

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung von Subtraktionstechniken der
kontrastmittelgestützten Computertomographie zur direkten
Evaluation der Läsionsgröße nach Mikrowellenablationen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Keno Kyrill Bressemer

aus Wiesbaden

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Deutsch	3
English	5
Einführung in die Thematik und aktueller Stand der Forschung	7
Methodik.....	10
Tiere, Tierunterbringung und Tierpflege.....	10
Durchführung der Mikrowellenablation.....	10
Anfertigung der Subtraktionsrekonstruktionen	11
Datenerhebung	12
Statistische Auswertung.....	13
Ergebnisse	15
Läsionsmorphologie.....	15
Vergleich zwischen KM-CT, SCT und Makroskopie.....	16
Interrater- und Intraraterreliabilität.....	17
Diskussion der klinischen Anwendung	19
Limitationen der vorliegenden Studie	22
Schlussfolgerung:	25
Referenzen.....	26
Abbildung 1	30
Eidesstattliche Versicherung	31
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	32
Auszug aus der Journal Summary List	32
Druckexemplar der Publikation.....	35
Lebenslauf	43
Publikationsliste.....	45
Danksagung	47

Zusammenfassung

Deutsch

Zielsetzung

Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein minimal-invasives Verfahren der Thermoablation, bei dem elektromagnetische Wellen zur thermischen Induktion von Koagulationsnekrosen genutzt werden. Die vorliegende Studie widmet sich der Frage, ob die Genauigkeit der Mehrzeilen-Kontrastmittel-Computertomografie (MS-KM-CT) in der Einschätzung der Läsionsgröße nach einer Mikrowellenablation durch zusätzliche Subtraktionen der Quellbilder verbessert werden kann.

Methoden

Durchgeführt wurden 35 CT gesteuerte Mikrowellenablationen an zwölf gesunden und anästhesierten Schweinen. Jeweils vor und nach den Ablationen erfolgten kontrastmittelgestützte Computertomographien (CT), wobei Aufnahmen in arterieller und venöser Kontrastmittelfase akquiriert und multiplanar rekonstruiert wurden. Hieran schloss sich die Subtraktion der Quellbilder der arteriellen Kontrastmittelfase von denen der venösen Kontrastmittelfase an. Die Messungen der Läsionsgröße nahmen zwei unabhängige Untersucher vor, indem sie eine Region of Interest (ROI) um die Ablationsfläche legten. Als Referenzstandard dienten makroskopische Bilder der Ablationsareale. Hierfür wurde die Schweineleber unmittelbar nach der letzten Ablation explantiert, das Ablationsareal quer zur Ausrichtung der Ablationsantenne geschnitten und anschließend auf Millimeterpapier fotografiert. Um die Übereinstimmung zwischen den

Modalitäten und den einzelnen Messungen zu bestimmen, führten wir Korrelations- und Bland-Altman-Analysen durch.

Ergebnisse

Die Korrelation zwischen der im CT gemessenen Läsionsgröße und dem Referenzstandard konnte bei subtrahierten Bildern als sehr gut ($r = 0,91$, 95% CI: 0,8-0,96) und bei gewöhnlichen MS-KM-CT-Bildern als gut ($r = 0,85$, 95% CI: 0,68-0,93) bewertet werden. Die Übereinstimmung zwischen zwei Beobachtern war für alle Messungen ausgezeichnet (ICC = 0,99, 95% CI: 0,98-0,99 für das Subtraktions-CT und ICC = 0,99, 95% CI: 0,98-1 für MS-KM-CT). Alle Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte sich, dass das Anfertigen von Subtraktionsrekonstruktionen die Genauigkeit bei der Messung der Leberläsionsgröße nach einer Mikrowellenablation im Schweinmodell erhöhen kann.

English

Objectives

Microwave ablation (MWA) is a minimally invasive method of thermal ablation, in which electromagnetic waves are used for the thermal induction of coagulation necrosis. The goal of the present study was to investigate whether the accuracy of multislice contrast enhanced computed tomography (MS-CECT) in estimating lesion size after microwave ablation may be improved by performing additional subtractions of the source images.

Methods

35 microwave ablations were performed on 12 healthy and anesthetized pigs under CT guidance. Before and after each ablation, CT scans were performed after injection of iodine contrast agent and images were acquired in arterial and venous contrast phases. After multiplanar reconstruction, the source images of the arterial phase were subtracted from those of the venous phase. Lesion size was measured in MS-CECT-scans and the subtracted images (SCT) by two independent examiners by placing a region of interest (ROI) around the ablation surface. Macroscopic images of the lesions served as a reference standard. For this purpose, the pig liver was explanted immediately after the last ablation, cut transversely to the orientation of the microwave-antenna and then photographed on graph paper. Again, the lesion size was measured by two independent observers by placing ROIs. Correlation analysis and Bland-Altman analyses were performed to determine the agreement between the MS-CECT and SCT and between the two observers.

Results

The correlation between the lesion size measured in the reference standard and subtracted images was very strong ($r = 0,91$, 95% CI: 0,8-0,96) and strong for standard MS-CECT images ($r = 0,85$, 95% CI: 0,68-0,93). The agreement between two observers was high for all measurements (ICC = 0,99, 95% CI: 0,98-0,99 for SCT and ICC = 0,99, 95% CI: 0,98-1 for MS-CECT). All differences were statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusions

In conclusion, the performance of subtraction techniques can increase the accuracy of lesion size measurements after microwave ablations of the porcine liver.

Einführung in die Thematik und aktueller Stand der Forschung

Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein minimal-invasives Verfahren der Thermoablation, bei dem elektromagnetische Wellen zur thermischen Induktion von Koagulationsnekrosen genutzt werden (1). Durch die eingebrachten Mikrowellen werden die im Gewebe enthaltenen Wassermoleküle zu rapiden Lagewechseln angeregt und das Ausmaß an Molekülbewegungen im Gewebe wird erhöht. Hierdurch kommt es zu einem Temperaturanstieg, welcher eine lokale Koagulationsnekrose zur Folge hat (1). Die MWA gehört zusammen mit der Radiofrequenzablation (RFA) zu den am häufigsten eingesetzten Tumorablationsverfahren für hepatische, pulmonale oder renale Tumore (1, 2). Obwohl die chirurgische Resektion weiterhin als Goldstandard der Tumorthherapie gilt, wird die MWA immer häufiger durchgeführt. Sie eignet sich durch den minimalinvasiven Ansatz insbesondere für ältere Patienten mit multiplen Komorbiditäten, bei welchen das Risiko der Operation oder Anästhesie den Nutzen übersteigt (3). Ziel der MWA ist es, eine vollständige Koagulationsnekrose des Tumorgewebes einschließlich einer Sicherheitszone zu erzeugen und dabei gleichzeitig umgebende relevante Strukturen zu schonen (4). Im Vergleich zur Radiofrequenzablation können durch die Mikrowellenablation bei gleichzeitig größerem Ablationsvolumen und kürzerer Ablationsdauer höhere Temperaturen im Zielgewebe erreicht werden (1, 5-10). Wie neuere Studien zu zeigen vermochten, scheint die MWA überdies weniger anfällig für den „heat sink effect“ zu sein als die RFA – ein Phänomen, bei dem sich die Hitze aufgrund des Kühleffektes großer Blutgefäße schlechter ausbreiten kann und die Ablationszone deshalb diese Gefäße und direkt umliegendes Gewebe ausspart (11, 12). Da die lokale Hitzeentwicklung durch die Anregung von Wassermolekülen durch die Mikrowellen anstatt durch hochfrequenten Wechselstrom erreicht wird, konnten bei der

MWA auch bessere Ergebnisse in Gewebeararten mit schlechter elektrischer Leitfähigkeit wie Knochen oder Lunge erzielt werden (11, 12). Um eine Überprüfung des Ausmaßes der erzielten Koagulationsnekrose zu ermöglichen, sollte nach jeder Ablation eine Kontrollbildgebung erfolgen. Auf diese Weise kann eine unzureichende Größe der Ablation, welche voraussichtlich nicht den gesamten Tumor erfasst, frühzeitig erkannt und gegebenenfalls eine Nachablation angeschlossen werden. Dennoch gestaltet sich eine zuverlässige Einschätzung der Läsionsgröße in der Postablationsbildgebung schwierig. Dies zeigt sich insbesondere daran, dass die Raten von berichteten Lokalrezidiven eine ausgeprägte Schwankungsbreite zwischen 3,9% und 26,7% zeigen (13-17). Derzeit bietet die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel (KM-MRT), die frühestens einen Tag nach dem Eingriff durchgeführt wird, die höchste Genauigkeit bei der Beurteilung der Größe der Ablationsfläche und des erfassten Tumors (2, 18). Da aufgrund der bis dahin verstrichenen Zeit die unmittelbare Durchführung einer Nachablation ausscheidet, wird nach der Intervention oft eine Kontrastmittel-CT (KM-CT) durchgeführt, um das Ausmaß der Nekrose zu bestimmen und somit den Erfolg der Ablation zu beurteilen (19). Während die Nekrose durch die KM-CT relativ zuverlässig darstellbar ist, bleibt die exakte Abgrenzung der Ränder aufgrund des reduzierten Weichgewebekontrasts im Vergleich zur MRT eingeschränkt. Residuales Tumorgewebe kann in der Regel nicht erkannt werden. Aufgrund dieser Problematik beschäftigten sich neuere Studien mit zusätzlichen bildgebenden Verfahren sowohl zur besseren Darstellung von Lebertumoren als auch zur verbesserten Darstellung der Ablationszone. Hierbei wurde auch die Erstellung von Subtraktionsrekonstruktionen aus Aufnahmen verschiedener Kontrastmittelphasen untersucht. Für Lebertumore konnte insoweit gezeigt werden, dass das Anfertigen von Subtraktionsrekonstruktionen die Visualisierung des Tumors verbessern kann und sich

dabei gleichzeitig der Kontrast zu gesundem Lebergewebe erhöht (20-22). Eine Läsion nach Mikrowellenablation stellt sich in der KM-CT üblicherweise hypodens zum umgebenden Lebergewebe dar, zeigt jedoch kurz nach der Ablation eine hyperdense Zone als Korrelat zu einer reaktiven Hyperämie (19). Als Hypothese liegt der vorliegenden Studie deshalb zugrunde, dass sich diese hyperäme Randzone hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes der Kontrastmittelaufnahme vom gesunden Lebergewebe unterscheiden würde und dieser Unterschied durch die Anfertigung von Subtraktionsrekonstruktionen besser dargestellt werden kann. Dies könnte eine verbesserte Abgrenzung der Läsionsgröße ermöglichen.

Vor diesem Hintergrund galt es, in dem vorliegenden Tiermodell an Hausschweinen zu untersuchen, ob Subtraktionsrekonstruktionen eine zuverlässige Beurteilung der Randzone gestatten und ob dadurch im Vergleich zur KM-CT eine bessere Abschätzung der effektiven Ablationszone nach der Mikrowellenablation erreicht werden kann.

Methodik

Tiere, Tierunterbringung und Tierpflege

Die Studie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo, Berlin) genehmigt und in Übereinstimmung mit dessen Richtlinien und Vorschriften zur Wahrung des Tierschutzes durchgeführt. Insgesamt wurden bei zwölf Hausschweinen (durchschnittliches Alter ca. 22 Wochen) Mikrowellenablationen in unserer Einrichtung (Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin) durchgeführt. Die Versuchstiere wurden unter kontrollierten Bedingungen gehalten und mit Futter und Wasser versorgt. Vor der Bildgebung wurden die Schweine narkotisiert und eine Längslaparotomie durchgeführt. Im Anschluss an die MWA erfolgten eine Euthanasie und die unmittelbare Leberexplantation.

Durchführung der Mikrowellenablation

Die MWA wurden mithilfe der CT-Fluoroskopie durchgeführt. Nachdem eine Längslaparotomie mit Freilegung der Leber erfolgte, um eine dem perkutanen Ansatz überlegene, möglichst exakte Positionierung der MWA-Elektrode zu ermöglichen, konnte die Elektrode eingebracht werden. Sowohl für die Nadelpositionierung als auch die anschließende Bildgebung wurde derselbe Computertomograph genutzt (Aquilion PRIME, CANON Medical Systems, Otawara, Japan). In jeden Leberlappen wurden nacheinander 14 Gauge Elektroden (AveCure, MedWaves Incorporated, San Diego, USA) mit einer Länge von 20 cm eingebracht. Entlang der Elektrode wurde zudem ein 2 cm langes Kunststoffröhrchen eingeführt, welches wir nach jeder Ablation in die Mitte der Ablationszone vorgeschoben, um später die exakte Schnittebene für die Makroskopie auffinden zu können. Je nach Größe der vier Leberlappen konnten insgesamt drei bis vier Ablationen pro Tier

durchgeführt werden. Insgesamt erfolgten 35 Ablationen. Für jede Ablation wurde eine Zielenergie von 24 kJ in das Lebergewebe eingebracht. 32 von 35 Ablationen führten wir unter Erhaltung des physiologischen Blutflusses durch, drei Ablationen nach Pringle-Manöver. Abhängig von den während der Ablation erreichten Temperaturen, z.B. durch Kühleffekte benachbarter Gefäße, regelte die Vorrichtung die elektrische Leistung und Dauer der Ablation selbstständig, bis die voreingestellte Zielenergie erreicht wurde.

Unmittelbar an die letzte Ablation schloss sich der Transport der Tiere in den Operationssaal, die Tötung und anschließender Explantation der Leber an. Die Mitte der Ablationszone wurde durch den eingebrachten Plastikmarker erkannt und mit Hilfe einer Schnittschablone 90 Grad zum Verlauf der Nadel geschnitten. Anschließend erfolgte die Positionierung der Gewebprobe auf Millimeterpapier. Um die spätere Auswertung der Proben gewährleisten zu können, wurde Fotomaterial mittels einer auf einem Stativ in definiertem Abstand befestigten Digitalkamera (Nikon D5100) angefertigt.

Anfertigung der Subtraktionsrekonstruktionen

Vor und unmittelbar nach jeder Ablation führten wir eine KM-CT mit Bildakquise in der arteriellen und venösen Kontrastmittelfase durch. Für jede Untersuchung nutzen wir einen 80-Zeilen CT-Scanner (Aquilion PRIME, TOSHIBA CANON Medical Systems, Otawara, Japan), wobei sich die Scan-Parameter wie folgt darstellen: 120 kV, 400 mA, 0,5 s Rotationszeit, Pitchfaktor 0,814 und einer kollimierten Schichtdicke von 80 x 0,5 mm. Der Scanbereich wies eine kраниokaudale Ausdehnung von 16 cm auf und erfasste die gesamte Schweineleber. Für jeden der zweiphasigen Scans wurden 100 ml Iomeprol in einer Konzentration von 400 mg I/ml (Imeron® 400, Bracco Imaging, Mailand, Italien) mit einer

Rate von 4 ml/s injiziert. Die Volumendatensätze wurden senkrecht zum Zentrum der MWA-Sonde und damit parallel zu den makroskopischen Schichten rekonstruiert. Anschließend konnte die arterielle Kontrastmittelphase von der venösen Phase mit Hilfe der Vitrea®-CT Body Iod Mapping-Software (Vital Images, Minnetonka, USA) subtrahiert werden. Der Algorithmus enthält hierbei zuerst eine dynamische Bildregistrierung zur Reduktion von Artefakten durch akzidentielle Bewegungen mit anschließender Subtraktion der Bilddatensätze und zusätzlich Rekonstruktionen in der Maximum- und Minusintensitätsprojektion (MIP und MinIP).

Datenerhebung

An der Workstation erfolgte eine multiplanare Ausrichtung der Bilder entlang der Achse der MWA-Elektrode. Die Ebene, welche mit der makroskopischen Aufnahme übereinstimmte, wurde mithilfe des Kunststoffröhrchens in den koronaren Reformationen aufgesucht, wobei das distale Ende des Röhrchens die Schnittebene in der Pathologie anzeigte. Die rekonstruierten Bilder konnten sodann aus dem PACS (Picture Archiving and Communication System) im Tagged Image File Format (TIFF) exportiert werden.

Zwei voneinander unabhängige Beobachter werteten die Ausdehnung der Nekrosezone mithilfe des GNU Image Manipulation Programs (The GIMP Team, GIMP 2.8.10, www.gimp.org, 1997-2018) aus, indem sie 2D-Freihand Regions-of-Interest (ROI) um die Läsionsränder in den makroskopischen sowie den KM-CT Bildern und Subtraktionsrekonstruktionen (SCT) zeichneten. Die Bilder wurden übereinandergelegt, wobei das durch das Plastikröhrchen markierte Zentrum als Orientierungshilfe diente. Die Übereinstimmung der markierten Flächen wurde als finale Läsionsgröße für die weiteren

Analysen genutzt (vergleiche Abbildung 1). Die Läsionsgröße konnte basierend auf der relativen Pixelgröße berechnet werden. Während in den CT-Aufnahmen nur eine äußere Begrenzung der Läsion abzugrenzen war, ließen sich die makroskopischen Aufnahmen weiter unterteilen. Es stellten sich eine innere weiße Nekrosezone als Korrelat zur vollständigen Koagulationsnekrose dar sowie eine ringförmig umgebende rote Zone, welche zusätzlich in eine innere und äußere rote Zone abgegrenzt werden konnte. Jede der drei Zonen wurde im Hinblick auf ihre Fläche gemessen. Zusätzlich wurde der maximale und minimale Durchmesser für die weiße Zone und für die gesamte Läsion erhoben, um hieraus den mittleren Durchmesser (d_{\emptyset}) anhand der folgenden Formel berechnen zu können:

$$d_{\emptyset} = \frac{\sqrt[3]{(d_{max} + d_{min}) (d_{max}^2 + d_{min}^2)}}{4}$$

Das Übereinanderlegen der Bilder erlaubte es zudem, die prozentuale Übereinstimmung der Flächen zu bestimmen. Der Vorgang wurde nach zwei Wochen wiederholt, um die Übereinstimmungen der Messungen desselben Beobachters (Intraraterreliabilität) beurteilen zu können.

Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mithilfe der statistischen Programmiersprache „R“ in der Version 3.4.0 durchgeführt (The R Foundation for Statistical Computing) (23). Im Falle einer Normalverteilung wurden numerische Variablen als Mittelwert (\pm Standardabweichung – SD) dargestellt, bei fehlender Normalverteilung wurde der Median (Reichweite von

Minimum bis Maximalwert) angegeben. Zur Evaluierung der Übereinstimmung zwischen den gemessenen Läsionsgrößen in der Makroskopie und den Subtraktionsrekonstruktionen sowie der Übereinstimmung zwischen Makroskopie und den KM-CT Aufnahmen wurden der Spearman'sche Korrelationskoeffizient für gepaarte Daten verwendet. In der publizierten Arbeit erfolgte darüber hinaus eine Visualisierung durch Bland-Altman-Plots und Scatterplots mit einer Regressionslinie. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Beobachtern wurde durch die Intra-Klassen-Korrelation bestimmt („two-way mixed single-measure“ Modell) und in der publizierten Arbeit ebenfalls durch Bland-Altman-Plots demonstriert. Ein Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) von weniger als 0,40 wurde hierbei als schlechte Übereinstimmung, ein ICC-Wert zwischen 0,40 und 0,59 als moderate Übereinstimmung, Werte zwischen 0,60 und 0,74 als gute und Werte über 0,75 als sehr gute Übereinstimmung gewertet. Zur Feststellung, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Läsionsgrößen bestand, wurde der t-Test genutzt. Für alle statistischen Auswertungen galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 35 Ablationen an zwölf zuvor laparotomierten Schweinen durchgeführt, wobei 32 Ablation unter physiologischen Bedingungen und drei Ablationen nach Pringle-Manöver erfolgten. Neben diesen drei Ablationen wurden weitere vier Ablationen aufgrund ihres Misserfolges von der späteren Analyse ausgeschlossen, sodass 28 Ablationen verblieben, auf deren Grundlage die Analyse durchgeführt werden konnte. Das Durchschnittsalter der Schweine betrug 154 Tage (SD: ± 24) bei einem Durchschnittsgewicht von 79 kg (SD: ± 12 kg). Die mittlere Ablationsdauer betrug 14:30 min, und die durchschnittlich erzielte Maximaltemperatur 96°C (SD: $\pm 28^\circ\text{C}$). Die eingebrachte Zielenergie betrug durchschnittlich 24.1 kJ (SD: ± 1.4 kJ).

Läsionsmorphologie

Die Läsionen stellten sich überwiegend rund dar, mit der Antennenspitze im Läsionszentrum. In der Makroskopie zeigte sich eine innere weiße Zone umgeben von einer roten Zone, welche sich wiederum in eine innere und äußere Zone unterteilen ließ. Für alle Größenmessungen wurde die äußere Begrenzung der roten Zone zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug 3,2 cm² (SD: ± 2.1 cm²), bei einem durchschnittlichen mittleren Durchmesser (d_\emptyset) von 2,9 cm (SD: ± 2.6 cm). Hierbei wies die Fläche der inneren weißen Zone 1,1 cm² (SD: $\pm 1,7$ cm²), bei einem mittleren Durchmesser (d_\emptyset) von durchschnittlich 1,5 cm (SD: $\pm 1,34$ cm) aus. Die mittlere Fläche der inneren roten Zone betrug 1,0 cm² (SD: $\pm 0,9$ cm²) und die der äußeren roten Zone 1,3 cm² (SD: $\pm 0,9$ cm²). Das durchschnittliche Größenverhältnis zwischen mittlerem Durchmesser (d_\emptyset) der weißen Zone und mittlerem Durchmesser (d_\emptyset) der gesamten Läsion lag bei 1:2, wobei die weiße

Zone durchschnittlich 30% (SD: $\pm 12,7\%$) der gesamten Läsion einnahm. Zwar zeigten fünf Läsionen eine enge Lagebeziehung zu einem großen Blutgefäß. Hierdurch konnte jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Läsionsgröße festgestellt werden ($p = 0,18$).

In der KM-CT stellte sich die Läsionsgrößen überwiegend hypodens zum umgebenden Lebergewebe dar, wobei sich bei einigen Läsionen ein zusätzlicher hyperdenser Randsaum zeigte. Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug $3,5 \text{ cm}^2$ ($\pm 2,2 \text{ cm}^2$). Bei 13 Läsionen war die metallene MWA-Elektrode zum Zeitpunkt der Bildakquise in situ verblieben, welches zu Aufhärungsartefakten führte; konsekutiv ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der gemessenen Läsionsgröße nachweisen ($p = 0,5$).

Verglichen mit der KM-CT stellten sich die Läsionen in der SCT hypodenser dar mit schärferem Randkontrast. Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug hier $3,4 \text{ cm}^2$ (SD: $\pm 2,1 \text{ cm}^2$). Auch in den SCT-Aufnahmen konnte durch die Aufhärungsartefakte kein signifikanter Größenunterschied beobachtet werden ($p = 0,42$).

Vergleich zwischen KM-CT, SCT und Makroskopie

Die gemessenen Größen in SCT und KM-CT kennzeichneten sich durch eine ausgezeichnete Korrelation zu den Messungen im makroskopischen Referenzstandard. Sichtbar wurde eine starke Korrelation mit $r = 0,91$ (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,8-0,96) für die SCT-Messungen und die Makroskopie sowie eine gute Korrelation zwischen den KM-CT-Messungen und der Makroskopie mit $r = 0,85$ (95% CI: 0,68-0,93). Beide Korrelationen waren hoch signifikant ($p < 0,001$).

Die durchschnittliche Übereinstimmung zwischen den gemessenen ROIs in SCT und Makroskopie betrug $87\% \pm 8,4\%$, mit einer mittleren Abweichung von $27\% \pm 16,9\%$. Im

Vergleich dazu lag die Übereinstimmung zwischen Makroskopie und KM-CT im Mittel bei $79\% \pm 16,7\%$ und die mittlere Abweichung bei $42\% \pm 33,4\%$. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied in den Übereinstimmungen zum Referenzstandard zwischen SCT und KM-CT mit einer besseren Einschätzung der Läsionsgröße durch die SCT ($p = 0,049$) offenbar.

Beide Methoden überschätzten die eigentliche Läsionsgröße. Allerdings war diese Überschätzung im SCT geringer als in der KM-CT mit einer mittleren Überschätzung von ca. $7\% \pm 31\%$ im Vergleich zu $22\% \pm 59\%$ bei der KM-CT. Darüber hinaus wiesen die Messungen in der KM-CT eine größere Streuung auf, was auch durch die größere Standardabweichung angezeigt wird.

Interrater- und Intraraterreliabilität

Die Interrater-Übereinstimmung für die gemessene Läsionsgröße war für alle Messungen sehr gut. Es zeigte sich ein Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) von 0,99 (95% CI: 0,99-1) für die Makroskopie, 0,99 (95% CI: 0,98-1) für die KM-CT und 0,99 (95% CI: 0,98-0,99) für die SCT ($p < 0,001$). Die mittlere Übereinstimmung der gemessenen ROIs betrug 93% (SD: $\pm 6,8\%$) für den Referenzstandard, 92% (SD: $\pm 4,6\%$) für die KM-CT und 94% (SD: $\pm 2,7\%$) für die SCT. In einer Läsion ergab sich für die makroskopischen Messungen eine Übereinstimmung von 65% – ein Ausschluss dieses Ausreißers hätte zu einer verbesserten Übereinstimmung von 95% (SD: $\pm 3,3\%$) geführt. Insgesamt resultierte eine gering größere Abweichung der ROIs bei der KM-CT (8%, SD: $\pm 4,6\%$) verglichen mit der SCT (6%, SD: $\pm 2,7\%$), welche jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,088$). Bei Prüfung der Intraraterreliabilität zeigten sich sehr gute prozentuale Übereinstimmungen für Makroskopie (96%, SD: $\pm 10,6\%$), KM-CT (94%, SD: $\pm 6,1\%$) und SCT (97%, SD: $\pm 5,4\%$). Auch hier fiel

eine geringfügig größere Abweichung der Messungen um durchschnittlich 8% (SD: $\pm 4,6\%$) für die KM-CT verglichen mit 6% (SD: $\pm 2,7\%$) für die SCT auf, welche aber ebenfalls nicht signifikant war ($p = 0,088$).

Diskussion der klinischen Anwendung

In der vorliegenden Studie konnte dargelegt werden, dass die Anfertigung von Subtraktionsrekonstruktionen aus KM-CT Aufnahmen nach Durchführung einer Mikrowellenablation im Schweinmodell die Einschätzung von Läsionsgrößen zu verbessern vermag. Überdies erscheint die Überschätzung der Läsionsgröße in den SCT weniger ausgeprägt zu sein als in der gewöhnlichen KM-CT. Diese *in vivo* Studie bietet demzufolge neue Einblicke in die Genauigkeit der KM-CT mit Subtraktionsrekonstruktionen nach Durchführung einer Mikrowellenablation und kann möglicherweise einen Beitrag zur Erhöhung der Genauigkeit der Ablation im klinischen Alltag leisten.

Mehrere vorrausgegangene Studien befassten sich bereits mit der Evaluation verschiedener Verfahren zur Einschätzung der Läsionsgröße nach Thermoablationen (zumeist MWA und RFA), hierunter die Elastographie, die Magnetresonanztomographie (KM-MRT), der kontrastmittelgestützte Ultraschall (CEUS), die normale KM-CT und die CT-Perfusion (CTP), wobei Subtraktionsrekonstruktionen in diesem Zusammenhang bisher nicht untersucht sind (24-33).

Moon et al. und Van Vledder et al. untersuchten die Eignung der Elastographie zur Ausmessung der Läsionsgröße nach einer Thermoablation (28, 29). Bei der genutzten ultraschallelastographischen Untersuchung wird von außen ein variabler Druck auf das Gewebe ausgeübt (z.B. durch eine vibrierende Untersuchungsfläche), welcher zu einer Dehnung im Gewebe führt, die abhängig von der Gewebefestigkeit ist und durch die Sonografie visualisiert werden kann (32). Dem lag die Hypothese zugrunde, dass es während der Ablation zur Evaporation von Wasser und Denaturierung von Proteinen kommt, welches die Steifigkeit des ablatierten Gewebes erhöht (28, 29). Einige Ergebnisse deuteten

auf eine geringfügig höhere Genauigkeit der Elastographie im Vergleich zur nativen Computertomographie hin, was jedoch durch aktuellere *in vivo* Studien nicht belegt werden konnte (28-30). Auch benötigt die Elastographie als in der Historie noch junges Verfahren, welches zurzeit vor allem in präklinischen Studien Anwendung findet, ein meist umfangreiches Setup und zusätzliche Berechnungszeiten. Dies wiederum erschwert eine zeitnahe klinische Anwendung zur Läsionsgrößenbestimmung.

Dahingegen wird die Sonografie ohne Elastographie bereits in großem Umfang in der klinischen Praxis zur Nadelplatzierung und Überwachung bei Thermoablation genutzt (1, 28, 30, 34). Einige Studien verglichen die Genauigkeit der Sonografie zur KM-CT zur Größenbestimmung des Ablationsareals nach MWA und RFA, wobei histologische Schnitte der Läsionen als Referenzstandard dienten. Hierbei zeigte sich tendenziell eine Unterschätzung der Läsionsgröße durch Ultraschall (28, 34). Beide Studien wurden im Tiermodell mit relativ kleinen Versuchstierpopulationen von zwölf Ablationen in sechs Hunden beziehungsweise zwölf Ablationen in fünf Schweinen durchgeführt, was die Aussagekraft dieser Studien relativieren könnte (28, 34). Eine Unterscheidung der verschiedenen mikroskopischen Zonen, welche sich analog zur Makroskopie als innere weiße Zone und zwei äußere rote Zonen darstellen, wurde nicht vorgenommen (28, 34).

In der medizinischen Fachpraxis wird die Kontrastmittel-MRT als der Goldstandard zur Erfolgskontrolle nach Thermoablation angesehen, da sie verglichen mit Ultraschall und CT eine höhere Weichteilauflösung besitzt und das residuale Tumorgewebe darstellen kann (35). Obwohl als Alternative hierzu auch die MRT-gesteuerte Ablation verbleibt, wird diese nur selten durchgeführt. Dies lässt sich zurückführen auf die mit letzterer Methode verbundenen längeren Mess- und damit ebenso längeren Interventionszeiten, das deutlich eingeschränkte Arbeitsfeld in der Gantry, die höheren Kosten für nicht-magnetisches

Equipment, die eingeschränkte Verfügbarkeit eines Magnetresonanztomographen und ein generell schwierigeres Monitoring von Hochrisikopatienten (36). Der CT und Sonografie gebührt damit in der klinischen Anwendung für die Durchführung der Ablation wie auch die sofortige Kontrolle der Vorrang, während die KM-MRT eher als Erfolgskontrolle im zeitlichen Verlauf dient.

Neben den zuvor dargestellten ist eine weitere untersuchte Methode zur Genauigkeitsverbesserung der KM-CT die CT-Perfusion. Hierbei werden CT-Aufnahmen kontinuierlich oder intermittierend über einen bestimmten Zeitraum angefertigt und währenddessen eine bestimmte Kontrastmittelmenge injiziert, sodass dessen An- und Abfluten im Gewebe erfasst werden kann (25, 26). Zur Auswertung der akquirierten Datensätze bedarf es einer speziellen Nachbearbeitungssoftware. Hierbei ist es zuerst nötig, eine Zeitkorrektur auf den akquirierten 3D-Spiral-CT Datensatz anzuwenden, ROIs in die zu- und abführenden Gefäße, das Zielgewebe und ein Referenzgewebe (z.B. Muskulatur oder Milz) zu platzieren sowie die Perfusionsparameter zu spezifizieren (37). Anschließen können aufgrund des unterschiedlichen Kontrastmittelverhaltens des Gewebes Rückschlüsse auf die Perfusion gezogen werden. Thieme et al. nahmen an, dass abladiertes Gewebe minderperfundiert sei, und konnten zeigen, dass die CTP Potential hat, die Genauigkeit der KM-CT zur Läsionsgrößenbestimmung nach MWA zu erhöhen (26).

Im Gegensatz zur CTP benötigen die Subtraktionsrekonstruktionen keine zusätzliche Bildakquise und keinen zusätzlichen Kontrastmittelbolus, da hierfür die routinemäßig nach einer Ablation akquirierten CT-Aufnahmen ausreichen und lediglich ein Registrierungsalgorithmus mit Bewegungskorrektur vor der Subtraktion angewendet werden muss. Dies trägt wesentlich zu einer Vermeidung zusätzlicher Strahlenexposition und Kontrastmittelbelastung des Patienten bei. Auch bedarf es keiner manuellen Spezifikation

von Messparametern, die eine erhöhte Standardisierung der Subtraktion gewährleistet und weniger abhängig vom Auswerter macht. Eine zusätzliche Subtraktion des Hintergrundrauschens kann das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und die Bildqualität verbessern (38). Durch den geringeren Berechnungsaufwand lässt sich die Subtraktion auch schneller als die CTP durchführen. Empirischen Daten aus unserem Institut zeigten eine durchschnittliche Dauer von 4 Minuten für Akquise und Berechnung der Subtraktionen verglichen mit 13 Minuten für die CT-Perfusion. Eine genauere Unterteilung der Läsionsmorphologie, analog zur Makroskopie, war jedoch weder in der KM-CT noch in den Subtraktionsrekonstruktionen möglich. Dass dies in der CTP prinzipiell möglich ist, konnte ebenfalls durch Thieme et al. gezeigt werden. Wie genau sich die verschiedenen Zonen abgrenzen lassen und welche Perfusionsparameter hierfür nötig sind, bleibt allerdings Untersuchungen im Rahmen künftiger Studien vorbehalten (26).

Insgesamt deuten die klinische Praxis und Literatur darauf hin, dass die KM-CT eine zuverlässige Methode zur Größenbestimmung einer Läsion nach Mikrowellenablation ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen sich zudem, dass das Anfertigen von Subtraktionsrekonstruktionen einen Beitrag zur Verbesserung dieser Genauigkeit leisten könnte. Mögliche Gründe für die höhere Genauigkeit mögen eine Ko-subtraktion des Bildrauschens sein, welches den Kontrast der Läsionen erhöht, sowie ein unterschiedliches Kontrastmittelverhalten der Läsionen.

Limitationen der vorliegenden Studie

Die Interpretation der Ergebnisse der hiesigen Studie unterliegt bisweilen jedoch gewissen Limitationen, auf die im Folgenden hingewiesen werden soll: Die Wärmeverteilung in der Schweineleber kann sich aufgrund des größeren Anteils an interlobulärem Bindegewebe von

der in der menschlichen Leber unterscheiden. Dies schränkt gegebenenfalls die Übertragbarkeit der Beobachtungen auf den Menschen ein. Auch ist zu berücksichtigen, dass Mikrowellenablationen nur in gesundem Lebergewebe durchgeführt wurden. Es besteht daher die Möglichkeit, dass die Wärmeverteilungseigenschaften von Tumorgewebe anders ausfallen. Da die Ablationen zudem nur in Schweinelebern erfolgten, lassen sie nur eingeschränkte Rückschlüsse auf Läsionen in anderen Geweben wie Nieren oder Lunge zu.

Weiterhin kann trotz der Platzierung eines Kunststoffmarkers im Zentrum der Ablationszone, um dies später zuverlässig auffinden zu können, nicht ausgeschlossen werden, dass der makroskopische Schnitt der Ablationszone nicht mit dem CT-Bild identisch ist. Ursachen hierfür kann z.B. eine Dislokation des Kunststoffschlauches während des Eingriffs oder bei der späteren Explantation der Leber sein. Daher ist eine gewisse Diskrepanz zwischen den Messungen einzukalkulieren. Jüngste Studien deuten zudem auf eine Schrumpfung der Ablationszonen hin, welche zu einer zusätzlichen Überschätzung der Ablationsgröße durch die CT beitragen könnte, da die Leberexplantation mit gewissen zeitlicher Verzögerung zur Ablation erfolgte (41-43). Die rote Zone der Läsionen wurde in die Gesamtgrößenmessung einbezogen, obwohl bereits gezeigt werden konnte, dass diese Zone noch lebensfähiges Gewebe enthalten kann (39). Daher sollte bei einer erfolgreichen Ablation der gesamte Tumor von der weißen Zone abgedeckt werden. Obwohl in der vorliegenden Studie das Größenverhältnis zwischen der weißen Zone und der roten Zone gemessen wurde, welches eine grobe Extrapolation auf die Größe der weißen Zone zulässt, sind weitere Studien erforderlich, um Methoden zu untersuchen, die eine zuverlässige Differenzierung der verschiedenen Ablationszonen ermöglichen. Schließlich ermöglicht die Verwendung von makroskopischen Schnitten als Referenzstandard bei der Beurteilung der

Nekrosezone nicht dasselbe Maß an Genauigkeit wie ein histologischer Referenzstandard mit Vitalfärbung (z.B. NADH-Oxidase), was ebenfalls die Genauigkeit in der vorliegenden Studie beeinflusst haben könnte (1, 26). Andererseits zeigten Gemeinhardt et al., dass die Mikro- und Makromorphologie sich stark ähneln und nekrotisches Gewebe schon durch die Makroskopie zuverlässig identifiziert werden konnte (39).

Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Läsionscharakterisierung durch die Bildgebung, insbesondere die zuverlässige Abgrenzung der weißen Zone, scheint mit den aktuell genutzten postablationalen Bildgebungstechniken weiterhin nicht möglich. Auch wenn die postablationale Bildgebung eine vollständige Erfassung des Tumors durch die Ablation anzeigt, können Tumorzellen trotzdem in der roten Zone persistieren. Ein Lokalrezidiv wäre die Folge. Somit besteht die Notwendigkeit, weitere Verfahren, wie die o.g. CTP, zu untersuchen, um eventuell eine bessere Charakterisierung der Ablationszonen ermöglichen.

Auch die genaue Einschätzung der Läsionsgröße bleibt weiterhin schwierig, da der Prozess der Gewebsschrumpfung noch nicht ausreichend erforscht ist. Einige Studien befassten sich bereits mit der Charakterisierung der Schrumpfung (41, 42, 44, 45). Brace et al. und Amabile et al. konnten so einen linearen Zusammenhang zwischen Größenabnahme und zeitlichen Verlauf aufzeigen und auch ein Prädiktionsmodell für den zeitlichen Verlauf entwickeln (41, 42). Dagegen zeigten Farina et al., ebenfalls in einer *ex vivo* Studie, dass die Läsionen vor dem Einsetzen der Schrumpfung erst kurzzeitig anschwellen, was auf eine Expansion von Gasbläschen durch Evaporation von Flüssigkeit zurückgeführt wurde (46).

Bisher konnten diese Ergebnisse jedoch noch nicht durch *in vivo* Studien belegt werden. Es ist anzunehmen, dass sich die Größendynamik der Läsionen insbesondere aufgrund des Unterschieds im Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen totem und lebenden Gewebe und den reaktiven Prozessen *in vivo* im Vergleich anders darstellen könnte. Zur Behandlung dieser Fragestellungen sind dementsprechend zukünftige Studien unerlässlich.

Schlussfolgerung:

Die vorliegende Studie gibt Anlass zu der Annahme, dass die zusätzliche Berechnung von Subtraktionsbildern aus routinemäßig akquirierten postinterventionellen KM-CT Aufnahmen die Verbesserung der Beurteilung der Ablationsfläche im Lebergewebe bewirkt. Die SCT könnte dabei eine genauere Schätzung der tatsächlichen Läsionsgröße bei gleichzeitig geringerer Überschätzung und infolgedessen eine frühzeitige Erkennung unzureichender Ablation ermöglichen. Dies würde bei den entsprechenden Patienten/Patientinnen eine zeitnahe Nachablation erlauben sowie möglicherweise einen Beitrag zur Reduktion der Rezidivrate wie auch zu einer Reduktion von Wiedervorstellung zur erneuten MWA leisten.

Referenzen

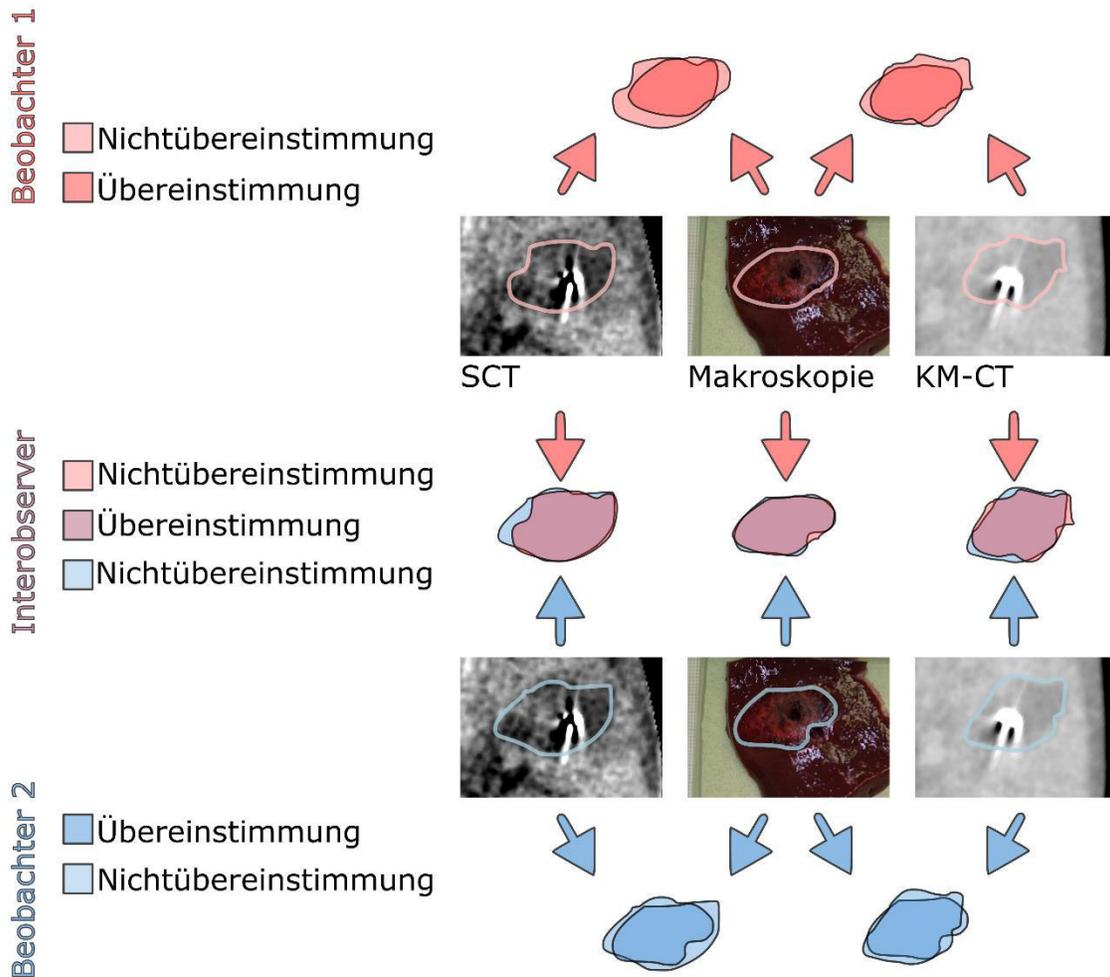
1. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave Ablation: Principles and Applications. *RadioGraphics*. 2005;25(suppl_1):S69-S83.
2. Puijk RS, Ruarus AH, Scheffer HJ, Vroomen LGPH, van Tilborg AAJM, de Vries JJJ, Berger FH, van den Tol PMP, Meijerink MR. Percutaneous Liver Tumour Ablation: Image Guidance, Endpoint Assessment, and Quality Control. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2017;69(1):51-62.
3. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and Efficacy of Microwave Ablation of Hepatic Tumors: A Prospective Review of a 5-Year Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(1):171-8.
4. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(2):421-33.
5. Dupuy DE. Microwave Ablation Compared with Radiofrequency Ablation in Lung Tissue—Is Microwave Not Just for Popcorn Anymore? *Radiology*. 2009;251(3):617-8.
6. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources-microwave, ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy. *Physics in Medicine & Biology*. 1998;43(12):3535.
7. Shock SA, Meredith K, Warner TF, Sampson LA, Wright AS, Winter III TC, Mahvi DM, Fine JP, Lee Jr FT. Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology*. 2004;231(1):143-9.
8. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee Jr FT. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009;251(3):705-11.
9. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results, and Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(8, Supplement):S192-S203.
10. Yu J, Liang P, Yu X-l, Cheng Z-g, Han Z-y, Zhang X, Dong J, Mu M-j, Li X, Wang X-h. US-guided Percutaneous Microwave Ablation versus Open Radical Nephrectomy for Small Renal Cell Carcinoma: Intermediate-term Results. *Radiology*. 2014;270(3):880-7.
11. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee J, Fred T. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236(1):132-9.
12. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences: "Organ-specific thermal ablation". *Current problems in diagnostic radiology*. 2009;38(3):135-43.
13. Lucchina N, Tsetis D, Ierardi AM, Giorlando F, Macchi E, Kehagias E, Duka E, Fontana F, Livraghi L, Carrafiello G. Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2016;29(4):460-5.

14. Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, Nabeel M. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surgical endoscopy*. 2014;28(12):3429-34.
15. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(2):223-7.
16. Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Wang Y, Du Z. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *European journal of radiology*. 2013;82(9):1379-84.
17. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(8):1054-63.
18. Braga L, Semelka RC, Pedro MS, De Barros N. Post-treatment malignant liver lesions: MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2002;10(1):53-73.
19. Marin D, Cappabianca S, Serra N, Sica A, Lassandro F, D'Angelo R, La Porta M, Fiore F, Somma F. CT appearance of hepatocellular carcinoma after locoregional treatments: a comprehensive review. *Gastroenterology research and practice*. 2015;2015.
20. Grand DJ, Beland M, Dupuy D, Mayo-Smith WW. Contrast-to-noise ratios of liver lesions using subtraction imaging on multiphase 64-detector row CT. *Clinical Radiology*. 2009;64(11):1075-80.
21. Spielmann AL, Nelson RC, Lowry CR, Johnson GA, Sundaramoorthy G, Sheafor DH, Paulson EK. Liver: Single Breath-hold Dynamic Subtraction CT with Multi-Detector Row Helical Technology—Feasibility Study. *Radiology*. 2002;222(1):278-83.
22. Meijerink MR, van Waesberghe JHTM, Golding RP, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Subtraction-multiphase-CT unbeneficial for early detection of colorectal liver metastases. *European Journal of Radiology*. 2010;74(3):e132-e7.
23. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017 [Available from: <http://www.R-project.org/>].
24. Ippolito D, Bonaffini PA, Capraro C, Leni D, Corso R, Sironi S. Viable residual tumor tissue after radiofrequency ablation treatment in hepatocellular carcinoma: evaluation with CT perfusion. *Abdominal Imaging*. 2013;38(3):502-10.
25. Oğul H, Kantarcı M, Genç B, Pirimoğlu B, Çullu N, Kızrak Y, Yılmaz Ö, Karabulut N. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(5):379-89.
26. Thieme SF, Vahldiek JL, Tummler K, Poch F, Gemeinhardt O, Hiebl B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM. Value or waste: Perfusion imaging following radiofrequency

- ablation - early experience. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2015;61(2):323-31.
27. DeWall RJ, Varghese T, Brace CL. Visualizing ex vivo radiofrequency and microwave ablation zones using electrode vibration elastography. *Medical Physics*. 2012;39(11):6692-700.
 28. Moon S, Park S, Lee S-k, Cheon B, Hong S, Cho H, Park JG, Alfajaro MM, Cho KO, Woo D, Choi J. Comparison of elastography, contrast-enhanced ultrasonography, and computed tomography for assessment of lesion margin after radiofrequency ablation in livers of healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2017;78(3):295-304.
 29. Van Vledder MG, Boctor EM, Assumpcao LR, Rivaz H, Foroughi P, Hager GD, Hamper UM, Pawlik TM, Choti MA. Intra-operative ultrasound elasticity imaging for monitoring of hepatic tumour thermal ablation. *HPB*. 2010;12(10):717-23.
 30. Liu W, Techavipoo U, Varghese T, Zagzebski JA, Chen Q, Lee FT. Elastographic versus x-ray CT imaging of radio frequency ablation coagulations: An in vitro study. *Medical Physics*. 2004;31(6):1322-32.
 31. Lu M-d, Yu X-l, Li A-h, Jiang T-a, Chen M-h, Zhao B-z, Zhou X-d, Wand J-r. Comparison of Contrast Enhanced Ultrasound and Contrast Enhanced CT or MRI in Monitoring Percutaneous Thermal Ablation Procedure in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Center Study in China. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2007;33(11):1736-49.
 32. Sommerfeld HJ, Garcia-Schürmann JM, Schewe J, Kühne K, Cubick F, Berges RR, Lorenz A, Pesavento A, Scheipers S, Ermert H, Pannek J, Philippou S, Senge T. Prostatakarzinomdiagnostik durch Ultraschallelastographie. *Der Urologe, Ausgabe A*. 2003;42(7):941-5.
 33. Roman A, Kaltenbach B, Gruber-Rouh T, Naguib NN, Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA. The role of MRI in the early evaluation of lung microwave ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(6):883-90.
 34. Raman SS, Lu DS, Vodopich DJ, Sayre J, Lassman C. Creation of Radiofrequency Lesions in a Porcine Model. *American Journal of Roentgenology*. 2000;175(5):1253-8.
 35. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Part 1, Normal Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(1):184-93.
 36. Kelly EF, Leveillee RJ. Image-Guided Radiofrequency Ablation for Small Renal Masses. *The Management of Small Renal Masses: Springer*; 2018. p. 61-74.
 37. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-44.
 38. Baerends E, Oostveen LJ, Smit CT, Das M, Sechopoulos I, Brink M, de Lange F, Prokop M. Comparing dual energy CT and subtraction CT on a phantom: which one

- provides the best contrast in iodine maps for sub-centimetre details? *European Radiology*. 2018;28(12):5051-9.
39. Gemeinhardt O, Poch FG, Hiebl B, Kunz-Zurbuchen U, Corte GM, Thieme SF, Vahldiek JL, Niehues SM, Kreis ME, Klopffleisch R. Comparison of bipolar radiofrequency ablation zones in an in vivo porcine model: Correlation of histology and gross pathological findings. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;64(3):491-9.
 40. Wile GE, Leyendecker JR, Krehbiel KA, Dyer RB, Zagoria RJ. CT and MR Imaging after Imaging-guided Thermal Ablation of Renal Neoplasms. *RadioGraphics*. 2007;27(2):325-39.
 41. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Tissue Contraction Caused by Radiofrequency and Microwave Ablation: A Laboratory Study in Liver and Lung. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(8):1280-6.
 42. Amabile C, Farina L, Lopresto V, Pinto R, Cassarino S, Tosoratti N, Goldberg SN, Cavagnaro M. Tissue shrinkage in microwave ablation of liver: an ex vivo predictive model. *International Journal of Hyperthermia*. 2017;33(1):101-9.
 43. Sommer CM, Sommer SA, Mokry T, Gockner T, Gnutzmann D, Bellemann N, Schmitz A, Radeleff BA, Kauczor HU, Stampfl U, Pereira PL. Quantification of Tissue Shrinkage and Dehydration Caused by Microwave Ablation: Experimental Study in Kidneys for the Estimation of Effective Coagulation Volume. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;24(8):1241-8.
 44. Park CS, Liu C, Hall SK, Payne SJ. A thermoelastic deformation model of tissue contraction during thermal ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(3):221-8.
 45. Farina L, Nissenbaum Y, Cavagnaro M, Goldberg SN. Tissue shrinkage in microwave thermal ablation: comparison of three commercial devices. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(4):382-91.
 46. Farina L, Weiss N, Nissenbaum Y, Cavagnaro M, Lopresto V, Pinto R, Tosoratti N, Amabile C, Cassarino S, Goldberg SN. Characterisation of tissue shrinkage during microwave thermal ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(7):419-28.

Abbildung 1



Workflow zur Bestimmung der Übereinstimmung zwischen dem Referenzstandard und der KM-CT/SCT sowie zur Messung der Interraterreliabilität. Das gleiche Prinzip wurde auch für die Intraraterreliabilität angewendet.

Zuerst wurden die Läsionsränder markiert. Dann erfolgte die Ausrichtung der Ebenen zueinander, als Referenz diente hierbei die Läsionsmorphologie und die Lage des zentralen Plastikröhrchens.

Schließlich konnte die Übereinstimmung zwischen den gemessenen Flächen ermittelt werden.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Keno Kyrill Bressem, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Untersuchung von Subtraktionstechniken der kontrastmittelgestützten Computertomographie zur direkten Evaluation der Läsionsgröße nach Mikrowellenablationen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Bressemer KK, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Hiebl B, Lehmann K, Hamm B, Niehues SM. Instant Outcome Evaluation of Microwave Ablation With Subtraction CT in an In Vivo Porcine Model. *Investigative Radiology*, 2019 Jan 15.

Impact-Factor: 6,224 (2017)

Beitrag im Einzelnen:

Selbstständige Literaturrecherche zum Thema „Subtraktion“. Einarbeitung in die Methodik von Subtraktion. Auswahl und Erarbeitung geeigneter Methoden für die Bildanalyse (Evaluation der optimalen Subtraktion verfügbarer Kontrastmittelphasen). Anfertigen der Subtraktionsaufnahmen aus der arteriellen und venösen Kontrastmittelphase für jedes der Versuchstiere. Multiplanare Reformatierung der erstellten Aufnahmen, Festlegen der Fensterung und Export der Aufnahmen. Anfertigung vergleichender Aufnahmen der kontrastmittelgestützten Aufnahmen. Konturierung der Ablationsfläche in den subtrahierten und nicht subtrahierten CT-Aufnahmen sowie in den makroskopischen Referenzbildern. In den Referenzbildern zusätzlich Konturierung der drei verschiedenen Zonen jeder Läsion und Ausmessen der Diameter.

Wiederholung der Auswertungen nach zwei Wochen für die Intraraterreliabilität. Ermittlung der Pixelanzahl der konturierten Flächen sowie der Übereinstimmung zwischen den Messungen zwischen den Modalitäten, zwischen den eigenen Messungen (Intraraterreliabilität) und zwischen den eigenen Messungen und Messungen eines zweiten Auswerters (Intraraterreliabilität).

Selbstständiges Durchführen der gesamten Statistik mit Hilfe der statistischen Programmiersprache „R“, dies umfasste: Deskriptive Statistik, Auswertung der Intra- und Interraterreliabilität durch den Intraklassenkorrelationskoeffizienten und Bland-Altman Analysen, Auswertung der Übereinstimmung der CT- und der Subtraktionsaufnahmen mit der Makroskopie. Dabei Interpretation und Visualisierung der Ergebnisse. Regelmäßige Ergebnispräsentation auf den wöchentlichen Treffen der Arbeitsgemeinschaft. Diskussion und Optimierung von Methodik und Auswertung während der kompletten Projektphase.

Erstellen der Abbildungen für die Publikation. Selbstständiges Verfassen der gesamten Publikation, Literaturvergleich und Bereitstellung der verwendeten Literaturlisten/Referenzen. Einreichen der Arbeit und Einbringen der Änderungswünsche der Reviewer für die Revision.

Finale Freigabe des Manuskriptes.

Zudem wird die Arbeit als Vortrag auf dem deutschen Röntgenkongress 2019 vorgestellt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE, SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247		0.026360
2	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	4,630	8.336		0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704		0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469		0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439		0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281		0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224		0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221		0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131		0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654		0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554		0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457		0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426		0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356		0.011900

Druckexemplar der Publikation

Bressemer KK, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Hiebl B, Lehmann K, Hamm B, Niehues SM. Instant Outcome Evaluation of Microwave Ablation With Subtraction CT in an In Vivo Porcine Model. Invest Radiol. 2019 Jun;54(6):333-339. PubMed PMID: 30652986.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000545>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Publikationsliste

1. **Bressemer KK**, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Hiebl B, Lehmann K, Hamm B, Niehues SM. Instant Outcome Evaluation of Microwave Ablation With Subtraction CT in an In Vivo Porcine Model. *Invest Radiol.* 2019 Jan 15. doi: 10.1097/RLI.0000000000000545. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30652986.
2. Adams LC, Jurmeister P, Ralla B, **Bressemer KK**, Fahlenkamp UL, Engel G, Siepmann S, Wagner M, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Assessment of the extracellular volume fraction for the grading of clear cell renal cell carcinoma: First results and histopathological findings. *European Radiology.* Accepted for publication.
3. Adams LC, Ralla B, Jurmeister P, **Bressemer KK**, Fahlenkamp UL, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Native T1 Mapping as an In Vivo Biomarker for the Identification of Higher-Grade Renal Cell Carcinoma: Correlation With Histopathological Findings. *Invest Radiol.* 2018 Oct 30. doi: 10.1097/RLI.0000000000000515. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30379727.
4. Adams LC, Lübke F, **Bressemer K**, Wagner M, Hamm B, Makowski MR. Non-alcoholic fatty liver disease in underweight patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *PLoS One.* 2018 Nov 14;13(11):e0206450. doi: 10.1371/journal.pone.0206450. eCollection 2018. PubMed PMID: 30427909; PubMedCentral PMCID: PMC6241122.

5. Vahldiek JL, Erxleben C, **Bressemer KK**, Gemeinhardt O, Poch F, Hiebl B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM. Multipolar RFA of the liver: Influence of intrahepatic vessels on ablation zones and appropriateness of CECT in detecting ablation dimensions - results of an in-vivo porcine liver model. Clin Hemorheol Microcirc. 2018 Oct 17. doi: 10.3233/CH-189313. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30347610.

6. Adams LC, Ralla B, Bender YY, **Bressemer K**, Hamm B, Busch J, Fuller F, Makowski MR. Renal cell carcinoma with venous extension: prediction of inferior vena cava wall invasion by MRI. Cancer Imaging. 2018 May 3;18(1):17. doi: 10.1186/s40644-018-0150-z. PubMed PMID: 29724245; PubMed Central PMCID: PMC5934829.

7. Adams LC, **Bressemer K**, Böker SM, Bender YY, Nörenberg D, Hamm B, Makowski MR. Diagnostic performance of susceptibility-weighted magnetic resonance imaging for the detection of calcifications: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017 Nov 14;7(1):15506. doi: 10.1038/s41598-017-15860-1. PubMed PMID: 29138506; PubMed Central PMCID: PMC5686169.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Stefan Niehues für seine exzellente Betreuung. Sein professioneller Rat und seine hervorragenden Anregungen haben wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Janis Vahldiek für große Unterstützung, den ausgezeichneten fachlichen Input und die Supervisionen bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau Bettina Herwig für ihre Hilfe bei der englischsprachigen Revision des Manuskripts.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Freundin, welche mich stets in allem unterstützt haben.