

juni 2015

MULTIDISCIPLINAIRE OPDRACHT

IJSFORMATIE TIJDENS CRYOABLATIE

HET 2D-MODELLEREN VAN DE TEMPERATUUR-
VERSPREIDING TIJDENS CRYOABLATIE VAN
PROSTAATCARCINOOM

Auteurs:

Thijs Bussink

Tara Hankel

Rona Lemmink

Kevin Semmelink

Medisch begeleider:

Dr. J.J. Fütterer - Radboudumc, Nijmegen

Technisch begeleider:

Dr. ir. B. ten Haken - Universiteit Twente, Enschede

Ondersteunend begeleider:

Dhr. C.G. Overduin, Msc. - Radboudumc, Nijmegen

Procesbegeleider:

Mw. K. van Noort, BSc. - Universiteit Twente, Enschede

Voorwoord

Dit verslag over de ijsformatie tijdens een cryoablatie is geschreven in het kader van ons multidisciplinair onderzoek ter afronding van de bachelorfase van de studie Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Gedurende tien weken zijn wij actief bezig geweest met het verkrijgen, onderzoeken en verwerken van data om de aangeleverde opdracht te volbrengen en dit verslag te realiseren.

Voordat wij u veel leesplezier toewensen willen wij allereerst een aantal personen bedanken die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit verslag. Deze personen zijn de gehele tijd, dan wel gedeeltelijk, betrokken geweest met het onderzoek en hebben het verslag mede mogelijk gemaakt:

- dr. Jurgen Fütterer, vanuit het Radboudumc als medisch begeleider;
- dr. ir. Bennie ten Haken, vanuit Universiteit Twente als technisch begeleider;
- dhr. Kristian Overduin MSc., vanuit het Radboudumc als ondersteunend medisch en technisch begeleider;
- mw. Kim van Noort BSc., vanuit Universiteit Twente als procesbegeleider;
- dr. ir. Jasper Homminga, ondersteunend bij het werken met eindige elementen.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Thijs Bussink
Tara Hankel
Rona Lemmink
Kevin Semmelink

Enschede, juni 2015

Abstract

The increasing incidence of prostate cancer over the past years has led to many developments of new treatments. Nowadays cryoablation can treat late stage prostate cancer. Cryoablation uses compressed argon to kill tumour cells of the prostate by freezing them. Cryoablation performed under MRI guidance gives the best visualisation of the ice formation during the procedure, but it cannot distinguish different temperatures, including the lethal temperature. More understanding about the thermal distribution within the formed ice is necessary to improve the planning of the procedure.

The main question is answered by performing a thorough literature study. The literature that has been found is used to determine several parameters, tissue properties and their values. These tissue properties and parameters are combined in a finite element model by using MATLAB, to create a 2D-model for the thermal distribution in tissue. This model is verified by comparing it with values measured in phantom tissue.

Of several important parameters and tissue properties it is determined that they influence the thermal distribution around a cryoneedle. Parameters such as duration and rate of freezing and thawing, minimal temperature, quantity of cycles and usage of cryosurgical instruments have an effect on the distribution just like some tissue properties as thermal conductivity, perfusion, metabolic heat, specific heat capacity and latent heat.

These parameters and tissue properties are important to combine in a model for predicting the thermal distribution around a cryoneedle. They all influence the formation of ice and the reachability of the lethal temperature in the whole carcinoma. It is possible to plan the placement of the cryoneedles more precisely when the model is optimized with more parameters and tissue properties.

Keywords: cryoablation, thermal distribution, prostate cancer, cryoneedle, parameters, tissue properties, 2D-model.

Inhoudsopgave

Abstract	ii
1 Inleiding	1
1.1 Aanleiding	1
1.2 Leeswijzer	2
1.3 Achtergrond	3
1.3.1 Anatomie, histologie en pathologie van de prostaat	3
1.3.2 Diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom	5
1.3.3 Cryoablatie	7
1.3.4 Toepassing van cryoablatie in andere vakgebieden	9
1.3.5 Gedrag van weefsel bij temperaturen onder 0 °C	11
1.4 Doelen van het onderzoek	14
1.4.1 Probleemstelling	14
1.4.2 Belangen	14
1.4.3 Hoofdvraag	14
1.4.4 Deelvragen	14
2 Methode	15
2.1 Eigenschappen voor de temperatuurgeleiding in weefsel en de verandering bij bevriezing	15
2.2 Invloed van de behandelmethode en de cryochirurgische instrumenten op de cryoablatie	18
2.2.1 Behandelmethode	19
2.2.2 Cryochirurgische instrumenten	20
2.3 Biowarmtevergelijkingen	21
2.4 Verwerken van eigenschappen en parameters in een eenvoudig model	23
3 Resultaten	26
3.1 Eigenschappen	26
3.2 Parameters	27
3.3 Model	27
4 Conclusie	28
5 Discussie	29
Referenties	31
Appendix A MATLAB script bij figuur 8 en 11	36
Appendix B MATLAB script bij figuur 9	37
Appendix C MATLAB script bij figuur 10 en 12	38
Appendix D MATLAB script vergelijking meetwaarden	38
Appendix E MATLAB script bij figuur 13	39
Appendix F MATLAB script functie naald	40

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Prostaatkanker is de tweede meest voorkomende kanker bij mannen en de vijfde doodsoorzaak van kanker bij mannen over de hele wereld. Gemiddeld worden elk jaar 1.1 miljoen mensen gediagnosticeerd met prostaatkanker en komt het voornamelijk voor in ontwikkelde landen [1]. In Nederland heeft prostaatkanker een incidentiecijfer van respectievelijk 11 265 en 10 897 in 2012 en 2013. Daarnaast is in deze jaren een sterftecijfer van 2 566 en 2 535 geconstateerd [2]. De incidentie neemt voornamelijk toe boven de 50 levensjaren [2].

Voor patiënten met een prostaatcarcinoom zonder metastasen kan, naast actief volgen en waakzaam afwachten, gekozen worden voor verschillende behandelingen met curatieve intentie. Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer genezen, maar kunnen enkel een palliatieve behandeling krijgen [3].

De huidige behandelingen brengen vele complicaties met zich mee, waardoor er uitgebreid onderzoek gedaan wordt naar vernieuwende technieken [4]. Deze technieken bieden een mogelijk alternatief voor de huidige behandelingen, maar worden op dit moment louter gebruikt als palliatieve behandelingen [4, 5].

Cryoablatie is een veelbelovende techniek waarbij het carcinoom wordt afgekoeld met behulp van een gas of vloeistof, zodat het weefsel necrotisch wordt. In de eerste instantie werd de procedure uitgevoerd onder begeleiding van transrectale ultrasound. Ultrasound geeft geen exacte informatie over de locatie van de laesie en heeft beperkingen in het monitoren van de ijsvorming tijdens cryoablatie door akoestische schaduwen.

Tegenwoordig is het ook mogelijk om in plaats van transrectale ultrasound (TRUS), magnetic resonance imaging (MRI) te gebruiken, dat in staat is het prostaatcarcinoom nauwkeuriger te lokaliseren en maakt het ook mogelijk om de vorming van het ijs beter te monitoren. Deze ontwikkeling maakt het gemakkelijker om enkel het carcinoom te behandelen waardoor de kans op complicaties afneemt [4]. Ondanks het feit dat MRI de vorming van het ijs goed kan weergeven heeft deze vorm van beeldvorming het nadeel dat de temperaturen binnen de ijsformatie niet kunnen worden afgelezen tijdens de cryoablatie, waardoor het niet duidelijk is of de lethale temperatuur in het volledige carcinoom bereikt wordt. Een voorspelling van de temperatuurverspreiding zou helpen bij een betere planning van de cryoablatie. Uiteindelijk zal een betere planning leiden tot een verbetering van de behandeling van prostaatcarcinoom.

1.2 Leeswijzer

In hoofdstuk 1 worden de achtergrond en de doelen van het onderzoek besproken. Vervolgens wordt in hoofdstuk 2 de methode van de literatuurstudie en het model beschreven. Dit laat zien welke stappen zijn genomen om tot de resultaten te komen die te lezen zijn in hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4 is gewijd aan het vormen van de conclusie die antwoord geeft op de hoofdvraag en deelvragen. Daarna worden in hoofdstuk 5 de conclusie, toekomst en de limitaties ter discussie gesteld en in de referenties is de literatuur te vinden die is gebruikt om tot dit eindresultaat te komen. In de appendix is de MATLAB-code te vinden die is gebruikt voor het maken van het model en de daarbij behorende figuren.

1.3 Achtergrond

1.3.1 Anatomie, histologie en pathologie van de prostaat

Anatomie

De prostaat bevindt zich in het kleine bekken, ventraal van het rectum en caudaal van de blaas [6]. Deze grootste klier van het mannelijk voortplantingssysteem omringt de urethra en bestaat voor 1/3 uit fibromusculair weefsel en voor 2/3 uit klierweefsel. De prostaat heeft een walnootvorm en is gemiddeld 3 cm lang, 4 cm breed en 2 cm diep [7]. De prostaat speelt een rol bij de bescherming, vruchtbaarheid en het vervoer van zaadcellen die in de testikels gevormd worden. De basis van de prostaat begint bij de blaashals en gaat verder naar de urethra prostatica. De overgang van de blaas naar de prostaat heet de blaashals en wordt de sfincter internus genoemd. De apex van de prostaat is caudaal gelegen. De twee ducti deferens lopen vanuit de epididymis door het canalis inguinalis langs de achterzijde van de blaas in de prostaat. Via de ductus ejaculatorius en de colliculus seminalis mondt de ductus uit in de urethra. De vesiculae seminales mondt uit in de ductus deferens vlak voor de prostaat. Distaal van de colliculus vindt men de sfincter externus dat dient als laatste sluitspier van de blaas [6, 8]. De prostaat produceert prostaatvloeistof die in het lumen van de klieren wordt opgeslagen en tijdens de ejaculatie naar de urethra wordt gebracht. Deze vloeistof bevat onder andere het eiwitsplitsende enzym prostaat specifiek antigen (PSA) en het enzym zure fosfatase [9]. De zaadcellen lopen vanaf de ductus epididymus via de ductus deferens naar de urethra [8]. Tijdens de ejaculatie wordt prostaatvocht, een mix van vocht uit de testes, vesiculae seminales, prostaat en glandulae bulbourethrales, toegevoegd aan de zaadcellen uit de ductus deferens, zodat deze worden geactiveerd. De prostaat trekt zich samen en de zaadcellen worden samen met het prostaatvocht naar buiten geperst [7].

Zenuwen

De prostaat wordt autonoom geïnnerveerd, zowel sympatisch als parasympatisch. Ook somatische innervatie vindt plaats. Sympatisch wordt de prostaat geïnnerveerd vanuit Th10-L2 die de superior en inferior hypogastrische plexus vormen. De parasympatische innervatie loopt vanaf het ruggenmerg via S2-S4 en vormt de inferior hypogastrische plexus [10, 11]. De inferior hypogastrische plexus is een gepaarde structuur die bij mannen lateraal en ventraal van het rectum loopt. De inferior hypogastrische plexus bestaat uit een gedeelte van de superior hypogastrische plexus, sacrale splanchnicus en pelvische splanchnicus [11, 12]. De sympatische zenuwen zorgen voor contractie van de gladde spieren van het kapsel en stroma en de parasympatische zenuwen zorgen voor secretie van prostaatvocht. De n. pudendus zorgt voor somatische innervatie, vanuit S2-S4, van de externe urethrale sfincter en van de m. levator ani [13]. Bij beschadiging van de zenuwen ontstaat er een kans op erectieproblemen [14].

Vaten

De prostaatarteriën zijn afkomstig van de a. iliaca interna, met name de a. vesicalis inferior, maar ook de a. pudenda interna en de a. rectalis media. De venen komen samen in een plexus rondom de basis van de prostaat, dat tussen het kapsel en de fascia superior van het diafragma pelvis ligt. Deze plexus mondt uit in de v. iliaca interna en communiceert met de vesicale plexus en de interne vertebrale plexus [7]. Bij beschadiging van de bloedvaten is er kans op verstoring van bloedtoevoer naar de penis wat kan leiden tot erectieproblemen [14].

Lymfe

De lymfe van de prostaat draineert als eerste op de obturator en interne iliacale lymfeknopen. Daarnaast wordt er ook gecommuniceerd met de externe iliacale, presacrale en para-aortische lymfeknopen [13].

Pathologie en histologie

De prostaat is compact weefsel dat bestaat uit 30 tot 50 vertakte klierbuizen die zich concentrisch rondom de urethra bevinden. De klierbuizen zijn op te delen in de centrale, transitie en perifere zone, die zich van elkaar onderscheiden door een compacte bindweefsellag, zie figuur 1. De prostaat wordt omgeven door een fibroelastisch bindweefsel kapsel dat opgebouwd is uit glad spierweefsel. Dit kapsel produceert dicht fibromusculair stroma dat zich rondom de klierbuizen nestelt [9].

Een klierbuis bestaat uit twee typen epitheliale cellen, lumenale en basale cellen. De lumenale cellen liggen aan het lumen van de klierbuis en produceren sperma. De basale cel rust op het celmembraan en zorgt voor celdeling en celvernieuwing, terwijl deze in contact blijft met het stroma. Wanneer er sprake is van een prostaatcarcinoom verliest de basale cel van de klierbuis zijn controlerende functie en krijgt de lumenale cel de mogelijkheid om ongelimiteerd te delen waardoor de basale cel verdwijnt. De voorganger van het prostaatcarcinoom is prostaat intra-epitheliale neoplasie (PIN). Het cruciale verschil met prostaatcarcinoom is dat bij PIN een basaalmembraan aanwezig is.

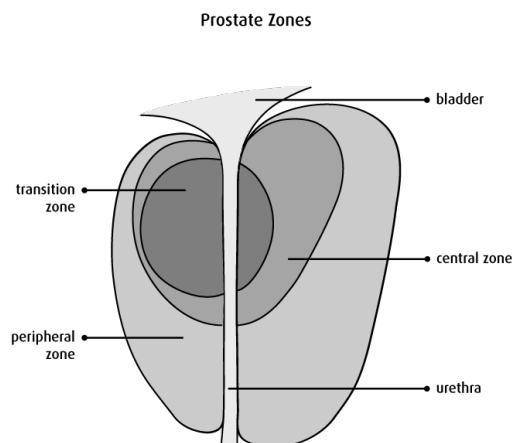
Ongeveer 80% van de prostaatcarcinomen bevinden zich in de perifere zone en kunnen uitgebreid groeien voordat ze de urethra bereiken. Hiervan is 90% posterior gelegen en 10% anterior. Dat het gros van de prostaatcarcinomen zich in de perifere zone bevindt is de reden dat prostaatcarcinomen veelal geen klachten met zich meebrengen. Wanneer een prostaatcarcinoom echter in de transitie zone wordt aangetroffen (20%) kan het bij groei al snel de urethra dichtdrukken. Een dichtgedrukte urethra gaat gepaard met retentie van urine. Voorkomende klachten uiten zich in een verminderde urinestraal, veranderde frequentie, hoeveelheid en eigenschappen van de urine. Als gevolg van de toegenomen druk in de blaas worden blaasspiers hyperplastisch en wanneer de verhoogde druk zich uitbreidt naar de ureter en de nieren kan dat resulteren in nierinsufficiëntie.

De stadiëring van het prostaatcarcinoom zegt iets over de lokale uitbreiding en wordt aangeduid met de TNM-score. Hierbij geeft T informatie over de primaire tumor. De stadia T1 en T2 geven aan dat het carcinoom enkel in de prostaat aanwezig is. Bij stadium T3 is het carcinoom naar de vesiculae seminales uitgebreid en bij T4 groeit het ook in omringende weefsels buiten de prostaat. De N geeft aan of lokale lymfeklieren zijn geïnfecteerd en de M laat zien of er metastasen aanwezig zijn.

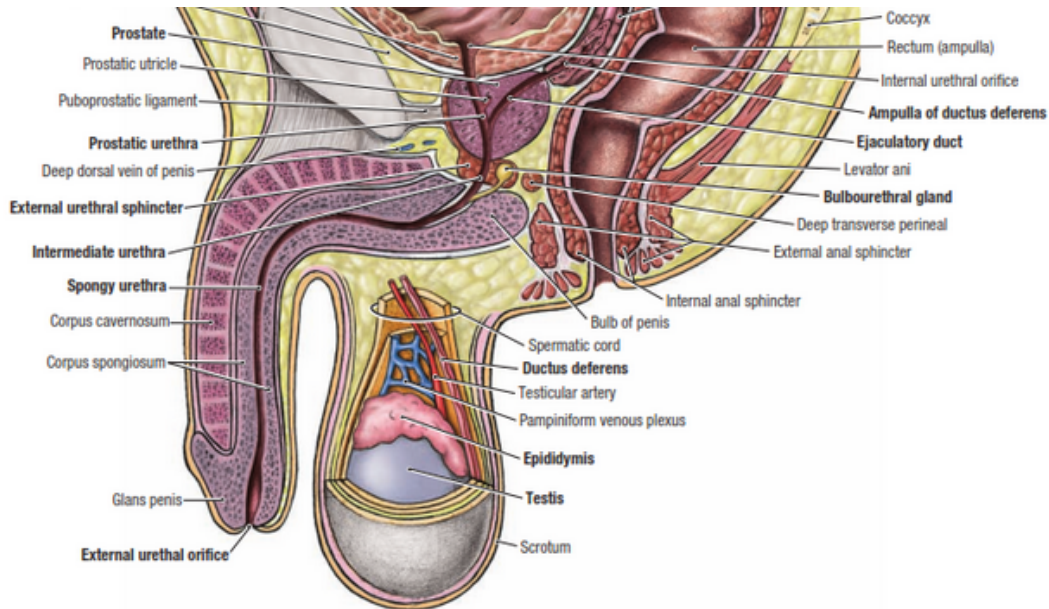
Gleason heeft een graderingssysteem ontworpen, gerelateerd aan de agressiviteit van het carcinoom waarmee de prognose kan worden bepaald. Hierbij wordt gekeken naar de differentiatie van de klierbuizen en de aanwezigheid van basale cellen. Een snelle groei van het carcinoom zorgt voor onregelmatige klierbuizen. Uiteindelijk worden er geen volledige klierbuizen meer gevormd, maar enkel klierresten. Elk klierpatroon is gekoppeld aan een cijfer één tot en met vijf. De twee meest voorkomende patronen worden bij elkaar opgeteld en vormen de Gleasonscore.

Traject van de cryonaalden

Tijdens de cryoablatie van een prostaatcarcinoom worden verschillende cryonaalden transperineaal ingebracht [4]. De cryonaald manifesteert zich door het vetweefsel richting de prostaat. Afhankelijk van de positie van de cryonaald zijn er een aantal structuren die gepenetreerd kunnen worden, zie figuur 2. Mogelijke structuren zijn verschillende spieren zoals de anale sfincter internus en externus, de m. bulbospongiosus, m. transversus perinei superficialis en spieren van het diafragma pelvis of urogenitalis. Daarnaast is het mogelijk dat het rectum, de bulbus penis en de urethra worden getouchéerd door de cryonaald. Van het diafragma urogenitalis lopen de bulbourethrale klier, de superior fascia en het perineale membraan hetzelfde risico. Bij de positionering moet beschadiging van het rectum en de urethra voorkomen worden. Het plaatsen van de cryonaald richt niet veel schade aan in het lichaam en brengt daarom geen grote risico's met zich mee.



Figuur 1: Zones in de prostaat [15].



Figuur 2: Anatomie rondom de prostaat [7].

1.3.2 Diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom

Diagnostiek

Voor de diagnosticering van een prostaatcarcinoom zijn er vele methoden beschikbaar [3].

Biopsie

Een biopsie is de enige manier om de diagnose prostaatcarcinoom te stellen, vandaar dat er vaak een biopsie genomen wordt. Op dit moment worden er minimaal acht en maximaal twaalf biopsies met behulp van MRI of TRUS genomen. Naast betrouwbaar is het biopsie ook zeer invasief, daarom wordt er vaak eerst gekeken naar het gebruik van andere testen.

Rectaal Touché

Dit is een oude en betrouwbare techniek waarbij de prostaat via het rectum getouchéerd wordt. Het rectaal touché heeft een hoge specificiteit, maar kleine en anterior gelegen tumoren worden vaak over het hoofd gezien.

PSA bloedtest

PSA wordt door de prostaat geproduceerd. Wanneer klierbuizen te gronde gaan zal het serum PSA stijgen en vervolgens worden afgevoerd via het lymfiesysteem. Het serum PSA is niet specifiek voor prostaatcarcinoom, aangezien het ook verhoogd kan zijn bij prostatitis of bij benigne prostaat hyperplasie (BPH). Wanneer het PSA-niveau een waarde van 3 ng/ml bereikt, wordt een biopsie overwogen. Bij lagere waarden wordt geadviseerd om af te wachten en regelmatig voor controle te komen en bij waarden hoger dan 10 ng/ml wordt er standaard een biopsie genomen.

PCA3 (prostate cancer antigen 3)

Een PCA3-test wordt vaak uitgevoerd na een negatieve uitslag van het prostaatbiopsie om de indicatie voor een herhalingsbiopsie te bepalen. Een hoge PCA3-score vergroot de kans op een positief herhalingsbiopsie. Bij deze test wordt het mRNA dat tot expressie komt bij prostaatkanker getest. Een PCA3 test heeft een hoge specificiteit, maar een lage sensitiviteit.

Beeldvormende technieken

Beeldvormende technieken kunnen van meerwaarde zijn bij de detectie van prostaatcarcinoom. Een aantal van deze technieken zijn [3]:

- echografie;
- computertomografie (CT);
- gecombineerde positronemissietomografie (PET) en CT;
- (functionele) MRI;
- doppler en contrast TRUS.

Gouden standaard behandelmethode

Bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom wordt, vanwege de geringe kans op progressie, voornamelijk geadviseerd om waakzaam af te wachten en het carcinoom actief te volgen. Daarnaast kan er gekozen worden voor behandelingen met curatieve intentie: radicale prostatectomie, brachytherapie en uitwendige radiotherapie. Aangezien de kans op overleving voor alle opties ongeveer gelijk is, wordt de keuze van de behandeling beïnvloed door de mogelijkheid tot het ontwikkelen van langdurige bijwerkingen per modaliteit en de wens van de patiënt. Radicale prostatectomie is een optie bij jonge patiënten met een laag PSA, een lage Gleasonscore, een beperkte lokale tumor en een negatief disseminatieonderzoek. Bij een patiënt met een korte levensverwachting en een lage Gleasonscore kan een afwachtend beleid gevoerd worden en bij het ontstaan van klachten of botmetastasen kan begonnen worden met hormonale therapie. Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom krijgen over het algemeen een palliatieve behandeling, omdat er geen kans meer is op genezing. De palliatieve behandeling bestaat uit een hormonale behandeling door middel van castratie, anti-androgeen monotherapie of een combinatie van deze twee [3]. Aangezien de huidige behandelingen complicaties met zich meebrengen, wordt er uitgebreid onderzoek gedaan naar vernieuwende technieken [4]. Opkomende behandelingen zijn high-intensity focused ultrasound (HIFU), vascular-targeted photo dynamic therapy (PDT), laser interstitial thermotherapy (LITT), microwave thermotherapy (MWA) en cryoablatie. Deze technieken bieden mogelijk een alternatief voor de huidige behandelingen, maar worden op dit moment louter gebruikt als palliatieve behandelingen [5]. De behandelingen kunnen onder geleiding van MRI en ultrasound in beeld worden gebracht. De technieken worden ingedeeld in focale en niet-focale therapieën.

Focale therapieën

Radiotherapie

Bij radiotherapie zorgt ioniserende straling ervoor dat cellen ten gronde gaan door schade aan het DNA. Radiotherapie kan via brachytherapie, door middel van radioactieve capsules, of via externe radiatie therapie (XRT), met zware röntgenstraling van buitenaf, worden uitgevoerd. Wanneer het carcinoom buiten de prostaat is gegroeid wordt XRT aanbevolen. In tegenstelling tot andere behandelmethoden kan radiotherapie niet altijd herhaald worden. Dit is afhankelijk van de dosering van de vorige behandeling en de verzadiging van gezond weefsel. De beelden tijdens de behandeling met radiotherapie worden gemaakt door CT, ultrasound, fluoroscopie en cytoscopie. Een voordeel is dat naast de dosis ook het doelgebied goed bepaald kan worden, waardoor schade aan omliggende organen wordt beperkt. Verder onderzoek is nodig aangezien het effect van verstrooiing, het vermogen tot controle van de tumor en de mogelijkheid voor herbehandeling onbekend zijn [16].

HIFU

HIFU maakt gebruik van gefocusseerde US-golven, waardoor weefseltemperaturen van boven de 60 °C worden bereikt. De hoge temperatuur zorgt voor denaturatie van eiwitten en coagulatieve necrose. De gefocusseerde golven zorgen voor een goede afgrenzing van behandeld weefsel ten opzichte van onbehandeld weefsel. De grootte en locatie van het gebied is gebaseerd op de focus, US-frequentie, duur en absorptiecoëfficiënt van het weefsel. Deze methode wordt transrectaal uitgevoerd en herbehandeling is mogelijk. Frontale tumoren en kleine prostaten zijn moeilijker te behandelen. Vaak zijn voor een complete behandeling meerdere cycli nodig [16].

PDT

PDT is gebaseerd op het gebruik van fotosensibilisatoren die onder invloed van licht zorgen voor de ontwikkeling van zuurstofradicalen die toxisch zijn voor menselijke cellen. De fotosensibilisatoren worden intraveneus toegediend en accumuleren in het tumorweefsel. Transperineaal worden er fibers aangebracht voor lichttoevoer. Deze behandeling kan vaker worden uitgevoerd en heeft een relatief korte opnameduur, maar heeft als nadeel dat de insertie van de naald ingewikkeld is voor anterior gelegen tumoren [16, 17, 18].

RFA (radiofrequente ablatie)

Radiofrequente ablatie stelt tumorweefsel bloot aan hoge temperaturen die dodelijk zijn voor de cellen. Er wordt een cryonaald geplaatst in de tumor waardoor een sonde wordt gevoerd die zich in de tumor verankert en via een wisselstroom verhit wordt tot 50-100°C. RFA heeft als nadeel dat grote tumoren niet goed behandeld kunnen worden [19].

MWA

MWA maakt gebruik van elektromagnetische golven die zorgen voor weefseltemperaturen van boven de 100°C. Het kan temperaturen van boven de 100°C bereiken, omdat de behandeling niet afhankelijk is van elektrische stromen en conductie door weefsel, wat wel het geval is bij RFA. Het elektromagnetische veld wordt opgewekt door antennes die percutaan in de prostaat wordt geplaatst. De systemen van MWA zijn sneller en efficiënter dan RFA, maar wel ingewikkelder in gebruik [20].

LITT

Bij deze techniek worden laserfibers via het perineum aangebracht in de prostaat [5]. De tumor zorgt voor breking van het laserlicht, waardoor protonen en warmte vrijkomen en coagulatieve necrose optreedt [21]. De opnameduur is kort, de morbiditeit gelimiteerd en een secundaire behandeling is mogelijk. Het nadeel van deze techniek is het tekort aan klinische ervaring, betrouwbare planning en de grote kans op een recidief in de gehele prostaat [18].

Niet-focale therapieën

Androgen blokkade therapie (ADT)

Met hormoontherapie wordt apoptose geïnduceerd door het blokkeren van de androgeenreceptoren. Hierdoor kan het belangrijkste androgeenhormoon, testosteron, niet binden, waardoor de tumor niet verder kan groeien. Nadelen zijn het verlies van libido tijdens en na de behandeling, impotentie en verlies aan spierkracht [22, 23].

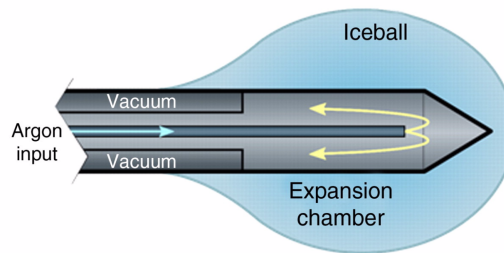
Prostatectomie

Bij een prostatectomie wordt de prostaat radicaal of subtotaal verwijderd. De subtotaal variant wordt gebruikt bij een vergrootte prostaat, terwijl een radicale prostatectomie voor maligne tumoren wordt gebruikt [24]. Prostatectomien kunnen op verschillende manieren uitgevoerd worden, zo kan de operatie open, transurethraal of minimaal invasief zijn door middel van een robot of laparoscopie [25].

1.3.3 Cryoablatie

Cryoablatie is een ablatietechniek die kou gebruikt om structuren te vernietigen. De historie van deze ablatietechniek begon in Engeland tussen 1845 en 1851 voor de behandeling van borst- en baarmoederkanker. In de loop der jaren heeft deze techniek ontwikkelingen doorgemaakt en wordt nu al in vele verschillende vakgebieden gebruikt [26].

Tijdens de cryoablatie van prostaatcarcinoom worden cryochirurgische cryonaalden percutaan in de tumor geplaatst [21]. De cryonaalden worden gekoeld door middel van het Joule-Thomson-effect, waarbij gecompresseerd argon expandeert in het distale gedeelte van de cryonaald, zie figuur 3 [20]. Door de expansie kan de temperatuur in de cryonaald dalen tot -110°C, waardoor het omliggende weefsel afkoelt [27].



Figuur 3: *Onder hoge druk wordt vloeibaar argon via de binnenste buis de tip van de cryonaald ingespoten. Hier kan het vloeibare argon expanderen waardoor de tip van de cryonaald afkoelt [28].*

Voor celdood moet het weefsel afkoelen tot minimaal -20°C . Om de complete ablatie te waarborgen, wordt er een marge van 1 cm rondom de tumor aangehouden waarin de lethale temperatuur wordt bereikt [20]. De urethra en het rectum zijn omliggende structuren die gevoelig zijn voor schade gedurende een cryoablatie. Deze worden beschermd door middel van een rectale en urethrale verwarmers die continu worden doorgespoeld met saline van 43°C . Wanneer een tumor zich zodanig bevindt dat andere structuren ook gevaar lopen gedurende een cryoablatie dan wordt er afgeweken van deze techniek [4].

Om het vriesproces in beeld te brengen moet er voorafgaand en tijdens de procedure gebruik worden gemaakt van beeldvormende technieken. In eerste instantie werd er gebruik gemaakt van ultrasound, maar door de minimale doordringbaarheid van geluidsgolven in het ijsfront ontstonden er akoestische schaduwen [21]. MRI kan de locatie van de tumor goed in beeld brengen en wordt hierdoor inmiddels op kleine schaal gebruikt tijdens de cryoablatie. Ter bevordering van de beeldvorming wordt rondom het bekken van de patiënt een spoel geplaatst. Tegen het perineum wordt een met gel omgeven transperineale template aangebracht. Deze template dient als rooster, zodat de cryonaalden beter gepositioneerd kunnen worden. Vervolgens worden, in het sagittale en transversale vlak, T2-gewogen afbeeldingen gemaakt. Wanneer het rooster en de tumor op de MRI zichtbaar zijn worden de cryonaalden geplaatst [4].

De ideale cryoablatie techniek bestaat uit twee cycli van bevriezen en dooien waarbij er verschillende soorten schade wordt aangericht aan het weefsel [20, 29, 30]. De cryoablatie van het prostaatcarcinoom in het Radboudumc bestaat uit twee cycli van tien minuten vriezen, waar tussendoor twee á drie minuten wordt gedooit. Het gehele vriesproces wordt gemonitord met behulp van MRI. Indien nodig kan de flow van het cryogen in de cryonaald ter plekke aangepast worden, zodat het groeipatroon van het ijs veranderd kan worden. Na de tweede cyclus worden de cryonaalden verwijderd, terwijl de rectale verwarmers nog enkele minuten verwarmd worden. De urethrale verwarmers blijft nog 20 tot 30 minuten zitten om vernauwingen te voorkomen en wordt daarna vervangen door een normale katheter [4].

Deze behandeling wordt bij prostaatcarcinomen in het Radboudumc alleen als palliatieve behandeling toegepast, wanneer het carcinoom een recidief is of als een operatie en bestraling geen effect meer hebben. Uit studies blijkt echter ook dat het tienjarige overlevingspercentage relatief hoog ligt bij een primaire behandeling van bepaalde prostaatcarcinomen. Het tien jaar ziektevrije overlevingspercentage was 80.56%, 74.16% en 45.54% voor de lage, gemiddelde en hoge risicogroep op prostaatkanker [31].

In het Radboudumc wordt gebruik gemaakt van het SeedNetMRI® cryoablatie systeem dat geschikt is voor minimaal invasieve percutane procedures. Het systeem zorgt ervoor dat de tip van de cryonaald kan vriezen, dooien en hierin snel kan omschakelen. Het maakt gebruik van argon als cryogen en helium als dooivloeistof en de software van het systeem controleert de grootte van de gasstroom. De cryonaalden die hiervoor worden gebruikt hebben een diameter van 1.47 mm en zijn speciaal ontworpen om dichtbij een MRI te werken. Tevens wordt gebruik gemaakt van het SmartWarmer® systeem dat ervoor zorgt dat tijdens de procedure warm water dan wel saline door de katheter stroomt, zodat de urethra tijdens de cryoablatie op lichaamstemperatuur blijft [32].

Voor- en nadelen

Voordelen	Nadelen
Bijna real-time monitoring	Geen garantie dat het gehele carcinoom behandeld is
Mogelijkheid tot tweede behandeling	Kans op recidief van 4-23%
Korte opnameduur	Overvolle operatiekamer
Minimaal invasief	Kosten procedure
Gelimiteerde morbiditeit:	Tijd procedure
Potentie: 65-90%	Verandering prostaatmorfologie
Continentie: 95-100%	Moeilijk behandelen anterior gelegen tumoren
Verkleinde kans op complicaties en schade aan normaal weefsel	Er kan niet exact worden bepaald hoeveel weefsel is bevroren
Hogere post-ablatieve immunogeniciteit dan bij andere ablatieve technieken	Vriezen tumor hoeft niet perse te leiden tot totale vernietiging van kankercellen

Tabel 1: De voor- en nadelen van cryoablatie [20, 33, 34].

Complicaties

De kans op complicaties is aanzienlijk lager bij cryoablatie van een prostaatacarcinoom dan bij de huidige behandelingen [35]. Ongeveer 15% van de behandelingen loopt uit op schade aan de urethra ondanks de urethrale verwarmers [36] en kan leiden tot symptomen zoals het verlies van vermogen om te plassen, de aanwezigheid van bloed in de urine, een urinelek naar omliggende weefsels en incontinentie [14]. Wanneer de temperatuur in het rectum sterk gedaald is kan er sprake zijn van fistelvorming, parenchymale breuken en bloedingen [4]. De thermale gradiënt en het effect van weefseluitzetting door het vriezen zijn de twee belangrijkste factoren die thermale stress induceren [32, 34, 37]. Snelle bevriezing veroorzaakt vaak breuken en scheuren in het weefsel, waardoor bloedingen ontstaan als het weefsel gaat dooien [38]. Het risico op deze breuken kan worden gereduceerd met de juiste chirurgische technieken en door het weefsel langzaam af te laten koelen, maar de complicaties kunnen niet geheel voorkomen worden. Bij 0.04% van de patiënten die een cryoablatie van de prostaat ondergaan, ontstaat een cryoshock. De kans op cryoshock neemt toe naarmate er meer weefsel behandeld wordt. Cryoshock heeft een lage incidentie, maar de mortaliteit is 18.2% [39].

1.3.4 Toepassing van cryoablatie in andere vakgebieden

Naast het gebruik van cryoablatie bij het behandelen van prostaatacarcinomen kan het ook gebruikt worden als behandeling in andere vakgebieden.

Hart

De standaard voor het behandelen van een breed scala aan ritmestoornissen van het hart is radiofrequentie katheterablatie. Deze techniek heeft echter verschillende nadelen, waardoor cryoablatie tegenwoordig veel vaker wordt gebruikt. Cryoablatie heeft als voordeel dat er minder endotheliale schade ontstaat en het heeft de mogelijkheid om de elektrische conductie van het weefsel tijdelijk te inactiveren. Cryoablatie is een goed alternatief voor radiofrequentie katheterablatie wanneer andere behandelingen niet werken of kunnen worden gebruikt [40]. Percutane cryoablatie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een stuurbare katheter en een console, wordt tegenwoordig gebruikt voor onder andere supraventriculaire tachycardie en zou ook een grote meerwaarde kunnen hebben voor ventriculaire tachycardie [41]. Daarnaast kan het gebruikt worden om pulmonaire venen te isoleren tijdens ablatie van boezemfibrilleren. Op deze manier verlaagt de kans op het ontstaan van trombo-embolische effecten en pulmonaire stenose [42]. Een andere ablatietechniek, die wordt gebruikt tegen atriumfibrilleren, is met behulp van een cryoballoon. De balloon zorgt er met enkele bevriezingen voor dat de gehele ablatiering de longvene isoleert in plaats van 20-30 keer vriezen met enkele laesies [43]. Het voordeel is dat de longvene snel

wordt geïsoleerd en dat deze techniek minder afhankelijk is van de vaardigheden van de chirurg in vergelijking met percutane cryoablatie [44].

Nieren

Over het algemeen worden renale tumoren behandeld met een chirurgische excisie. Kleine tumoren kunnen behandeld worden met percutane cryoablatie [21]. Cryoablatie zorgt voor behoud van de renale functie, de kans op complicaties wordt kleiner en vanwege het snelle herstel worden de ziekenhuisopnames korter. Laparoscopische cryoablatie is een geschikt alternatief voor patiënten met een enkele of een donornier, renale insufficiëntie, terugkerende tumoren door erfelijke factoren of voor patiënten die niet geschikt zijn voor operaties vanwege comorbiditeiten [45]. Tijdens deze behandeling wordt er door een laparoscopische ultrasound probe gemonitord tijdens het plaatsen van de cryonaalden. Bij anterior of mediaal gelegen tumoren worden de cryonaalden transperitoneaal geplaatst en bij posterior gelegen tumoren worden de cryonaalden retroperitoneaal gezet of wordt er gekozen voor percutane cryoablatie [21, 45].

Borst

Bij een fibroadenoom wordt er tegenwoordig gekozen voor het wegsnijden van het adenoom of voor het actief volgen, omdat fibroadenomen vaak afnemen in grootte of zelfs verdwijnen. Dit conservatieve beleid heeft echter niet de voorkeur van patiënten die dan ook vaak kiezen voor het laten weghalen van tumor. Aangezien vaak voor verwijdering wordt gekozen is er behoefte aan minimaal invasieve technieken zoals cryoablatie [46]. Ultrasound geleide cryoablatie is, ten opzichte van de chirurgische procedure, een techniek met een lage morbiditeit, kleine kans op complicaties en zorgt ervoor dat de patiënten snel weer mobiel genoeg zijn voor de dagelijkse bezigheden [47]. Bij de cryoablatie worden cryonaalden geplaatst in de tumor onder ultrasound geleiding, waarna deze aan de kou van argon en hitte van helium worden blootgesteld. De gehele behandeling wordt continu geobserveerd en gecontroleerd door middel van ultrasound afbeeldingen [46].

Huid

De standaardbehandeling voor niet-melanotische tumoren is het chirurgisch verwijderen, maar cryoablatie is een eenvoudig alternatief met een hoge succeskans [48]. Cryoablatie vindt veelvuldig plaats na curettage, het wegschrappen van de tumor. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een klein apparaat dat de vloeibare stikstof op de tumor sproeit [21, 48]. Vaak wordt topical imiquimod gebruikt als een ondersteunende therapie, omdat dit goede resultaten geeft [21].

Longen

Op dit moment is chirurgische resectie de meest gebruikte methode voor het curatieve behandelen van longkanker. De meeste behandelingen voor longkanker zijn palliatief. Radiotherapie en chemotherapie zijn hiervan de belangrijkste, maar hebben vaak problemen met het heropenen van geobstrueerde luchtwegen. Met cryoablatie kan dit wel en daarom biedt het een oplossing voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep [49]. De ingreep wordt percutaan of via een thoracotomie uitgevoerd [21]. Als cryogen wordt distikstofmonoxide gebruikt, omdat de systemen met stikstof, die sneller afkoelen, meer risico vormen op beschadigingen aan de bronchiale wanden [49].

Oesofagus

Bij een tumor in de oesofagus is vaak chirurgische excisie noodzakelijk [21]. Echter blijkt dat cryoablatie een toevoeging kan zijn bij tumoren in de oesofagus. Uit onderzoek blijkt dat 75% van de tumoren in de mucosa verdwijnen als ze in een vroeg stadium worden behandeld met cryotherapie. Ook bij Barrett's oesofagus heeft cryoablatie een kans van 87-96% dat de dysplasie in zijn geheel verdwijnt. Bij deze vorm van cryoablatie wordt er gebruik gemaakt van een stikstofspray die toegediend wordt via endoscopie [50].

Lever

Tumoren in de lever worden curatief behandeld met een partiële hepatectomie of een levertransplantatie. Lokale ablatieve therapieën worden gebruikt als palliatieve behandeling wanneer blijkt dat de lever niet meer resecteerbaar is [51]. Cryoablatie wordt door ultrasound begeleid en percutaan uitgevoerd. Sinds de invoering van de percutane technieken is de kans op complicaties afgenomen ten opzichte van de open technieken [51]. Levermetastasen van een coloncarcinoom worden meestal op deze manier behandeld en de overlevingskans is vergelijkbaar met die van de radiofrequente resectie [21].

Bot

Tumoren in het bot worden behandeld naar de gradering. Wanneer het een agressieve bottumor betreft wordt er vaak gekozen voor excisie en adjuvante chemotherapie of radiotherapie. Bij minder agressieve tumoren wordt curettage ondersteund door cryoablatie. De cryoablatie zorgt voor een grotere marge rondom het weggeschraapte weefsel, zodat er een grotere zekerheid is dat de curettage effectief is. Na wegschraping of uitsnijding van het weefsel is het weefsel verzwakt en dient opvulling van cement als ondersteuning. Cryoablatie kan ook van toevoeging zijn bij palliatieve therapie waarbij er metastasen in het bot zitten [21].

1.3.5 Gedrag van weefsel bij temperaturen onder 0°C

Celdood vindt plaats tijdens de cryoablatie, maar ook in de uren tot weken daarna. Tijdens de cryoablatie ontstaat celdood door de effecten van koelen en dooien, terwijl de verlate celdood voornamelijk ontstaat door vasculaire stasis wat een gevolg is van anoxie [33].

Directe effecten

Koelen

In eerste instantie zal bij het verlagen van de temperatuur het metabolisme van de cel afnemen. Bij het bereiken van een temperatuur onder de 0°C zal het water kristalliseren waardoor ijs gevormd wordt [20]. Dit ijs induceert necrotische en apoptotische celdood [21].

Het water in de extracellulaire ruimte bevriest sneller dan het intracellulair gelegen water. Dit wordt veroorzaakt, doordat de intracellulaire ruimte is beschermd door een dubbele lipidellaag. Als gevolg van de extracellulaire ijsvorming ontstaat er een hogere osmotische waarde buiten de cel. Door dit osmotische gradiënt zal de cel krimpen waarbij het plasmamembraan vervormt en de bestanddelen van de cel worden aangetast [20, 33]. De cel zal steeds verder krimpen tot op een gegeven moment opgeloste stoffen van de extracellulaire matrix de cel in gaan door de osmotische gradiënt, waarbij een mechanische kracht op de cel wordt uitgeoefend dat ervoor zorgt dat de cel schade oploopt en kan worden gedood [33]. De schade die ontstaat door dehydratie van de cel en de hoge concentratie buiten de cel wordt 'solution-effect schade' genoemd [20]. Kristallisatie en de solution-effect schade vinden plaats als het weefsel langere tijd binnen de temperaturen -10°C tot -25°C wordt gehouden [52].

Bij een grotere bevroingsnelheid zal intracellulaire ijsvorming ontstaan, terwijl de extracellulaire ijsvorming afneemt. Water verlaat niet snel genoeg de cel om een osmotisch evenwicht te behouden, waardoor binnen en buiten de cel ijs wordt gevormd. Neemt de temperatuur nog meer af dan wordt de intracellulaire oplossing instabiel waardoor er alleen intracellulair ijs wordt gevormd. Door de ijsvorming zal het volume vergroten en hierdoor zal het celmembraan kapot gaan. Daarnaast worden tumorcellen ook gedood door de verstoring van celorganellen [33].

Extracellulair ijs wordt gevormd bij temperaturen van -4°C tot -21°C, terwijl heterogeen intracellulair ijs wordt gevormd bij temperaturen van -15°C en lager, en homogeen intracellulair ijs wordt gevormd bij temperaturen van -40°C [33].

Intracellulair ijs is bijna altijd dodelijk, terwijl extracellulair ijs niet per definitie dodelijk is. De grote extracellulaire ijsformaties, die als relatief onschadelijk worden beschouwd, kunnen lethaal zijn wanneer ze in weefsels met dicht op elkaar liggende cellen optreden, zoals het geval is bij de prostaat. Onder deze omstandigheden, zal het uitzettende extracellulaire ijs mechanische schade aanrichten aan de nabijgelegen cellen [38].

Directe necrose treedt op in de centrale zone rond de tip van de cryonaald, terwijl apoptose optreedt in de perifere zone [20]. In de perifere zone varieert de temperatuur tijdens het vriezen van 0 °C tot -20 °C, waardoor kankercellen mogelijk overleven. Binnen dit gebied zijn apoptose en secundaire necrose de belangrijkste mechanismen voor voortgezette celdood [30]. Apoptose treedt op wanneer de cel wordt blootgesteld aan temperaturen tussen 6 °C en -10 °C en wellicht zelfs bij lagere temperaturen [53]. Aangetoond is dat er bij temperaturen van -15 °C nog sprake is van apoptose, terwijl er bij lagere temperaturen sprake is van necrose [54].

Dooien

Wanneer het dooien begint is de intracellulaire oplossing hypertoon. Het ijs in de extracellulaire ruimte smelt waardoor het water door de ontstane gradiënt richting het celmembraan verplaatst en het membraan vernietigt [55].

Indirecte effecten

Vasculaire schade

Cryoablatie zorgt voor endotheliale schade aan de bloedvaten wat leidt tot aggregatie van bloedplaatjes, vasculaire stasis en microtrombose. Door de blootstelling van weefsel aan koude temperaturen ontstaat er vasoconstrictie wat ook leidt tot vasculaire stasis. Dit zorgt op zijn beurt voor ischemie van het weefsel en coagulatieve necrose. Als reactie op de ischemie zorgt het lichaam voor hyperemie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit, wat ook zorgt voor verdere coagulatieve necrose [20]. Na het dooien is er geen bloedtoevoer meer door vasculaire stasis in het bevroren weefsel, wat de kans verhoogd op celdood [30].

Immunomodulatie

Histologische studies hebben aangetoond dat na de cryoablatie een cellulaire reactie optreedt waarbij circulerende immuuncellen worden aangetrokken en lokale ontstekingen worden geïnduceerd door cytokinen en chemokinen die worden afgegeven door beschadigde tumorcellen. Er is sprake van infiltratie van neutrofielen en van een toename van tumor-specifieke antilichamen, NK-cel activiteit, tumorspecifieke T-cellen in de lymfeklieren en circulerende T-cellen [20]. Deze reactie, die na een cryoablatie optreedt, kan inbreuk doen op de lokale immunosuppressieve eigenschap van de tumorgeassocieerde immuuncellen [20, 21].

Doordat de tumorspecifieke fibroblasten ten gronde gaan als gevolg van de cryoablatie, mist de tumor belangrijke groeifactoren die nodig zijn voor de 'heropbouw'. Hierdoor verliezen de overlevende kankercellen essentiële ondersteuning en treedt er waarschijnlijk verlate, dan wel secundaire necrose op in de periode van dagen tot weken [21]. Het necrotische weefsel wordt in de daaropvolgende weken verwijderd en vervangen door een fibreus collageen littekenweefsel [30].

Na de cryoablatie treedt er een ander mechanisme op dat ook zorgt voor celdood van de kankercellen. Het blijkt namelijk dat na de cryoablatie van een tumor soms ook regressie van metastasen plaatsvindt. Experimenten op konijnen en apen tonen aan dat er na een cryoablatie orgaan- en tumorspecifieke serum antilichamen aanwezig waren. Hieruit volgt de hypothese dat tumorspecifieke antigenen intact blijven wanneer tumorweefsel wordt vernietigd, dit veroorzaakt een immuunrespons tegen het nog niet volledige vernietigde weefsel en zelfs tegen het niet behandelde tumorweefsel [20].

Cryoablatie zorgt voor een immuunstimulerend effect, maar ook voor een immuunsuppressief effect [20]. Verschillende experimenten hebben aangetoond dat de antitumor immuunrespons vermindert wanneer een groter gedeelte van het weefsel behandeld wordt. De immuunrespons hangt af van necrose en apoptose. Bij necrose komen de intracellulaire celcomponenten vrij, die het aangeboren immuunsysteem, macrofagen en dendritische cellen activeren. Apoptose heeft daarentegen immunosuppressieve effecten tegen de antigenen op de cellen. Cellen die doodgaan brengen zelf-antigenen tot expressie die geen co-stimulatoire signalen hebben, waardoor tolerantie optreedt. Dendritische cellen die dit soort apoptotische cellen opnemen worden niet volwassen, hebben verminderde cytokine productie, worden anergisch en ze kunnen de eliminatie van T- en B-cellen, die een hoge aviditeit hebben voor zelf-antigenen, activeren [20].

Cryoablatie kan zowel een humorale reactie of celimmunitieit genereren. Welke reactie plaatsvindt, hangt af van het feit of macrofagen dan wel dendritische cellen de ablatiezone als eerste bereiken en in welke hoeveelheden. Dendritische cellen zorgen voor T-cel gemedieerde reactie en dus voor celimmunitieit, terwijl macrofagen zorgen voor een humorale reactie [20, 56]. Blootstelling aan temperaturen onder de -30°C resulteert in een snelle initiatie en progressie van de extrinsieke membraan gemedieerde apoptotische pathway. Deze recente ontdekking toont aan dat celdood in de centrale zone enerzijds ontstaat door necrotische celdood door het intracellulaire ijs en anderzijds door een moleculaire component die zorgt voor apoptotische celdood. Deze gemedieerde apoptotische pathway is significant binnen 30 minuten na het dooien met een piek na 90 minuten. Na 9 uur is enkel necrose waar te nemen [57].

Cryoshock

Tijdens cryoablatie worden er cytokinen afgegeven door de beschadigde tumorcellen, waardoor er een ontstekingsreactie ontstaat die kan leiden tot cryoshock. Cryoshock veroorzaakt orgaanfalen, diffuse intravasculaire stolling en heftige coagulopathie en kan zelfs de dood tot gevolg hebben. Het lijkt op systemic inflammatory response syndrome (SIRS) met erge sepsis. De kans is echter zeer klein aangezien de cytokinen die dit veroorzaken niet in grote mate in de prostaat geproduceerd worden [20, 58, 59].

1.4 Doelen van het onderzoek

1.4.1 Probleemstelling

Prostaatcarcinomen kunnen in het Radboudumc behandeld worden met behulp van MRI-geleide cryoablatie. Zodra het afkoelingsproces begint is op de MRI-scan enkel een zwarte plek te zien bij alle temperaturen lager dan 0°C. De verschillende temperaturen in de ijsformatie kunnen niet van elkaar worden onderscheiden, terwijl de behandeling van een prostaatcarcinoom pas effectief is bij specifieke temperaturen.

Voor een betere planning van cryoablatie moet er meer inzicht in de temperatuurverdeling binnen de ijsformatie verkregen worden. Op dit moment wordt de positionering van de naald bepaald door de cryochirurg op basis van eigen ervaringen. Daarbij schat de cryochirurg in of de kritische temperatuur is bereikt door een bepaalde marge aan te houden. Hierdoor is het mogelijk dat bepaalde delen van het carcinoom onbehandeld blijven, het gezonde omringende weefsel schade oploopt, er een onnodige hoeveelheid cryonaalden worden gebruikt, de operatie een groter tijdsbeslag vergt en de kans op complicaties vergroot. Deze factoren beïnvloeden de kwaliteit en de kosten van de medische behandeling. Een verbeterde planning kan hiervoor een oplossing zijn.

Om tot een verbeterde planning te komen moet een model worden opgesteld waarmee de temperatuurverspreiding rondom een cryonaald nauwkeurig kan worden voorspeld. Voordat er begonnen kan worden met het maken van dit model moet er eerst een overzicht komen van de parameters die invloed hebben op de temperatuurverspreiding rondom een cryonaald bij de behandeling van prostaatcarcinoom.

1.4.2 Belangen

Wellicht kan na dit onderzoek begonnen worden met het specificeren van het model van de temperatuurverspreiding rondom een cryonaald. Met behulp van dit model kan het volledige prostaatcarcinoom worden behandeld, terwijl het totale ijsvolume geminimaliseerd wordt, zodat het gezonde weefsel zo min mogelijk wordt aangetast. Doordat de procedure bij een betere planning met minder cryonaalden uitgevoerd kan worden en de operatie minder tijd in beslag zal nemen, zal de behandeling kosteneffectiever worden. Een patiënt heeft daarnaast een verminderde kans op complicaties en zal sneller herstellen. Dit alles leidt tot een verbetering van de kwaliteit van de procedure. Inzicht in relevante parameters en eigenschappen, en de goede verwerking hiervan in een model, dienen als basis voor vervolgonderzoek naar de verdere ontwikkeling van cryoablatie.

1.4.3 Hoofdvraag

‘Met welke weefseleigenschappen en parameters moet rekening worden gehouden bij het opstellen van een model voor de temperatuurverspreiding rondom een cryonaald bij de behandeling van een prostaatcarcinoom?’

1.4.4 Deelvragen

Voor het beantwoorden van deze hoofdvraag kunnen de volgende deelvragen worden onderscheiden:

- Wat zijn de weefseleigenschappen die invloed hebben op de temperatuurverspreiding?
- Wat zijn de parameters betreffende de instrumenten en behandeling die invloed hebben op de temperatuurverspreiding?
- Welke modellen zijn geschikt om de temperatuurverspreiding weer te geven?

2 Methode

Het overzicht van de eigenschappen en parameters, die invloed hebben op de temperatuurverdeling in prostaatweefsel, wordt verkregen door middel van een literatuurstudie. Om dit overzicht te verkrijgen wordt eerst achtergrondinformatie opgezocht. Nadat de eigenschappen en parameters bepaald zijn, wordt aan de hand van een literatuurstudie besloten welke warmtevergelijking kan worden gebruikt in het model die van toepassing is op weefsel. Met behulp van deze warmtevergelijking en de parameters en eigenschappen wordt de temperatuurverdeling rondom een cryonaald afgebeeld. Tot slot wordt dit model geverifieerd aan de hand van aangeleverde temperatuurmetingen en worden met dit model enkele parameters getest.

2.1 Eigenschappen voor de temperatuurgeleiding in weefsel en de verandering bij bevriezing

Het transport van thermische energie in levend weefsel is complex en wordt door verschillende processen beïnvloed. De temperatuurvariaties en thermodynamica in het menselijk lichaam hangen af van verschillende eigenschappen [60].

Thermische conductiviteit

De thermische conductiviteit (k) wordt beschreven als de hoeveelheid warmte (Q) dat per tijdseenheid afgegeven wordt door moleculaire interacties ten gevolge van het verschil in kinetische energie. Thermische conductie is de belangrijkste warmteoverdracht bij cryoablatie, omdat hier de temperatuur van de cryonaald direct op het weefsel wordt overgedragen [61]. Het is afhankelijk van de temperatuurgradiënt, collectieve trillingswijze, structuur en porositeit van het weefsel [62]. De thermische conductiviteit vindt plaats, totdat een thermisch evenwicht is bereikt. Tussen verschillende weefsels is geen significant verschil van conductiviteit aan te tonen, met uitzondering van long- en vetweefsel. Vet- en longcellen bevatten relatief weinig water, waardoor ze een lagere conductiviteit hebben dan weefsels die wel voornamelijk uit water bestaan en waarvan de thermische conductiviteit redelijk vergelijkbaar is met die van water en ijs [38]. Hoewel de bevriezingssnelheid geen invloed heeft op de thermische conductiviteit bij water, is deze wel van belang bij weefsels. Wanneer het weefsel snel bevroren wordt zal de thermische conductiviteit meer toenemen dan wanneer het weefsel langzaam bevroren wordt. Dit verschil wordt veroorzaakt door schade van proteïnen door dehydratie en de groei van extracellulaire ijskristallen [38]. Thermische conductiviteit is niet van belang bij cryoablatie van de prostaat, totdat de ijsformatie in contact komt met vetweefsel. Echter is de thermische conductiviteit wel relevant voor het maken van een model, omdat deze afhankelijk is van de temperatuur en de bevriezingssnelheid. Bij het verlagen van de temperatuur neemt de thermische conductiviteit toe en dat is bij de meeste weefseltypen vergelijkbaar [38]. In tabel 2 zijn de waarden voor de thermische conductiviteit van water bij verschillende temperaturen te zien [63]. Bevroren prostaatweefsel heeft een thermische conductiviteit van 2.0 W/m/K en neemt toe bij dalende temperaturen, terwijl prostaatweefsel bij 37 °C een conductiviteit heeft van 0.51 W/m/K [64].

Temperatuur(°C)	37	0	-20	-40
Thermische conductiviteit(W/m/K)	0.63	2.22	2.39	2.63

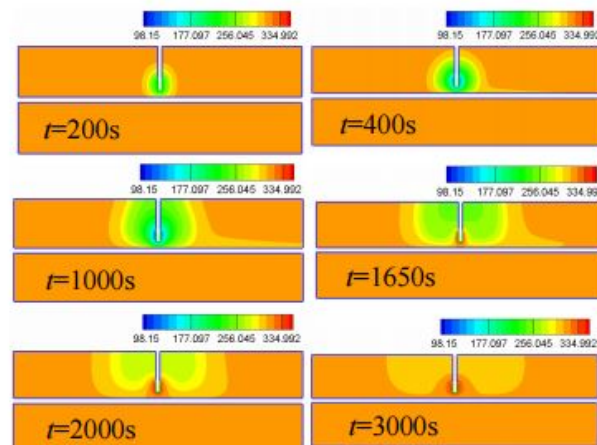
Tabel 2: Thermische conductiviteit van water bij 37, 0, -20 en -40 °C [63].

Thermische convectie en perfusie

Het verplaatsen van warmte door de beweging van vloeistoffen wordt thermische convectie genoemd, dat veroorzaakt wordt door de agglomeratie of verplaatsing van grote moleculen. Deze vrije convectie komt tot stand door variaties van de dichtheid die afhankelijk zijn van temperatuurverschillen in een vloeistof [61]. Convectie dat ontstaat onder drukverschillen wordt gedwongen convectie genoemd. De warmteuitwisseling tussen een vaste stof en een vloeistof is ook convectie, wat in de praktijk bij cryoablatie plaatsvindt tussen weefsel en bloedvaten [25]. Het bloed kan dienen als warmteaanvoer en warmteafvoer [65]. Bij cryoablatie dient het bloed als warmteaanvoer.

De perfusie wordt aangegeven als de stroom door een bepaald volume en speelt een belangrijke rol in de thermoregulatie. Ongeveer 50-80% van het warmtetransport in weefsel vindt plaats via het bloed. Tumorweefsel heeft een aanzienlijk hogere perfusie dan normaal weefsel wat in de prostaat resulteert in een verhoogde waarde van 0.64 mL/g/min ten opzichte van de 0.21 mL/g/min [67]. Doordat de perfusie toeneemt in tumorweefsel zal ook de thermische convectie toenemen tijdens de cryoabatie.

Naast de prostaat zijn bloedvaten aanwezig die eventueel invloed kunnen hebben op de verspreiding van het ijs rondom de cryonaald. Uit onderzoek van Zhao blijkt dat een groot bloedvat een aanzienlijke invloed kan hebben op de temperatuurverspreiding. Door een constante stroom van warm bloed lukt het de cryonaald niet om weefsel onder dit vat te bevriezen, zie figuur 4. Dit vat heeft een diameter van 4 mm en een lengte van 250 mm. Hierbij moet wel een kanttekening gemaakt worden dat dit model 2D is opgesteld. Het ijs kan zich dan alleen door het bloedvat heen naar het weefsel onder het bloedvat verplaatsen. In een 3D model zou deze zich om het bloedvat heen kunnen vormen [66].



Figuur 4: De invloed van grote bloedvaten op de vorming van ijs [66].

Thermische radiatie

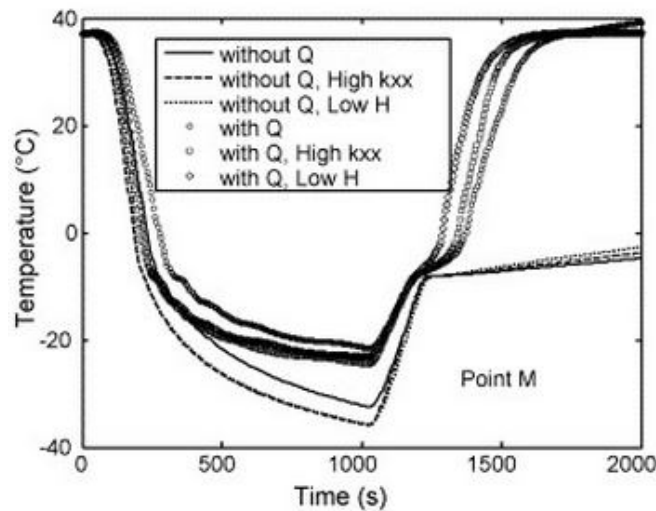
Thermische radiatie is een proces waarbij energie in de vorm van elektromagnetische straling door een verwarmd object aan de omgeving wordt afgegeven in alle richtingen. Thermische radiatie is een warmteoverdracht tussen twee lichamen, die niet met elkaar in contact staan, zonder gebruik te maken van een tussenstof [68]. Ongeacht de kamertemperatuur is er nog steeds sprake van thermische radiatie vanaf het lichaam richting de relatief koude wanden of vloeren [69]. Het effect van thermische radiatie richting het lichaam is bij cryoablatie verwaarloosbaar en daarmee ook de lichaamsopwarming. Daarnaast zijn er in de behandelkamer geen dussdanige warmtebronnen aanwezig die voor opwarming kunnen zorgen. Mocht er een kleine warmtebron in de buurt zijn, dan zal deze weinig effect hebben op het vriesproces in de prostaat, aangezien opwarming door thermische radiatie vooral in de huid plaatsvindt.

Metabolisme

Door metabolisme en bloedperfusie wordt er warmte geproduceerd in weefsel. Het cellulaire metabolisme zorgt voor de bioenergetische, synthetische en katabolische condities die essentieel zijn voor het uitvoeren van de functie, de groei en de proliferatie van de cel [70]. Tumorweefsel van de prostaat heeft in onbevoren toestand een metabolische activiteit van 61.0 W/kg. Wanneer de temperatuur daalt tot onder 0°C verdwijnt de metabolische warmteproductie [71]. Toch zijn er verscheidene onderzoeken gedaan waarbij er gekeken werd naar het effect van onder andere de metabolische warmteproductie op de temperatuur van de cryoablatie.

Uit deze onderzoeken kwam naar voren dat bij een grotere warmteproductie het vriezen van het weefsel langzamer gaat en werd zelfs duidelijk dat bij een grote metabolische warmte ($>940\,000\text{ W/m}^3$) het gehele weefsel niet bevroert [72]. De metabolische energie moet extra onttrokken worden om het vriesproces te laten plaatsvinden. Uit figuur 5, afkomstig uit een onderzoek van Zhao, kan worden opgemaakt dat het metabolisme het temperatuurverloop tijdens de cryoablatie beïnvloed. Zhao gaat uit van een metabolisme van 33.3 W/kg. Duidelijk is te zien dat er sprake is van een ander temperatuurverloop wanneer er wel of niet rekening wordt gehouden met de metabolische activiteit. Wanneer de metabolische activiteit niet wordt meegenomen, zal het weefsel een lagere temperatuur bereiken dan wanneer de metabolische activiteit wel wordt meegenomen. Dit verschil wordt significanter naarmate er langer bevroren wordt. Tijdens de cryoablatie van de prostaat wordt het weefsel twee keer tien minuten, 600 seconden, bevroren. De warmteproductie van het omliggende weefsel kan ook de cryoablatie beïnvloeden. Bij de tweede cyclus van de bevriezing zal een groot deel van het weefsel dood of verstoord zijn waardoor de warmtecapaciteit aanzienlijk afneemt. In de tweede cyclus zal het

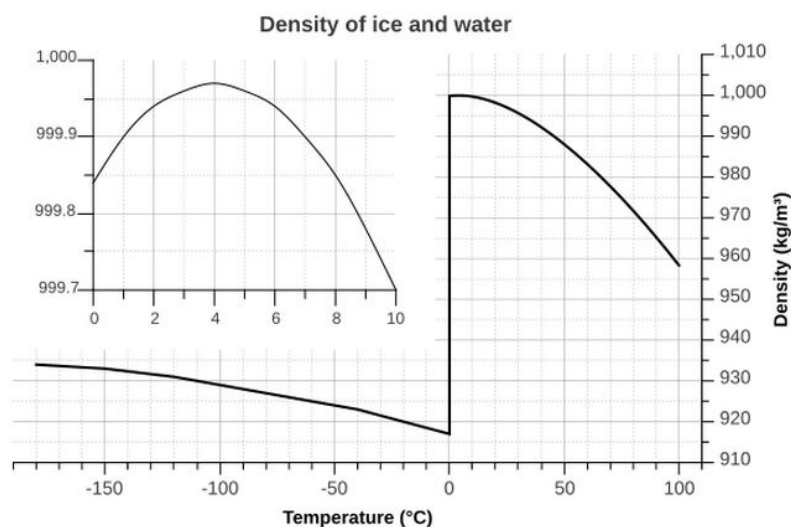
600 seconden durende vriesproces op een lagere temperatuur beginnen, wat resulteert in een snellere daling van de temperatuur. Het verschil in metabolisme wordt in de repetitie pas significant. Daarnaast is te zien dat er tijdens de doofase een sterke opwarming optreedt door deze activiteit [37].



Figuur 5: Invloed metabolisme op temperatuur [37].

Dichtheid weefsel

De dichtheid wordt beschreven door de massa per volume eenheid. De massa van het weefsel is een constante factor, terwijl het volume van het weefsel afhankelijk is van de temperatuur. Bij verwarming zet het weefsel uit, terwijl bij afkoeling het volume weefsel afneemt en de dichtheid toeneemt. Deze eigenschappen maken de dichtheid van het weefsel temperatuurafhankelijk [69]. In de literatuur wordt de dichtheid van weefsel vaak als een constante waarde beschouwd. De dichtheid van water is vergelijkbaar met de dichtheid van menselijke weefsels [73]. Uit figuur 6 is op te maken dat de dichtheid van water niet als een constante waarde beschouwd moet worden, maar er voornamelijk rondom het vriespunt schommelingen waar te nemen zijn. Dit wekt het vermoeden dat ook de dichtheid van weefsel niet als een constante waarde beschouwd kan worden. Jankun et al heeft onderzoek uitgevoerd naar de dichtheid van het prostaatweefsel. Hieruit is een lichte schommeling waar te nemen, respectievelijk $1\,034\text{ kg/m}^3$ en $1\,086\text{ kg/m}^3$, bij bevroren en onbevroren weefsel [73].



Figuur 6: Dichtheid van water [74].

Enthalpieverschil

De totale warmte-inhoud van een stof onder constante druk wordt de enthalpie genoemd. Aangezien er veel verschillende factoren meespelen bij de enthalpiebepaling wordt er vaak gesproken van een enthalpieverschil, dat gelijk is aan de hoeveelheid afgestane of opgenomen warmte [69], tussen twee toestanden. Hierbij wordt rekening gehouden met de specifieke warmtecapaciteit. In het geval van cryoablatie is er sprake van een faseovergang waarbij met het enthalpieverschil rekening wordt gehouden met de specifieke warmtecapaciteit en de latente warmte. Tijdens de cryoablatie is er sprake van een negatief enthalpieverschil, dus een exotherme reactie waarbij er warmte vrijkomt.

Specifieke warmtecapaciteit

De specifieke warmtecapaciteit (c) beschrijft de hoeveelheid energie die nodig is om een kilogram van een bepaalde stof 1°C te doen veranderen. De benodigde energie is recht evenredig met de temperatuurverandering en de massa [69].

$$Q = mc\Delta T$$

De specifieke warmtecapaciteit is een temperatuurafhankelijke materiaaleigenschap. Prostaatweefsel heeft een specifieke warmtecapaciteit van 3760 J/kg/K en deze daalt in bevroren toestand tot 1840 J/kg/K . Deze waarde blijft dalen bij een afnemende temperatuur in het ijs. Het dalen van de temperatuur van het ijs gaat dus gemakkelijker wanneer het weefsel bevroren is [63].

Latente warmte

Om een faseovergang plaats te laten vinden moet er warmte toegevoegd worden zonder dat een verandering van de temperatuur waargenomen wordt. De energie die nodig is voor de faseovergang wordt latente warmte genoemd. Water heeft een latente warmte van $336\,000 \text{ J/kg}$ en weefsel heeft een waarde van $333\,000 \text{ J/kg}$ [69, 75]. In de praktijk zal niet al het water in weefsel bij dezelfde temperaturen bevroren, waardoor de latente warmte moeilijk te bepalen is [76].

SAR

De specific absorption rate (SAR) is een maat voor alle energie die wordt geabsorbeerd door het lichaam gedurende de blootstelling aan radiogolven. Bij cryoablatie wordt men blootgesteld aan radiogolven door het gebruik van de 3T-MRI. Zhu et al deed onderzoek naar de lokale SAR in een homogeen fantoom. De SAR werd bepaald met een Gaussische functie, is in cilindervorm bekeken en is verschillend in axiale, radiale en angulaire richting. In dit homogene fantoom werd 99% van alle elektromagnetische straling al opgenomen binnen een radius kleiner dan 10 mm bij een frequentie van 915 MHz . Uit dit onderzoek bleek dat bij 915 MHz na 72 mm van de bron het effect van de radiogolven verwaarloosd kan worden als het gaat om temperatuurverandering. Hoe de temperatuur stijgt wordt in de eerste millimeters bepaald door het vermogen van de radiogolven, vervolgens wordt een equivalent bereikt [77].

Uit onderzoek bleek dat de lokale SAR groter wordt naarmate de radiofrequentie omhoog ging. Bij een frequentie van 128 MHz , ongeveer 3T, was de SAR van de prostaat 0.09 W/kg [78].

Een onderzoek van Hand et al laat zien dat een grotere SAR zorgt voor grotere temperatuurverschillen. Een SAR van 2 W/kg leidde tot een gemiddelde temperatuurverandering van 0.17°C en een maximale temperatuurstijging van 1.2°C [79].

2.2 Invloed van de behandelmethode en de cryochirurgische instrumenten op de cryoablatie

Bij de cryoablatie hebben verschillende factoren invloed op het resultaat. Er wordt gekeken naar verschillende effecten van de behandelmethode, maar ook naar de invloeden van de cryochirurgische instrumenten.

2.2.1 Behandelmethode

Bevriezingssnelheid

Om een optimaal resultaat te realiseren moet de bevriezingssnelheid zo hoog mogelijk zijn. Bij een snelle bevriezing ontstaat er intracellulair ijs dat over het algemeen dodelijker is dan extracellulair ijs, dat ontstaat bij langzame bevriezing [38]. De vorming van extracellulair ijs wordt vaak als onschadelijk beschouwd in een celsuspensie, maar het zou dodelijk kunnen zijn in compact weefsel zoals bij de prostaat [52]. Snelle bevriezing tijdens cryoablatie wordt gezien als een temperatuurafname van 50 °C of meer per minuut en langzame bevriezing wordt gezien als een temperatuurafname van 10 °C of minder per minuut [38, 52]. De vorming van intracellulair ijs vindt alleen plaats rondom de cryonaald, aangezien de bevriezingssnelheid hier het hoogst is en deze wordt lager naarmate de afstand ten opzichte van de probe groter wordt [38, 80]. In de periferie van het bevroren gebied wordt extracellulair ijs gevormd.

Bevriezingsduur

De optimale bevriezingsduur van het weefsel is niet bekend, maar het blijkt dat bij een langere vriesduur meer celdood optreedt [52]. Ook wijzen onderzoeken uit dat een langere bevriezingstijd zorgt voor een grotere celdood bij temperaturen hoger dan -40 °C, terwijl bij temperaturen lager dan -50 °C de duur van bevriezen onafhankelijk is van de hoeveelheid celdood [38]. Uit in vitro onderzoek blijkt dat een prostaatcarcinoom langer dan één minuut moet worden bevroren bij een temperatuur van -40 °C om complete celdood te initiëren [29].

Dooisnelheid

Waar de bevriezingssnelheid zo snel mogelijk moet zijn, moet idealiter de dooisnelheid zo langzaam mogelijk zijn. Over het algemeen wordt een dooisnelheid van 15 tot 30 °C/min als snel beschouwd en rond de 5 °C/min als langzaam. Een langzame dooisnelheid, die in de praktijk wordt toegepast, wordt beschouwd als passief dooien. Hierbij dient de lichaamstemperatuur als thermale energiebron [21, 81].

Wanneer het weefsel snel gedood wordt, zal er minder celdestructie en meer celoverleving plaatsvinden. Verschillende experimentele studies hebben aangetoond dat langzaam dooien significanter is voor celdood dan snel bevriezen. Een langere dooiperiode houdt het weefsel langer in hypothermische staat, waardoor meer osmotische schade en kristalgroei ontstaat tijdens de volgende bevriezing. Ook wordt er minder warmte met de omgeving uitgewisseld door stasis van de microcirculatie [38].

Vaak wordt bij prostaatkanker maar gedeeltelijk gedood, omdat de probe anders niet meer gefixeerd is in het ijs [30]. Hierdoor kan de positie van de cryonaald veranderen, waardoor het gezonde weefsel kan worden behandeld. Cryochirurgische instrumenten kunnen tijdens het dooien weefsel rondom een probe verwarmen, waardoor de cryonaald los kan komen van de ijsformatie. Dit heeft geen effect op de celoverleving in deze regio [21].

Herhaling vries/dooi cyclus

Een optimale cryoablatie is voorzien van een snelle bevriezingsfase, een langzame en volledige dooi-fase en een herhaling van deze volledige cyclus. Snelle bevriezing en langzame dooiing garanderen geen effectieve celdestructie. Het is de herhaling van deze cyclus dat aanzienlijk de kans op celdood vergroot [61]. Het herhalen van de cyclus maakt een grotere bevriezingssnelheid mogelijk, omdat de thermische conductiviteit toeneemt en hiermee de effectiviteit. Deze conductiviteit wordt hoger, omdat het weefsel reeds gekoeld is [21, 26]. Ook wordt de effectiviteit beïnvloed door de afname van de warmtetoevoer na de eerste cyclus [82]. De herhaling van de vries/dooi cyclus zorgt voor een toename van het bevroren weefsel en de grens van de weefseldestructie verplaatst meer naar de periferie [26].

Interval vries/dooi cyclus

Tijdens het interval tussen de vries/dooi cyclus wordt de minimale lethale temperatuur vastgehouden. Door gebruik te maken van een interval tussen de cycli kan het weefsel voor lange tijd in een hypothermische staat bevinden, waardoor de kans op celdood toeneemt.

Temperatuur

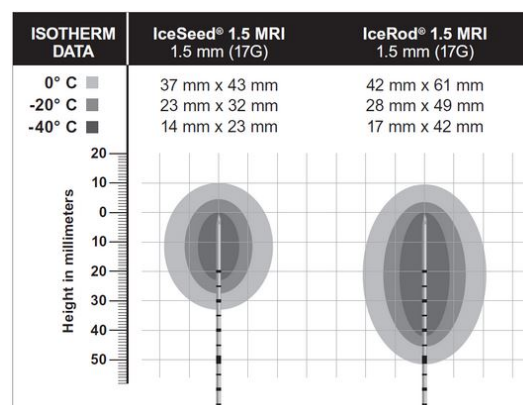
Een van de belangrijkste destructieve factoren is de temperatuur van het weefsel. Bij een blootstelling aan een temperatuur van -15°C blijkt dat een necrotisch effect wordt geïnduceerd, maar mogelijk kunnen cellen overleven. Om zeker te zijn van een goede behandeling moeten alle kankercellen bloot worden gesteld aan de lethale dosis die tegenwoordig op -40°C wordt aangehouden [21, 61]. Dit is gebaseerd op dierenstudies, in vitro studies en op de fysische eigenschappen van water [21]. Het blijkt dat een klein volume water onder deze temperatuur geen vloeistof meer blijft. Dit suggereert dat al het vloeibare water in een cel kan kristalliseren rond -40°C , wat resulteert in de formatie van lethaal intracellulair ijs [21]. Afhankelijk van het volume en de contaminanten bevriest water in het temperatuurbereik van 0°C tot -40°C . In de cellen is het watervolume laag en in combinatie met verschillende ionenconcentraties zorgt dit ervoor dat er verschillende eutectische punten zijn. Deze kunnen zo laag zijn als -54.9°C . Om een veilige marge te behouden is het veiligst om te koelen tot -50°C in al het tumorweefsel [38]. De prostaat ligt dicht bij het rectum, de blaas en de urethra, waardoor het moeilijk is om een temperatuur van -50°C te halen [26, 29]. Bij de cryoablatie van de prostaat wordt daarom vaak gekozen voor een temperatuur van -20°C tot -30°C , zodat het rectum, de blaas en de urethra beschermd worden. Om zeker te zijn dat al het tumorweefsel bij deze temperaturen bevroren is, is een tweede cyclus noodzakelijk [38].

2.2.2 Cryochirurgische instrumenten

De bevroeringscapaciteit van de cryonaald hangt af van de keuze van het cryogen, het ontwerp en de thermische conductiviteit van de cryonaald [38]. De soort en stroom van het cryogen bepaalt de minimale temperatuur [75]. Naast de minimale temperatuur heeft ook het vriesoppervlakte van de cryonaald invloed op het volume weefsel dat bevroert [38].

Cryonaald

Tegenwoordig wordt er gebruik gemaakt van ultradunne cryonaalden met een scherpe tip die een diameter hebben van 1.47 mm. Deze cryonaalden zijn geschikt voor het transperineaal plaatsen van de cryonaald [80]. Vaak moeten meerdere cryonaalden worden gebruikt om de gehele tumor af te koelen tot de dodelijke temperatuur, omdat de cryonaalden een klein volume afkoelen [38]. De cryonaalden die tijdens de cryoablatie in het Radboudumc worden gebruikt, zijn de IceSeed® en de IceRod®. De IceSeed® en de IceRod® kunnen zowel recht als in een gebogen variant in een hoek van 90° voorkomen. Beide cryonaalden hebben een diameter van 1.5 mm, maar genereren verschillende isothermen. De isothermen na twee cycli van tien minuten vriezen met vijf minuten passief dooien staan weergegeven in figuur 7. Het blijkt dat de IceRod®, in gel bij kamertemperatuur, een groter vriesoppervlakte bereikt ten opzichte van de IceSeed®. In vivo zullen deze oppervlakken kleiner uitvallen [27]. De cryonaalden hebben een temperatuurbereik van -110°C tot $+70^{\circ}\text{C}$ [32].



Figuur 7: Temperatuurverspreiding in fantoom volgens fabrikant [27].

Cryogen

Er zijn verschillende soorten cryogenen die als koelvloeistof kunnen dienen tijdens de cryoablatie [38]. De verschillende systemen die beschikbaar zijn voor cryoablatie gebruiken vloeibare stikstof dan wel gecompresseerde gassen. De meest gebruikelijke gecompresseerde gassen zijn argon, carbondioxide en distikstofmono-oxide. De vloeibare stikstof verdampt tijdens het koelen en kan binnenin de cryonaald een temperatuur behalen tot -190°C . Een andere manier van koelen is via het Joule-Thomson-effect [83]. Het voordeel aan de gecompresseerde gassen is dat het bevriezen van het weefsel in de eerste minuten sneller gaat dan bij het gebruik van vloeibare stikstof, maar zal de temperatuur van de cryonaald uiteindelijk een minder lage temperatuur behalen [38].

De hoeveelheid cryogen in een cryonaald is bepalend voor de efficiëntie van de ingreep. Een grotere hoeveelheid samengeperste gas geeft in een transparant gelmodel een significant lagere temperatuur, grotere bevroeringssnelheid en grotere ijsformaties [84]. Ook een grotere hoeveelheid vloeibare stikstof in de cryonaald zorgt voor een lagere temperatuur [75].

In het Radboudumc wordt het systeem Seednet® MRI gebruikt met de cryonaalden IceSeed® 1.5 MRI en IceRod® 1.5 MRI waardoor samengeperst argon stroomt. Uit de productspecificaties van Galil Medical blijkt dat de tip van de cryonaalden een temperatuur van -110°C bereiken. Voor het actieve dooien wordt gebruik gemaakt van helium. In tegenstelling tot de eerder genoemde gassen gaat het uitzetten van helium gepaard met vrijkomende warmte, dat gebruikt wordt voor de opwarming van weefsel [27].

2.3 Biowarmtevergelijkingen

Op dit moment zijn er verschillende biowarmtevergelijkingen beschikbaar. Dit zijn vergelijkingen die zijn opgesteld om zo precies mogelijk de verspreiding van warmte in biologisch weefsel te beschrijven. De vergelijkingen van Pennes en Wulff zullen worden besproken, die op dit moment de eenvoudigste modellen zijn.

De volgende factoren worden door Pennes meegenomen in zijn model:

- Thermische conductiviteit (k) is gedefinieerd als de hoeveelheid energie die over een oppervlak wordt afgegeven om over een bepaalde afstand een bepaalde temperatuurverandering te creëren. Hierin is $\partial T / \partial x$ negatief om aan te geven dat de temperatuur afneemt van de bron af. De eenheid van k is W/m/K .

$$\frac{Q}{A} = -k \frac{\partial T}{\partial x}$$

Deze formule geldt alleen onder steady-state voorwaarde, waarbij warmtetransport alleen afhankelijk is van de temperatuurgradiënt.

- Thermische diffusie (α) geldt in situaties waar een steady-state niet van toepassing is.

$$\alpha = \frac{k}{C_t \rho_t}$$

Hierin is deze temperatuurverspreiding dus niet alleen afhankelijk van de conductiviteit, maar ook van de specifieke warmtecapaciteit en dichtheid van het medium waarin deze temperatuurverspreiding plaats vindt. Thermische diffusie is in bepaalde mate ook afhankelijk van de temperatuur, de tijd en de afstand van de bron. De eenheid van α is m^2/s

$$\frac{\partial T_t}{\partial t} = -\alpha \nabla^2 T_t$$

- Perfusie en metabolische activiteit, deze twee factoren zorgen beide voor opwarming van het weefsel en zijn in de jaren '40 door Pennes in een formule verwerkt. Deze is bekend als de biowarmtevergelijking:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla(k \nabla T_t) - \dot{m}_b C_b (T_t - T_b) + Q_m$$

Hierin zijn $\dot{m}_b$, C_b en T_b respectievelijk het massadebiet, de specifieke warmtecapaciteit en de temperatuur van het bloed en Q_m is de warmte geproduceerd door de metabolische activiteit. Massadebiet is het gewicht van het bloed wat per seconde door het weefsel stroomt en kan worden

berekend uit $\dot{m}_b = \rho_b \cdot W_b$. Hierbij is de W_b gegeven in $\text{m}^3_{\text{Bloed}}/\text{s}/\text{m}^3_{\text{Weefsel}}$ [76].

Pennes' vergelijking is een redelijk eenvoudige vergelijking en in de jaren '70 komt Wulff met een nieuwe vergelijking. Naar zijn idee zitten er een aantal fundamentele fouten in Pennes' vergelijking met betrekking tot warmtetransport van het bloed. In de vergelijking van Pennes wordt namelijk de warmteoverdracht aan het bloed beschreven door het temperatuurverschil tussen het bloed wat naar het weefsel toestroomt en het bloed wat uit het weefsel stroomt. Wulff vindt echter dat de energieoverdracht naar bloed beschreven moet worden als temperatuurverschil tussen het weefsel en het bloed. Hiervoor zou de energiestroom op elk punt in het weefsel beschreven moeten worden als:

$$q = -k_t \nabla T_t + \rho_b h_b v_h$$

Hierin is T_t de temperatuur van het weefsel en ρ_b , h_b en v_h zijn respectievelijk de dichtheid, de specifieke enthalpie en lokale snelheid van het bloed. $\rho_b h_b v_h$ kan ook beschreven worden door:

$$\rho_b h_b v_h = \frac{1}{4\pi} \int_{\Omega} (\rho_b h_b u) d\omega$$

Hierin is u de werkelijke snelheid van het bloed in een capillair en ω de volumetrische perfusie rate. h_b is de specifieke enthalpie van bloed. Deze kan beschreven worden als:

$$h_b = \int_{T_b}^{T_o} c_b(\bar{T}_b) d\bar{T}_b + \frac{P}{\rho_b} + \Delta H_f(1 - \Phi)$$

Waarbij P de systeemdruk is, H_f is de enthalpie van de vorming van de metabolische reactie en Φ is de vordering van deze reactie. T_b en T_o zijn de referentie bloedtemperaturen. Wanneer deze samengevoegd worden, ontstaat de volgende formule voor de biowarmteoverdracht:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = -\nabla \bullet q = -\nabla \bullet (-k_t \nabla T_t + \rho_b h_b v_h) = \nabla \bullet \left[k_t \nabla T_t - \rho_b v_h \left(\int_{T_b}^{T_o} c_b(\bar{T}_b) d\bar{T}_b + \frac{P}{\rho_b} + \Delta H_f(1 - \Phi) \right) \right]$$

Deze laatste formule kan vereenvoudigd worden als er vanuit gegaan wordt dat de mechanische arbeid P/ρ_b genegeerd kan worden, de fysische eigenschappen constant zijn en de divergentie van het product van $\rho_b v_h$ nul is. Hieruit volgt:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} k_t \nabla^2 T_t - \rho_b v_h (c_b \nabla T_b - \Delta H_f \nabla \Phi)$$

De metabolische warmte, $\rho_b v_h \Delta H_f \nabla \Phi$, is gelijk aan Q_m . In principe kan er vanuit gegaan worden dat het bloed in de microcirculatie dezelfde temperatuur heeft als die van het weefsel waardoor T_t gelijk is aan T_b . Wanneer dit verwerkt wordt in de formule ontstaat de biowarmtevergelijking die Wulff heeft opgesteld [85, 86]:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = k_t \nabla^2 T_t - \rho_b C_b v_h \bullet \nabla T_t + Q_m$$

2.4 Verwerken van eigenschappen en parameters in een eenvoudig model

Om parameters in een model te kunnen verwerken, is gekozen voor een benadering met het eindige-elementenmodel. Deze methode wordt vaak in de literatuur gebruikt voor soortgelijke modellen [34]. Er zijn verschillende hulpmiddelen beschikbaar, maar omdat er met MATLAB al de nodige ervaring is opgedaan, is er besloten om hiermee te werken. MATLAB beschikt over een toolbox voor het opzetten en de verwerking van eindige-elementenmodellen. De vergelijking die in deze toolbox zit is een parabolische functie die wordt beschreven met:

$$d \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla(c \nabla u) + au = f$$

De onderstaande formule is afgeleid van de Pennes' biowarmtevergelijking, waarbij de metabolische warmte is komen te vervallen. Er sprake is van een 2D-model, waardoor er geen massa aan het weefsel verbonden kan worden. De perfusie is echter afhankelijk van de massa, waardoor deze niet kan worden meegenomen.

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} - \nabla(k \nabla T_t) + \dot{m}_b C_b (T_t - T_b) + Q_m = 0$$

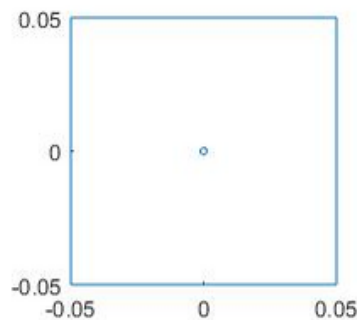
T_t en T_b zijn gelijk, waardoor je de volgende formule overhoudt:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} - \nabla(k \nabla T_t) = 0$$

Dit is de uiteindelijke formule waarmee gewerkt gaat worden in het model. De eigenschappen die meegenomen worden zijn: de dichtheid, warmtecapaciteit en thermische conductiviteit van prostaatweefsel.

Opstellen eenvoudig model

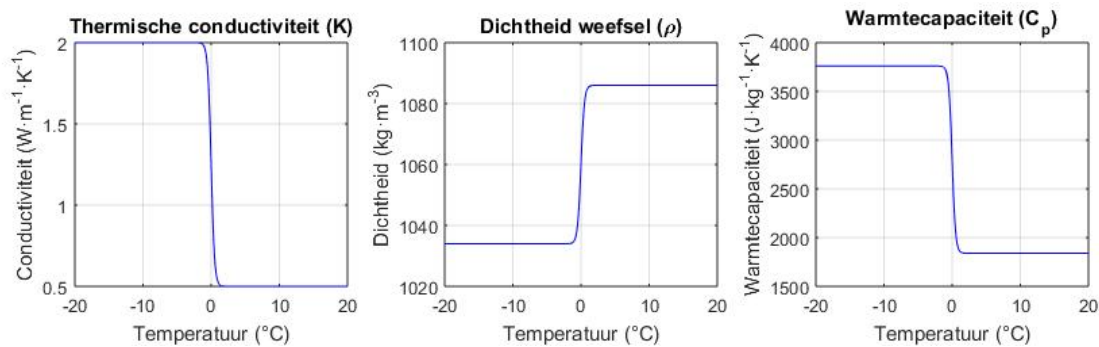
Voor het opstellen van een eenvoudig eindige-elementenmodel in MATLAB, is in de eerste instantie een figuur opgesteld die bestaat uit geometrische vormen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een vierkant met een grootte van 5x5 cm dat een stuk weefsel voorstelt. Hieruit is in het midden een cirkel gehaald die een cryonaald, met een doorsnede van 2.5 mm, voorstelt. Dit is weergegeven in figuur 8.



Figuur 8: Geometrische vorm.

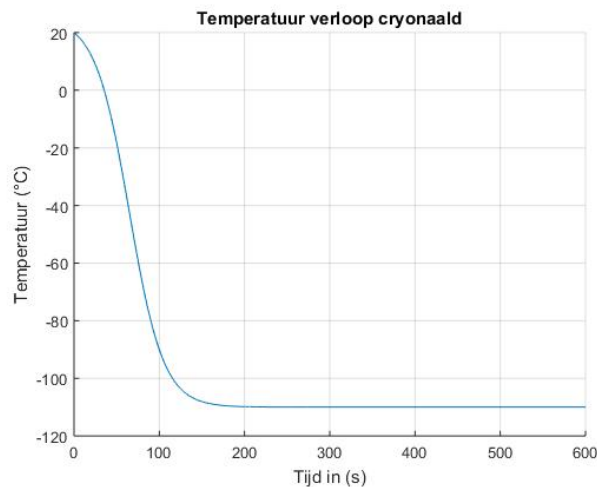
De overgebleven vorm wordt opgedeeld in kleine elementen, waarvan de maximale grootte vastgelegd kan worden. Het geheel aan elementen wordt een mesh genoemd. De vorm stelt weefsel voor, waaraan de weefseleigenschappen zijn gegeven, zoals beschreven staat in tabel 4. In dit model zijn de warmtecapaciteit, dichtheid en thermisch conductiviteit meegenomen. Deze eigenschappen zijn temperatuurafhankelijk en hebben een groot omslagpunt bij 0°C. Door het grote omslagpunt is besloten ze als twee vaste waarden mee te nemen in het model en dit kan worden gesimuleerd door een sigmoïdefunctie. Deze functie is voor de bovengenoemde eigenschappen geplott in figuur 9.

Met behulp van randvoorwaarden is de afkoeling van de cryonaald gemodelleerd. Hierbij wordt de temperatuur aan de randen van de geometrische vormen vastgelegd. In het model is de temperatuur aan de buitenkant van de geometrische vorm 37°C en voor de randen van de weggenomen cirkel is een functie geschreven, omdat de cryonaald niet direct afkoelt tot -110°C. Dit zou wel het geval zijn geweest als de randvoorwaarde op -110°C zou worden gesteld. De functie beschrijft een geleidelijke daling van de temperatuur van de cryonaald, waarbij de cryonaald een snelle bevroingsnelheid heeft



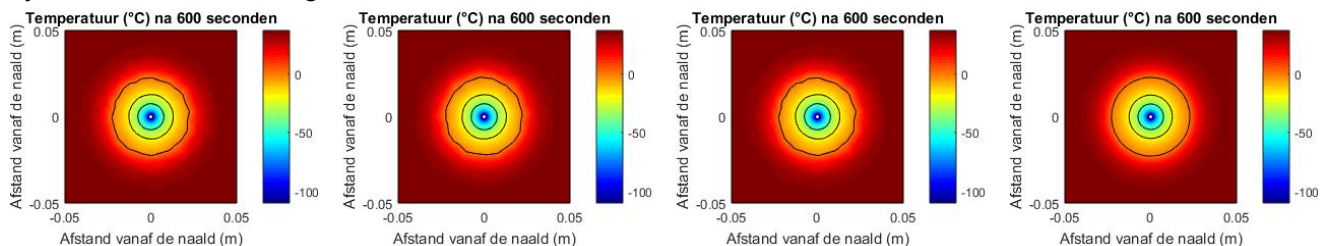
Figuur 9: Parameters.

van ongeveer 50°C per minuut. Dit heeft als gevolg dat over een vriesperiode van tien minuten de ijsvorming minder is. Het verloop van de functie is weergegeven in figuur 10.



Figuur 10: Temperatuurverloop cryonaald.

Nu de randvoorwaarden vastliggen en de invoer van de eigenschappen is bepaald kan voor alle elementen de temperatuur over de tijd berekend worden. Er zijn verschillende groottes van elementen, 0.1, 0.01, 0.005 en 0.001 m, uitgeprobeerd om een geschikte waarde vast te stellen. De geschikte waarde wordt bepaald door een afweging te maken tussen de benodigde rekentijd en de precisie van de temperatuurverloop in de gemaakte afbeeldingen. Er is gekozen om te werken met een elementgrootte van 0.001 m. De resultaten hiervan zijn in figuur 11 weergegeven. De contouren in elk van de figuren zijn de 0, -20 en -40°C grens.



Figuur 11: Temperatuurverspreiding bij verschillende elementgroottes.

Vergelijking met meetwaarden

Om de vergelijking van dit eenvoudige model mogelijk te maken, is er vanuit het Radboudumc data aangeleverd. Deze data is afkomstig van MRI-afbeeldingen en temperatuursensoren die zich op 0.5, 1.0 en 1.5 cm afstand van de cryonaald bevinden, nadat varkensweefsel tien minuten bevroren wordt. De cryonaald is dit keer 1.5 mm. In tabel 3 zijn de eigenschappen weergegeven die voor de vergelijking gebruikt zijn.

De metingen van de temperatuursensoren zijn in de eerste instantie bedoeld om de MRI-data te verifiëren, ze kunnen echter ook gebruikt worden voor de verificatie van het model. Om deze data te vergelijken is een script geschreven (zie Appendix D) waarmee dezelfde data uit het model kan worden gehaald. Dit is de eerste stap richting de verificatie. De begintemperatuur van de omgeving en het

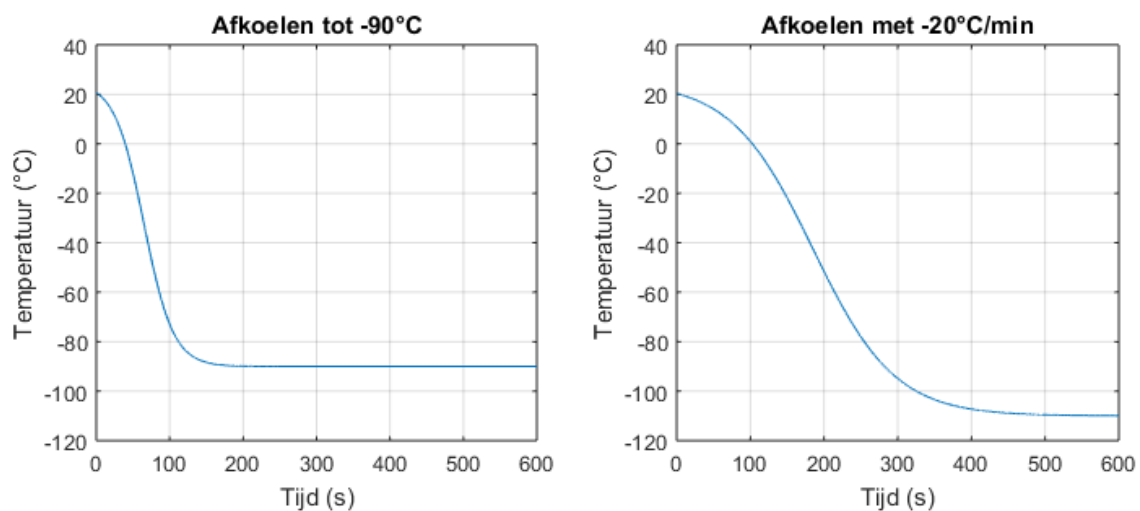
Varkensweefsel	Dichtheid	Thermische conductiviteit	Specifieke warmtecapaciteit
Onder nul	-	1.5	1470
Boven nul	1057	0.43	2760

Tabel 3: Eigenschappen van varkensweefsel [71, 76, 87].

weefsel is ingesteld op 20 °C en de temperatuur van de cryonaald koelt af tot maximaal -110 °C. Verderom wordt gebruik gemaakt van weefsel met de afmetingen van 5x5 cm. De uiteindelijke, maximale elementgrootte is ingesteld op 0.001 m.

Invloed van de naald

Om de invloed van de naald te bepalen is er een vergelijking gemaakt tussen een langzame en snelle bevriezing van de naald en ook tussen een koude en minder koude naaldtemperatuur. Hierbij is de bevroeringssnelheid veranderd van -50 °C/min naar -20 °C/min. De naaldtemperatuur is veranderd van -110 °C naar -90 °C. Deze aangepaste grafieken zijn weergegeven in figuur 12.



Figuur 12: Aangepaste temperatuurverlopen van de cryonaald.

3 Resultaten

3.1 Eigenschappen

Gedurende de bevriezing verandert de dichtheid van het weefsel minimaal. De latente warmte bestaat uit een grote hoeveelheid warmte dat slechts voor een korte periode wordt toegevoerd, wat resulteert in een kleine hoeveelheid in totaal toegevoegde energie. Tijdens de bevriezing halveert de specifieke warmtecapaciteit van prostaatweefsel. Uit het onderzoek van Zhao blijkt dat bij de aanwezigheid van grote bloedvaten de warmtetoevoer zodanig is, dat het bevroren van weefsel wordt bemoeilijkt. In en rondom de prostaat zijn geen grote bloedvaten aanwezig van de grootte uit het onderzoek. De perfusie en de metabolische warmteproductie van de prostaat is, in vergelijking met andere organen, relatief klein [88]. De perfusie is driemaal vergroot bij een tumor ten opzichte van normaal weefsel. Daarnaast gaat de metabolische warmte van tumoreweefsel met een factor tien omhoog wat ervoor zorgt dat de temperatuur minder snel daalt tijdens de bevriezing. De aanwezigheid van metabolisme zorgt volgens een ander onderzoek van Zhao voor een temperatuurverhoging van 5-10°C in het bevroren weefsel. Zhao gebruikt in het onderzoek een waarde van 33.3 W/kg voor het metabolisme. Prostaatweefsel heeft echter een waarde van 6.1 W/kg. Het lichaam geeft door de lucht haar warmte af aan de omgeving, dit wordt thermische radiatie genoemd. De warmteafgifte van het lichaam aan de omgeving is groter dan de hoeveelheid opgenomen warmte. Tot slot is de waarde van de lokale SAR laag waardoor de temperatuurverhoging niet doordringt tot in de prostaat.

Symbol	Eigenschap	Eenheid	Waarde
ρ_t	Dichtheid prostaatweefsel	$kg \cdot m^{-3}$	1045 1086
ρ_t	Dichtheid bevroren prostaatweefsel	$kg \cdot m^{-3}$	1034
ρ_b	Dichtheid bloed (37°C)	$kg \cdot m^{-3}$	1050
C_t	Specifieke warmtecapaciteit prostaatweefsel (37°C)	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$	3715 3760 3520
C_t	Specifieke warmtecapaciteit bevroren prostaatweefsel	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$	1840
C_b	Specifieke warmtecapaciteit bloed (37°C)	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$	3617 3640
k_t	Thermische conductiviteit prostaatweefsel (37°C)	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$	0.51 0.45
k_t	Thermische conductiviteit bevroren prostaatweefsel	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$	2.0
T_b	Temperatuur bloed	°C	37
ω_t	Bloedperfusie prostaatweefsel	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	0.21
ω_t	Bloedperfusie leverweefsel	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	0.575
ω_t	Bloedperfusie nierweefsel	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	3-4
ω_{tumor}	Bloedperfusie prostaattumor	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	0.64
ω_{tumor}	Bloedperfusie levertumor	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	1.1
ω_{tumor}	Bloedperfusie niertumor	$ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$	4.2
Q_t	Metabolische activiteit prostaatweefsel	$W \cdot kg^{-1}$	6.1
Q_t	Metabolische activiteit leverweefsel	$W \cdot kg^{-1}$	9.93
Q_t	Metabolische activiteit nierweefsel	$W \cdot kg^{-1}$	18.05
Q_{tumor}	Metabolische activiteit prostaattumor	$W \cdot kg^{-1}$	61.0
Q_{tumor}	Metabolische activiteit levertumor	$W \cdot kg^{-1}$	99.3
Q_{tumor}	Metabolische activiteit niertumor	$W \cdot kg^{-1}$	180.5
L	Latente warmte biologisch weefsel	$kJ \cdot kg^{-1}$	250
L	Latente warmte biologisch water	$kJ \cdot kg^{-1}$	333

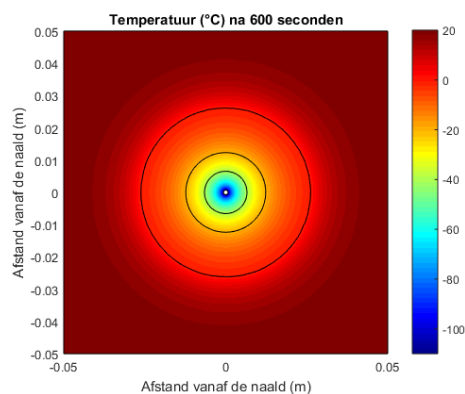
Tabel 4: Waarden weefseleigenschappen [33, 64, 66, 71, 72, 73, 88, 89, 90].

3.2 Parameters

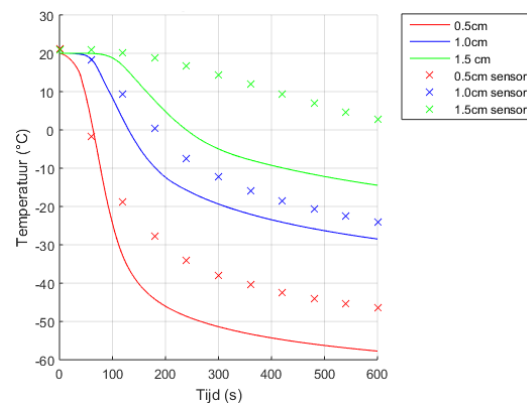
Zowel extracellulaire als intracellulaire ijsvormingen kunnen dodelijk zijn bij de behandeling van een prostaatcarcinoom. Bij intracellulair ijs is celdood verzekerd in tegenstelling tot extracellulair ijs. De intracellulaire ijsvorming vindt plaats bij een hoge bevroingsnelheid. Daarnaast zorgt een langere bevroingsduur voor meer celdood vanwege het grotere oppervlakte aan ijs dat bereikt wordt. Het interval tussen de vriescycli in zorgt voor meer celdood. Tevens zorgt passief dooien voor grote celschade, zodat de tweede cyclus effectiever wordt. Een herhaling van deze vries/dooi-cyclus zorgt voor een grotere effectiviteit van de cryoablatie. Dit alles wordt alleen mogelijk gemaakt door het behalen van een minimale temperatuur in de ijsformatie. Om zeker te zijn van celdood moet het weefsel afgekoeld worden tot -40°C . Als laatste zijn de cryochirurgische instrumenten van invloed op de temperatuurverspreiding. Een grotere stroom van het cryogen zorgt voor lagere temperaturen en grotere ijsformaties, een cryonaald met een kleine diameter zorgt voor een kleiner volume en gecomprimeerde gassen zorgen dat het weefsel sneller afkoelt ondanks dat ze minder lagere temperaturen halen dan vloeibaar stikstof.

3.3 Model

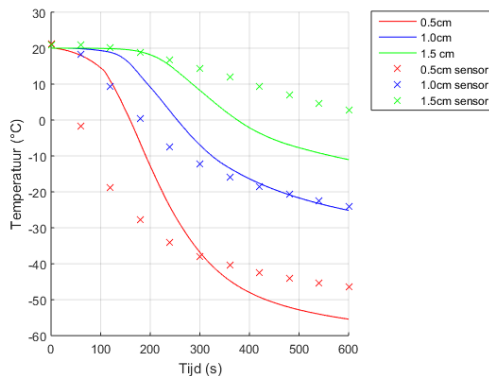
In figuur 13a is de simulatie van de temperatuurverspreiding door het model te zien rondom een cryonaald. Hierin zijn contouren gemaakt op 0, -20 en -40°C . In de figuren 13b, c en d zijn de berekende waarden uit het model uitgezet tegen de aangeleverde data van het Radboudumc. De gemeten waarden in het fantoom zijn in onderstaande figuur uitgezet tegen de berekende waarden. Te zien is dat de voorspelling bij afkoeling tot -90°C met $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ het meest overeenkomt met de aangeleverde data. Daarnaast is waar te nemen dat bij een koudere naaldtemperatuur het weefsel koudere temperaturen bereikt en een snellere bevroingsnelheid zorgt voor het sneller bereiken van koude temperaturen. Tevens is te zien dat bij elke bevroingsnelheid de voorspelde waarden op een afstand van 1.5 cm van de cryonaald het meest afwijken van de gemeten waarden. Tot slot is te zien dat de gemeten waarden niet geheel overeenkomen met de berekende waarden en dat de afwijkingen in beide dimensies voorkomen.



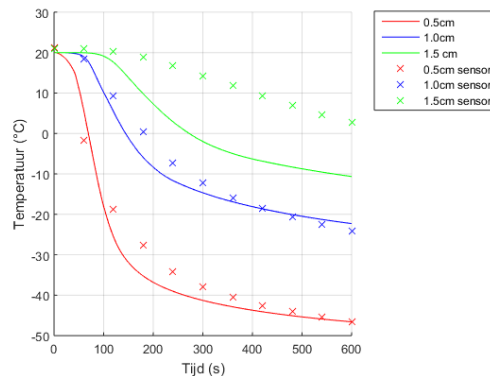
(a) Temperatuurverspreiding rondom een cryonaald.



(b) Vergelijking met gemeten waarden bij afkoeling tot -110°C met $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$.



(c) Vergelijking met gemeten waarden bij afkoeling tot -110°C met $-20^{\circ}\text{C}/\text{min}$.



(d) Vergelijking met gemeten waarden bij afkoeling tot -90°C met $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Figuur 13

4 Conclusie

Voor het opstellen van een model voor de temperatuurspreiding tijdens een cryoablatie moeten de thermische conductiviteit, perfusie, metabolische warmteproductie, latente warmte, soortelijke warmtecapaciteit en dichtheid meegenomen worden. Met de lokale SAR en de thermische radiatie hoeft geen rekening te worden gehouden.

De dichtheid is niet significant variabel tijdens de cryoablatie en de latente warmte is een constante waarde rondom het vriespunt. De rest van de eigenschappen moeten worden meegenomen als variabelen in het model aangezien ze veranderen gedurende de cryoablatie.

Met alle parameters betreffende op de behandelmethode zoals de bevroeringssnelheid, bevroeringsduur, dooisnelheid, herhaling van vries/dooi-cyclus, interval vries/dooi-cyclus en minimale temperatuur moet rekening worden gehouden in het model voor de temperatuurverspreiding binnen het weefsel tijdens cryoablatie. De diversiteit aan thermische omstandigheden is de belangrijkste factor voor een succesvolle cryoablatie. Ook met de cryochirurgische instrumenten moet rekening worden gehouden.

Afhankelijk van de invloed van de bloedperfusie van de prostaat kan met behulp van de biowarmtevergelijkingen van Pennes of Wulff en een eindige-elementenbenadering een eenvoudig model worden opgesteld dat de temperatuurverspreiding binnen een ijsformatie weergeeft. Bij een grote invloed van de perfusie is Wulff meer geschikt, omdat deze een uitgebreidere beschrijving geeft van de warmteafgifte aan het weefsel van het bloed. Op dit moment komen de daadwerkelijke temperaturen niet overeen met de voorspelde temperaturen.

Gebruik van een volledig model kan resulteren in een optimalisatie van de cryonaaldpositionering, zodat met meer zekerheid kan worden gesteld dat het gehele carcinoom doeltreffend wordt behandeld. Daarnaast leidt deze verbeterde planning tot reductie van de kosten, behandeltime en complicaties.

5 Discussie

In het model moeten alle eigenschappen en parameters worden meegenomen die invloed hebben op de temperatuurverspreiding, zodat het model zoveel mogelijk overeenkomt met de werkelijkheid. Echter zullen er verschillende eigenschappen zijn die weinig invloed zullen uitoefenen op het resultaat van de behandeling. Welke eigenschappen geen significante invloed hebben op het resultaat van de cryoablatie was moeilijk te bepalen aangezien er geen scheidingslijn bekend is voor de significantie van de eigenschappen. Dit geldt met name voor de perfusie, metabolische warmte en de latente warmte, hier is nog weinig onderzoek naar gedaan. Uit het onderzoek van Zhao bleek dat bloedvaten van 4 mm invloed hebben de temperatuurverspreiding. Echter zijn er geen bloedvaten van 4 mm in en rondom de prostaat aanwezig. De a. prostatica, aftakking van de a. vesicalis inferior, heeft bijvoorbeeld een grootte van 1.6 mm [91]. De perfusie is gering in de prostaat, maar neemt toe bij tumorweefsel. Echter is deze perfusie in vergelijking tot tumoren in andere organen gering. Er zijn desalniettemin geen onderzoeken bekend over de invloed van kleinere bloedvaten dan 4 mm en over de hoeveelheid bloedvaten door het weefsel. De aanwezigheid van metabolisme zorgt volgens een ander onderzoek van Zhao voor een temperatuurverhoging van 5-10 °C in het bevroren weefsel. Zhao gebruikt in het onderzoek een waarde van biologisch weefsel van 33.3 W/kg voor het metabolisme. Prostaatweefsel heeft echter een waarde van 6.1 W/kg, waardoor naar verwachting de temperatuurverhoging lager zal uitvallen. De exacte waarde van deze temperatuurverhoging is onbekend, wegens gebrek aan onderzoek. De latente warmte heeft een constante waarde dat alleen bij de faseovergang van weefsel aanwezig is. Echter is er geen onderzoek gedaan of deze korte energietoevoer invloed heeft op de temperatuurverspreiding in het weefsel. Dit zal echter moeilijk gaan, aangezien niet al het water in weefsel bij gelijke temperaturen bevroert. Voor een goede werking van het model moet een scheidingslijn worden opgesteld waarin duidelijk wordt wanneer de eigenschappen een significante invloed hebben op de uitvoering van de cryoablatie.

Gedurende de literatuurstudie zijn we erachter gekomen dat niet alle waarden van de weefseleigenschappen voor prostaatweefsel te vinden zijn bij verschillende temperaturen onder 0 °C. Voor water zijn daarentegen wel meerdere getallen bekend. De waarden bij lage temperaturen voor water en prostaatweefsels komen echter niet volledig overeen, waardoor deze waarden niet bruikbaar zijn voor een model. Daarnaast gebruikten verschillende onderzoeken andere waarden voor de eigenschappen, waardoor niet duidelijk werd welke waarden de juiste waren. Om tot een betere planning te komen met behulp van het model zullen waarden van eigenschappen van prostaatweefsel gecontroleerd dan wel berekend moeten worden bij verschillende temperaturen onder 0 °C.

Daarnaast is het de vraag in hoeverre de isotropie van het prostaatweefsel moet worden meegenomen in het model. In de praktijk blijkt dat de histologie geen invloed heeft op de ijsvorming aangezien de ijsbalvorming rond is en de bindweefsellaag verwaarloosbaar is, echter is hier geen bewijs voor te vinden in de literatuur. Om dit volledig uit te sluiten moet er onderzoek gedaan naar de isotropie van prostaatweefsel en de invloed hiervan op de temperatuurverspreiding.

Het meest opvallende aan het opgestelde model is dat de verkregen temperaturen niet overeenkomen met de gemeten temperaturen van de temperatuursensoren op varkensweefsel. Er zijn verschillende factoren die hieraan bij kunnen dragen. Het feit dat de gebruikte waarden voor de temperatuurafhankelijke eigenschappen niet overeenkomen met de werkelijkheid zal invloed uitoefenen op de correctheid van het model. De invloeden van het weefsel op de cryonaald worden in het model niet meegenomen, terwijl bij de gemeten temperaturen het varkensweefsel wel invloed uitoefent op de cryonaald. De cryonaald heeft volgens het model invloed op het weefsel en niet andersom. Gezien het feit dat er sprake is van extreem lage temperaturen, bevalt het te discussiëren hoe groot deze invloed daadwerkelijk is. In figuur 13 is te zien dat het model op 1.5 cm het minst overeenkomt met de gemeten waarden van het varkensweefsel. Dit is waarschijnlijk te verklaren, doordat er invloed van buitenaf is op de temperatuur van het varkensweefsel. In het model is deze invloed geëlimineerd door het gemodelleerde weefsel dusdanig groot te maken dat dit verwaarloosd kan worden. De latente warmte, het metabolisme en de perfusie worden in dit MATLAB model niet meegenomen, terwijl ze wel een rol hebben bij het temperatuurverloop binnen de ijsformatie. Bij de gemeten temperaturen waren de invloeden van perfusie en metabolisme niet aanwezig, terwijl latente warmte wel invloed had. Het ontbreken van de latente warmte zou een mogelijke verklaring kunnen bieden aan het feit dat de voorspelde tem-

peraturen lager uitvallen dan de gemeten temperaturen. Wel moeten de eigenschappen perfusie en metabolisme in een toekomstig model worden meegenomen, zodat het model meer overeenkomt met de werkelijkheid. Ook worden van de behandelmethode de dooisnelheid, herhaling van de vries/dooi cyclus en het interval van de vries/dooi cyclus niet meegenomen en van de cryochirurgische instrumenten wordt de soort cryonaald en de thermische conductiviteit hiervan niet meegenomen in het model. Deze parameters werden niet meegenomen bij de gemeten temperaturen. Voor een goedwerkend model moeten ook deze parameters worden meegenomen.

Een ander opvallend aspect aan het opgestelde model is dat bij een bevriezingssnelheid van $50\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en een naaldtemperatuur van $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, het model het meest overeenkomt met de aangeleverde data van het Radboudumc. Op dit moment is het onduidelijk met welke bevriezingssnelheid en met welke naaldtemperatuur het Radboudumc heeft gewerkt. Dit maakt het niet mogelijk om te bepalen hoe de verschillen in gemeten en voorspelde waarden tot stand zijn gekomen. Wanneer dergelijke waarden bepaald zijn, is pas te zeggen of het model overeenkomt met de werkelijkheid en of het te gebruiken is.

Aangezien MATLAB een aantal beperkingen heeft, zal in de toekomst gebruik gemaakt moeten worden van een ander programma. Het programma moet de vrijheid hebben dat in de formules in het model veranderingen kunnen worden aangebracht, waardoor meerdere parameters kunnen worden meegenomen. Daarnaast komt de temperatuur van het bloed in de benadering van Pennes niet overeen met de werkelijkheid. In eventueel vervolgonderzoek kunnen er uitgebreidere biowarmtevergelijkingen worden gebruikt waarin de werkelijkheid beter wordt gesimuleerd. Ook kan de 2D-weergave worden uitgebreid naar een 3D-weergave, zodat de temperatuurverspreiding binnen een volume kan worden weergegeven.

Een dergelijk model is te gebruiken bij de voorspelling van de temperatuurverspreiding gedurende een cryoablatie van een prostaatcarcinoom wanneer bovengenoemde aanbevelingen worden toegepast, zodat het model beter overeenkomt met de werkelijkheid.

Referenties

- [1] WHO and IARC. Prostate cancer: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, 2012.
- [2] Nederlandse Kankerregistratie. Incidentie en sterfte prostaatkanker, 2012-2013.
- [3] Integraal Kankercentrum Nederland. Landelijke richtlijn prostaatcarcinoom, 2014.
- [4] Joyce G. R. Bomers, Derya Yakar, Christiaan G. Overduin, J. P. Michiel Sedelaar, Henk Vergunst, Jelle O. Barentsz, Frank de Lange, and Jurgen J. Fütterer. Mr imaging–guided focal cryoablation in patients with recurrent prostate cancer. *Radiology*, 268(2):451–460, 2013.
- [5] Andrew J. Evans, Paul Ryan, and Theodorus Van Derkwast. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. *Advances in Anatomic Pathology*, 18(4):281–293, 2011. 10724109.
- [6] J Heesakkers. Reader urologie - ug stelsel thema: Blaasafwijkingen, 2012.
- [7] Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, and Anne M. R. Agur. *Clinically Oriented Anatomy*. Wolters Kluwer — Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, 2010.
- [8] M.J. Tervoort and IJ.D. Jüngen. *Medische fysiologie en anatomie*. Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij, 2009.
- [9] L.C. Junqueira and J. Carneiro. *Functionele Histologie*. Reed Business, 2012.
- [10] J.L.H.R. Bosch and A. Prins. *Urologie*. Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij, 2010.
- [11] R. Hofmann, H. Heidenreich, and J. W. Moul. *Prostate Cancer - Diagnosis and Surgical Treatment*. Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 1th edition.
- [12] A. O. Rodrigues, M. T. Machado, and E. R. Wroclawski. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Revista do Hospital das Clinicas*, 57(6):287–292, 2002. Cited By :16 Export Date: 3 June 2015.
- [13] Nicolas A Muruve. Prostate anatomy, 2013.
- [14] Mark H. Beers. *Merk Manual Medisch handboek - tweede, geheel herziene editie*, volume tweede. New Jersey, 2003.
- [15] Anatomy and physiology of the prostate, 2015.
- [16] Scott E. Eggener, Peter T. Scardino, Peter R. Carroll, Michael J. Zelefsky, Oliver Sartor, Hedvig Hricak, Thomas M. Wheeler, Samson W. Fine, John Trachtenberg, Mark A. Rubin, Mak Otori, Kentaro Kuroiwa, Michel Rossignol, and Lucien Abenhaim. Focal therapy for localized prostate cancer: A critical appraisal of rationale and modalities. *The Journal of Urology*, 178(6):2260–2267, 2007.
- [17] J. Chen, L. Keltner, J. Christophersen, F. Zheng, M. Krouse, A. Singhal, and S. S. Wang. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy. *Cancer Journal*, 8(2):154–163, 2002. Cited By :43 Export Date: 1 June 2015.
- [18] Arnaud Marien, Inderbir Gill, Osamu Ukimura, Betrouni Nacim, and Arnauld Villers. Target ablation—image-guided therapy in prostate cancer1. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32(6):912–923, 2014.
- [19] S McDermott. Radiofrequency ablation of liver tumors, 2013.
- [20] K. F. Chu and D. E. Dupuy. Thermal ablation of tumours: Biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, 14(3):199–208, 2014. Cited By :19 Export Date: 30 April 2015.

- [21] J. G. Baust, A. A. Gage, T. E. Bjerklund Johansen, and J. M. Baust. Mechanisms of cryoablation: Clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*, 68(1):1–11, 2014.
- [22] E Mostaghel. Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer, 2013.
- [23] W. K. Kelly and L. G. Gomella. Androgen deprivation therapy and competing risks. *JAMA*, 306(21):2382–2383, 2011. 10.1001/jama.2011.1791.
- [24] Jack W. McAninch and Tom F. Lue. *Smith's General Urology*. McGraw-Hill, New York, 17 edition, 2008.
- [25] S.F. Smith and D. Duell. *Verpleegkundige vaardigheden deel 2*. Pearson Benelux B.V., 7th edition edition, 2011.
- [26] A. A. Gage. History of cryosurgery. *Seminars in Surgical Oncology*, 14(2):99–109, 1998. Cited By :97 Export Date: 27 May 2015.
- [27] Galil Medical Ltd. Mri cryoablation needles, 2013.
- [28] Muneeb Ahmed, Christopher L. Brace, Fred T. Lee, and S. Nahum Goldberg. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*, 258(2):351–369, 2011.
- [29] Daniel P. Klossner, Anthony T. Robilotto, Dominic M. Clarke, Robert G. VanBuskirk, John M. Baust, Andrew A. Gage, and John G. Baust. Cryosurgical technique: Assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems. *Cryobiology*, 55(3):189–199, 2007.
- [30] J. G. Baust, A. A. Gage, A. T. Robilotto, and J. M. Baust. The pathophysiology of thermoablation: Optimizing cryoablation. *Current Opinion in Urology*, 19(2):127–132, 2009. Cited By :16 Export Date: 28 May 2015.
- [31] Jeffrey K. Cohen, Ralph J. Miller Jr, Sharmila Ahmed, Meredith J. Lotz, and John Baust. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology*, 71(3):515–518, 2008.
- [32] Galil Medical Ltd. Seednet™ gold mri user's manual, 2012.
- [33] K. J. Chua, S. K. Chou, and J. C. Ho. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction. *Journal of Biomechanics*, 40(1):100–116, 2007.
- [34] J. Zhang, G.A. Sandison, J.Y. Murthy, and L.X. Xu. Numerical simulation for heat transfer in prostate cancer cryosurgery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 127(2):279–294, 2004. 10.1115/1.1865193.
- [35] Badalament RA. Patient-reported complications after cryoablation therapy for prostate cancer., 1999.
- [36] C. P. Favazza, K. R. Gorny, D. M. King, P. J. Rossman, J. P. Felmlee, D. A. Woodrum, and L. A. Mynderse. An investigation of the effects from a urethral warming system on temperature distributions during cryoablation treatment of the prostate: A phantom study. *Cryobiology*, 69(1):128–133, 2014.
- [37] Gang Zhao, Hai-Feng Zhang, Xiao-Jie Guo, Da-Wei Luo, and Da-Yong Gao. Effect of blood flow and metabolism on multidimensional heat transfer during cryosurgery. *Medical Engineering & Physics*, 29(2):205–215, 2007.
- [38] Andrew A. Gage and John Baust. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, 37(3):171–186, 1998.
- [39] Seifert JK. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy., 1999.

- [40] Michael Handler, Gerald Fischer, Michael Seger, Roland Kienast, Claudia-Nike Nowak, Daniel Pehböck, Florian Hintringer, and Christian Baumgartner. Computer simulation of cardiac cryoablation: Comparison with in vivo data. *Medical Engineering & Physics*, 35(12):1754–1761, 2013.
- [41] Roberto De Ponti. Cryothermal energy ablation of cardiac arrhythmias 2005: State of the art. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 5(1):12–24, 2005.
- [42] P. L. Friedman. Catheter cryoablation of cardiac arrhythmias. *Current Opinion in Cardiology*, 20(1):48–54, 2005. Cited By :19 Export Date: 27 May 2015.
- [43] J. Mandrola. Is it better to burn or free atrial fibrillation?, 2013.
- [44] J. G. Andrade, P. Khairy, P. G. Guerra, M. W. Deyell, L. Rivard, L. Macle, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy, and M. Dubuc. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm*, 8(9):1444–1451, 2011. Cited By :109 Export Date: 6 May 2015.
- [45] Marc Schiffman, Amiel Moshfegh, Adam Talenfeld, and Joseph Del Pizzo. Laparoscopic renal cryoablation. *Seminars in Interventional Radiology*.
- [46] M. Caleffi, D. Duarte Filho, K. Borghetti, M. Graudenz, P. J. Littrup, L. A. Freeman-Gibb, V. J. Zannis, M. J. Schultz, C. S. Kaufman, D. Francescatti, J. S. Smith, R. Simmons, L. Bailey, C. A. Henry, and L. H. Stocks. Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology. *The Breast*, 13(5):397–407, 2004.
- [47] P. J. Littrup, B. Jallad, P. Chandiwalla-Mody, M. D’Agostini, B. A. Adam, and D. Bouwman. Cryotherapy for breast cancer: A feasibility study without excision. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(10):1329–1341, 2009. Cited By :25 Export Date: 28 May 2015.
- [48] E. G. Kuflik. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatologic Surgery*, 30(2 II):297–300, 2004. Export Date: 7 May 2015.
- [49] M. O. Maiwand, J. M. Evans, and J. E. Beeson. The application of cryosurgery in the treatment of lung cancer. *Cryobiology*, 48(1):55–61, 2004.
- [50] B. D. Greenwald and J. A. Dumot. Cryotherapy for barrett’s esophagus and esophageal cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*, 27(4):363–367, 2011. Export Date: 7 May 2015.
- [51] H. W. Chen, Eric C. H. Lai, Z. J. Zhen, W. Z. Cui, S. Liao, and Wan Yee Lau. Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Surgery*, 9(2):188–191, 2011.
- [52] A. A. Gage, J. M. Baust, and J. G. Baust. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*, 59(3):229–243, 2009.
- [53] N. E. Hoffmann and J. C. Bischof. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*, 60(2 SUPPL. 1):40–49, 2002. Cited By :275 Export Date: 30 April 2015.
- [54] D. M. Clarke, W. R. Hollister, J. G. Baust, and R. G. Van Buskirk. Cryosurgical modeling: Sequence of freezing and cytotoxic agent application affects cell death. *Molecular Urology*, 3(1):25–31, 1999. Export Date: 18 May 2015.
- [55] Michael S. Sabel. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*, 58(1):1–11, 2009.
- [56] Sebastian P. Haen, Philippe L. Pereira, Helmut R. Salih, Hans-Georg Rammensee, and C Goutefangeas. More than just tumor destruction: Immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011:19, 2011.

- [57] A. T. Robilotto, J. M. Baust, R. G. Van Buskirk, A. A. Gage, and J. G. Baust. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(1):41–49, 2013. Cited By :5 Export Date: 16 June 2015.
- [58] Joachim K. Seifert, Jing Zhao, Elaine J. Bolton, Ian Finlay, David L. Morris, Theodor Junginger, and Malcolm P. France. Large volume hepatic freezing: Association with significant release of the cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor α in a rat model. *World Journal of Surgery*, 26(11):1333–1341, 2002.
- [59] Steven R. Ullrick, Jeffrey J. Hebert, and Kirkland W. Davis. Cryoablation in the musculoskeletal system. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 37(1):39–48, 2008.
- [60] Nazia Afrin, Yuwen Zhang, and J. K. Chen. Thermal lagging in living biological tissue based on nonequilibrium heat transfer between tissue, arterial and venous bloods. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 54(11–12):2419–2426, 2011.
- [61] Varsha Rani Chikanjuri. *Heat Transfer Model for Cryosurgery*. Thesis, 2011.
- [62] A. R. A. Khaled and K. Vafai. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 46(26):4989–5003, 2003.
- [63] Engineering toolbox. Thermal and thermodynamic properties of ice - density, thermal conductivity and specific heat at temperatures from 0 to - 100c.
- [64] K. Giering, I. Lamprecht, O. Minet, and A. Handke. Determination of the specific heat capacity of healthy and tumorous human tissue. *Thermochimica Acta*, 251(0):199–205, 1995.
- [65] Saraswati Acharya, D. B. Gurung, and V. P. Saxena. Human males and females body thermoregulation: Perfusion effect analysis. *Journal of Thermal Biology*, 45(0):30–36, 2014.
- [66] Zhao Gang, Yu Qian-feng, and Liu Zhi-feng. Cryogenic heat transfer inside the tissues with thermally significant blood vessels during cryosurgery. In *Bioinformatics and Biomedical Engineering, 2008. ICBBE 2008. The 2nd International Conference on*, pages 1690–1693.
- [67] Peter Vaupel and Debra K. Kelleher. *Blood Flow and Oxygenation Status of Prostate Cancers*, volume 765 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*, book section 42, pages 299–305. Springer New York, 2013.
- [68] Peter von Böckh. *Heat transfer : basics and practice*. Berlin London : Springer, Berlin London, 2012.
- [69] DC Giancoli. *Physics for Scientists and Engineers with Modern Physics*, volume 3. Pearson Education, 4 edition, 2013.
- [70] Leslie C. Costello and Renty B. Franklin. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular Cancer*, 5:17–17, 2006.
- [71] P.A. Hasgall, F. Di Gennaro, C. Baumgartner, E. Neufeld, M.C. Gosselin, D. Payne, A. Klingensböck, and N. Kuster. It's database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, 2015.
- [72] Sonalika Singh and Sushil Kumar. A study on the effect of metabolic heat generation on biological tissue freezing. *The Scientific World Journal*, 2013:398386, 2013. 24298215[pmid] Scientific-WorldJournal.
- [73] Monika Jankun, T. J. Kelly, Amjad Zaim, Karen Young, Rick W. Keck, Steven H. Selman, and Jerzy Jankun. Computer model for cryosurgery of the prostate. *Computer Aided Surgery*, 4(4):193–199, 1999.
- [74] K-D. Keller. Dichte von eis und wasser in abhängigkeit von der temperatur, 2012.

- [75] K. J. Chua, X. Zhao, and S. K. Chou. Effects of crucial parameters on the freezing delivery in the cryosurgical system. *Applied Thermal Engineering*, 51(1-2):734–741, 2013. Cited By :1 Export Date: 18 May 2015.
- [76] Francis A. Duck. *Chapter 2 - Thermal Properties of Tissue*, pages 9–42. Academic Press, London, 1990.
- [77] L. Zhu, L. X. Xu, and N. Chencinski. Quantification of the 3-d electromagnetic power absorption rate in tissue during transurethral prostatic microwave thermotherapy using heat transfer model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(9):1163–1172, 1998. Cited By :37 Export Date: 12 May 2015.
- [78] O. P. Gandhi and X. B. Chen. Specific absorption rates and induced current densities for an anatomy- based model of the human for exposure to time-varying magnetic fields of mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41(4):816–823, 1999. Cited By :66 Export Date: 1 June 2015.
- [79] J. W. Hand, Y. Li, and J. V. Hajnal. Numerical study of rf exposure and the resulting temperature rise in the fetus during a magnetic resonance procedure. *Physics in Medicine and Biology*, 55(4):913–930, 2010. Export Date: 20 May 2015.
- [80] Venu Chalasani, Carlos H. Martinez, Joseph L. Chin, Lori Gardi, Donal B. Downey, and Aaron Fenster. Contemporary technique of intraoperative 3-dimensional ultrasonography- guided transperineal prostate cryotherapy. *Journal of the Canadian Urological Association*, 3(2):136–141, 2009.
- [81] Andrew A. Gage, Katrina Guest, Mario Montes, Joseph A. Caruana, and Daniel A. Whalen Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*, 22(2):175–182, 1985.
- [82] JohnC Bischof. Micro and nanoscale phenomenon in bioheat transfer. *Heat and Mass Transfer*, 42(10):955–966, 2006.
- [83] Pierre-Alain Clavien. *Malignant Liver Tumors: Current and Emerging Therapies*. Blackwell Publishing Ltd, 2010.
- [84] P. C. Sprenkle, G. Mirabile, E. Durak, A. Edelstein, M. Gupta, G. W. Hruby, Z. Okhunov, and J. Landman. The effect of argon gas pressure on ice ball size and rate of formation. *J Endourol*, 24(9):1503–7, 2010.
- [85] W. Wulff. The energy conservation equation for living tissue. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, BME-21(6):494–495, 1974.
- [86] K. Khanafer and K. Vafai. Synthesis of mathematical models representing bioheat transport. *Advances in Numerical Heat Transfer*, 3:1–28, 2009.
- [87] Engineering Toolbox. Specific heat capacity of food.
- [88] H. Taniguchi, A. Oguro, K. Takeuchi, K. Miyata, T. Takahashi, T. Inaba, and H. Nakahashi. Difference in regional hepatic blood flow in liver segments -non-invasive measurement of regional hepatic arterial and portal blood flow in human by positron emission tomography with h2o-. *Annals of Nuclear Medicine*, 7(3):141–145, 1993.
- [89] T. E. Cooper and G. J. Trezek. Rate of lesion growth around spherical and cylindrical cryoprobes. *Cryobiology*, 7(4–6):183–190, 1971.
- [90] P. Vaupel, F Kallinowski, and P. Okunieff. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review. *Cancer Research*, 49:6449–6465, 1989.
- [91] Tiago Bilhim, João Martins Pisco, Hugo Rio Tinto, Lúcia Fernandes, Luís Campos Pinheiro, Andrea Furtado, Diogo Casal, Marisa Duarte, José Pereira, António G. Oliveira, and João E. G. O’Neill. Prostatic arterial supply: Anatomic and imaging findings relevant for selective arterial embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 23(11):1403–1415, 2012.

Appendix

Appendix A MATLAB script bij figuur 8 en 11

```
1 %% Beschrijven geometrische vormen van het object.
  tic;
3 timerVal = tic;
  r1 = [3      %Beschrijving van grote vierkant
5       4
        -.05
7        .05
        .05
9        -.05
        .05
11       .05
        -.05
13       -.05];
  c1 = [1      %Beschrijving van cirkel die eruit wordt
15       0
        0
17       .00125
        0
19       0
        0
21       0
        0
23       0];
  gdm = [r1,c1];
25 ns = (char('r1','c1'))'; %namen van de geometrische objecten
  sf = 'r1-c1'; %formule
27 g = decsg(gdm,sf,ns); %creeer geometrie
  model = createpde; %model van geometrie
29
  % Bepalen grootte van de elementen
31 geometryFromEdges(model,g);

33 for i = 1:4
    if i == 1;
35         hmax = .1; % element size
    elseif i == 2;
37         hmax = .01;
    elseif i == 3;
39         hmax = .05;
    elseif i == 4;
41         hmax = .001;
    end
43 msh=generateMesh(model,'Hmax', hmax);
  % Boundry conditions aanbrengen
45 % Deze boundaryConditions bepalen dat de temperatuur van het cirkeltje in
  % het midden die de naald voor moet stellen een temperatuur heeft van -110
47 % graden celcius en randen van het stuk weefsel een temperatuur van 37
  % graden celcius.
49 applyBoundaryCondition(model,'Edge',1:4,'u',37);
  applyBoundaryCondition(model,'Edge',5:8,'u',@Myufun);
51 % Coefficient Definition
  % Zowel de dichtheid(rho), de geleidbaarheid(k) en de soortelijke warmte(Cp) zijn
53 % temperatuurs afhankelijk.
  tlist = 0:1:600;
55 rho = '1034+(52./(1+exp((-4).*u)))';
  k = '2-(1.5./(1+exp((-4).*u)))';
57 Cp = '3760-(1920./(1+exp((-4).*u)))';
  c = k;
59 a = 0;
  f = 0;
61 d = '(3760-(1920./(1+exp((-4).*u)))).*(1034+(52./(1+exp((-4).*u))))';
```

```

% d = rho*Cp
63 u0= 37; %begin temperatuur van het weefsel
u = parabolic(u0, tlist, model, c, a, f, d);
65 % u is de temperatuur over tijd voor in elk van de elementen
% plotten van de temperatuur na 600 seconden
67 figure(1);
subplot(1,4,i);
69 pdeplot(model, 'xydata', u(:,end), 'contour', 'on', 'levels', [-40 -20 0], 'colormap', 'jet'
);
title 'Temperatuur (\circ C) na 600 seconden';
71 ylabel('Afstand vanaf de naald (m)');
xlabel('Afstand vanaf de naald (m)');
73 axis equal
axis image
75 hold off
end
77 toc;
elapsedTime = toc(timerVal);
79 %% Temperatuur na 600 seconden over de Y-as, geeft aan hoe smooth de grafiek is.
p = msh.Nodes;
81 averagedistance(p,u, 0, 0.1, 601);
Temperatuuropafstand(p,u,tlist,0.0005,0.001);
83 % Plotten van de geometrie
figure;
85 hold on
axis([-0.05 0.05 -0.05 0.05]);
87 pdeplot(model);
title 'Eindige elementen Mesh'
89 ylabel('Afstand in m');
xlabel('Afstand in m');
91 hold off

```

Appendix B MATLAB script bij figuur 9

```

1 %%
tic;
3 timerVal = tic;
u = [-20:.1:20];
5 k = 2-(1.5./(1+exp((-0.5).*(u+5)))); %Functie van thermische conductiviteit
rho = 1034+(52./(1+exp((-0.5).*(u+5)))); %Functie van de dichtheid
7 Cp = 3760-(1920./(1+exp((-0.5).*(u+5)))); %Functie van de soortelijke warmte
figure(1);
9 subplot(1,3,1);
plot(u,k,'b')
11 grid on
title 'Thermische conductiviteit (K)';
13 xlabel('Temperatuur (\circ C)')
ylabel('Conductiviteit (W\cdot m^{-1}\cdot K^{-1})')
15 subplot(1,3,2);
plot(u,rho,'b')
17 grid on
title 'Dichtheid weefsel (\rho)';
19 xlabel('Temperatuur (\circ C)')
ylabel('Dichtheid (kg\cdot m^{-3})')
21 subplot(1,3,3);
plot(u,Cp,'b')
23 grid on
title 'Warmtecapaciteit (C_{p})';
25 xlabel('Temperatuur (\circ C)')
ylabel('Warmtecapaciteit (J\cdot kg^{-1}\cdot K^{-1})')
27 d = rho.*Cp;
toc;
29 elapsedTime = toc(timerVal);

```

Appendix C MATLAB script bij figuur 10 en 12

```
1 x = 0:1:600;
  y = (25-(135./(1+exp((-0.05).*(x-65)))));
3 y1 = (25-(115./(1+exp((-0.05).*(x-65)))));
  y2 =(25-(135./(1+exp((-0.018).*(x-185)))));
5 figure;
  grid on
7 plot(x,y)
  figure;
9 hold on
  grid on
11 figure;
  subplot (1,2,1)
13 plot(x,y1)
  axis ([0 600 -120 40])
15 title 'Afkoelen tot -90\circC'
  xlabel 'Tijd (s)'
17 ylabel 'Temperatuur (\circC)'
  grid on
19 subplot (1,2,2)
  plot(x,y2)
21 axis ([0 600 -120 40])
  title 'Afkoelen met -20\circC/min'
23 xlabel 'Tijd (s)'
  ylabel 'Temperatuur (\circC)'
25 grid on
```

Appendix D MATLAB script vergelijking meetwaarden

```
1 function Temperatuuropafstand(p,u,tlist,xmarge,ymarge,TdataSensor01_1,TdataSensor01_2,
  TdataSensor01_3);
  Punt1x = abs(p(1,:)-0.005) < xmarge;
3 Punt1y = abs(p(2,:)-0) < ymarge;
  Punt1x = find(Punt1x==1);
5 Punt1y = find(Punt1y==1);
  Punt1 = ismember(Punt1x,Punt1y);
7 Punt1 = find(Punt1==1);
  Punt1 = Punt1x(:,Punt1);
9 Temp1 = u(Punt1,:);
  Temp1 = mean(Temp1,1);
11 Punt2x = abs(p(1,:)-0.01) < xmarge;
  Punt2y = abs(p(2,:)-0) < ymarge;
13 Punt2x = find(Punt2x==1);
  Punt2y = find(Punt2y==1);
15 Punt2 = ismember(Punt2x,Punt2y);
  Punt2 = find(Punt2==1);
17 Punt2 = Punt2x(:,Punt2);
  Temp2 = u(Punt2,:);
19 Temp2 = mean(Temp2,1);
  Punt3x = abs(p(1,:)-0.015) < xmarge;
21 Punt3y = abs(p(2,:)-0) < ymarge;
  Punt3x = find(Punt3x==1);
23 Punt3y = find(Punt3y==1);
  Punt3 = ismember(Punt3x,Punt3y);
25 Punt3 = find(Punt3==1);
  Punt3 = Punt3x(:,Punt3);
27 Temp3 = u(Punt3,:);
  Temp3 = mean(Temp3,1);
29 tlist2 = 0:60:600;
  % verschil tussen naalden en data uit model
31 %%
```

```

Temp1;
33 Temp2;
Temp3;
35 TdataSensor01 = TdataSensor01_1(40:60:640) ' ' ;
TdataSensor02 = TdataSensor01_2(40:60:640) ' ' ;
37 TdataSensor03 = TdataSensor01_3(40:60:640) ' ' ;
figure(1);
39 hold on
plot(tlist,Temp1,'r',tlist,Temp2,'b',tlist,Temp3,'g');
41 scatter(tlist2, TdataSensor01, 'r', 'x')
scatter(tlist2, TdataSensor02, 'b', 'x')
43 scatter(tlist2, TdataSensor03, 'g', 'x')
xlabel 'Tijd (s)'
45 ylabel 'Temperatuur (\circ C)'
grid on
47 legend('0.5cm','1.0cm','1.5 cm','0.5cm sensor','1.0cm sensor','1.5cm sensor','Location',
'bestoutside')
hold off
49 end

```

Appendix E MATLAB script bij figuur 13

```

1 %% Beschrijven geometrische vormen van het object.
tic;
3 timerVal = tic;
r1 = [3
5     4
     -.05
7     .05
     .05
9     -.05
     .05
11    .05
     -.05
13    -.05];
c1 = [1
15     0
     0
17    .00075
     0
19     0
     0
21     0
     0
23     0];
gdm = [r1,c1];
25 ns = (char('r1','c1'))'; %namen van de geometrische objecten
sf = 'r1-c1'; %formule
27 g = decsg(gdm,sf,ns); %creeer geometrie
model = createpde; %model van geometrie
29 % Bepalen grootte van de elementen
geometryFromEdges(model,g);
31 hmax = .001; % element size
msh=generateMesh(model,'Hmax', hmax)
33 tlist = 0:1:600;
% Boundry conditions aanbrengen
35 % Deze boundaryConditions bepalen dat de temperatuur van het cirkeltje in
% het midden die de naald voor moet stellen een temperatuur heeft van -196
37 % graden celcius en randen van het stuk weefsel een temperatuur van 37
% graden celcius.
39 applyBoundaryCondition(model,'Edge',1:4,'u',20);
applyBoundaryCondition(model,'Edge',5:8,'u',@Myufun);
41 % Coefficient Definition
% Zowel de dichtheid(rho), de geleidbaarheid(k) en de soortelijke warmte(Cp) zijn

```



```

43 % temperatuurs afhankelijk.
    rho = 1057;
45 k = '1.5-(1.07./(1+exp((-4).*(u))))';
    Cp = '2760-(1290./(1+exp((-4).*(u))))';
47 c = k;
    a = 0;
49 f = 0;
    d = '(2760-(1290./(1+exp((-4).*(u))))).*1057';
51 % d = rho*Cp
    u0 = 20; %begin temperatuur van het weefsel
53 %
    u = parabolic(u0, tlist, model, c, a, f, d);
55 % u is de temperatuur over tijd voor in elk van de elementen
    % Plotten van de geometrie
57 figure;
    hold on
59 axis([-0.05 0.05 -0.05 0.05]);
    pdeplot(model);
61 title 'Eindige elementen Mesh'
    ylabel('Afstand in m');
63 xlabel('Afstand in m');
    hold off
65 % plotten van de temperatuur na 600 seconden
    figure;
67 pdeplot(model, 'xydata', u(:,end), 'contour', 'on', 'levels', [-40 -20 0], 'colormap', 'jet'
        );
    title 'Temperatuur (\circ C) na 600 seconden';
69 ylabel('Afstand vanaf de naald (m)');
    xlabel('Afstand vanaf de naald (m)');
71 axis equal
    axis image
73 hold off
    toc;
75 elapsedTime = toc(timerVal);
    %% Temperatuur na 600 seconden over de Y-as, geeft aan hoe smooth de grafiek is.
77 p = msh.Nodes;
    averagedistance(p,u, 0, 0.1, 601);
79 Temperatuuropafstand(p,u, tlist, 0.005, 0.001, TdataSensor01_1, TdataSensor01_2, TdataSensor01_3)
    ;

```

Appendix F MATLAB script functie naald

```

1 function bcMatrix = Myufun(region, state);
    bcMatrix = (25-(135./(1+exp((-0.018).*(state.time-185)))));

```