Hyperthermiesysteme 1988, 1989

## Literaturverzeichnis

83. Puthawala, A.A., A.M.N. Syed, K.M.A. Sheikh, S. Rafie, C.S. McNamara: Interstitial hyperthermia for recurrent malignancies. *Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology I* (1985), 125-131
84. Riedel, K., D.T. Schaal: Mikrowellen-Hyperthermie in der Krebstherapie. Seminarvortrag am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik/ Lehrstuhl für allgemeine Elektrotechnik und angewandte Elektronik am 12.2.88
85. Samal, E.: Grundriß der praktischen Regelungstechnik. Grundlagen der analogen und digitalen Regelungstechnik. 13. Auflage. Oldenbourg Verlag München Wien (1983), 361-363
86. Samulski, T.V., B.E. Lyons, R.H. Britt: Temperature measurements in high thermal gradients: II. Analysis of conduction effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 11* (1985), 963-971
87. Sapareto, S.A., W.C. Dewey: Thermal dose determination in cancer therapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. Vol. 10* (1984), 787-800
88. Satoh, T., P.R. Stauffer: Implantable helical coil microwave antenna for interstitial hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia. Vol. 4/5* (1988), 497-512
89. Schmidt, G.: Grundlagen der Regelungstechnik. Mathematische Beschreibung, Verhalten, Stabilität, Entwurf linearer und einfacher nichtlinearer Regelungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1982)
90. Stauffer, P.R.: Hyperthermia therapy - from microwaves to ultrasound. (San Francisco) Vortrag am 9.7.1987 im Klinikum Großhadern
91. Steeves R.A., B.R. Paliwal: Clinical and physical aspects of hyperthermia. Division of Radiation Oncology, Wisconsin Clinical Cancer Center, 600 Highland Avenue, Madison, Wisconsin 53792, RSNA Refresher Course 220 (1985), 1-37
92. Stewart, J.R., F.A. Gibbs, M.D. Sapozink, K.S. Gates: Regional hyperthermia using an annular phased array system. *Front. Radiat. Ther. Onc. Vol. 18* (1984), 103-107 Karger, Basel
93. Strang, R., J. Patterson: The role of thermal conduction in hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 6* (1980), 729-735
94. Strohschein, J.W.: Temperature distributions from interstitial rf electrode hyperthermia systems: theoretical predictions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol. 9* (1983), 1655-1667)
95. Sugimachi, K., K. Inokuchi, H. Kai, A. Sogawa, Y. Kawai: Endotract antenna for application of hyperthermia to malignant lesions. *Gann 74* (1983), 622-624
96. Sugimachi, K., K. Inokuchi: Hyperthermochemoradiotherapy and Esophageal Carcinoma. *Seminars in Surgical Oncology 2* (1986), 38-44
97. Technisches Krankenhausservice-Zentrum Berlin: Hochfrequenz-Chirurgiegeräte. Band 6 der Schriftenreihe Medizintechnik im Krankenhaus (1983), 103-114 Carl Heymanns Verlag KG Köln Berlin
98. The Engineering Staff of Texas Instruments Components Group: The TTL Data Book for Design Engineers. Fifth European Edition (1981)
99. Tietze, U., Ch. Schenk: Halbleiter-Schaltungstechnik. 5. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1980)

## Überwärmungstherapie

100. Uylings, J.H.M., A. van Himbergen: Safety precautions in electrosurgery. *Medicamundi* Vol. 23,2 (1978)
101. Valgagni, R., M. Amichetti, L. Cristoforetti: Intracavitary hyperthermia: construction and heat patterns of individualized vaginal prototype applicators. *Int. J. Hyperthermia*. Vol. 4/5 (1988), 457-466
102. Veraguth, P.: Stellenwert der interstitiellen Iridiumspickung. *Klinik für Strahlentherapie, Inselspital Bern, 3010 Bern, Schweiz*, 41-45
103. Vora, N., B. Forell, C. Joseph, J. Lipsett, J.O. Archambeau: Interstitial implant with interstitial hyperthermia. *Cancer* Vol. 50,11 (1982), 2518-2523
104. Wadepohl: Informationen über den Betrieb des Großhaderner APA-Systems zur regionalen Überwärmung tiefliegender Tumoren anlässlich des Hyperthermietreffens in Memoriam Dr. Mildred Scheel im Münchener Klinikum Großhadern (1986)
105. Waterman, F.M.: The response of thermometer probes inserted into catheters. *Med. Phys.* 12,3 (1985), 368-372
106. Wehrmann, R., P. Kneschaurek, M. Weisser: Bestrahlungsplanung bei der intraoperativen high-dose-rate Brachytherapie unter Verwendung eines tragbaren Personalcomputers. 68. Dtsch. Röntgenkongress Zentralblatt Radiologie (1987), 134, 228
107. Weisser, M., P. Kneschaurek: Kombination von interstitieller Hyperthermie mit Afterloadingtherapie hoher Dosisleistung. *Strahlentherapie und Onkologie* 163 (1987), 654-658.
108. Weisser, M., P. Kneschaurek: Advanced Technique in Localized Current Field Hyperthermia. *Recent results in Cancer Research*, Vol. 107 (1988), 87-92 Springer-Verlag, Berlin.
109. Weisser, M., P. Kneschaurek, R. Wehrmann: Ein neuer Heizalgorithmus für die interstitielle Hyperthermie. 68. Dtsch. Röntgenkongress Zentralblatt Radiologie (1987), 134, 220
110. Weisser, M., P. Kneschaurek, A. Breit: An interstitial localized current field multigenerator hyperthermia system for combination with high dose rate afterloading therapy. *Proc. 4th International Meeting on Progress in Radio-Oncology*. Wien 29.9 - 1. 10. 88
111. Weisser, M., P. Kneschaurek: Ein interstitielles LCF-Mehrgeneratoren-Hyperthermiesystem für die Kombination mit der High-Dose-Rate Afterloading Therapie. *Medizinische Physik* (1988), Tübingen 1988, Hüttig-Verlag Heidelberg, im Druck
112. Yellow Springs Instrument: YSI Thermistor Temperaturfühler. Thermistor-Temperaturfühler YSI-Serien 400,500,600 und 700 (1975) im Vertrieb bei Kipp & Zonen, 6242 Kronberg
113. Yellow Springs Instrument: YSI-Temperaturmess- und Kontrollgeräte. Präzisionstemperaturmess- und Kontrollgeräte (1975)
114. Yellow Springs Instrument: YSI Thermistor Temperature Products (1985)

## Danksagung

### **Danksagung**

Herrn Prof. J. Eichmeier danke ich für die Bewilligung des Themas und die Betreuung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. A. Breit für die stetige Unterstützung bei der Arbeit,

der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die 4-jährige finanzielle Förderung des Forschungsvorhabens Br. 678/3 "Interstitielle Hyperthermie",

Herrn Dr. Peter Kneschaurek für die stets produktive Förderung des Forschungsvorhabens, für wertvolle Ratschläge bei der Realisierung der Überwärmungssysteme sowie das kritische Lesen des Manuskripts,

Herrn Oberarzt Dr. Claasen für die engagierte Einführung des Überwärmungsverfahrens in die klinische Praxis,

Herrn Michael Töpfer für die ärztliche Assistenz bei den Überwärmungsbehandlungen sowie die Patientenrecherche,

meinem Bruder für die leihweise Benutzung des Druckers und

den Menschen die mir Mut gemacht haben, diese Arbeit zuende zu bringen, insbesondere meinen Eltern, Herrn Prof. Scherer, Ralf Wehrmann, Regina Renk, Dr. Peter Kneschaurek, Helga Clarén und Oberarzt Dr. Claasen.

Diese Arbeit wurde im Sommer 2000 aus den Word5-Dateien nach Word übertragen und mit Formeln versehen. Im November 2007 wurde der Text manuell nach OpenOffice umgesetzt und mit den eingescannten Originalbildern versehen, um Sie Ihnen hier als pdf-Datei elektronisch verfügbar zu machen.

Matthias Weisser, im November 2007