

Aus dem
Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
und der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

Therapieplanung für die Mikrowellenablation von Lebertumoren
– *Evaluation ex vivo*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Beatrice Geyer
Tierärztin aus Perleberg

Berlin 2019
Journal-Nr.: 4179

Aus dem
Institut für Tierpathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

und der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät
Charité- Universitätsmedizin Berlin

**Therapieplanung für die Mikrowellenablation von Lebertumoren
– Evaluation *ex vivo***

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Beatrice Geyer
Tierärztin
aus Perleberg

Berlin 2019
Journal-Nr.: 4179

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Robert Klopffleisch
Zweiter Gutachter: PD Dr. Kai Lehmann
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrman

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

pigs, animal models, liver, neoplasms, tumors, microwave treatment, physical therapy, histology

Tag der Promotion: 19.12.2019

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-033-2

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2019

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2020

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VI
Definitionen	VIII
1 Einleitung und Problemstellung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Lebermalignome	3
2.2 Primäre Lebertumoren	3
2.3 Sekundäre Lebertumoren.....	4
2.4 Diagnostik	5
2.5 Kurative Therapieverfahren	6
2.5.1 Chirurgische Resektion und Transplantation	7
2.5.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC).....	7
2.5.1.2 Kolorektales Karzinom (CRC) als Ursprung von Metastasen.....	7
2.5.2 Minimalinvasive Thermoablationsverfahren.....	8
2.6 Grundlagen der Thermoablation.....	9
2.7 Mikrowellenablation.....	9
2.7.1 Funktionsweise	9
2.7.2 Indikationen.....	11
2.7.3 Vor- und Nachteile	11
2.7.4 Klinische Anwendung	12
2.7.5 Einfluss von Tumorgroße und -lokalisierung.....	13
2.8 Einfluss von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation	14
2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell	15
2.10 Äquivalenz der Schweineleber zur menschlichen Leber	16
2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation	18
2.12 Therapieplanung	19
2.13 Fragestellung	20
3 Material und Methoden	22
3.1 Versuchsaufbau	22
3.2 Schema der Auswertung	23
3.3 Lebergewebe	24

3.4	Mikrowellengenerator	25
3.5	Mikrowellenantenne	25
3.6	Zielgerät	26
3.7	Wasserbad	28
3.8	Kühlgefäßsystem	28
3.9	Kühlflüssigkeit und Perfusionsgeschwindigkeit.....	29
3.10	Temperaturmessung	29
3.11	Fotodokumentation.....	29
3.12	Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche	30
3.13	Quantifizierung der Wärmediffusion am Antennenschaft	30
3.14	Etablierung der makroskopischen Messmethode	31
3.15	Simulations- und Vermessungssoftware.....	33
3.15.1	Grundlagen der numerischen Simulation.....	33
3.15.2	„Thermal Ablation Simulation and Planning“	34
3.15.3	Vermessungssoftware	36
3.16	Durchführung der Hauptversuche.....	37
3.17	Kalibrierung der Simulationssoftware	38
3.18	Statistische Auswertung	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Makro-morphologische Veränderungen der Ablationszone	40
4.2	Auswertung der Vorversuche	41
4.3	Wärmediffusion durch den Antennenschaft („heat-tracking“)	43
4.4	Validierung der makroskopischen Messmethode	45
4.4.1	Qualitative Auswertung	46
4.4.2	Quantitative Auswertung	46
4.5	Kalibrierung der Simulationssoftware	49
4.6	Auswertung Hauptversuchsreihen mit Kühlgefäß	54
4.6.1	Temperaturmessungen der Ablationen.....	54
4.6.2	Auswertung von Ablationsfläche, Ablationsradien und Läsionsform	55
4.6.3	Quantitativer Abgleich von Ablations- und Simulationsfläche mit Kühlgefäß....	57
4.6.4	Quantitative Erfassung vom Ablations- und Simulationsradius	63
4.6.5	Vergleich der Simulationsergebnisse mit und ohne Kühlgefäß	64
5	Diskussion.....	65
5.1	Bedeutung der Planungssoftware bei der Mikrowellenablation.....	65
5.2	Vorversuche.....	67
5.2.1	Versuchsaufbau und -durchführung	67

5.2.2 Ablationsausmaße und Antennenschafterwärmung.....	68
5.2.3 Zoneneinteilung der Läsionen von Mikrowellenablationen.....	69
5.2.4 Die makroskopische Auswertung unterschätzt eine Ablation.....	70
5.3 Hauptversuche.....	72
5.3.1 Mikrowellenläsionen sind planbar.....	72
5.3.2 Der Einfluss von Kühlgefäßen erschwert die Planbarkeit der MWA.....	73
5.3.3 Planungssoftware als Hilfsmittel.....	75
5.3.4 Das numerische Simulationsmodell.....	76
5.3.5 Limitationen der Planungssoftware.....	77
5.4 Limitationen des <i>Ex-vivo</i> -Lebermodells	78
5.5 Ausblick.....	79
6 Zusammenfassung	80
7 Summary	82
8 Literaturverzeichnis.....	84
Anhang.....	99
Publikationen.....	IX
Danksagung.....	X
Selbstständigkeitserklärung.....	XI

Abkürzungsverzeichnis

A	Antennenpunktionskanal
A	physikalische Ablation
Abl.	Ablation
AGA	Antennen-Gefäß-Abstand
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
°C	Grad Celsius
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
FEM	Finite-Elemente-Methode
FP	Flächenüberschätzung („false positiv“)
FN	Flächenunterschätzung („falsch negativ“)
FR	Flussrate
H	Histologie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
ISM	industriell, wissenschaftlich und medizinisch
K	Kelvin
KA	Karbonisierungszone
kJ	Kilojoule
KE	Kühleffekt („heat-sink effect“)
kHz	Kilohertz
KM	Kontrastmittel
L	Läsion, durch Hitze induzierte Nekrose
l	Liter
LV	Lebervene
LCD	Bildschirm (liquid crystal display)
LM	Anatomische Landmarken („anatomical landmarks“)

M	Makroskopie
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mikrowelle
MWA	Mikrowellenablation
NaCl	Natriumchlorid
NADH	reduziertes alpha Nicotinamidadenindinukleotid
NBTC	Nitroblau-Tetrazoliumchlorid
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
RFA	Radiofrequenzablation
rpm	Umdrehungen pro Minute: „revolutions per minute“
RZ	Red Zone, Zone des unvollständigen (partiellen) Zellunterganges
S	Simulation
SAFIR	„Software Assistant for Interventional Radiology“
S/m	Siemens pro Meter (elektrische Leitfähigkeit)
T	Temperaturmesspunkt
TASAP	„Thermal Ablation Simulation and Planning“
T _{max}	maximale Temperatur
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren
TP	Flächenübereinstimmung („true positive“)
TS	Temperatursensor
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
US	Ultraschall
W	Watt (Joule/Sekunde)
WZ	White Zone, Zone des vollständigen Zellunterganges
WZH	Histologische White Zone
WZM	Makroskopische White Zone

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der BCLC-Klassifikation.	6
Abbildung 2: Übersicht der lokal ablativen Therapieverfahren.	8
Abbildung 3: Funktionsprinzip der Mikrowellenablation (MWA).....	10
Abbildung 4: Schematische Auswirkung des Lebergefäßbaumes auf die Ablation.	14
Abbildung 5: Thermische Läsion mit Lebervene	15
Abbildung 6: Übersicht der Anatomie der Schweineleber.	17
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaues.	22
Abbildung 8: Versuchsaufbau.....	23
Abbildung 9: Schema der Auswertung.....	24
Abbildung 10: Die Mikrowellenantenne.....	26
Abbildung 11: Zielgerät mit MW-Antenne und Kühlröhre	27
Abbildung 12: Teilung des Probenmaterials mit der Messerklinge im Zielgerät.....	28
Abbildung 13: Längsschnitt der Ablationszone entlang der Antenne.....	30
Abbildung 14: Darstellung der Messpunkte außerhalb der Idealläsion.....	31
Abbildung 15: NADH-Färbung	32
Abbildung 16: Querschnitt einer MWA-Läsion einer Schweineleber	33
Abbildung 17: Grafische Darstellung des Kühleffektes in der Simulation	34
Abbildung 18: Die Simulations- und Ablationsflächen	35
Abbildung 19: Maske der „Measurement-Tool“.	35
Abbildung 20: Darstellung des Dice- und Jaccard-Koeffizienten.....	36
Abbildung 21: Versuchsplan in schematischer Darstellung.....	38
Abbildung 22: Morphologische Darstellung einer MW-Läsion im Querschnitt	40
Abbildung 23: Vermessung der Quer- und Längenausdehnung der Läsionen.	41
Abbildung 24: Flächenvermessung der Läsionen	42
Abbildung 25: Läsion mit Antenne sowie TTC-Kontrollfärbung.	43
Abbildung 26: Darstellung der Messpunkte entlang des Antennenschaftes	44

Abbildung 27: Vergleich der umrandeten White Zone.....	45
Abbildung 28: Korrelation der makroskopischen und histologischen White Zone.....	47
Abbildung 29: Arbeitsschritte des „Measurement-Tools“.....	49
Abbildung 30: Temperaturverlauf der sechs Ablationen.....	50
Abbildung 31: Maske der Simulationssoftware TASAP	51
Abbildung 32: Simulationsmasken der sechs Versuche.....	52
Abbildung 33: Darstellung der verschiedenen Antennen-Gefäß-Abstände	54
Abbildung 34: Maximale Temperatur der Ablationen	55
Abbildung 35: Beispielreihe von Ablationen mit Kühlgefäß	55
Abbildung 36: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 8 mm.....	60
Abbildung 37: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 5 mm.....	61
Abbildung 38: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 3 mm.....	62
Abbildung 39: Radiusdifferenz der Radien von Ablation und Simulation.....	63
Tabelle 1: Makroskopische und histologische Ablationsflächen	46
Tabelle 2: Makroskopische und histologische Ablationsradien und Läsionsumfang.....	47
Tabelle 3: Kalibrierungsergebnisse der Software.....	53
Tabelle 4: Minimaler und maximaler Radius der Ablationen	56
Tabelle 5: Simulationsergebnisse mit einem Energieeintrag von 16 Watt.....	58
Tabelle 6: Hausdorff-Abstand und mittleres Flächenabstandsmaß	59

Definitionen

Ablationsverfahren	Tumorzerstörung durch lokale Hitzenekrosen.
Child-Pugh	Die Child-Pugh-Kriterien (A bis C) dienen zur einheitlichen Beschreibung, sowie zur Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Erkrankung. Die Stadienzuteilung erlaubt eine Therapieanpassung und das Erstellen einer Prognose.
FEM	Die Finite-Elemente-Methode (FEM) ist ein numerisches Verfahren und ist ein Simulationswerkzeug in der Softwareentwicklung.
LITT	Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein <i>In-situ</i> -Ablationsverfahren auf der Grundlage von Laserlicht. In der klinischen Anwendung werden Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser) mit einer Wellenlänge von 1064 nm benutzt.
RFA	Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein <i>In-situ</i> -Ablationsverfahren. Die RFA basiert auf einem Hochfrequenzstrom durch welchen es zu lokalen Hitzenekrosen kommt. In der klinischen Anwendung wird üblicherweise eine Frequenz von 470 kHz angewendet.
R-0-Resektion	„R-0“ bedeutet die histologisch vollständige Entfernung eines Tumors im gesunden Gewebe. In der Histologie ist somit kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar. Die Tumorsektionen kann in Hinblick auf ihre Vollständigkeit in drei Kategorien (R-0 bis R-2) eingeteilt werden. (R-1: makroskopisch tumorfrei; R-2: weder makroskopisch noch histologisch tumorfrei).
TNM	TNM-Klassifikation dient zur Einteilung von malignen Tumoren. Dabei werden durch das System der Tumor (T) und das Fehlen und Vorhandensein von Nodus (N) und Metastasen (M) erfasst.

1 Einleitung und Problemstellung

Lebertumoren gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit (FERLAY et al. 2015). Eine erfolgreiche sowie patientenorientierte Therapie dieser Tumore ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Daher ist der Großteil der primären und sekundären Lebertumoren bei Erstdiagnose aufgrund von Komorbidität, eingeschränkter Leberfunktion oder einer ungünstigen Tumorlokalisation nicht für eine chirurgische Resektion geeignet (GOLDBERG und AHMED 2002, FORNER et al. 2012, SOLBIATI et al. 2012).

Diese Einschränkungen haben in den vergangenen Jahren zur Entwicklung alternativer Therapiemethoden, wie der thermischen Mikrowellenablation (MWA), geführt. Die minimalinvasive MWA führt zur Tumordestruktion durch thermische Nekrosebildung und zeichnet sich durch eine organ- und patientenschonende Behandlung aus (HABASH et al. 2007). In der klinischen Routine wird die MWA unter Verwendung von Bilddaten aus z. B. Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Ultraschall (US) durchgeführt. Eine konstante Überwachung des aktiven thermischen Ablationsprozesses ist in der Routine derzeit jedoch limitiert (CLASEN und PEREIRA 2008) und nur mit Ultraschall oder dem langsameren, kostenintensiveren MRT möglich (RYAN et al. 2016). Deshalb ist der onkologische Erfolg abhängig von der sorgfältigen prätherapeutischen Planung des Eingriffs. Dies wird von der Expertise des behandelnden Mediziners (DIAB et al. 2018) sowie der Komplexität des individuellen Patientenfalles beeinflusst.

Gegenüber anderen Ablationsverfahren, wie der Radiofrequenzablation (RFA) oder der laserinduzierten Thermotherapie (LITT), hat eine Behandlung durch die MWA Vorteile (BRACE 2009, POULOU et al. 2015, TOMBESI et al. 2015, MELONI et al. 2017). Dazu gehören kürzere Behandlungszeiten, höhere Gewebetemperaturen, größere Ablationsvolumina und ein begrenzter vaskulärer Gefäßkühleffekt (POULOU et al. 2015). Besonders die Tumorablation in der Nähe von Blutgefäßen wird durch einen Wärmetransport des Blutflusses erschwert (GILLAMS et al. 2015). Der Gefäßkühleffekt bei der MWA kann auftreten, wenn sich die Zielläsion in unmittelbarer Nähe (innerhalb von 1 cm) zu einem großen Blutgefäß (≥ 3 mm Durchmesser) befindet (GOLDBERG et al. 2003, GILLAMS et al. 2015, KIM 2018).

Ein Abschätzen und Planen der Einflussnahme von Gefäßkühleffekten im Rahmen einer präinterventionellen Therapieplanung der MW-Ablationszone kann die Effektivität sowie den Therapieerfolg der Tumorbehandlung erhöhen (WU et al. 2014, LIU et al. 2017, DIAB et al. 2018).

Eine computergestützte Therapieplanung kann durch einen Abgleich zwischen MW-Läsion und geplanten Therapieergebnis mittels einer Planungssoftware erfolgen. Dadurch kann primär das Risiko einer unvollständigen Tumorablation mit der Folge einer erneuten Tumorprogression durch eine Untertherapie vermieden werden und sekundär kann eine Übertherapie

von Tumorgewebe mit der MWA reduziert werden, um peripheres, gesundes Lebergewebe zu schonen (SCHUMANN et al. 2010).

Die Therapieplanung der Läsionsgröße mittels einer computergestützten Visualisierungs- und Quantifizierungsmethoden ermöglicht es im Voraus, Anpassungen und Korrekturen vorzunehmen, um eine vollständige Tumorzerstörung zu gewährleisten. Dabei hilft eine Simulations- und Planungssoftware, Kühleffekte und damit mögliche spätere lokale Rezidive bereits präinterventionell zu erkennen und weitere Therapieentscheidungen frühzeitig zu treffen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die computergestützte Software „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP; Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) im Hinblick auf Gefäßkühleffekte bei der MWA von Lebertumoren unter standardisierten Bedingungen *ex vivo* zu validieren. Die Daten der evaluierten Software dienen als Grundlage für die Entwicklung einer klinischen patientenindividuellen Planungssoftware für die Ablation von Lebertumoren.

2 Literaturübersicht

2.1 Lebermalignome

Maligne Erkrankungen weisen global eine steigende Inzidenz auf (TORRE et al. 2015). Nach Schätzungen der WHO verursachen diese mehr Todesfälle als Schlaganfälle oder ischämische Herzerkrankungen (FERLAY et al. 2015, ORGANIZATION 2016). Primäre und sekundäre Lebertumoren machen weltweit einen erheblichen Anteil an malignen Tumorerkrankungen aus (FERLAY et al. 2015). Mit einem Mortalitäts-Inzidenz-Verhältnis von 0,95 stellen sie weltweit die zweithäufigste Todesursache bei malignen Tumorerkrankungen dar (FERLAY et al. 2015, LAFARO et al. 2015). Um möglichst viele Patienten in einem kurativen Stadium zu erreichen, empfehlen das Leitlinienprogramm für die „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (HCC)“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), die Deutsche Krebsgesellschaft sowie die Deutsche Krebshilfe allen Risikopatienten, eine halbjährliche Früherkennungsuntersuchung, mittels Ultraschalluntersuchung (FORNER et al. 2012), wahrzunehmen. Risikopatienten, die in dieses HCC-Screening eingeschlossen werden, sind z. B. Patienten mit Leberzirrhose (im Stadium Child-Pugh A oder B), einer chronischen Virushepatitis oder einer Fettleberhepatitis sowie Patienten mit malignen Grunderkrankungen, die vorrangig in die Leber metastasieren. Risikopatienten, die ihre HCC-Diagnose im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung erhalten, haben eine fünffach höhere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einer Zufallsdiagnose (BRUIX und SHERMAN 2011).

Generell können Lebertumoren in primäre und sekundäre Tumoren eingeteilt werden.

2.2 Primäre Lebertumoren

Annähernd 90 % der primären Lebertumoren werden als Hepatozellulären Karzinom (HCC) diagnostiziert, sie sind weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung (BOSETTI et al. 2014). Im Jahr 2012 wurden mehr als 780.000 Neuerkrankungen weltweit erfasst (FERLAY et al. 2015). Das HCC ist eine intrahepatische Neoplasie, ausgehend von den Hepatozyten (YANG et al. 2011). Dabei kommt es zu einer diffusen Leberschädigung, die von einem fibrinösen Umbau der Leberarchitektur gekennzeichnet ist. In über 80 % der Fälle ist eine Leberzirrhose als Vor Erkrankung die Grundlage für die Entstehung des HCC (YANG et al. 2011). Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose sind weltweit die chronischen viralen Infektionen mit Hepatitis-B- und -C-Viren. Das HCC ist deshalb global uneinheitlich verteilt (BOSETTI et al. 2014, MCGLYNN et al. 2015). Über 80 % der globalen HCC-Erkrankungsfälle treten aufgrund der erhöhten Prävalenz von Hepatitis-B-Infektionen in Asien und Afrika auf

(LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (AMWF 2013)). Regionen wie Nord- und Südamerika, Australien, Indien und Nordeuropa zählen zu den Niedrigrisikogebieten (BOSETTI et al. 2014, MCGLYNN et al. 2015).

In Gesamteuropa ist eine steigende Anzahl von Neuerkrankungen zu beobachten. Die Inzidenzrate liegt bei 5 bis 20 pro 100.000 Einwohner, das durchschnittliche Erkrankungsalter zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt. In den westlichen Industrienationen gelten ein chronischer Alkoholabusus, die Infektion mit Hepatitis B, C und D sowie nicht-alkoholisch bedingte Fettlebererkrankungen (NAFLD) als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms als Risikofaktoren (MARRERO et al. 2002, BRUIX und SHERMAN 2011, MCGLYNN et al. 2015). In Deutschland ist die Inzidenz des HCC bei Männern höher als bei Frauen. Nur eine von 200 Frauen, im Gegensatz zu einem von 86 Männern, entwickelt im Laufe ihres Lebens einen primären Lebertumor (GRUNDMANN und MEYER 2014).

Eine weitere seltene Ursache für die Entstehung von HCC sind Mykotoxine wie das Aflatoxin des Pilzes *Aspergillus flavus*, der sich bei feuchtem Klima unter anderem auf Getreidesorten ausbreitet (OMER et al. 2004, BOSETTI et al. 2014, CHAWANTHAYATHAM et al. 2017). Die unkontrollierte Aufnahme kontaminierter Lebensmittel mit Aflatoxinen ist insbesondere ein Risikofaktor in Entwicklungsländern (BOSETTI et al. 2014). Ein mit Aflatoxinen kontaminierter Patient weist ein vierfach erhöhtes Risiko auf, am HCC zu erkranken. In Kombination mit Hepatitis-B-Virus-Infektionen erhöht sich das Risiko auf das Sechzigfache (MCGLYNN und LONDON 2011).

Die zweithäufigste primäre hepatische Malignität ist das von den Gallengängen ausgehende cholangiozelluläre Karzinom (CCC) (TYSON und EL-SERAG 2011). Dieses macht circa 10 % der primären Lebertumoren aus und ist ebenfalls mit einer hohen Mortalität verbunden (KHAN et al. 2005, TYSON und EL-SERAG 2011). Die Risikofaktoren sind Entzündungen der Gallenwege, Hepatolithiasis, parasitäre Infektionen, Gallengangszysten und Toxine (BEN-MENACHEM 2007, TYSON und EL-SERAG 2011). Weit seltenere primäre Lebermalignome stellen unter anderem das embryonale Hepatoblastom und das Angiosarkom dar.

2.3 Sekundäre Lebertumoren

Die Gruppe der sekundären Lebertumoren bildet mit 95 % die größte Gruppe maligner Lebertumoren. Diese sind als hepatische Metastasen von extrahepatischen Tumorerkrankungen definiert (HEROLD 2012). Die meisten Patienten mit Lebermetastasen sind an Darm-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen- oder Speiseröhren-, Brust- oder Lungenkrebs erkrankt. Bei Diagnose des Primärtumors lassen sich bei 15 – 25 % der Patienten zeitgleich Lebermetastasen diagnostizieren (MANFREDI et al. 2006). Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt in diesen Fällen hämatogen. Die Leber ist aufgrund ihrer doppelten Blutversorgung (*Vasa privata* und *publica*) mit dem hohen Blutfluss sowie aufgrund der Filterfunktion der Kupfer-Zellen (SALOMON et

al. 2015) sehr anfällig für die Invasion von Tumorzellen. Der häufigste Sekundärtumor ist das kolorektale Karzinom (CRC). Dieses stellt bei Frauen (nach Brustkrebs) die zweithäufigste und bei Männern (nach Bronchial- und Prostatakarzinom) die dritthäufigste maligne Tumorerkrankung dar (HEROLD 2012, FERLAY et al. 2015). Laut dem LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (2014) treten hier allein in Deutschland jedes Jahr etwa 73.000 Neuerkrankungen auf. Während des Krankheitsverlaufes zeigen sich bei über 50 % aller Patienten mit CRC Lebermetastasen (SARTORI et al. 2016). Nach MANFREDI et al. (2006) liegt die Überlebensrate unbehandelter Lebermetastasen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung bei unter 5 %.

2.4 Diagnostik

Eine frühe Diagnosestellung maligner Lebertumoren ist für den allgemeinen Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidend (BRUIX und SHERMAN 2011). Momentan werden circa 46 % der Tumoren in einem frühen Stadium diagnostiziert (HEROLD 2012). Die mediane Überlebenszeit bei einer palliativen Therapie liegt bei sechs bis zwölf Monaten. Oft sind klinische Symptome der Patienten unspezifisch oder nicht vorhanden. Beim Auftreten von Symptomen befindet sich der Patient meist in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem der Tumor aber prinzipiell kurativ behandelt werden kann (FORNER et al. 2012). Abhängig von der Tumorgöße und dessen Lokalisation sind indes nicht alle Lebertumoren für eine chirurgische Resektion geeignet (PEREIRA et al. 2000, FORNER et al. 2012). Eine Verdachtsdiagnose eines HCC kann gestellt werden, wenn z. B. erhöhte Tumormarker im Blut feststellbar sind (ANDREANA et al. 2009, BRUIX et al. 2016). Der am häufigsten verwendete Tumormarker zur Detektion von HCC ist das Alpha-Fetoprotein (AFP) (FARINATI et al. 2006). Um Patienten ein optimales Behandlungsverfahren zu ermöglichen, ist das Tumorstaging von Bedeutung, dass zur Bestimmung des Krankheitsstadiums dient (SCHULZ et al. 2015, BRUIX et al. 2016). Es erfasst die Größe und die Anzahl der Tumoren, deren Lokalisation sowie eine mögliche Gefäßinfiltration und auch eine extrahepatische Organinfiltration. Zudem sollten der Leistungszustand des Patienten und die Leberfunktion zur Risikoabschätzung hinsichtlich weiterer relevanter Befunde herangezogen werden (BRUIX und SHERMAN 2011). Das Behandlungsschema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ist das einzige, welches das Tumorstadium, die Leberfunktion, den Allgemeinzustand der Patienten und die tumorassoziierten Symptome berücksichtigt (MARRERO et al. 2005, BRUIX und SHERMAN 2011). Der Vorteil dieses Klassifizierungssystems liegt darin, dass es Staging mit Therapieoptionen verknüpft (MARRERO et al. 2005) (Abbildung 1). Durch die Verbesserung bildgebender Verfahren lassen sich Tumoren heute genauer diagnostizieren und klassifizieren. Die Sonografie ermöglicht eine schnelle, nicht-invasive Detektion von Raumforderungen mit einer Spezifität von 77 % und einer Sensitivität von 86 % (REISER et al. 2004, FLORIANI et al. 2013).

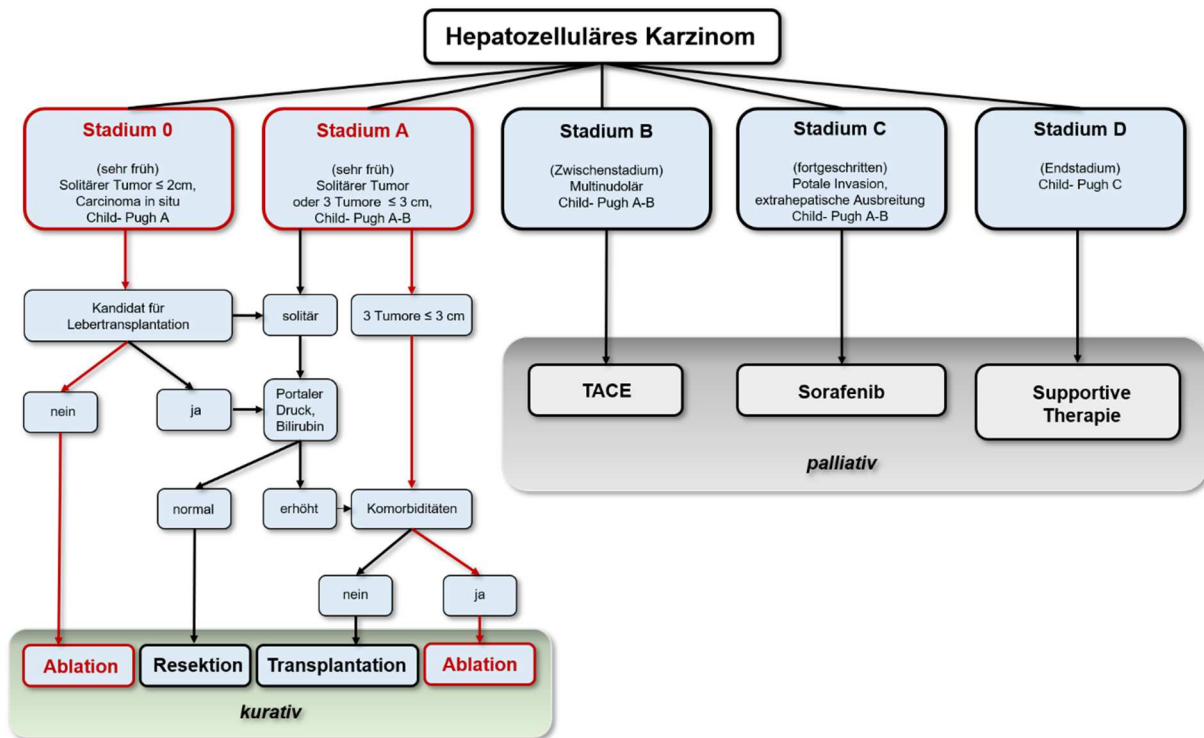


Abbildung 1: Schematische Darstellung der BCLC-Klassifikation (FORNER et al. 2012, BRUIX et al. 2016).

Die MRT kann unter Verwendung eines Kontrastmittels (KM) bei Patienten mit Leberzirrhose Raumforderungen unter 1 cm darstellen (SCHULZ et al. 2016). Sowohl die MRT als auch die CT haben unter Verwendung von KM eine Präzision von 80 – 90 % (LLOVET et al. 2005, ANDREANA et al. 2009).

2.5 Kurative Therapieverfahren

Bei Patienten mit primären Lebermalignomen und solchen mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ist gegenwärtig die chirurgische Resektion der Goldstandard (PEREIRA et al. 2000, MANFREDI et al. 2006, BRUIX et al. 2016). Betroffene, die ein HCC mit einer Tumorgroße ≤ 3 cm aufweisen, profitieren von einer Leberteileresektion, einer Lebertransplantation oder einer Tumorablation (LLOVET et al. 2005, BRUIX et al. 2016). Bei einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist das primäre Ziel die Verlängerung der Überlebenszeit durch ein palliatives Therapieverfahren (FORNER et al. 2012). „Lokal ablative Verfahren können eingesetzt werden, wenn nicht resektable Metastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere nach vorangegangener Lebermetastasenresektion“ (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019).

Für den optimalen Therapieerfolg sollte der Behandlungsplan durch ein interdisziplinäres Team aus verschiedenen Fachrichtungen (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019) wie der Onkologie, der Radiologie, der Gastroenterologie sowie der Allgemeinchirurgie diskutiert werden.

2.5.1 Chirurgische Resektion und Transplantation

Laut FORNER et al. (2012) profitieren Patienten, die eine gute Leberfunktion, einen kleinen Solitär tumor und keine schwerwiegenden Nebenerkrankungen aufweisen, von einem chirurgischen Therapieansatz. Die Größe des Tumors sowie die Gefäßinvasion sind entscheidend für die individuelle Überlebensrate. Für die Prognose und die Therapieentscheidung ist die postoperative Leberrestfunktion nach Tumorentfernung ein Hauptparameter. Weitere Faktoren sind der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten (MANFREDI et al. 2006). Um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden, sollte das Leberrestvolumen bei normaler Leberfunktion mindestens 25 % und bei Patienten mit Leberzirrhose 50 % betragen (DIMITROULIS et al. 2017). Für eine Lebertransplantation eignen sich Patienten, die den Milan-Kriterien (Einzelherd < 5 cm, alternativ maximal drei Herde < 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine extrahepatische Metastasierung) entsprechen (LLOVET et al. 2005). Allerdings schränkt der Mangel an Spenderorganen die Möglichkeit einer Transplantation stark ein (FORNER et al. 2012).

2.5.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Hepatozelluläre Karzinome (Kap. 2.2 Primäre Lebertumoren) sind die dritthäufigste Ursache für krebbsbedingte Todesfälle (FORNER et al. 2012). Das HCC wird nach dem Behandlungsschema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) therapiert (Abbildung 1). Besonders die chirurgische Tumorsektion hat sich als kurativer Therapieansatz mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von mehr als 50 % bei nicht-zirrhotischen HCC bewährt (LLOVET et al. 2005, FORNER et al. 2012). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate konnte mit Hilfe einer TNM-Klassifikation bewertet werden. Dabei betrug die Überlebensrate für Patienten mit HCC von ≤ 2 cm 66 %, verglichen mit 52 % für Tumoren von 2 – 5 cm und nur 37 % für Tumoren von > 5 cm (LLOVET et al. 2005). Innerhalb der ersten fünf Jahre treten Rezidive nach Leberresektion bei 70 % der Patienten auf. Laut LLOVET et al. (2005) setzt sich diese Rezidivrate zu 60 – 70 % aus intrahepatischen Metastasen (die bis zum Zeitpunkt der Resektion unentdeckt geblieben sind) und zu 30 – 40 % aus *De-novo*-HCC zusammen.

2.5.1.2 Kolorektales Karzinom (CRC) als Ursprung von Metastasen

Durch die venöse Drainage von Dickdarm und Rektum ist die Leber der häufigste Ort der Metastasierung (Kap. 2.3 Sekundäre Lebertumoren) von CRC (VATANDOUST et al. 2015). Circa 50 % der CRC-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Lebermetastase (VATANDOUST et al. 2015). Allerdings sind nur 5 – 10 % der Patienten mit Lebermetastasen für eine chirurgische Resektion bei Diagnosestellung geeignet (FORNER et al. 2012). Die Prognose der Patienten mit Lebermetastasen aus CRC sind vielfältig und hängen von der chirurgischen Resektabilität ab (VATANDOUST et al. 2015). Kontraindikationen für die Resektion dieser Metastasen sind inoperable extrahepatische Erkrankungen, mehr als 70 % Leberbeteiligung, Leberversagen und chirurgische Untauglichkeit (POSTON et al. 2005).

2.5.2 Minimalinvasive Thermoablationsverfahren

Die lokal ablativen Therapiemethoden haben sich in den letzten Jahren als vielversprechende Behandlungsoption zu invasiveren Therapieoptionen, wie der Leberteilresektion oder der Transplantation, bei der kurativen Behandlung von Lebermalignomen (wie dem HCC) bewährt (BRUIX et al. 2006). Allerdings stellen Thermoablationsverfahren insbesondere für Patienten mit nicht resektablen Lebermalignomen und fehlendem Ansprechen auf Chemotherapeutika eine wichtige Alternative in der kurativen Therapie dar (PATHAK et al. 2011, GRUBER-ROUH et al. 2016). Die Ablationsverfahren zeichnen sich bei perkutaner Durchführung durch eine minimalinvasive Technik aus (GOLDBERG und AHMED 2002, LOPRESTO et al. 2017). Die Applikation hoher lokaler Wärmeenergie ermöglicht eine gezielte Tumordestruktion, im Idealfall bei maximaler Schonung von gesundem Leberparenchym (HABASH et al. 2007). Durch die perkutane, laparoskopische oder intraoperative Anwendung kann bei möglichen Rezidiven das Verfahren erneut leberschonend angewandt werden (DODD et al. 2000, GRUBER-ROUH et al. 2016). Während der Ablation wird die Ausdehnung der Läsion mittels prä- und postinterventioneller Bilddaten teilüberwacht. In der klinischen Routine wird hierzu meist das CT verwendet. Eine konstante Überwachung des vollständig aktiven thermischen Ablationsprozesses ist in der Routine limitiert und nur mit dem sichteingeschränkten Ultraschall (Kap. 2.6 Grundlagen der Thermoablation) oder der offenen MRT möglich (RYAN et al. 2016). Die perkutane Anwendung kann ambulant unter Lokalanästhesie oder unter Vollnarkose erfolgen. Dies sind große Vorteile gegenüber chirurgischen Eingriffen, die insgesamt höhere Komplikationsraten aufweisen (GOLDBERG und AHMED 2002). Neben der Radiofrequenzablation (RFA), der laserinduzierten Thermoablation (LITT) und der irreversiblen Elektroporation (IRE) gewinnt die MWA zunehmend an Bedeutung (Abbildung 2).

Lokal-ablative Therapieverfahren

Chemische Ablationsverfahren	Energiebasierte Ablationsverfahren	
Perkutane Ethanolinjektion (PEI) Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	Hyperthermie	Hypothermie
	Mikrowellenablation (MWA) Radiofrequenzablation (RFA) Laserablation (LITT) Hochintensive fokussiertes Ultraschall (HIFU) Irreversible Elektroporation (IRE)	Kryoablation

Abbildung 2: Übersicht der lokal ablativen Therapieverfahren, eingeteilt in chemische und energiebasierte Ablationsverfahren (GOLDBERG et al. 2003, AHMED 2014).

Neben vielen weiteren Vorteilen der MWA (Kap. 2.7.3 Vor- und Nachteile) sind wesentliche Gründe für deren Verwendung größere und gleichmäßigere Ablationen, weniger Einflussnahme durch lebereigene Gefäße (POULOU et al. 2015) sowie einfache Anwendbarkeit in fast allen menschlichen Geweben (ZHOU et al. 2013). Momentan wird die MWA nicht nur während der Behandlung von Lebertumoren verwendet, sondern auch bei Nierenkarzinomen, Lungentumoren und Schilddrüsenknoten.

2.6 Grundlagen der Thermoablation

Das Behandlungsprinzip der thermischen Ablation basiert auf einer Gewebeerwärmung auf über 42 °C, die zu Veränderungen auf molekularer, zellulärer und struktureller Ebene führt (ROSSMANN und HAEMMERICH 2014). Ziel der Ablation ist ein irreversibler lokaler Gewebsuntergang durch Denaturierung (HABASH et al. 2007). Dieser zeigt sich im Lebergewebe als Aufhellung und wird als Läsion bezeichnet (AHMED 2014). Der zytotoxische Effekt ist abhängig von der Dauer der Hitzeeinwirkung (BHUYAN 1979). Für eine irreversible Zellschädigung durch Proteindenaturierung muss eine Erhitzung des Gewebes auf mindestens 50 °C über einen Zeitraum von mehreren Minuten erfolgen (AHMED et al. 2011). Eine Koagulation des Gewebes tritt ab 60 °C ein. Dabei entsteht eine Gewebenekrose durch sofortigen Zelltod (HABASH et al. 2007, MELONI et al. 2017). Ab 105 °C kommt es zur Karbonisierung sowie Vaporisation mit Gasbildung, die in CT und Ultraschall sichtbar sind (LEBER et al. 2012, MELONI et al. 2017, VOGL et al. 2017). Ein Hauptziel der Thermoablation ist die konstante Hitzeeinbringung im Temperaturbereich von 60 – 100 °C über das gesamte Zielvolumen, um einen vollständigen Zelltod zu erreichen. Dabei sollte aus heutiger Sicht eine Sicherheitszone von 5 – 10 mm peripher um den Tumor mit koaguliert werden (GOLDBERG et al. 2000, PILLAI et al. 2015). Hierdurch können mögliche Mikrometastasen oder mikroskopische Herde zerstört werden, um das Risiko eines lokalen Rezidivtumors zu minimieren.

2.7 Mikrowellenablation

Ursprünglich wurde die Mikrowellenablation (MWA) als Hilfsmittel zur Blutstillung bei der Leberresektion entwickelt (TABUSE 1979). Ab 1986 entwickelte das japanische Team um K. Tabuse ein Mikrowellensystem für die perkutane Anwendung, um Lebergewebe abzutragen. Seit Beginn der 1990er Jahre wurde diese Technik auch für die Behandlung von Lebertumoren angewendet.

2.7.1 Funktionsweise

Zu den Komponenten eines Mikrowellensystems gehören ein Mikrowellengenerator, ein Koaxialkabel und eine Mikrowellenantenne (Abbildung 3). Die meisten Generatoren haben als Kernstück eine Magnetfeldröhre oder einen Halbleiter (BRACE 2009). Die MWA beruht auf der Einbringung von Energie in Form von Mikrowellen mittels Antenne und einer Frequenz von

900 – 2500 MHz in das Zielgewebe (BRACE 2009, LUBNER et al. 2013). Dabei wird ein oszillierendes elektrisches Feld aufgebaut, das die dipolen Wassermoleküle im Gewebe in Resonanzschwingung versetzt (BRACE 2009, EISELE et al. 2014). Diese molekulare Bewegung wird durch Reibungskräfte eingeschränkt, die Bewegungsenergie in Wärme umwandeln. Dabei entstehen Temperaturen bis zu 120 °C (RYAN und BRACE 2017). Durch die Erhitzung des Tumorgewebes entsteht über die direkte Wärmeabgabe in das intra- und extrazelluläre Gewebewasser eine Koagulationsnekrose (VOGL et al. 2014, MELONI et al. 2017).

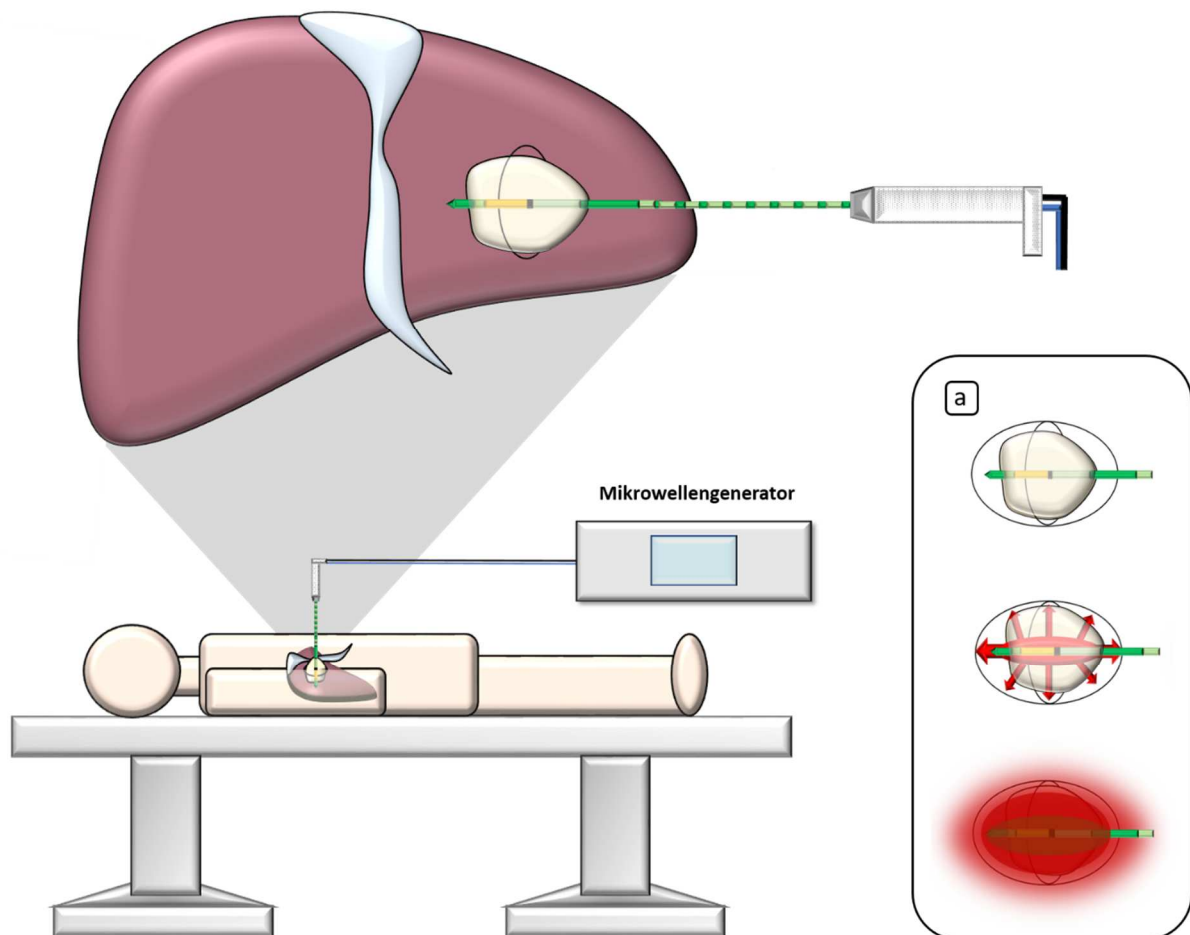


Abbildung 3: Funktionsprinzip der Mikrowellenablation (MWA). Die MWA kann perkutan, per Laparoskopie oder offen chirurgisch am Patienten durchgeführt werden. Für die Ablation wird der Tumor mit einer Antenne punktiert. Es erfolgt ein konstantes und gleichförmiges Erhitzen des Tumorgewebes durch Mikrowellen vom Inneren des Tumors nach außen (a). Die Hitze entsteht durch die Stimulation von Wassermolekülen, wodurch das Tumorgewebe zerstört wird (BRACE 2010, WOLF et al. 2012, LIANG et al. 2014). Die Mikrowellentechnik ist unbeeinflusst vom elektrischen Widerstand in dem sich verändernden Gewebe. Teilweise verfügen die Systeme über eine Gewebe-Primitivitäts- und/oder -Temperatur-Kontrolle. Auf diese Weise wird eine maximale Energieabgabe im Inneren des Tumors bei gleichzeitigem minimalem Reflexionsgrad der Energie erreicht.

Die Mikrowellen können sich in Gewebetypen mit hoher Impedanz wie Lunge oder Knochen ausbreiten (DURICK et al. 2008, LUBNER et al. 2010). Eine optimale Wärmeleitfähigkeit wird in Geweben mit hohem Wassergehalt erreicht, eine reduzierte Wärmeleitfähigkeit in Fettgewebe (BRACE 2009). Laut HINSHAW et al. (2014) lassen sich die entwickelten MWA-Systeme der vergangenen Jahre in drei Generationstypen unterscheiden. Dabei sind die wesentlichen Unterschiede das Antennendesign, die Kühlung der Antenne sowie die Frequenz- und Phasenregelung (HINSHAW et al. 2014). Besonders die variierenden Antennendesigns mit den verschiedenen elektromagnetischen Feldern haben einen wesentlichen Einfluss auf die Größe und die Form der resultierenden Ablationszonen (HINSHAW et al. 2014). Die gängigen Bauformen der Mikrowellenantennen sind Monopol-, Dipol-, Triaxial-, Stangen- und Schlitzantennen (O'ROURKE et al. 2007, BRACE 2010).

2.7.2 Indikationen

Für primär resektable Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms sollte die *In-situ*-Ablation als Alternative angeboten werden, sofern die Metastasen nach Größe und Lokalisation geeignet sind. Zudem sollte das Vorgehen in einem Tumorboard diskutiert werden (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019). Die MWA bei Lebermalignomen, wie dem HCC bei „Stadium 0 und A“ (BCLC- Klassifikation; Abbildung 1), ist ein kurativer Therapieansatz (FORNER et al. 2012, BRUIX et al. 2016). Daher muss eine vollständige Zerstörung der Tumormasse angestrebt werden, um einen tumorfreien Zustand zu erreichen. Um die Tumormasse und Krankheitssymptome zu mindern, kann durch eine MWA eine partielle Tumorerstörung, das sogenannte Debulking, durchgeführt werden. Dieses wird zur Reduktion der Tumormasse vor einer geplanten chirurgischen Resektion angewandt (AHMED 2014, POULOU et al. 2015). Die simultane Anwendung von Ablationstechniken sowie der chirurgischen Leberresektion kann in Erwägung gezogen werden, wenn durch eine alleinige Resektion kein kurativer Therapieerfolg erzielt werden kann (BINNEBOSEL et al. 2016). Bei der MWA-Behandlung solitärer Lebertumoren ist eine technische Erfolgsquote von bis zu 95 % beschrieben (LI et al. 2012, ALEXANDER et al. 2015, SUN et al. 2015).

2.7.3 Vor- und Nachteile

Im Vergleich zu anderen ablativen Verfahren (Kap. 2.5.2 Minimalinvasive Thermoablationsverfahren) ist die MWA eine neuere thermische Ablationstechnologie mit deutlichen Vorteilen gegenüber der Radiofrequenzablation (RFA) oder der laserinduzierten Thermoablation (LITT) (SIMON et al. 2005, BRACE 2009, TOMBESI et al. 2015, FACCIORUSSO et al. 2016, MELONI et al. 2017). Die RFA ist momentan am besten quantifiziert sowie evaluiert. In der klinischen Anwendung hat sich dieses Verfahren etabliert und wird am häufigsten angewendet. Daher werden die aktuellen Therapieergebnisse der MWA oft mit der RFA verglichen (POULOU et al. 2015).

Die Mikrowellentechnologie ermöglicht höhere intratumorale Temperaturen, die ein größeres Ablationsvolumen in kürzerer Zeit erzeugen können (REMPP et al. 2011, ANDREANO und BRACE 2013, IIDA et al. 2013, TOMBESI et al. 2015). Durch eine schnelle, homogene Erhitzung sind also größere Ablationszonen möglich (POULOU et al. 2015). Zudem ist der Energieverlust durch große Gefäße, der „heat-sink effect“ (Kap. 2.8 Einfluss von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation), geringer ausgeprägt im Vergleich zur RFA (TOMBESI et al. 2015, LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019). Dadurch ist der Einsatz der MWA bei Tumoren in der Nähe kritischer Strukturen wie großer Lebervenen möglich, da die Ablationsgröße und -form durch den „heat-sink effect“ weniger beeinflusst werden (REMPP et al. 2011, LUBNER et al. 2013, TOMBESI et al. 2015, LUCCHINA et al. 2016). Herzschrittmacher oder chirurgische Clips bilden bei der MWA-Behandlung keine Kontraindikation, da die MWA auf elektromagnetischer und nicht elektrischer Energie basiert (SKONIECZKI et al. 2011, POULOU et al. 2015). Dadurch ist keine Neutralelektrode notwendig und es besteht nicht die Gefahr von aberrierenden Energieflüssen (Leckströmen), die zu Verbrennungen führen können (VOGL et al. 2014, TOMBESI et al. 2015). Laut POULOU et al. (2015) treten bei der Behandlung mit der MWA im Vergleich zur RFA zudem weniger prozedurabhängige Schmerzen auf.

Vorteile der MWA gegenüber der RFA sind zusammengefasst:

- kürzere Behandlungszeiten (Einzelablation circa 10 Minuten)
- höhere Ablationstemperaturen
- größere, homogene Ablationsvolumina
- keine Neutralelektrode notwendig

Das Ablationsvolumen der MWA ist von Faktoren wie der Generatorleistung, der Mikrowellenfrequenz, dem Antennendesign und der Positionierung der Antenne im Gewebe abhängig (HINSHAW et al. 2014). Insbesondere das Antennendesign beeinflusst die Ablationsgröße und -form. So führen einige Antennendesigns derzeit zu länglichen Ablationsformen, die für viele Anwendungen nicht wünschenswert sind (TSE et al. 2009). Solche Antennen erzeugen eine bis zu 6 cm langgestreckte Ablationszone, die das Risiko unerwünschter Verbrennungen an angrenzenden Organen erhöhen kann (HINSHAW et al. 2014). Besonders die sogenannten ungekühlten, triaxialen Antennen können eine proximale Erwärmung entlang des Antennenschaftes in Tropfenform verursachen und weisen eine um 3 – 7 % erhöhte Komplikationsrate auf (BRACE 2010, VOGL et al. 2017).

2.7.4 Klinische Anwendung

In den vergangenen Jahren konnten mit der MWA vielversprechende Ergebnisse in der klinischen Anwendung erzielt werden (BRACE 2009). Das LEITLINIENPROGRAMM

ONKOLOGIE (2019) spricht eine Empfehlung für die klinische Anwendung der MWA aus. Besonders für die Behandlung von HCC und kolorektalen Metastasen scheint diese Therapie als kuratives Verfahren eine vielversprechende Behandlungsmethode zu sein (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE 2019). Bei perkutan schwierig zugänglichen Tumoren hat sich die laparoskopisch assistierte Durchführung lokal ablativer Therapien bewährt (SWAN et al. 2013, EISELE et al. 2014, BAKER et al. 2017, BENSON et al. 2017, SANTAMBROGIO et al. 2017). Alternativ erlaubt ein offen chirurgischer Zugang die Mobilisation der Leber durch Hilfsmittel wie Bauchtücher oder Ballonsysteme (EISELE et al. 2014). Gleichzeitig können beim offenen Vorgehen angrenzende Strukturen vor Hitzeschäden besser geschützt werden (BAKER et al. 2017). Diese Vorgehensweise bietet sich besonders bei einer oberflächlichen Tumorage oder direkter Nachbarschaft zu anderen Organen an (EISELE et al. 2014, BENSON et al. 2017). Die MWA von Lebertumoren mit oder ohne Leberresektion sowie eine regionale oder systemische Chemotherapie führen häufig zu einem Langzeitüberleben (LEUNG et al. 2015). EISELE et al. (2014) zeigten in ihrer Studie aus dem Zeitraum von 1994 bis 2005 eine Lokalrezidivrate von 0 – 24 % und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 29 – 78 %. Eine weitere multizentrische Studie von LIANG et al. (2012) umfasste 1007 Patienten. Die mittlere Tumorgröße lag bei $2,9 \pm 1,8$ cm (min./max.: 1,0 – 18,5 cm). 66,3 % der Tumoren waren ≤ 3 cm. Die Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen insgesamt 91,2 %, 72,5 % und 59,8 %. Die lokale Tumorprogressionsrate betrug 5,9 %. Bei der Therapie mittelgroßer solitärer HCC mit einem Durchmesser < 5 cm konnten Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensraten von 89 %, 74 % und 60 % erreicht werden (SUN et al. 2015). Es ist allerdings zu erwähnen, dass die Rezidiv- und Überlebensraten abhängig von der Studie, dem verwendeten Mikrowellensystem sowie der peripheren Gefäßgröße waren (YU et al. 2008, GILLAMS et al. 2015).

LAHAT et al. (2014) berichteten von einer Komplikationsrate von 4,6 % für MWA, die im Vergleich zur RFA um 0,5 % Prozentpunkte höher war. Mögliche Komplikationen sind Gallengangschäden, Blutungen, Infektionen der Ablationshöhle, Bildung von Leberabszessen, Kolonperforationen und Impfmetastasen durch die Antennenpunktion (GOLDBERG und AHMED 2002, GOLDBERG et al. 2003, LAHAT et al. 2014, RYAN et al. 2016). Nachblutungen und die Verschleppung von Tumorzellen können verhindert werden, wenn der Antennenpunktionsskanal während der Antennenentfernung zusätzlich ablatiert wird (LIANG und WANG 2007).

2.7.5 Einfluss von Tumorgröße und -lokalisierung

Für die MWA existieren momentan keine eindeutigen Leitlinienempfehlungen bezüglich der Tumorgröße wie bei der RFA (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (AMWF) 2013). Laut GILLAMS et al. (2015) ist es empfehlenswert, thermische Ablationen bei Tumoren mit einem

Durchmesser von unter 3 cm vorzunehmen. Die Schwierigkeit liegt in der richtigen Abschätzung der Ablationsnekrose und der Gewährleistung einer vollständigen Tumorzellzerstörung (CROCETTI et al. 2010). Wenn eine Sicherheitszone (von 10 mm) den Tumor peripher umgibt, kann die Ablation als „technisch erfolgreich“ angesehen werden (AHMED 2014). Eine Studie von FILIPPIADIS et al. (2017) zeigte, dass die CT-gesteuerte perkutane MWA bei HCC auch an schwierigen Lokalisationen und bei bis zu 5 cm Tumordurchmesser sicher durchgeführt werden kann. Daher bilden größere Tumoren kein Ausschlusskriterium (GILLAMS et al. 2015). Allerdings wurden auch Tumoren mit einem maximalen Längsdurchmesser von 5 – 12 cm mit der MWA behandelt. Dabei traten unvollständige Ablationen auf und die lokale Rezidivrate bei diesen großen Tumoren war sehr hoch (GILLAMS et al. 2015). Als gut lokalisiert gelten im Rahmen einer MWA Tumoren, die direkt punktierbar sind. Eine Tumorlokalisation in der Nähe von benachbarten Strukturen wie Darm, Gallenblase, großen Gallengängen oder großen Blutgefäßen kann als relative Kontraindikation angesehen werden (FOLTZ 2014). In solchen Fällen muss eine MWA kritisch diskutiert werden (Kap. 2.7.2 Indikationen).

2.8 Einfluss von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation

Hepatische Blutgefäße können einen entscheidenden Einfluss auf eine erfolgreiche Tumorablation haben (YU et al. 2008, PILLAI et al. 2015, POCH et al. 2018). Durch den Abtransport von Wärmeenergie durch angrenzende Gefäße sowie die Kapillarperfusion kann ein konvektiver Wärmeverlust auftreten (Abbildung 5), der die gewünschte Erhitzung des Zielgewebes verringert (FRERICKS et al. 2008, GILLAMS et al. 2015, RINGE et al. 2015).

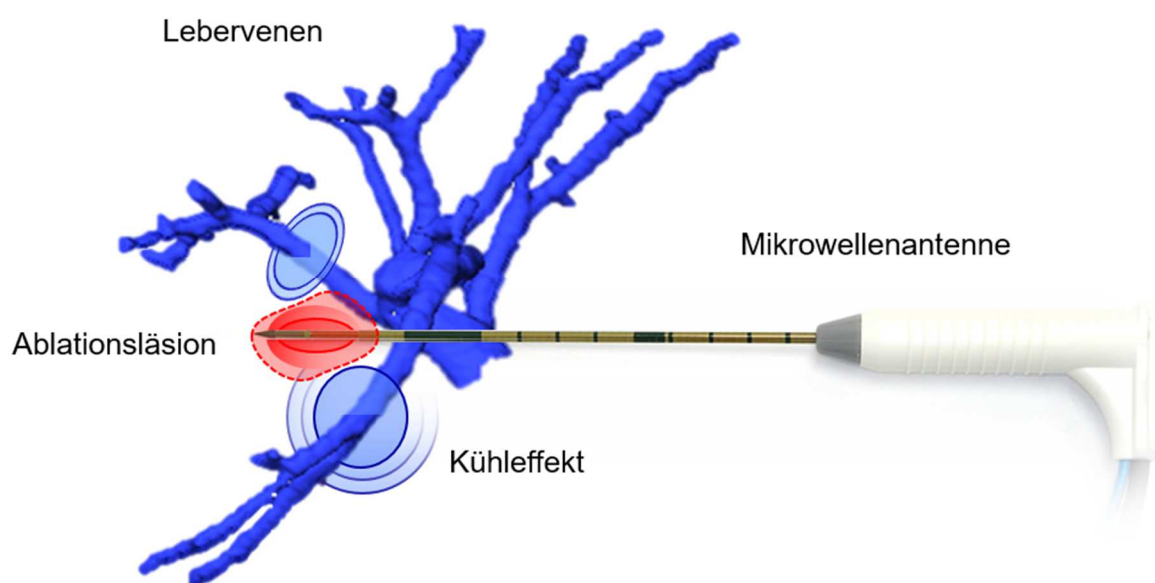


Abbildung 4: Schematische Auswirkung des Lebergefäßbaumes auf die Ablation. Die individuelle Tumurlage, besonders in der Nähe großer Gefäße, erschwert eine sichere und erfolgreiche Tumorablation, da Form und Größe der Nekrose durch die Kühleffekte der Lebervenen beeinflusst werden können.

Eine unzureichende Erhitzung des Tumorgewebes kann Lokalrezidive zur Folge haben (WRIGHT et al. 2005, GILLAMS et al. 2015, CHIANG et al. 2016). Dieser Verlust an Wärmeenergie wird als vaskulärer Kühleffekt („heat-sink effect“) bezeichnet. Dieser kann in einen lokalen bzw. gerichteten und einen diffusen bzw. ungerichteten Kühleffekt unterschieden werden (LEHMANN et al. 2009). Der diffuse Kühleffekt ist durch die natürliche Kapillarperfusion bedingt und führt zu einer generellen Limitierung der Ablationsgröße. Der lokale Kühleffekt hingegen wird durch einzelne größere Lebergefäße hervorgerufen und beeinflusst die Größe und Form der Ablation (GOLDBERG et al. 2000).

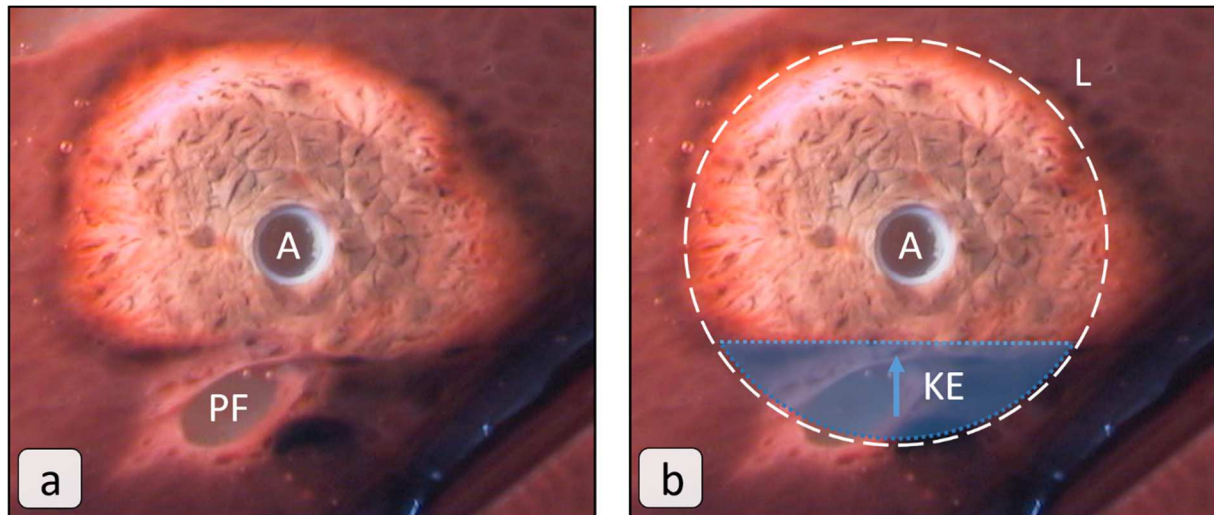


Abbildung 5: Thermische Läsion mit Lebervene (a). Diese natürliche Lebervene beeinflusst durch den Abtransport der Ablationswärme die Größe und Form der Läsion. Dabei können die Kühleffekte, je nach Gefäßlage und -größe unterschiedlich ausgeprägt sein. A: Antenne; PF: Periportales Feld; KE: Kühleffekt; L: Läsion

Er wird seinerseits durch den Antennen-Gefäß-Abstand, den Gefäßdurchmesser sowie Flussvolumen und -geschwindigkeit beeinflusst. Hepatische Venen und Arterien sind deutlich resistenter gegen Gefäßverschlüsse als Portalvenen (CHIANG et al. 2016). Der „heat-sink effect“ bei der MWA ist in der Literatur beschrieben (YU et al. 2008, DODD et al. 2013, PILLAI et al. 2015, TOMBESI et al. 2015). Eine systematische Quantifizierung dieser Gefäßkühleffekte ist für MWA jedoch bisher nicht vollständig durchgeführt worden, zudem sind die Effekte abhängig vom verwendeten Mikrowellensystem (Kap. 5.3.2 Der Einfluss von Kühlgefäßen erschwert die Planbarkeit der MWA).

2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell

Die von den Herstellern genannten Ablationsausmaße basieren oft auf präklinischen, nicht-perfundierten *Ex-vivo*-Organmodellen (DE COBELLI et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017). Die Übertragbarkeit dieser Daten hinsichtlich der Reproduzierbarkeit, Sicherheit und Ablationsausmaße auf *In-vivo*-Ablationen kann problematisch sein (DE COBELLI et al. 2017, KIM 2018). So wurde nachgewiesen, dass der Gewebezustand (*in vivo* oder *ex vivo*) die Reaktion

der MWA beeinflussen kann (GOLDBERG et al. 2000, CHIANG et al. 2013, SHYN et al. 2016, AMABILE et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017). DE COBELLI et al. (2017) überprüften die Auswirkungen eines MWA-Systems auf die menschliche Leber *in vivo* mit unterschiedlichen Zugängen (perkutan oder intraoperativ) sowie bei verschiedenen Lebererkrankungen (u. a. Leberzirrhose). Dabei wurden die experimentellen Ergebnisse aus *Ex-vivo*-Tierversuchen mit den Angaben des Herstellers korreliert (DE COBELLI et al. 2017). Hierbei zeigten die *Ex-vivo*-Ablationsvorhersagen des Herstellers eine hohe Übereinstimmung mit Ablationszonen in der menschlichen Leber *in vivo*. In einer weiteren Studie von AMABILE et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass Ablationen in Rinderlebern besser mit den Ablationen in menschlichem Lebergewebe korrelierten als Ablationen in Schweinelebern. Zusätzlich konnte demonstriert werden, dass sich eine MWA von HCC anders verhält als eine MWA von kolorektalen Lebermetastasen (AMABILE et al. 2017). Die Ablationsergebnisse sind daher nicht nur gerätespezifisch, sondern müssen auch auf Gewebebasis (Gewebeeigenschaften des jeweiligen Tumors) differenziert charakterisiert werden (AMABILE et al. 2017). Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Anwendung der MWA ist die Leberperfusion. Die Herstellerangaben zur Ausdehnung der MWA basieren häufig auf Daten nicht-perfundierter Organe oder speziell entwickelter thermosensibler Gelphantome. Durch die fehlende Gewebepfusion überschätzen diese Daten die Größe der tatsächlichen Ablationszonen (SOMMER et al. 2011, SACCOMANDI et al. 2015, SIRIWARDANA et al. 2017). Auch die Variabilität der Läsionsausdehnung war ohne Blutfluss in einer Studie geringer. Allerdings konnten keine signifikanten Veränderungen an der Ablationsform nachgewiesen werden (SOMMER et al. 2011). Die klinisch zu erwartende MWA ist aufgrund der unterschiedlichen Tier- und Phantommodelle sowie Studienevaluationen der Ablationszone (*ex und in vivo*) schwer einzuschätzen.

Trotz dieser unterschiedlichen präklinischen Versuchskriterien und -ergebnisse werden die MWA-Systeme klinisch eingesetzt, wobei die variierenden Versuchsdaten eine sichere Planung und Anwendung erschweren.

2.10 Äquivalenz der Schweineleber zur menschlichen Leber

Die Schweineleber weist zahlreiche anatomische und physiologische Ähnlichkeiten mit der menschlichen Leber auf (SWINDLE et al. 1988, MARTINS et al. 2008). Durch die ähnlichen morphologischen und funktionellen Merkmale lassen sich studienbezogene Ergebnisse oft auf den Menschen übertragen. Schweine werden deshalb heute in der medizinischen Forschung als vielseitiges Standardmodell für vorklinische Studien genutzt (VODICKA et al. 2005, KIM 2018). Auch bei der Evaluation verschiedener MWA-Systeme ist die Schweineleber ein vielseitiges Organmodell (NAM et al. 2008, WANG et al. 2008, YU et al. 2008, SOMMER et al. 2011, CAVAGNARO et al. 2015, RINGE et al. 2015, AMABILE et al. 2017, PARK et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017). Dabei werden MWA sowohl *ex vivo* als auch *in vivo* durchgeführt.

Allerdings können die abweichenden anatomischen Dimensionen der Schweineleber im Vergleich zur menschlichen Leber einen künstlichen Faktor unterschiedlicher Zielgewebegrößen hervorrufen (CAVAGNARO et al. 2015, KIM 2018). CAVAGNARO et al. (2015) konnten bei der Evaluation von MWA zeigen, dass die Gewebedimensionen, im Verhältnis zum erwarteten Ablationsvolumen, die Größe und Form des MWA-Volumens *ex vivo* beeinflussen können.

Im anatomischen Gegensatz zur kompakten, keilförmigen Leber des Menschen, die mit einem linken und rechten Leberlappen ausgestattet ist, ist die Leber des Schweines (Abbildung 6) durch die *Incisurae interlobulares* in mehrere Lappen unterteilt (NICKEL et al. 2004).

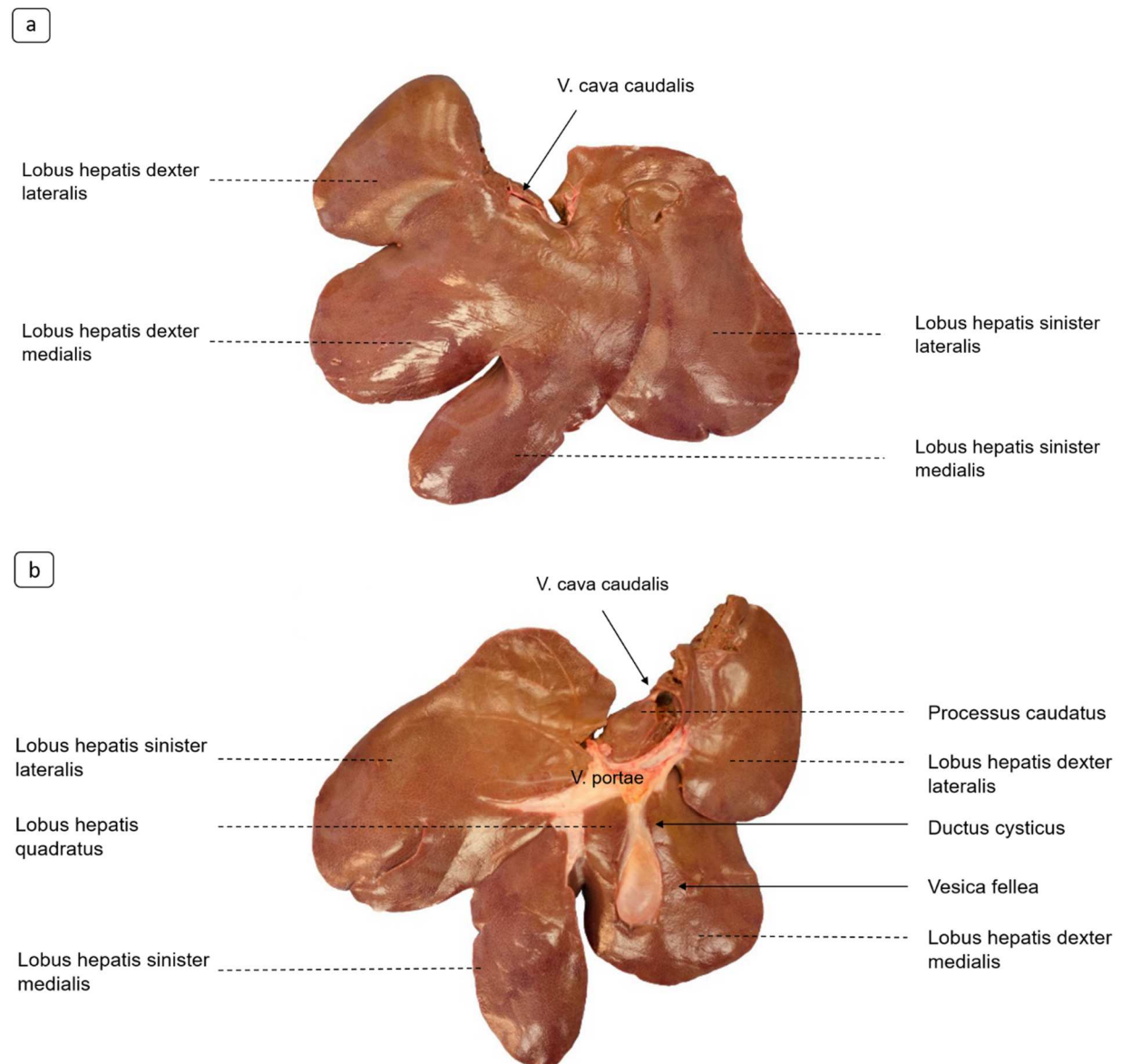


Abbildung 6: Übersicht der Anatomie der Schweineleber.

(a) *Facies diaphragmatica*. An der *Facies diaphragmatica* präsentiert sich der rechte und der linke Leberlappen.

(b) *Facies visceralis*. An der *Facies visceralis* sind alle Leberlappen sichtbar.

Diese tiefen Einschnitte ermöglichen eine Verschiebung der *Lobi hepatis* gegeneinander bei bewegungsbedingten Verformungen des Rumpfes (SALOMON et al. 2015). Durch diese anatomische Anordnung ist die Leber flach gefächert aufgebaut.

Im Unterschied zum Menschen teilen sich die *Lobi hepatis* (*sinister* und *dexter*) jeweils in einen *Lobus hepatis sinister/dexter lateralis* und *medialis*. Zudem besteht der *Lobus caudatus* beim Schwein nur aus einem kleinen *Processus caudatus* (SALOMON et al. 2015). Die Leber ist umschlossen von einer Leberkapsel, der *Capsula fibrosa hepatis*. Von dieser ausgehend zieht sich ein Gerüst aus Bindegewebe ins Leberparenchym. Dieses interlobuläre Bindegewebe ummantelt beim Schwein jedes der 1 bis 2 mm großen Leberläppchen sichtbar (NICKEL et al. 2004). Damit ist die Schweineleber in ihrer äußeren Morphologie zwar unterschiedlich zum Menschen aufgebaut, aber in der vaskulären Anatomie sehr ähnlich gestaltet (COURT et al. 2003).

2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation

Die computergestützte Simulation einer MWA mit Vorhersage des Ablationsvolumens unter Einbeziehung der patientenindividuellen Anatomie kann das Behandlungsergebnis optimieren (DIAB et al. 2018). Eine genaue Simulation kann konkret helfen, die Größe und Form der Ablation vorherzusagen und eine optimale Antennenposition zu finden (SCHUMANN et al. 2010). Computergestützte Modelle für die MWA werden häufig bei der Designoptimierung neuartiger Geräte eingesetzt (SEBEK et al. 2016). Diese Modelle verwenden numerische Ansätze, um die elektromagnetische Ausbreitung sowie Bio-Wärmeübertragung zu regeln und die Behandlungszone nach einer definierten Mikrowellenexposition zu approximieren (PRAKASH 2010, CHIANG et al. 2013, DESHAZER et al. 2017). Bisher wurden mehrere numerische Ansätze zur Ablationsabschätzung bei der RFA sowie bei der MWA eingeführt (SCHUMANN et al. 2010, LIU und BRACE 2017, LIU et al. 2017, LOPRESTO et al. 2017). Eine hauptsächliche Einschränkung dieser mathematischen Ansätze für eine exakte computergestützte Simulation liegt in der Verwendung einfacher Geometrien, die eine Auswertung nur in der zweidimensionalen Ebene zulassen. Die Anwendung komplexer Geometrien (z. B. dreidimensionale Elemente) in mathematischen Modellen ist aufgrund nichtlinearer Gewebeeigenschaften schwer realisierbar (PRAKASH 2010, MAINI 2016). Daher werden bei vielen numerischen Ansätzen klinische Variablen wie Gewebepfusion, Tumorage, Heterogenität der gewebephysikalischen Eigenschaften, kardiorespiratorische Bewegung und der Einfluss der peripheren Anatomie vernachlässigt (DESHAZER et al. 2017).

Eine Alternative zu den oben genannten mathematischen Ansätzen ist die Finite-Elemente-Methode (FEM). Die FEM beruht auf der Lösung von Differentialgleichungen. Diese berechnen das Verhalten der Gewebeparameter (wie elektromagnetische Ausbreitung sowie Bio-Wärmeübertragung) bei der MWA durch einen mathematischen Lösungsansatz. Die FEM ermöglicht

die Modellierung komplexer Geometrien (MAINI 2016), beispielsweise konnten LIU und BRACE (2017) mit einem FEM-Simulationsmodell eine gute Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen aufzeigen. Dabei wiesen die Simulationen der MWA bei einer Mikrowellenleistung von 40 W einen mittleren Fehler von 10 – 40 % auf (LIU und BRACE 2017).

Auch die Existenz großer Blutgefäße ist für die klinische Anwendung und für eine exakte Simulation ein wesentlicher Faktor (WELP et al. 2006, NIE et al. 2015). So konnte die numerische Studie von NIE et al. (2015) zeigen, dass die simulierten Auswirkungen von Antennen-Gefäß-Geometrien als Entscheidungshilfe dienen können, ob ein Gefäß im Ablationsgebiet für die Ablation verschlossen werden oder offen bleiben sollte.

Neben der biologischen Differenziertheit der Leber muss der klinische Anwender die individuellen Patientenunterschiede identifizieren und berücksichtigen, um die simulierte Ablationszone der Patientenanatomie anzupassen (PRAKASH 2010, DESHAZER et al. 2017). Simulationen, die auf patientenspezifischen Bildern basieren und biophysikalische Bedingungen einbeziehen, sind eine vielversprechende Unterstützung für den Planungsprozess (SCHUMANN et al. 2010, DESHAZER et al. 2017). Insbesondere können biophysikalische Modelle den Ärzten helfen, den Einfluss unterschiedlicher Behandlungsparameter (z. B. angewandter Leistungspegel, Antennentyp und -design, Anzahl der Antennen, Position der Applikation) auf das Ablationsresultat prospektiv zu übertragen (PRAKASH 2010, SCHUMANN et al. 2010, DESHAZER et al. 2017).

2.12 Therapieplanung

Für die klinische Anwendung werden etablierte Simulationsmodelle in computergestützte Planungssysteme integriert. In Deutschland ist Fraunhofer MEVIS (Bremen, Deutschland) eines der wegweisenden wissenschaftlichen Institute, die sich mit der Entwicklung von numerischen und patientenindividuellen Planungssystemen *in vivo* beschäftigen. Ein Ziel von Fraunhofer MEVIS bei der computergestützten Visualisierungs- und Quantifizierung von thermischen Ablationsflächen ist die Erforschung von zuverlässigen Methoden, um den Mediziner bei der Durchführung von nadelbasierten Interventionen, wie die MWA, zu unterstützen (RIEDER et al. 2009). Dabei werden bei der Planung computertomographische Daten verwendet, um sichere sowie durchführbare Applikationswege zu analysieren. Mittels CT-Schichtbildern können in kurzer Zeit relevante Risikostrukturen, wie große Gefäße, erkannt und berücksichtigt (SCHUMANN et al. 2015). Computergestützte Programme, wie SAFIR („Software Assistant for Interventional Radiology“) unterstützen in der klinischen Durchführung und Anwendungen bei thermischen Ablationen den behandelnden Mediziner, besonders bei der Detektion von Resttumorgewebe durch eine unvollständige Ablation (VO CHIEU et al. 2017). Bei der Evaluierung von Mikrowellenablationen konnten Ablationszonengeometrie mittels SAFIR korreliert werden. Dabei konnte eine gute Korrelation zu den manuellen Messungen gezeigt werden.

(VO CHIEU et al. 2017). Eine Ablationskontrolle erfolgt in der Regel durch ein prä- und post-interventionelle CT (LUBNER et al. 2010, SCHUMANN et al. 2012, AHMED 2014). Zusätzlich besteht die Schwierigkeit Organdeformationen und Patientenbewegungen zwischen den CT-Scans zu kompensieren und die geometrischen Tumoreigenschaften visuell zu vergleichen. SAFIR bietet die Möglichkeit CT-Bilder automatisch zu fusionieren und passt sich optimal in den klinischen Arbeitsablauf von der Planung bis zur Therapiebewertung ein (SCHENK et al. 2011). Durch diesen Arbeitsschritt bietet die computergestützte Planung in kürzerer Zeit gleichwertige Ergebnisse, wie ein erfahrener Mediziner.

2.13 Fragestellung

Methoden der computergestützten Visualisierungs- und Quantifizierung der MW-Ablationen sollen anhand standardisierter Bedingungen *ex vivo* evaluiert und überprüft werden (Kap. 1 Einleitung und Problemstellung). Dabei müssen sowohl hardwarebedingte Eigenschaften des MW-Generators und das Antennendesign als auch die Gewebeeigenschaften und mögliche Gefäßkühleffekte in die Software integriert sein, um ein genaues Ablationsergebnis zu simulieren (Kap. 2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell). Mit Hilfe der computergestützten Software „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) werden in der vorliegenden Arbeit die folgenden beiden Hypothesen überprüft:

- 1. Mikrowellenablationen lassen sich mit Hilfe der Simulationssoftware im transversalen Läsionsausmaß korrekt simulieren.**
- 2. Gefäßkühleffekte können von der numerischen Simulation korrekt berechnet werden.**

Um eine valide Erfassung der Ablationszonen zu gewährleisten, muss für die Versuche eine möglichst genaue Messmethode etabliert werden. Bisher gibt es nur sehr begrenzte Erkenntnisse über die Korrelation makroskopischer und histopathologischer Daten von MWA-Läsionen in der *Ex-vivo*-Schweineleber. Um eine makroskopische Messmethode für *Ex-vivo*-Versuche zu entwickeln, die zur makroskopischen Einschätzung der avitalen Ablationszone dienen soll, wird die folgende Nebenhypothese überprüft:

Makroskopische und histologische MWA-Zonen korrelieren miteinander. Daher kann die makroskopische Visualisierung zur Beurteilung erfolgreicher MWA verwendet werden.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines DFG-Projektes (Deutsche Forschungsgemeinschaft - LE 1343/2-1) Innerhalb des Projektes entstanden zwei thematisch voneinander unabhängige Doktorarbeiten, die an experimentelle Rahmenbedingungen des DFG-Projektes gebunden waren. Aufgrund des hohen experimentellen Aufwandes der Einzelversuche erfolgte die Durchführung der experimentellen Ablationen arbeitsteilig (zu gleichen Teilen) mit der Arbeit „Quantifizierung des Gefäßkühleffektes von Lebermetastasen bei der Mikrowellenablation“ von K. Eminger (K.E.). Dies ist im Kapitel „3 Material und Methoden“ ausgewiesen. Die Vorversuche sowie die Auswertung der Ablationen erfolgten separat.

3 Material und Methoden

Im Folgenden werden zunächst der Aufbau, das Auswertungsschema und die verwendeten Materialien des Versuches beschrieben, bevor die eigentliche Versuchsdurchführung erläutert wird.

3.1 Versuchsaufbau

Für die Versuche wurde ein standardisierter Versuchsaufbau unter *Ex-vivo*-Laborbedingungen angewendet (Abbildung 7). Dieser diente zur Quantifizierung thermischer Gewebenekrosen. Dabei wurde der Einfluss unterschiedlich großer Kühlgefäße mit verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen bei der MWA untersucht.

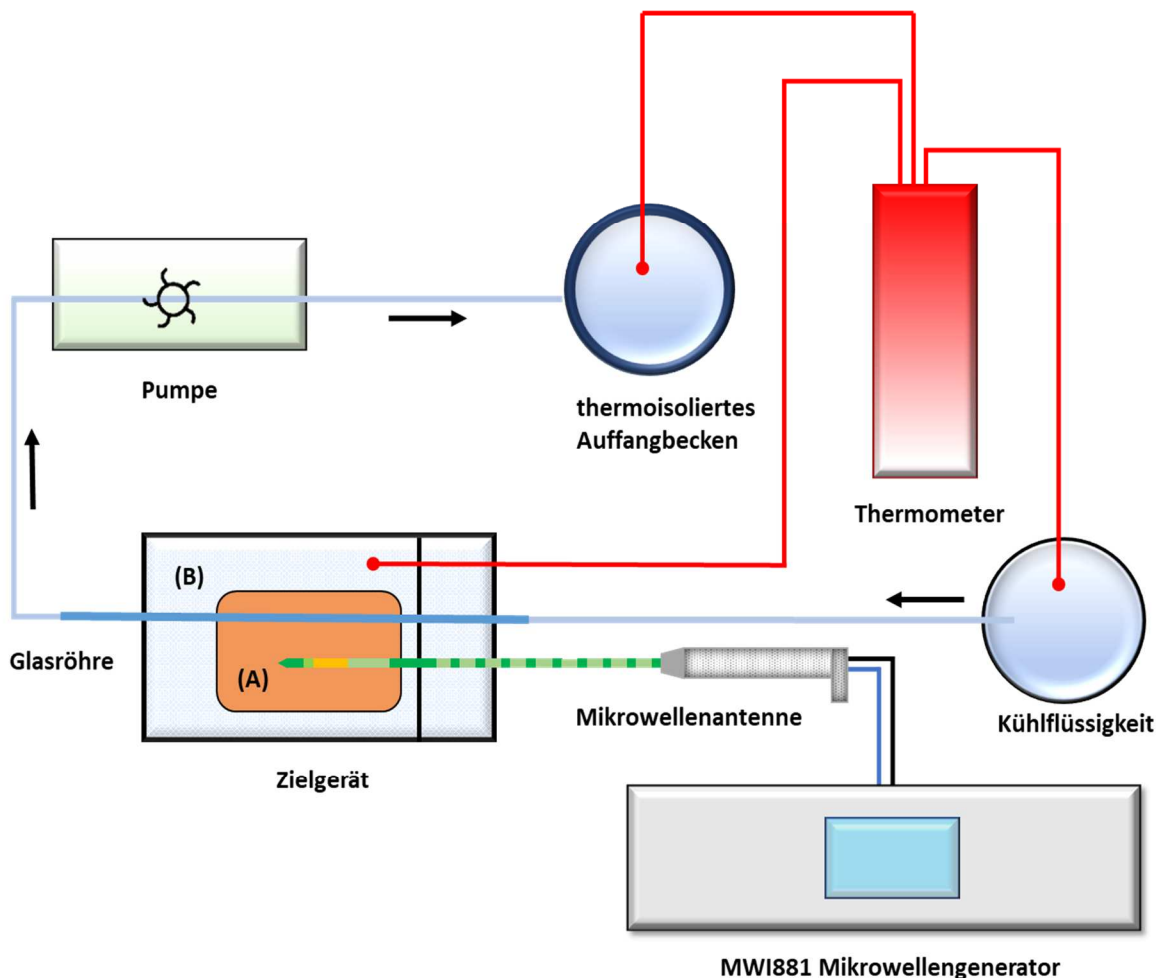


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaues von Vor- sowie Hauptversuchen. In den Hauptversuchen wurde ein Kühlgefäß ins Lebergewebe (A) eingebracht. Die Gewebeprobe wurde im Wasserbad (B) abkühlt.

Bestandteile des Versuchsaufbaues waren ein Mikrowellengenerator, eine Mikrowellenantenne, ein Zielgerät, eine Glasröhre als Kühlgefäß, eine Pumpe sowie ein Temperaturmessgerät (Abbildung 8). Als Probenmaterial für die Versuchsreihen wurde Lebergewebe vom domestizierten Hausschwein (3.3 Lebergewebe) verwendet.

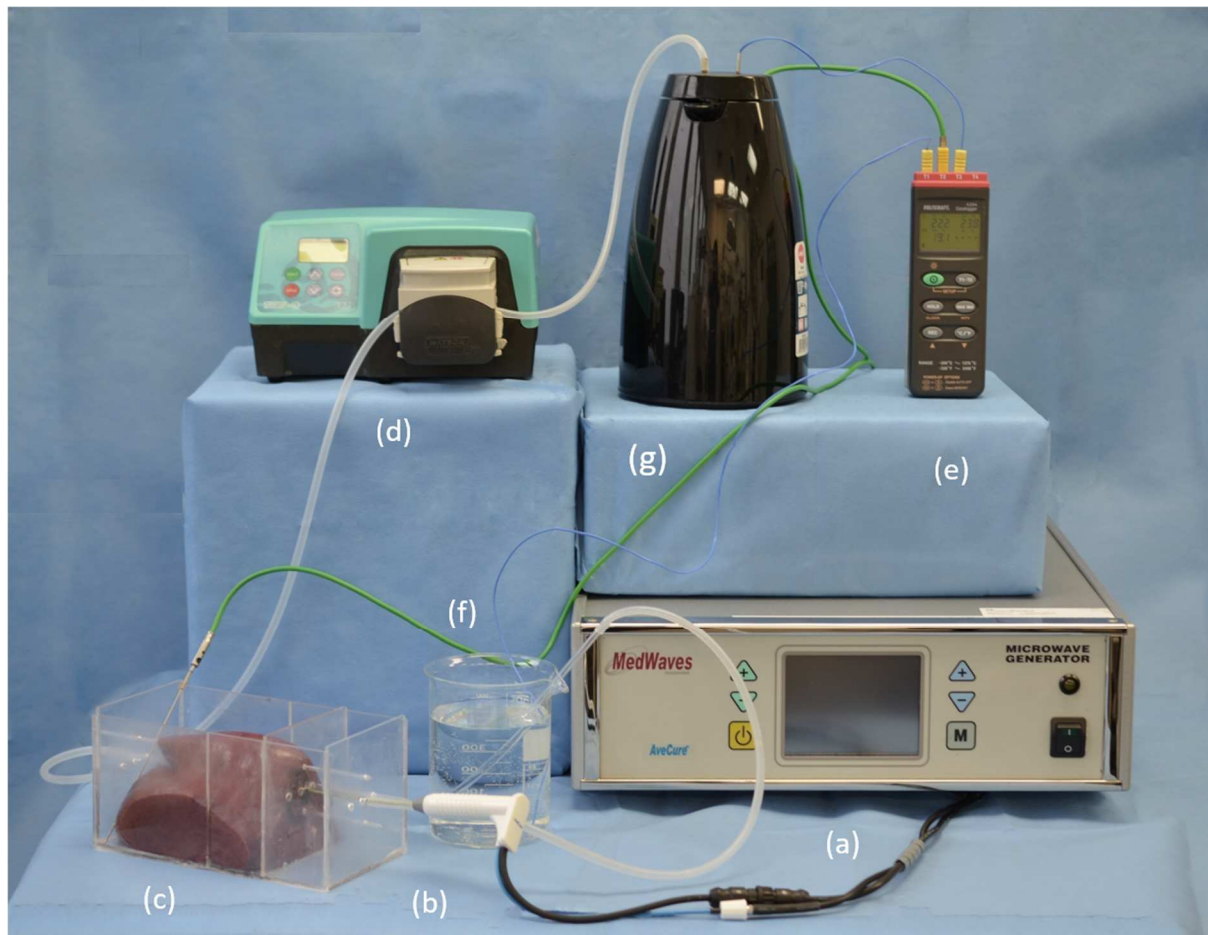


Abbildung 8: Versuchsaufbau mit dem Mikrowellengenerator (a), der Mikrowellenantenne (b), dem Zielgerät für eine exakte und reproduzierbare Versuchsdurchführung (c) sowie dem Gefäßkühlsystem bestehend aus: einer Schlauchpumpe mit Kühlröhre (d), einem Thermometer mit drei Temperatursonden (e), der Kühlflüssigkeit (f) und dem thermoisolierten Auffangbecken für die Kühlflüssigkeit, nachdem diese die Ablation durchflossen und sich dabei erwärmt hat (g).

3.2 Schema der Auswertung

Nach der Ablation erfolgte die Teilung der MW-Läsionen am maximalen Querdurchmesser, der in den Vorversuchen quantifiziert wurde (Kap. 3.12 Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche). Für eine genaue Vermessung der avitalen Läsionsfläche wurde exemplarisch eine Kontrollhistologie durchgeführt (Abbildung 9). Die histologischen Ergebnisse wurden mit dem digitalisierten makroskopischen Bild korreliert und eine Messmethode etabliert (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Auf deren Grundlage erfolgte eine Vermessung und Konturierung der gesamten MW-Läsionen im „Measurement-Tool“ der „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP). Im Anschluss wurden die Vermessungsdaten mit der

TASAP abgeglichen und auf ihre Korrektheit überprüft (Kap. 3.15.2 „Thermal Ablation Simulation and Planning“).

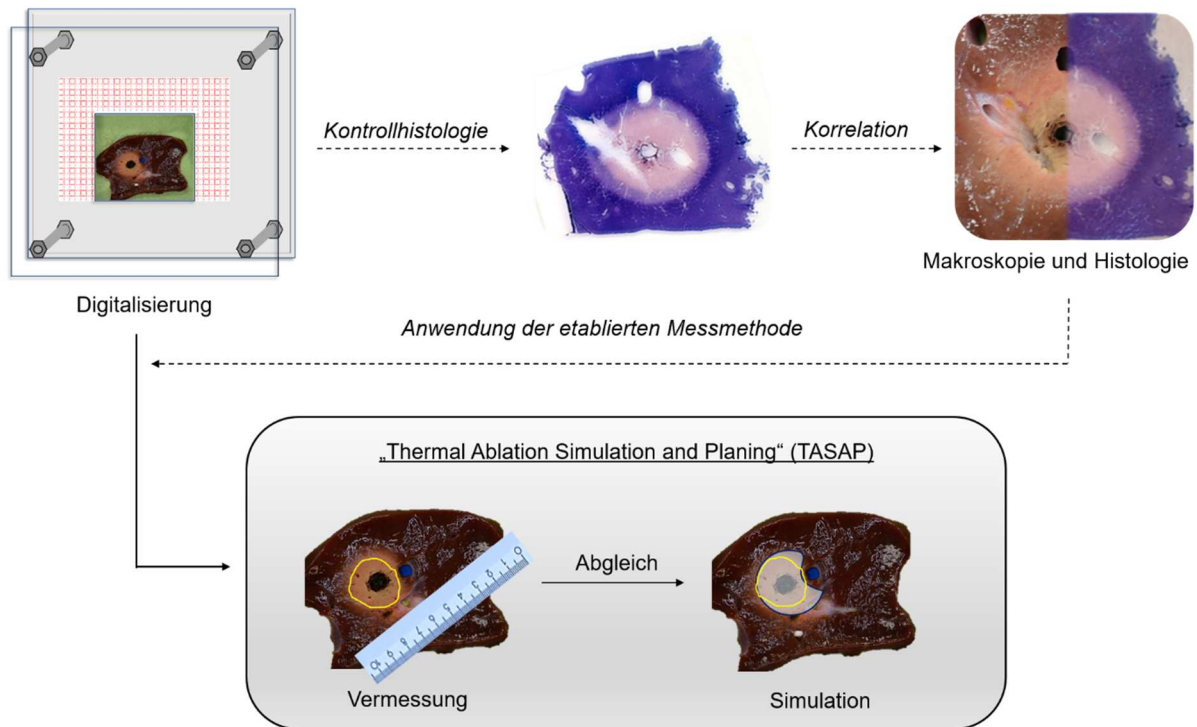


Abbildung 9: Schema der Auswertung. Exemplarisch wurde eine Kontrollhistologie der Ablationen für die Festlegung einer Messmethode für das „Measurement-Tool“ etabliert. Beruhend auf dieser Messmethode wurden alle Ablationen vermessen.

3.3 Lebergewebe

Wegen der leichten Verfügbarkeit der Schweineleber als Schlachterzeugnis der Lebensmittelgewinnung wurden in den Versuchen ausschließlich Schlachtlebern des *Sus scrofa domesticus* (Masthybrid: Deutsches Landschwein x Deutsches Edelschwein) verwandt (Kap. 2.10 Äquivalenz der Schweineleber zur menschlichen Leber). Die Hausschweine wiesen ein Körpergewicht von 100 – 120 kg auf, die einzelnen Lebern hatten ein relatives Gewicht von circa 1,7 – 2,5 kg. Die Lebern wurden bis zu sechs Stunden *post mortem* verwandt, um den Einfluss einer zunehmenden Autolyse auf die Gewebeeigenschaften gering zu halten (LEHMANN et al. 2009). Direkt nach der Schlachtung wurde das Probenmaterial bei konstanter Raumtemperatur von 25 °C ins Labor transportiert. Dabei wurden die Lebern in geschlossenen Beuteln aus Polyethylen und einem umhüllenden Thermo-Bag gelagert, um einem Temperaturverlust sowie einer Gewebeaustrocknung vorzubeugen. Zur Vermeidung von größeren Gefäßen in den Lebersegmenten wurden möglichst hilusferne Leberteile reseziert. Alle Lebern wurden in gleich große Probenstücke geschnitten, orientiert an den *Incisurae interlobulares*. Diese Gewebestücke verfügten über eine Größe von circa 10 x 10 x 7 cm.

3.4 Mikrowellengenerator

Im Rahmen der Versuche kam der Mikrowellengenerator AveCure™ MWI881 der Firma MedWaves™, Inc. (San Diego, Kalifornien, USA) zur Anwendung. Neben dem Generator gehören für die Temperaturmessung und die Generatorsteuerung ein Signal-Heizkabel (MedWaves™ SECO) sowie ein 4 m langes koaxiales Mikrowellenkabel (MedWaves™ MECO) zu den Systemkomponenten. Die Ablationen können über die Leistungsabgabe oder über die gewünschte Zieltemperatur gesteuert werden (SOMMER et al. 2012). Das MWA-System ist über eine „Keypad“-Funktion steuerbar, bei der die Antennengröße und der geplante Ablationszeitraum auf einem Display ausgewählt werden können. Die maximale Leistung des Mikrowellengenerators liegt bei 40 W (± 2 W) und die Abgabeleistung der aktiven Zone der Antenne bei 32 W (SOMMER et al. 2012, WOLF et al. 2012, HOFFMANN et al. 2013). Das Gerät erzeugt eine ISM-Hochfrequenzenergie zwischen 902 und 928 MHz (SOMMER et al. 2012, WOLF et al. 2012). Die Ablationstemperatur wird über einen Sensor mit einer Genauigkeit von ± 3 °C gemessen. Dieser befindet sich proximal 2 mm hinter der aktiven Zone der Antenne (HOFFMANN et al. 2017). Für die Versuchsreihen wurde die vorprogrammierte Einstellung für die Mikrowellenantenne der Größe „M“ (Medium) gewählt (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne). Anhand der vom Hersteller vorprogrammierten Temperaturkurve modifiziert der Generator den Energieeintrag. Bei Temperaturen von über 140 ± 3 °C wird der Ablationsprozess automatisch kurzzeitig unterbrochen. Auf dem LCD lassen sich, neben der aktuellen Temperatur (°C), auch die eingebrachte Energie (kJ), die Frequenz (MHz) und die Zeit (m:s) ablesen. Zusätzlich verfügt das MedWaves™-System über eine „Rückkopplungssteuerung“ (Feedbacksteuerung), durch die eine Echtzeitüberwachung der Ablationsbedingungen möglich war, da die Energieabgabe („forward power“) und der -widerstand („reverse power“) im Zielgewebe konstant angezeigt wurden (WOLF et al. 2012, RATANAPRASATPORN et al. 2013).

3.5 Mikrowellenantenne

Die Ablationen wurden mit der AveCure™ 14-Gauge Medium Mikrowellenantenne (MedWaves™, Inc., San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Die Antenne (14-15-LH-20) ist 150 mm lang und hat einen Durchmesser von 2 mm. Sie verfügt über eine aktive Zone von 20 mm mit einem randständigen (proximal 2 mm hinter der aktiven Zone) Temperatursensor (Kap. 3.4 Mikrowellengenerator). Der Handgriff ist mit zwei Anschlüssen versehen, die durch eine Steck- sowie Schraubverbindung einen Kontakt zum Generator herstellen (Abbildung 10). Die maximale Ablationszone ist bei einer Dauer von 07:30 min (450 s), einer maximalen Temperatur von 120 ± 3 °C und einem Energieeintrag von 9,0 kJ mit einer Läsionsbreite von 3 cm sowie einer Läsionslänge von 3 cm durch den Hersteller ausgewiesen. Um randständige und unvollständige Ablationen zu vermeiden, muss die Mikrowellenantenne mindestens 5,5 cm tief

in das Zielgewebe eingebracht werden. Die richtige Positionierung der Antenne vermeidet zudem Verbrennungen der Körperwand sowie anliegender Organe.

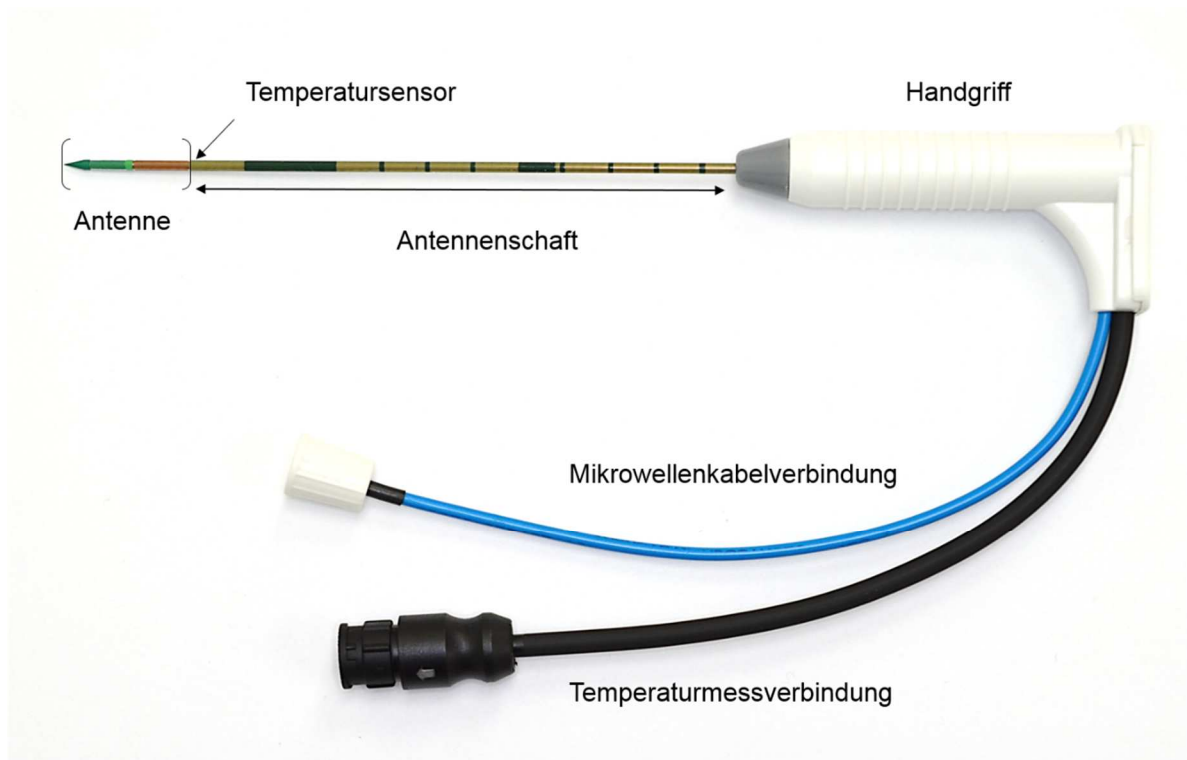


Abbildung 10: Die Mikrowellenantenne besteht aus einer aktiven Antennenspitze, einem Antennenschaft und einem Handgriff. Direkt hinter der aktiven Zone ist ein Temperatursensor verbaut, der eine Echtzeitkontrolle des Temperaturverlaufes bei Ablation ermöglicht. Die Antenne wird über die Mikrowellenkabelverbindung und die Temperaturmessverbindung mit dem Mikrowellengenerator verbunden.

3.6 Zielgerät

Für standardisierte *Ex-vivo*-Ablationsbedingungen wurden zwei Zielgeräte mit den Außenmaßen von 100 x 100 x 200 mm entworfen. Sie bestanden aus 3 mm starken Plexiglasplatten und verfügten über jeweils zwei Kammern. Um eine vereinheitlichte Platzierung der Antennen im Verhältnis zum Kühlgefäß zu gewährleisten, wurden in den Stirnseiten und Kammertrennwänden Bohrungen angebracht (Abbildung 11). Zusätzlich wurden 3 mm starke Aufnahme Löcher für die Fixierungsstäbe (Duran[®], Borosilikatglas, Fischer Labortechnik GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) der Proben in die Zielgeräte eingebracht. Durch die unterschiedlichen Außendurchmesser der Kühlgefäße (3, 5 und 8 mm) und die verschiedenen Abstände (5, 10 und 20 mm) zur Mikrowellenantenne mussten zwei Zielgeräte gebaut werden, um Überlappungen der Bohrlöcher zu vermeiden.

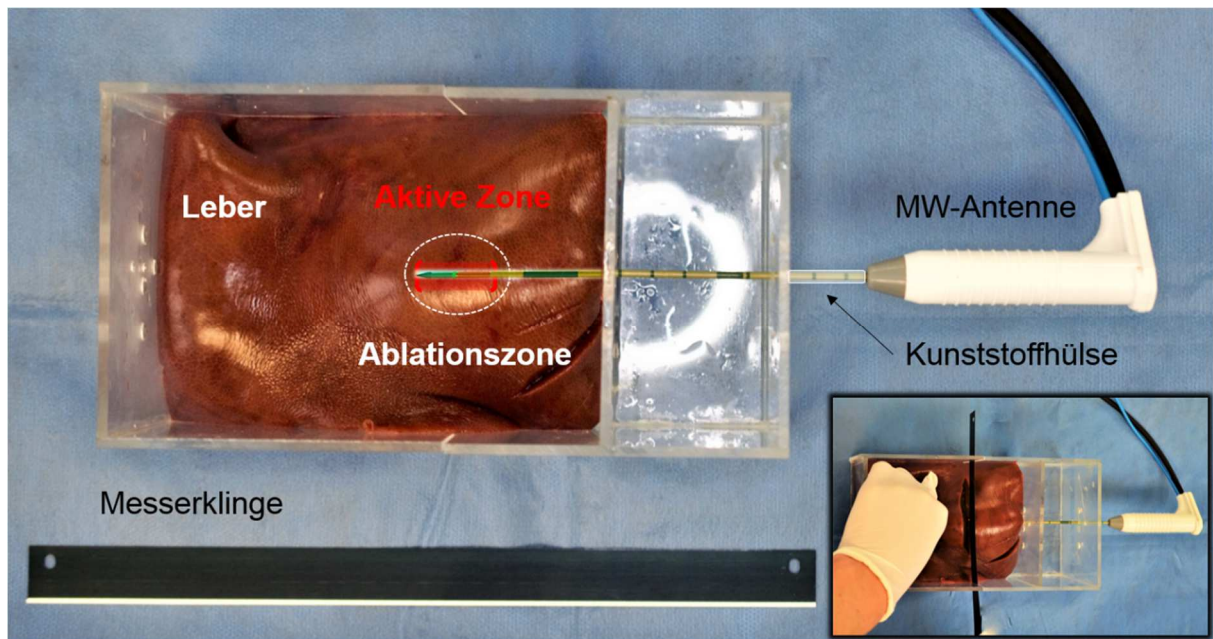


Abbildung 12: Teilung des Probenmaterials mit der Messerklinge im Zielgerät. Eine Kunststoffhülse diente zur standardisierten Einbringung der Antenne in die Leberprobe. Dadurch war die Teilung der Ablation am maximalen Querdurchmesser der Ablation möglich.

3.7 Wasserbad

Vor der Ablation wurden die Lebern in möglichst gleich große Segmente zerteilt und in das oben beschriebene Zielgerät eingebettet. Die Einhaltung eines standardisierten Volumens der einzelnen Lebersegmente war aufgrund biologischer Schwankungen nicht möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich Lebersegmente mit einem geringen Volumen schneller erhitzen als solche mit einem größeren Volumen (Kap. 2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell). Um dennoch eine Vergleichbarkeit der Ablationen zu ermöglichen, wurde wie erwähnt ein Volumenausgleich durch raumwarme, isotone, physiologische 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung (Fresenius NaCL 0,9 %, 1000 ml, Plastipur®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) vorgenommen. Dabei wurde das Zielgerät bis auf eine standardisierte Höhe aufgefüllt. Das Volumen des Wasserbades betrug inklusive der Lebersegmente 2 l (2000 cm³). Ebenso sollten Luftansammlungen in den lebereigenen Gefäßen, die eine veränderte Temperaturentwicklung (ANDREANO und BRACE 2013) sowie perivaskuläre Expansionen der MWA-Zone (SINGH et al. 2017) während der Ablation bewirken konnten, mit dem Wasserbad vermieden werden.

3.8 Kühlgefäßsystem

Um die Lebergefäße in den Versuchen möglichst standardisiert zu imitieren, wurden Glasröhren als Kühlgefäße (im Folgenden als „Gefäß“ bezeichnet) genutzt. Die Gefäße weisen ähnli-

che thermische Eigenschaften wie das Epithelgewebe organischer Blutgefäße auf. Diese Umsetzung ist ein etabliertes Verfahren der Arbeitsgruppe (WELP et al. 2006, LEHMANN et al. 2009, RINGE et al. 2015). Dafür wurden Glasröhren mit dem Außendurchmesser von 3, 5 und 8 mm (Innendurchmesser: 1,6 mm, 3,4 mm und 6,0 mm bei einer Wandung von 0,7 mm, 0,8 mm und 1 mm; Duran®, Borosilikatglas, Fischer Labortechnik GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verwendet.

3.9 Kühlflüssigkeit und Perfusionsgeschwindigkeit

In den Versuchen diente Leitungswasser als Kühlflüssigkeit für die Gefäße. Dieses wurde bei Raumtemperatur gelagert und nach dem Passieren des Kühlgefäßes in ein thermoisoliertes Auffangbecken (Emsa 517009 Mambo Isolierkanne QT, EMSA GmbH, Emsdetten, Deutschland) eingeleitet. Die Temperaturmessung der Kühlflüssigkeit erfolgte vor der Passage des Lebergewebes und im thermoisolierten Auffangbecken. Die Flussraten der Kühlflüssigkeit von 10, 100 und 500 ml/min wurden mit Hilfe einer Schlauchpumpe (Watson-Marlow 323E/D (Pump 400 rpm), Bredel Pumps, Falmouth, Cornwall, England) umgesetzt. Die Pumpen und die Gefäße wurden mit einem System aus Silikonschläuchen verbunden. Berühend auf den Erfahrungen der Arbeitsgruppe mit der bi- und multipolaren RFA (LEHMANN et al. 2016) und publizierten Ergebnissen zur MWA (RINGE et al. 2015) wurden Flussgeschwindigkeiten ausgewählt, bei denen ein Kühleffekt zu erwarten war.

3.10 Temperaturmessung

Die Temperaturen des Wasserbades sowie der Kühlflüssigkeit wurden direkt vor und nach Ablation gemessen. Mit Hilfe dieses Verfahrens sollte ein möglicher Energieverlust während der Ablation durch eine Temperaturveränderung der Lösung erfasst werden. Dafür wurden das Vier-Kanal-Temperaturmessgerät „Voltcraft M-3850“ (Voltcraft K204 Type K, Voltcraft – Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz) mit zwei passenden flexiblen Drahttemperatursonden des Typs K (Voltcraft – Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz) sowie eine starre Sonde verwendet. Die Messgenauigkeit der Temperaturmessung lag bei einem Hundertstel Grad.

3.11 Fotodokumentation

Die halbierten Ablationen wurden für eine spätere digitale Skalierung gemeinsam mit Millimeterpapier mit Hilfe einer Spiegelreflexkamera (Modell D5100, Nikon Corporation, Tokio, Japan) fotografiert. Das Millimeterpapier wurde durch eine Fotoschablone auf Höhe der Schnittebene angebracht, um optische Verzerrungen zu minimieren. Die Fotoschablone besteht aus zwei Plexiglasplatten. Davon besitzt die obere eine quadratische Aussparung, ist mit dem Millimeterpapier versehen und gestattet durch vier Metallschrauben an den Ecken eine Höhenverstellung der oberen zur unteren Platte.

3.12 Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche

Die Vorversuchsreihe ($n = 7$) diente zur Quantifizierung der Läsionsausdehnung. Die Herstellerangaben der Firma MedWaves™ konnten nicht eindeutig *In-* oder *Ex-vivo*-Daten zugeordnet werden (Kap. 2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell), daher erfolgten Vorversuche, um die maximalen Läsionsdimensionen unter dem oben beschriebenen standardisierten Versuchsaufbau (Kap. 3.1 Versuchsaufbau) zu erfassen. Die Ablationen wurden mit einem Energieeintrag von 9,0 kJ im Wasserbad (Kap. 3.7 Wasserbad) durchgeführt. Nach der Thermoablation erfolgte eine Trennung der Gewebeproben in zwei Hälften entlang des Einstichkanals der Antenne. Durch die axiale Teilung der längsovalen Ablationszone war eine Beurteilung der koagulierten Fläche möglich (Abbildung 13). Dabei wurden der maximale axiale Längsdurchmesser und der maximale radiale Querdurchmesser ermittelt. Beruhend auf den Herstellerangaben war der maximale Läsionsquerschnitt mittig der aktiven Antenne zu erwarten (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne).

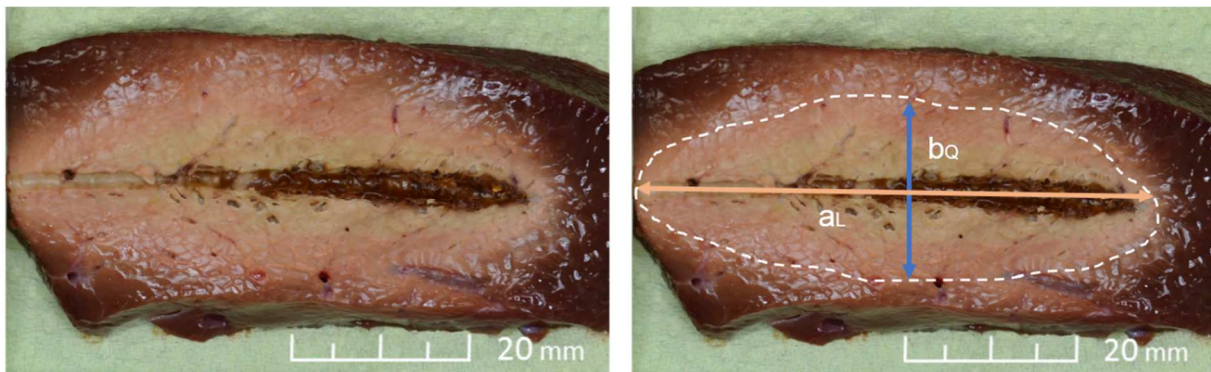


Abbildung 13: Längsschnitt der Ablationszone entlang der Antenne. Anschließend wurde die maximale Länge (al) entlang des Einstichkanals der Antenne sowie die maximale Breite (bq) im 90°-Winkel ermittelt.

3.13 Quantifizierung der Wärmediffusion am Antennenschaft

Die verwandten Mikrowellenantennen können einen Energieverlust entlang des proximalen Antennenschaftes aufweisen, wodurch die Energiedeposition im eigentlichen Zielbereich verringert wird. Zudem entsteht eine unerwünschte thermische Schädigung entlang des Schaftes (BRACE 2010, LUBNER et al. 2010, TOMBESI et al. 2015). Damit dieser mögliche Energieverlust am Antennenschaft in die Simulation integriert werden konnte, musste er erfasst werden. Die Integration von Energieverlusten in das numerische Modell der Simulation kann das Simulationsergebnis optimieren.

Zur Quantifizierung eines möglichen Energieverlustes entlang der Antenne wurden in einer Versuchsreihe ($n = 6$) proximal vom Temperatursensor an der Spitze der Antenne entlang des Antennenschaftes alle 30 s drei simultane Temperaturmessungen mit dem Temperaturmessgerät durchgeführt. Diese erfolgten in einem Abstand von 10, 30 und 50 mm vom Tempera-

tursensor (Abbildung 14). Alle sechs Versuche erfolgten im Wasserbad mit einem Energieeintrag von 9,0 kJ. Die Temperatursonden wurden standardisiert in das Gewebe unmittelbar am Antennenschaft eingebracht. Durch die Dependenz zwischen digitaler Temperaturmessung und dem Mikrowellengenerator musste für die digitale Temperaturaufzeichnung der Ablationsprozess kurz unterbrochen (2 s) werden.

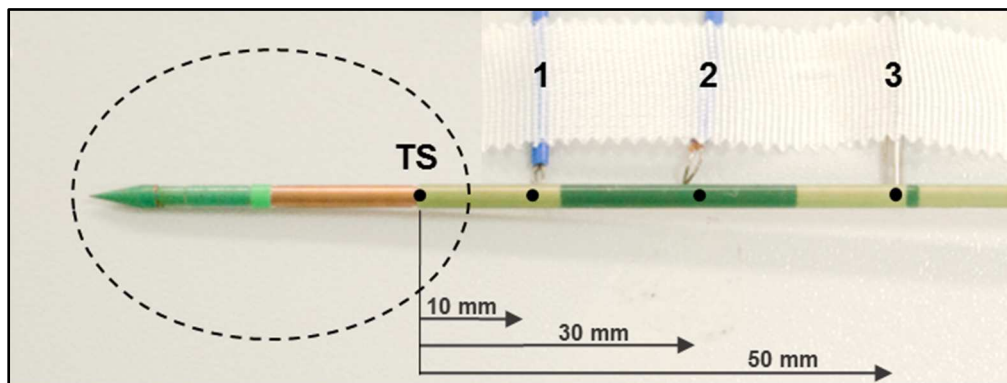


Abbildung 14: Darstellung der Messpunkte außerhalb der Idealläsion bei 10, 30 und 50 mm am Antennenschaft. Die Messpunkte wurden nach der Lage des Temperatursensors (TS) ausgerichtet. Dieser lag proximal der aktiven Zone der Antenne. Die Messelektroden wurden direkt am Antennenschaft platziert.

3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode

Für eine möglichst exakte Konturierung der makroskopischen Ablationsfläche im „Measurement-Tool“ der Planimetriesoftware (Kap. 3.15 Simulations- und Vermessungssoftware) wurde eine Kontrollhistologie ($n = 6$) durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung von *Ex-vivo*-Gewebe ist in einem bestimmten Zeitfenster möglich (Kap. 5.2.4 Die makroskopische Auswertung unterschätzt eine Ablation). Zur Bestimmung von vitalem und avitalem Gewebe dienen Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) und Nicotinamadenindinucleotid (NADH) als Vitalfärbungen. Die TTC-Färbung erlaubt die Bestimmung der makroskopischen und histologischen Vitalität der Zellen und basiert auf einem rötlichen Farbumschlag des TTC durch die Reaktion mit lebenden Zellen. Dabei werden avitale Zellen gräulich-weiß dargestellt. Bereits RATANAPRASATPORN et al. (2013) beschrieben bei ihrem Vergleich makroskopischer Ablationsareale und deren Färbung mit TTC einen Flächenunterschied. Diese Flächendifferenz von avitalen Zellen betrug etwa 25 %. Damit wurde die makroskopische Läsion im Verhältnis zur Vitalfärbung deutlich unterschätzt. Einen genaueren Farbkontrast zwischen vitalen und avitalen Zellen bietet die NADH-Färbung. Diese ermöglicht durch NADH-Diaphorase den Nachweis vitaler und avitaler Zellen durch ein blaues Reaktionsprodukt (VANAGAS et al. 2010). NADH ist ein Koenzym der Mitochondrien und an Stoffwechsellaskaden der Energiebereitstellung beteiligt (ANDERSON et al. 2007, SONG et al. 2017). Durch Hyperthermie wird die Proteinstruktur des NADH zerstört und die Enzymaktivität inhibiert. Eine fehlende Enzymfunktion sowie die Zerstörung der intakten mitochondrialen DNA kann als Indikator für avitale Zellen angesehen werden.

Für die Kontrollhistologie wurden Lebersegmente mit einem Energieeintrag von 9,0 kJ im Zielgerät mit Wasserbad abladiert. Anschließend erfolgte die Teilung jedes Segmentes auf Höhe der maximalen Läsionsquerschnittsfläche. Die Läsionsfläche wurde mit Millimeterskalierung fotografiert (Kap. 3.11 Fotodokumentation). Unter Einbettung mit Tissue-Tek® O.C.T.™ Compound (Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen, Germany) wurden die Probenblöcke mit flüssigem Stickstoff schockgefroren. Es erfolgte eine Lagerung bei -80 °C. Für die histologische Aufarbeitung wurden die Blöcke am Kryostat (CryoStar™ NX70 Cryostat, ThermoFischer Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) in 8 µm dicke Schichten geschnitten. Nach dem Färbeverfahren von NEUMANN et al. (1991) erfolgte anschließend eine Vitalfärbung der Kryoschnitte, die mit Hilfe einer Lösung von reduziertem Alpha-Nicotinamidadenindinucleotid (NADH) und Nitroblau-Tetrazoliumchlorid (NBTC) inkubiert wurden. Die Intensität der bläulichen Farbaufnahme in die Zellen zeigt deren Vitalität (Abbildung 15).

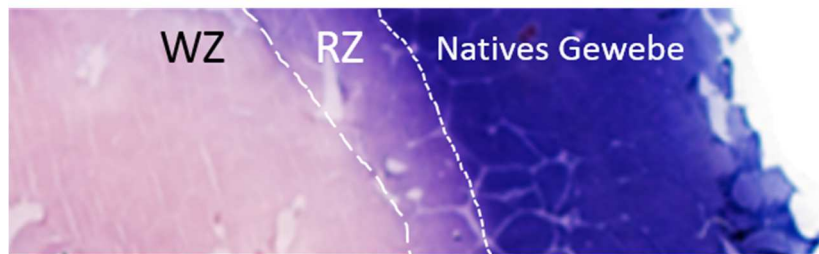


Abbildung 15: NADH-Färbung: die avitale White Zone (WZ, Zone eines vollständigen Zellunterganges), angrenzend die teils blau angefärbte Red Zone (RZ, Zone eines unvollständigen Zellunterganges, mit partiell verbleibenden vitalen Zellen). An die RZ schließt sich peripher intaktes natives Lebergewebe an.

Die gefärbten Kryosektionen wurden digital mit Millimeterskalierung fotografiert. Die histologischen und makroskopischen Aufnahmen wurden mit Hilfe anatomischer Landmarken (wie Blutgefäße und Bindegewebe) aufeinander abgestimmt. Die MW-Antenne erhielt als Mittelpunkt der Ablation eine Markierung. Der Abstand zwischen dem Ablationszentrum und der Ablationsgrenze wurde als Radius definiert. Dabei wurde der Radius acht Mal nach je 45° der sichtbaren White Zone in den makroskopischen und histologischen Fotos vermessen (Abbildung 16).

Zudem wurden die Fläche der White Zone und die Läsionsfläche (White Zone und Red Zone) unter Benutzung der ImageJ-Software (National Institutes of Health, Bethesda, MD) erfasst. Die Form der Querläsion wurde mit dem Regularitätsindex ($RI = \frac{R_{min}}{R_{max}}$) ermittelt (MULIER et al. 2003, MULIER et al. 2007). Der *RI* gibt die Gleichmäßigkeit der Form in der Querebene an, dabei steht der Wert 1 für eine kreisrunde Form und ein abnehmender Wert gegen 0 zeigt eine zunehmende ellipsoide Form an.

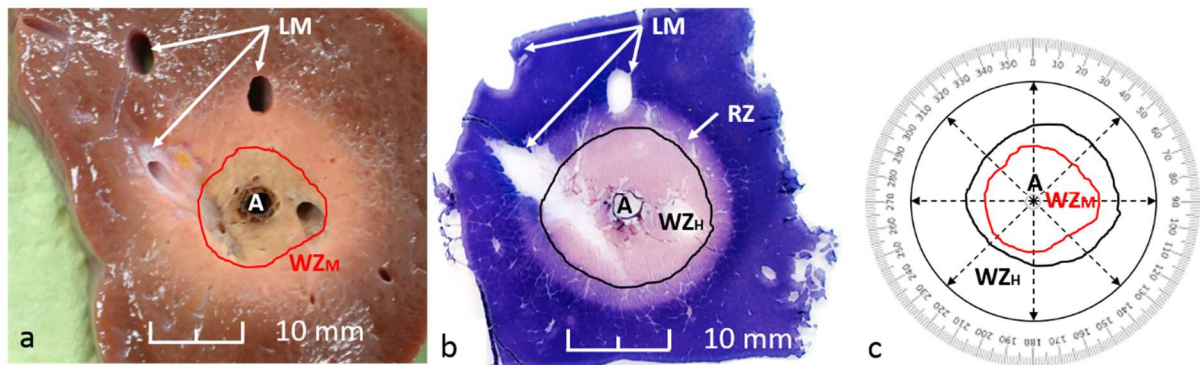


Abbildung 16: Querschnitt einer MWA-Läsion einer Schweineleber mit abgegrenzten Rändern der White Zone (WZ). (a) makroskopische Aufnahme. (b) histologisches Bild mit NADH-Diaphorase. Lebensfähige Zellen weisen eine blaue Farbannahme auf. Um die WZ herum befindet sich eine homogene Red Zone (RZ), die sich zum nativen Lebergewebe abgrenzt. (c) Vergleich der detektierten WZ (M/H). Die Ablationsfläche und der Radius der sechs Ablationen wurden alle 45° gemessen. Die Antenne (A) diente als Mittelpunkt der Ablation. Die Bilder wurden anhand anatomischer Landmarken (LM), wie z. B. Gefäßen, ausgerichtet.

3.15 Simulations- und Vermessungssoftware

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Fraunhofer MEVIS wurde die Simulationssoftware „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) für die Auswertung der Versuche zur Verfügung gestellt. Diese Software umfasste ein „Measurement-Tool“ (Kap. 3.15.3 Vermessungssoftware) für die Umrandung und Flächenerfassung der transversalen Läsionsausmaße. Die Entwicklung und Anpassung der Simulation wurde durch Fraunhofer MEVIS realisiert.

3.15.1 Grundlagen der numerischen Simulation

Um Mikrowellenläsionen zu simulieren, existieren viele verschiedene mathematische Modelle (Kap. 2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation). Allerdings muss das Modell an das verwendete Mikrowellensystem und dessen Funktionsweise angepasst und anhand seiner Funktionsweise validiert werden (Kap. 1 Einleitung und Problemstellung). Als numerisches Modell für die Läsionssimulation diente vorliegend der numerische Ansatz der Finite-Elemente-Methode (FEM) (Kap. 2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation). Dafür wurden alle Gewebeparameter als lineare Kombinationen aus Temperatur, Koagulationszustand und relativem Wassergehalt im Gewebe modelliert. Die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes stellt jedoch eine Ausnahme dar. Obwohl sich diese Beziehung im Gewebe nicht linear verhält, konnte STEIN (2000) zeigen, dass die lineare Abhängigkeit als Annäherung für die Materialparameter genutzt werden kann. Die elektrische Leitfähigkeit wurde für Temperaturen ≤ 37 °C mit 0,21 S/m und für Temperaturen ≥ 100 °C mit 0,38 S/m ermittelt und entsprechend diesen Werten zwischen 38 und 99 °C linear interpoliert. Der lokale Kühleffekt („heat-sink effekt“) (Abbildung 17) intrahepatischer Gefäße wurde mit dem Pennes-Ansatz (Pennes Bioheat Equation) modelliert (PENNES 1998).

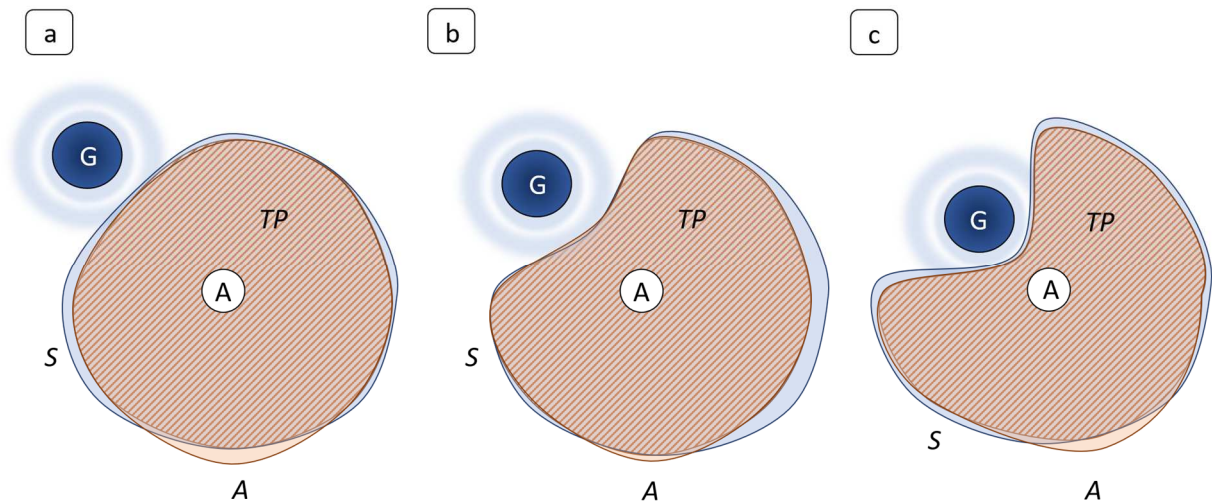


Abbildung 17: Grafische Darstellung des Kühleffektes in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand (20 mm (a), 10 mm (b) und 5 mm (c)). GOLDBERG et al. (2000) vereinfachten den Pennes-Ansatz: Koagulationsnekrose = (eingebrachte Energie x lokale Gewebsinteraktionen (Antennen-Gefäß-Abstand)) – Temperaturverlust (Abtransport von Wärme, vor allem durch den Blutfluss). TP: Übereinstimmung der Flächen von Simulation und Ablation; S: Simulationsfläche (mm²); A: Ablationsfläche (mm²); G: Kühlgefäß; A: Antenne.

Zudem diente der Arrhenius-Formalismus zur Bestimmung von Gewebeschäden (ARRHENIUS 1889). Die initiale Temperatur der Lebern betrug in der Simulation 22,9 °C (296 K) und orientierte sich an den raumwarmen Leberproben, die Temperaturen von 20 – 25 °C aufwiesen.

3.15.2 „Thermal Ablation Simulation and Planning“

Ziel des „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) war es, einen Vergleich zwischen den physikalischen Ablationen (A) und der numerisch simulierten Nekrose-Maske (S) durchzuführen, um die Exaktheit der Planbarkeit der Ablationen zu evaluieren. Durch die zuvor erstellten Planimetriemasken (im „Measurement-Tool“) konnten die Pixelanteile von A und S skaliert, ausgerichtet und abgeglichen werden. Die Ergebnisse der Auswertung wurden durch die Software zusätzlich visuell aufgearbeitet (Abbildung 18 und Abbildung 19). Durch die Abtastung der Pixel ergibt sich eine Wahrheitsmatrix (Konfusionsmatrix) aus richtigen und falschen Parametern. Diese wurden für jede experimentelle Einstellung bestimmt. Für den oberflächenbasierten Vergleich wurden der Hausdorff-Abstand (maximaler Flächenabstand) $\max_{s \in S} d(s, A)$ und das mittlere Flächenabstandsmaß $\text{mean}_{s \in S} d(s, A)$ verwendet. Der Flächenabstand beschreibt den maximalen Abstand zwischen jedem Punkt auf dem Umriss der Simulationsmaske und seinem entsprechenden Punkt auf der Kontur der Nekrose-Maske. Damit wird die Distanz der Über- und Unterschätzung der Ablationen gegenüber der Simulation erfasst. Die Schnittflächen der Simulation und der Nekrose-Maske sind die richtigen, wahren positiven Ergebnisse ($TP = |A \cap S|$). Die „TP“-Werte stellen die von der Software korrekt simulierten Pixel dar. Die richtig negativen Werte (TN)

entsprechen der Größe des Bildhintergrundes („region of interest“). Diese „TN“-Werte sind abhängig vom Verhältnis des Bildhintergrundes zur Simulation und damit bei jeder einzelnen Läsionsmaske willkürlich. Daher bietet dieser Wert keine sinnvolle Vergleichbarkeit und wurde nicht verwendet.

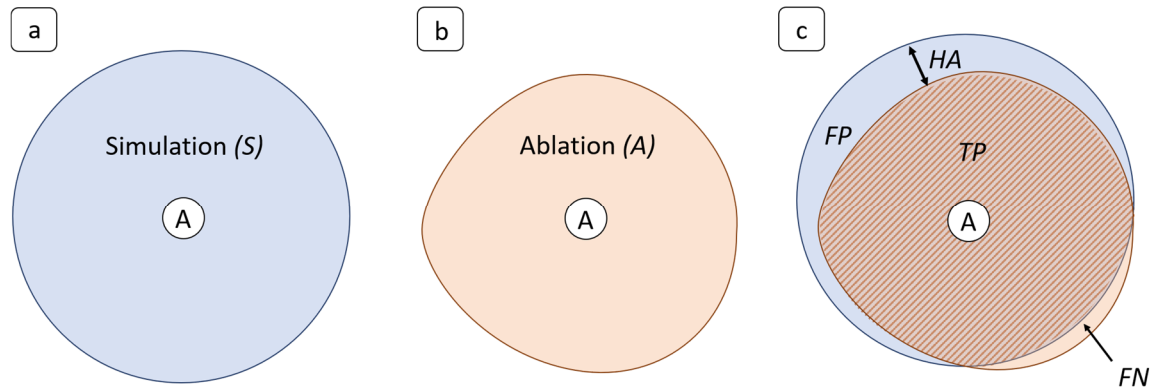


Abbildung 18: Die Simulations- (a) und Ablationsflächen (b) werden miteinander verglichen (c). Bei diesem Abgleich ist *FP* die Fläche, bei der die Simulation die Läsionsnekrose überschätzt, und bei *FN* unterschätzt die Simulation die Nekrose. *TP* gibt die richtig simulierte Ablationsfläche wieder. Zudem wurde der Hausdorff-Abstand (*HA*) für jede Läsion berechnet. A: Einstichstelle der Antenne.

Zudem wurden die falsch positive Rate ($FP = |S| - |A|$) sowie die falsch negative Rate ($FN = |A| - |S|$) erfasst. Die „FP“-Werte geben die Überschätzung des Simulationsergebnisses an. Dabei wurde die Läsionsnekrose von der Simulation zu groß simuliert. Gegenteilig wird eine Unterschätzung der Läsionsnekrose durch die „FN“-Werte berechnet. Dabei wurde die Nekrose zu klein simuliert. Die „FN“-Werte zeigen auf, dass die Läsion im Zielgewebe unvollständig von der Simulation erfasst wurde.

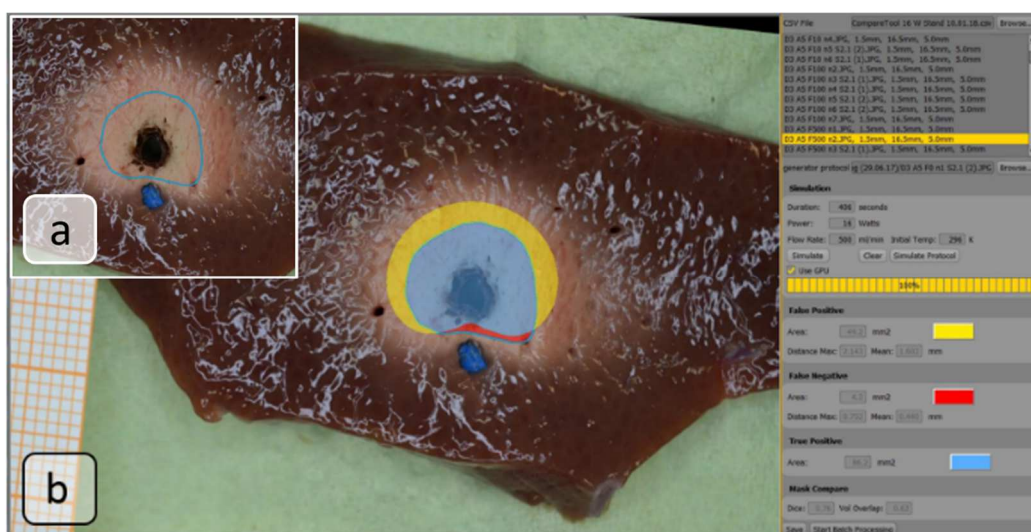


Abbildung 19: Maske der „Measurement-Tool“ mit exemplarischer umrandeter Läsion (a). Dazu die simulierte Ablation mit TASAP (b). Über- und Unterschätzung der realen Nekrose werden farblich dargestellt und numerisch erfasst. Blau: Übereinstimmung von Simulation und realer Nekrose; Gelb: Überschätzung von realer Nekrose; Rot: Unterschätzung von realer Nekrose.

Der prädiktiven Validität dienen die Sensitivität ($\frac{TP}{TP+FN}$) und positive prädiktive Wert ($PPV = \frac{TP}{TP+FP}$). Die Sensitivität beschreibt die Fähigkeit des Simulationssystems, zerstörtes Gewebe korrekt vorherzusagen. Da die Spezifität abhängig von dem ausgewählten Bildhintergrund (TN) war und dieser einzeln bei jeder Ablation im „Measurement-Tool“ (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) neu kalibriert wurde, wurde statt des „TN“-Wertes der PPV verwandt. Der PPV ist der Anteil der Pixel in jener Simulation, mit der die Läsion korrekt berechnet wurde.

Zur Bestimmung der Flächenübereinstimmung wurde der Dice-Koeffizient genutzt. Dieser gibt die Schnittmenge zwischen simulierter und realer konturierter Läsion an (Abbildung 20). Der Dice-Koeffizient wurde von Lee Raymond Dice definiert als $\frac{|A \cap S|}{0.5(|A| + |S|)}$. Er setzt die Schnittmenge zwischen A und S ins Verhältnis zur durchschnittlichen Fläche beider. Dabei wird die Schnittmenge der beiden Läsionsflächen (Pixelmengen von A und S) im Bereich von 0 bis 1 ermittelt, wobei „0“ keine und „1“ eine hohe Übereinstimmung darstellt (DICE 1945). Für die Berechnung der Ähnlichkeiten von simulierter und realer Läsion wurde die Kennzahl von Paul Jaccard verwandt (JACCARD 1912). Der Jaccard-Koeffizient gibt die Ähnlichkeit der beiden Läsionsflächen (A und S) anhand ihrer Vereinigung im Bereich von 0 bis 1 an, wobei „0“ keine und „1“ eine hohe Ähnlichkeit dargelegt. Dieser Koeffizient ist definiert als $\frac{|A \cap S|}{|A \cup S|}$.

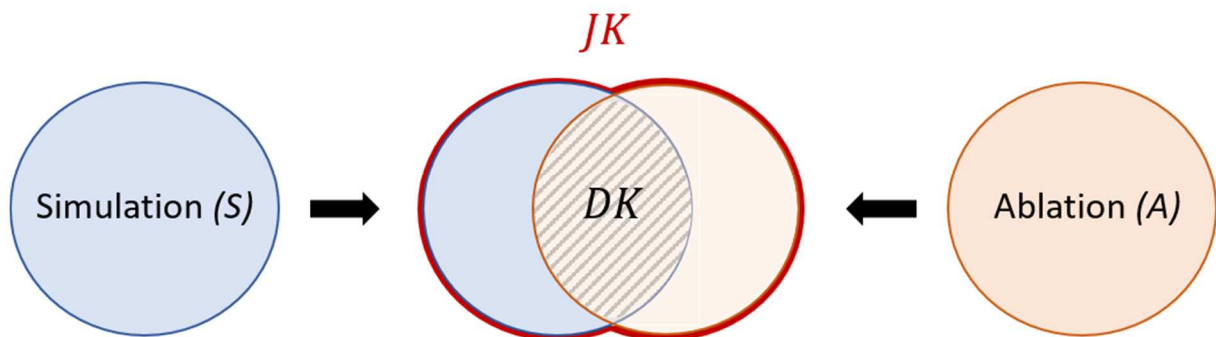


Abbildung 20: Darstellung der mit Hilfe des Dice- (DK , Schnittmenge der Läsionsfläche) und Jaccard-Koeffizienten (JK , Ähnlichkeit der Läsionsfläche) berechneten Schnittmenge und die Ähnlichkeit der Ablationsflächen von Simulation und realer Läsion.

3.15.3 Vermessungssoftware

Mit der Unterstützung der Vermessungssoftware „Measurement-Tools“ (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) konnten die Mikrowellenläsionen entlang der Fläche des Läsionsquerschnittes auf Höhe des größten Durchmessers der Nekrose orthogonal zur Antenne vermessen werden. Nachdem die Ablationen mit Millimeterpapier fotografiert wurden, war eine Transformation reeller Maße in Pixelmaßstäben möglich. Die Antenne sowie das Kühlgefäß wurden markiert und anschließend einer Antennen-Gefäß-Geometrie zugeordnet. Durch die markierten Punkte, die als „thin-plate spline landmark registration“ dienten, ermöglicht die Software

eine Deformation (ROHR et al. 2001, RIEDER et al. 2012). Durch diese entsteht das ursprüngliche Abstandsverhältnis der Punkte zueinander. Damit konnten Verzerrungen der Schnittbilder korrigiert werden. Die Abweichungen können durch den Schneideprozess oder durch das Einbringen von Antenne sowie Kühlgefäß in das fragile Lebergewebe im Zielgerät entstehen. Abschließend wurden die Läsionsränder der White Zone (Zone des vollständigen Zellunterganges; Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode) innerhalb der Software manuell umfahren. Durch das „Measurement-Tool“ wurden die korrigierte Läsionsfläche (mm²) sowie der minimale und maximale Radius (mm) jeder einzelnen Läsion vom Mittelpunkt der Antenne erfasst.

3.16 Durchführung der Hauptversuche

Der zuvor beschriebene standardisierte Versuchsaufbau wurde im Rahmen der Hauptversuche bei allen Ablationen genutzt (Kap. 3.1 Versuchsaufbau). Alle Ablationen wurden mit dem Temperaturmodus des MedWaves AveCure™ Microwave Generators bei einem Energieeintrag von 9,0 kJ durchgeführt (Kap. 3.4 Mikrowellengenerator). Mit dem gewählten Energieeintrag konnten in den flachen anatomischen Verhältnissen der Schweinelebern optimale Läsionen mit einer Breite sowie Länge von jeweils 3 cm erzeugt werden. Dabei variierte der 40-W-Generator die Mikrowellenfrequenz im Bereich von 902 – 928 MHz. Die Gewebeproben befanden sich im Wasserbad mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung. Zur Imitation von Lebergefäßen wurden Gefäße mit unterschiedlichen Außendurchmessern verwandt (Kap. 3.8 Kühlgefäßsystem). Diese wurden parallel zur Antenne in verschiedenen Abständen eingebracht. Mit jedem Antennen-Gefäß-Abstand (5, 10 und 20 mm) und jeweils allen Gefäßdurchmessern (3, 5 und 8 mm) wurden sechs Ablationen durchgeführt (Abbildung 21). Nur bei der Nutzung des Gefäßdurchmessers von 8 mm war der Abstand mit 5 mm aufgrund der Überschneidung von Antenne und Gefäß nicht realisierbar. Für die Bewertung des Einflusses unterschiedlich stark perfundierter Lebergefäße wurden die Hauptversuchsreihen mit den Flussgeschwindigkeiten von 0, 10, 100 und 500 ml/min durchgeführt. Insgesamt erfolgten 192 MWA in 32 Versuchsreihen mit jeweils n = 6 Einzelversuchen (Kap. 2.13 Fragestellung; K.E.).

Nach Ablation wurden das Kühlgefäß und die Antenne entfernt. Die Fixierungsstäbe wurden lediglich zur Hälfte in Richtung der Kammertrennwand zurückgezogen. Dadurch blieben die Gewebeproben in der gewünschten Position fixiert. Über die Schnittführungen in der Hauptkammer des Zielgerätes war eine standardisierte senkrechte Trennung der Gewebeproben auf Höhe des größten Läsionsdurchmessers möglich. Die abladierte Probe wurde anschließend für die Auswertung mit der „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP) in der Fotoschablone zur späteren Skalierung fotodokumentiert. Das digitale Foto wurde in das „Measurement-Tool“ importiert. Anschließend wurden das Kühlgefäß sowie die Antenne mar-

kiert und einer Antennen-Gefäß-Geometrie zugeordnet. Die Konturierung der White Zone erfolgte durch zwei Personen (K.E. und B.G.; Kap. 2.13 Fragestellung), die im Konsens arbeiteten. Dies wurde bereits in Studien von HOFFMANN et al. (2013) und GEMEINHARDT et al. (2016) etabliert. Zuletzt folgte der Abgleich mit dem TASAP.

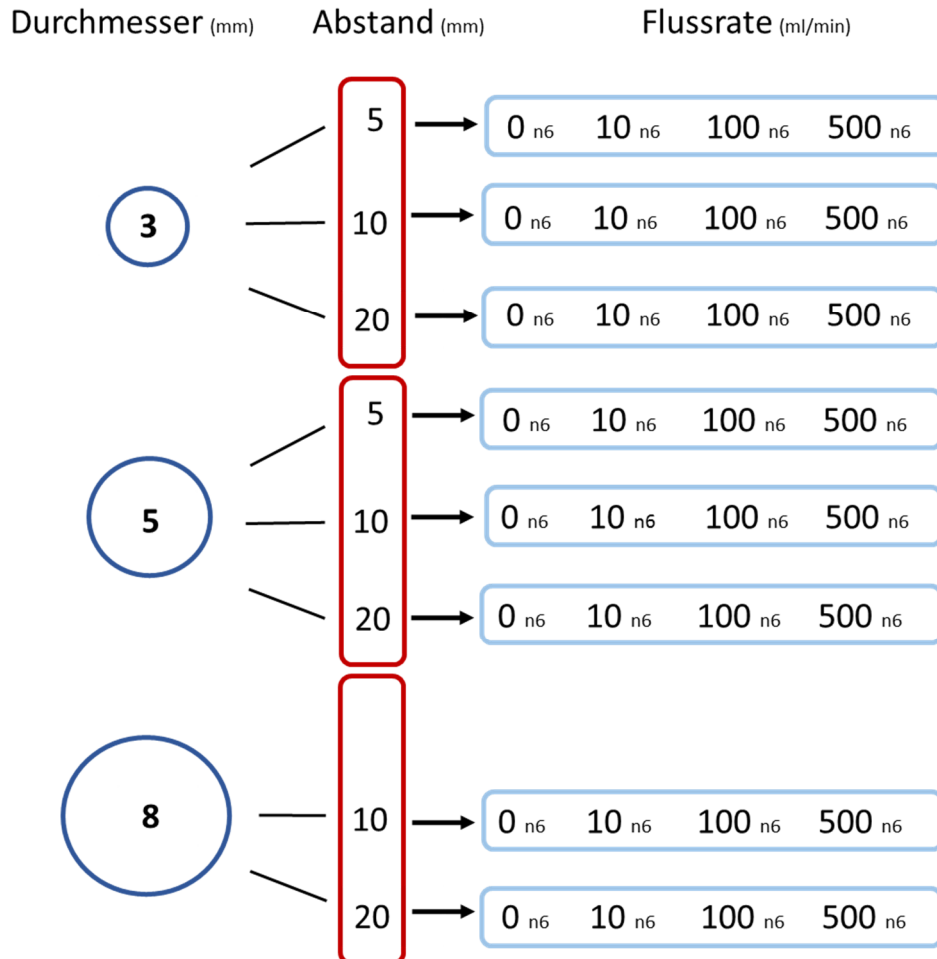


Abbildung 21: Versuchsplan in schematischer Darstellung. Die jeweiligen Gefäßdurchmesser (3 und 5 mm) wurden mit den drei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen (5, 10 und 20 mm) und mit unterschiedlichen Flussraten (0, 10, 100 und 500 ml/min) kombiniert. Der Gefäßdurchmesser von 8 mm konnte nicht mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm realisiert werden, da die Antenne (mit einem Radius von 1 mm) und das Gefäß (Radius 4 mm) nicht parallel in das Zielgerät eingebracht werden konnten. Der Gefäßdurchmesser von 8 mm wurde demnach nur mit den Antennen-Gefäß-Abständen 10 und 20 mm kombiniert.

3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware

Für die Validierung der Simulation wurden sechs MWA ohne Kühlgefäß als „Leerversuche“ mit einem Energieeintrag von 9,0 kJ durchgeführt. Die Kalibrierung erfolgte anhand von Ablationsflächen ohne Einflussnahme peripherer Gefäße, die einen Energieverlust hätten erzeugen können. Mit Hilfe dieses Messprozesses sollte die Ablation zuverlässig reproduzierbar simu-

liert werden. Die Aufbereitung sowie Vermessung der Proben erfolgte wie in den Hauptversuchen beschrieben (Kap. 3.16 Durchführung der Hauptversuche). Verschiedene Generatorleistungen beginnend bei 24 bis 12 W wurden simuliert, um eine Übereinstimmung zwischen der Energieleistung des Generators und der simulierten Energieleistung zu überprüfen. Dabei erfolgte eine Flächenauswertung mit der TASAP (Kap 3.15.2 „Thermal Ablation Simulation and Planning“). Die Simulationsmasken und die konturierte White Zone der Ablationen wurden miteinander verglichen. Die ermittelte Abweichung des Energieeintrages wurde für die Hauptversuche korrigiert.

3.18 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 24, IBM, Armonk, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$ (*zweiseitig*) für jede statistische Prüfung. Die Ergebnisse wurden als Median (Minimum – Maximum) präsentiert.

Für den Vergleich der Läsionsflächen, Simulationsflächen, Radien von Läsion sowie Simulation und der Temperaturunterschiede wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-Test verwendet (Kap. 3.12 Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche, Kap. 3.13 Quantifizierung der Wärmediffusion am Antennenschaft).

Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde für die Detektion von Unterschieden in der Mikro- und der Makroskopie genutzt (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Der Pearson-Koeffizient diente dabei der Korrelation von histologisch und makroskopisch erfassten Vermessungsdaten.

Die binären Klassifikationen sowie der prädiktive Vorhersagewerte (PPV) und die Sensitivität (Empfindlichkeit) wurden für jede Ablation separat berechnet. Der Mann-Whitney-U-Test diente dem Vergleich von realen und simulierten Läsionsflächen (Kap. 3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware und Kap. 3.16 Durchführung der Hauptversuche).

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 217 Ablationen durchgeführt (Kap. 3.16 Durchführung der Hauptversuche). Im Rahmen der Vorversuche erfolgten 13 Ablationen (Kap. 3.12 Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche), zudem sechs Ablationen in der Versuchsreihe für die Etablierung der Messmethode (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Weitere sechs Ablationen wurden ohne Kühlröhre für die Kalibrierung der Simulation durchgeführt (Kap. 3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware). Für die 192 Ablationen der Hauptversuche wurden 88 frisch entnommene Schweinelebern vom Schlachthof verwendet (Kap. 3.3 Lebergewebe). Pro Lebersegment wurde maximal eine Ablation durchgeführt. Leberproben, die Gefäße mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm oder Bindegewebe innerhalb der Ablationszonen post-ablativ aufwiesen, wurden verworfen. Dadurch wurden 38 Ablationen wiederholt. Die Versuchsdurchführung unterlag standardisierten Laborbedingungen bei Raumtemperatur. Der Energieeintrag betrug bei jeder Ablation 9,0 kJ.

Am Ende der folgenden Ergebnisabschnitte wurden Zusammenfassungen eingefügt. Diese sind durch einen Kasten gekennzeichnet.

4.1 Makro-morphologische Veränderungen der Ablationszone

In allen Versuchen konnten makro-morphologische Veränderungen einer typischen MWA-Läsion gezeigt werden (Abbildung 22).

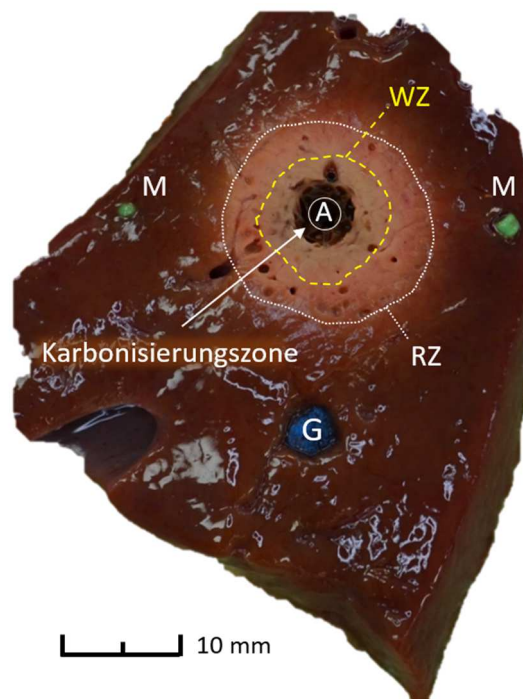


Abbildung 22: Morphologische Darstellung einer MW-Läsion im Querschnitt. Mittig der Karbonisierungszone befindet sich der Einstichkanal der Antenne. Peripher um die Einstichstelle befinden sich White Zone (WZ) sowie Red Zone (RZ). M: Marker; G: Kühlgefäß; A: Antennen-Punktionskanal.

Die Läsionen wiesen makroskopisch allgemeingültige Anzeichen einer thermischen Nekrose auf (AHMED 2014). Zirkulär um die Antenne demarkierte sich eine bräunliche Karbonisierungszone, gefolgt von einer umschließenden beige bis fahlgrauen Koagulationszone, der „White Zone“ (WZ). In der beige-grauen WZ werden Temperaturen von über 60 °C erreicht, wodurch es zu einem sofortigen Zelltod kommt (Kap. 2.6 Grundlagen der Thermoablation). Die WZ wurde von der angrenzenden beige-rosa „Red Zone“ (RZ) umschlossen, die sich durch einen progressiven Übergang ins native Gewebe auszeichnete. Von klinischer Relevanz ist die als avital geltende WZ. Daher konzentriert sich die Auswertung hierauf.

4.2 Auswertung der Vorversuche

Die Vorversuche dienten zur Evaluation der Ablationsflächen des ungekühlten MWA-Systems von MedWaves™ (Kap. 3.12 Vorversuche zur Erfassung der Ablationsfläche). Dabei wurde die Flächenausdehnung vermessen und mit den Herstellerangaben verglichen. Durch diese Voruntersuchungen konnten optimale experimentelle Bedingungen für die Aufarbeitung der Proben im Zielgerät sowie die digitale Auswertung am maximalen Querdurchmesser der Läsion geschaffen werden.

In dieser Vorversuchsreihe wurde die Ablationsausdehnung im Verhältnis zur Antennenposition untersucht, um den maximalen Durchmesser der Läsion zu ermitteln (Abbildung 23). Dies war für die Konzeption des Zielgerätes unabdingbar, um eine reproduzierbare sowie standardisierte Aufarbeitung der Ablation zu gewährleisten. Dazu wurden sieben Ablationen im Wasserbad durchgeführt. Die Ablationsdauer für einen Energieeintrag von 9,0 kJ lag bei 06:30 min (06:07 – 07:00 min).

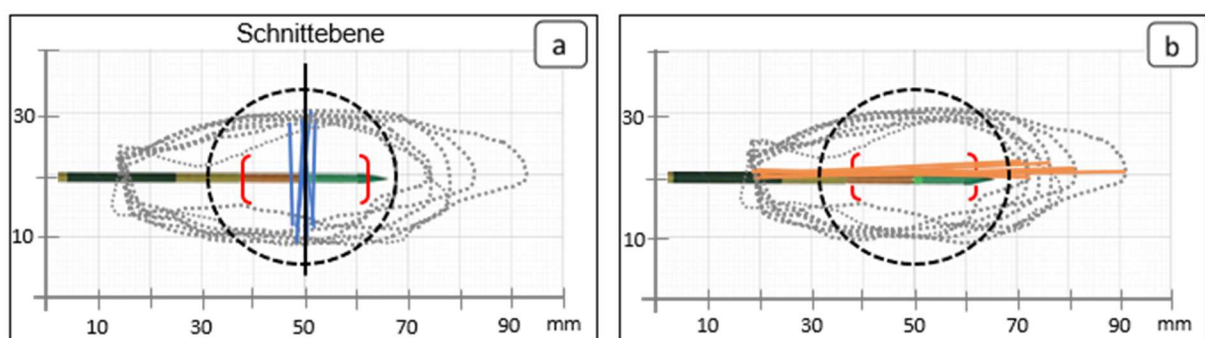


Abbildung 23: Vermessung der Quer- und Längenausdehnung der Läsionen. (a und b) schematische Darstellung der umrandeten radialen Querläsionen (a; gepunktete Linie) sowie axialen Längsläsionen (b; gepunktete Linie). Dabei liegen die Vermessungspunkte der Querläsionen in der aktiven Zone (rote Klammer) der Antenne. Dadurch war eine exakte Teilung der Läsionen am maximalen Querdurchmesser (schwarze Linie) möglich. Gestrichelte Linie: Idealläsion des Herstellers (bei 9,0 kJ: 3,0 x 3,5 cm (Breite x Länge)).

Die maximale Temperatur, die über den Temperatursensor der 14-Gauge-Antenne gemessen wurde, betrug 121 °C (120 – 122 °C). Die Messung der axialen Ablationslänge ergab 59,9 mm (69,8 – 55,1 mm) und die des radialen Querdurchmessers 20,9 mm (18,3 – 21,9 mm). Alle Ablationszonen zeigten eine langgestreckte, elliptische Form. Die makroskopisch gemessene Fläche der Längsläsion betrug 99,8 mm² (76,8 – 113,5 mm²). Im Vergleich zu den Herstellerangaben (bei 9,0 kJ: 3,0 x 3,5 cm (Breite x Länge)) waren die Läsionen im Querdurchmesser um 30,3 % kleiner und in der Längenausdehnung um 41,6 % größer. Zwei der sieben Läsionen waren durchzogen von mittelgroßen Gefäßen (Durchmesser: 7 und 3 mm) und eine Läsion war randständig zur Gallenblase (Abbildung 24). Beim Vergleich der Läsionen ohne Gefäße (Gruppe A) und jener mit Gefäßstrukturen (Gruppe B) bestand trotz der natürlichen biologischen Varianz des Gewebes (Gruppe B) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,857$) zwischen den Ablationsflächen. Durch die vermessene Ablationsausdehnung zeigte sich eine Korrelation zwischen dem größten Läsionsdurchmesser sowie der Mitte der aktiven Zone der Antenne.

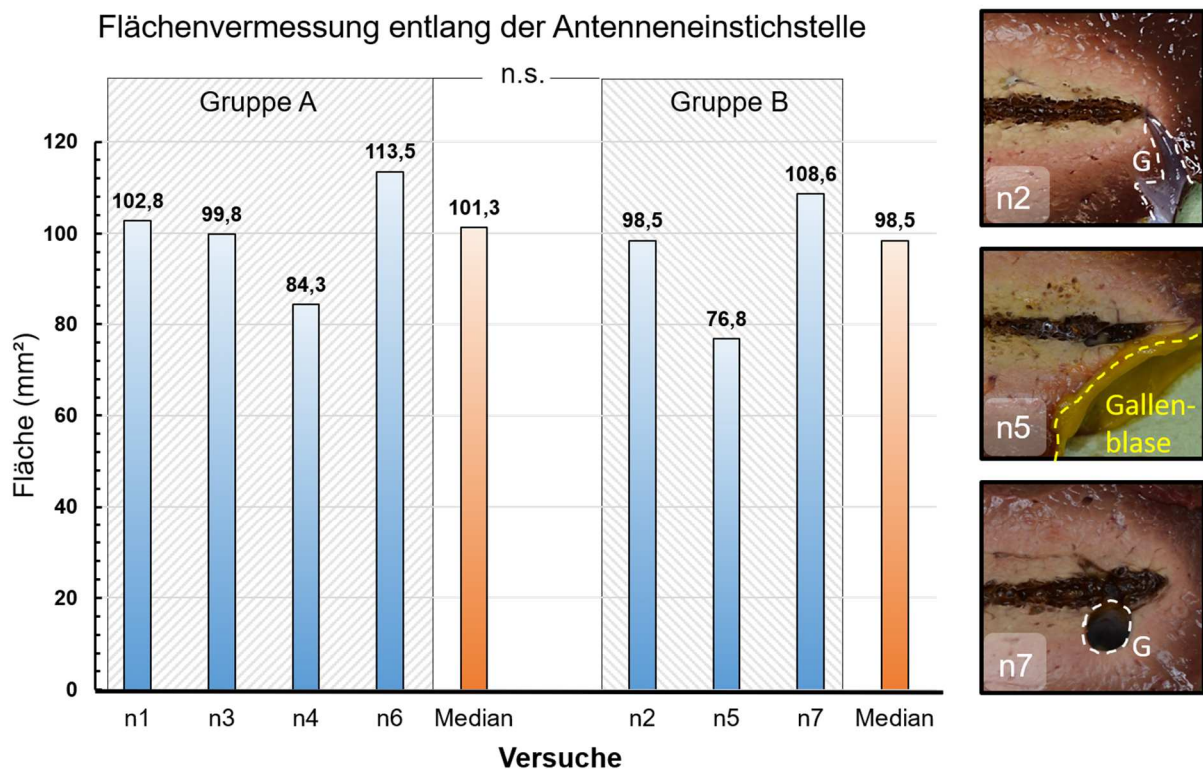


Abbildung 24: Flächenvermessung der Läsionen mit Gegenüberstellung der zwei Gruppen. Gruppe A ohne biologische Variabilität von Gewebe, Gruppe B mit Lebergefäßen (G) und angrenzender Lage zur Gallenblase. Der Flächenunterschied der beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,857$ (n.s.)). Rechts exemplarische Darstellung der Gruppe B: n1 und n7 mit einem Lebergefäß, n5 mit angrenzender Gallenblase.

Zusammenfassung: Die biologische Variabilität des natürlichen Lebergewebes innerhalb der Ablationszone, wie lebereigene Gefäße mit den dazugehörigen Bindegewebssträngen, hat in den *Ex-vivo*-Ablationen keinen signifikanten Einfluss auf die Ablationsfläche. Beim Vergleich mit den Herstellerangaben (bei 9,0 kJ: 3,0 x 3,5 cm (Breite x Länge)) waren die Läsionen im Querdurchmesser um 30,3 % kleiner und in der Längenausdehnung um 41,6 % größer.

4.3 Wärmediffusion durch den Antennenschaft („heat-tracking“)

Die Ablationszeit betrug im Median 06:40 min (06:21 – 06:58 min) bei einem Energieeintrag von 9,0 kJ. Es zeigte sich makroskopisch bei allen Ablationen (n = 6) eine tropfenförmige Läsion aus koagulierte Gewebe entlang des Antennenschaftes (Abbildung 25).

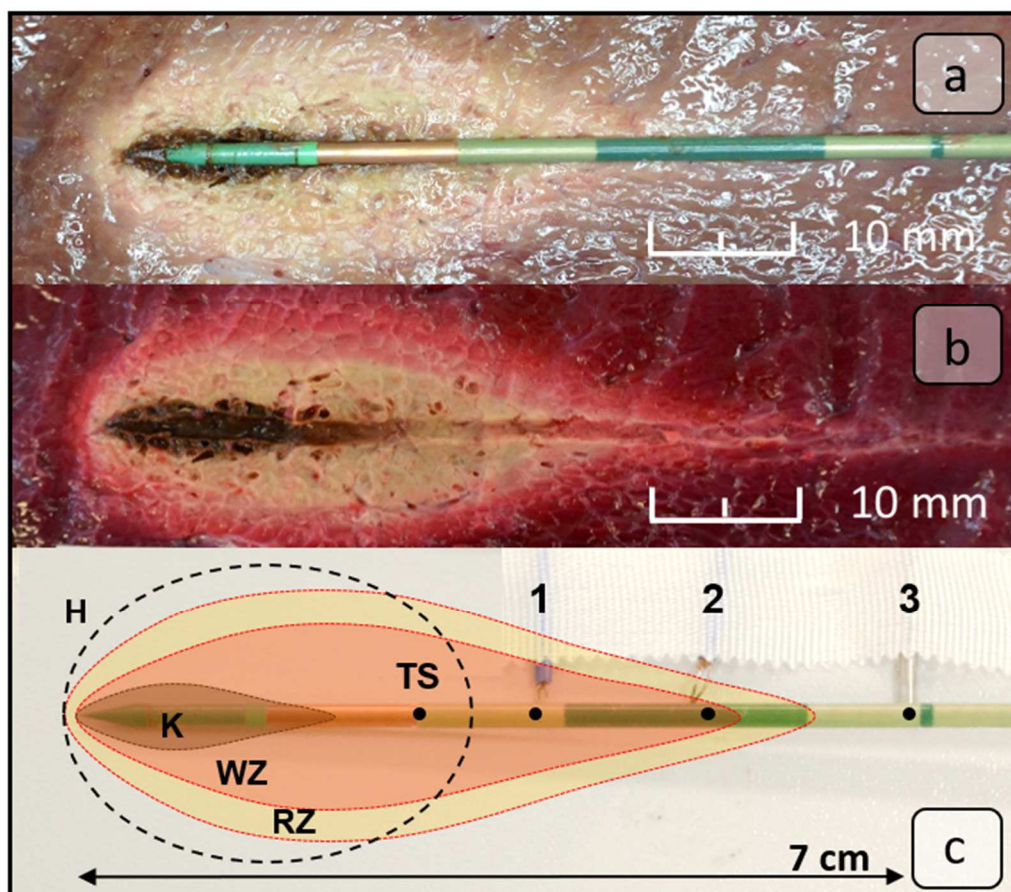


Abbildung 25: (a) Läsion mit Antenne. (b) TTC-Kontrollfärbung zur makroskopischen Darstellung vitalen und avitalen Gewebes. Die Färbung basiert auf einem roten Farbumschlag des Triphenyltetrazoliumchlorids (TTC) durch die Reaktion mit lebenden Zellen. Sie diente zur Festlegung der drei Messpunkte entlang des Antennenschaftes (c). Die Darstellung zeigt die Läsion mit ihren drei Zonen (K: Karbonisierungszone, WZ: White Zone, RZ: Red Zone) im Vergleich zu den Läsionsangaben des Herstellers (H: 35 x 30 mm (Länge x Breite)).

Um mögliche Energieverluste entlang der Antenne zu erfassen, wurde eine Temperaturerhebung entlang des Antennenschaftes durchgeführt (Kap. 3.13 Quantifizierung der Wärmediffusion am Antennenschaft). Die Messpunkte 1 bis 3 befanden sich außerhalb der vom Hersteller angegebenen Idealläsion (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne). Das Mikrowellenfeld des Generators führt bei einem herkömmlichen digitalen Temperaturmessgerät zu starken elektromagnetischen Störungen. Eine konstante Temperaturüberwachung am Antennenschaft ist deshalb mit einem handelsüblichen digitalen Laborthermometer nur bedingt möglich (Kap. 3.13 Quantifizierung der Wärmediffusion am Antennenschaft). Daher wurde der Ablationsprozess alle 30 s zur Temperaturmessung für 2 s unterbrochen. Die mediane maximale Temperatur betrug am Temperatursensor (TS) der Antenne 117 °C (112 – 119 °C). Am Messpunkt 1 (10 mm vom TS) konnte eine Temperatur von über 60 °C gemessen werden. Die Temperatur reduzierte sich um 50 % innerhalb von 30 mm und um 79 % nach insgesamt 50 mm. Bis zu 40 mm proximal des Temperatursensors wurde eine Temperatur von über 42 °C erfasst, die in Abhängigkeit von der Zeit eine Gewebeschädigung zur Folge haben kann (Abbildung 26).

Median der maximalen Temperaturmessung am Antennenschaft

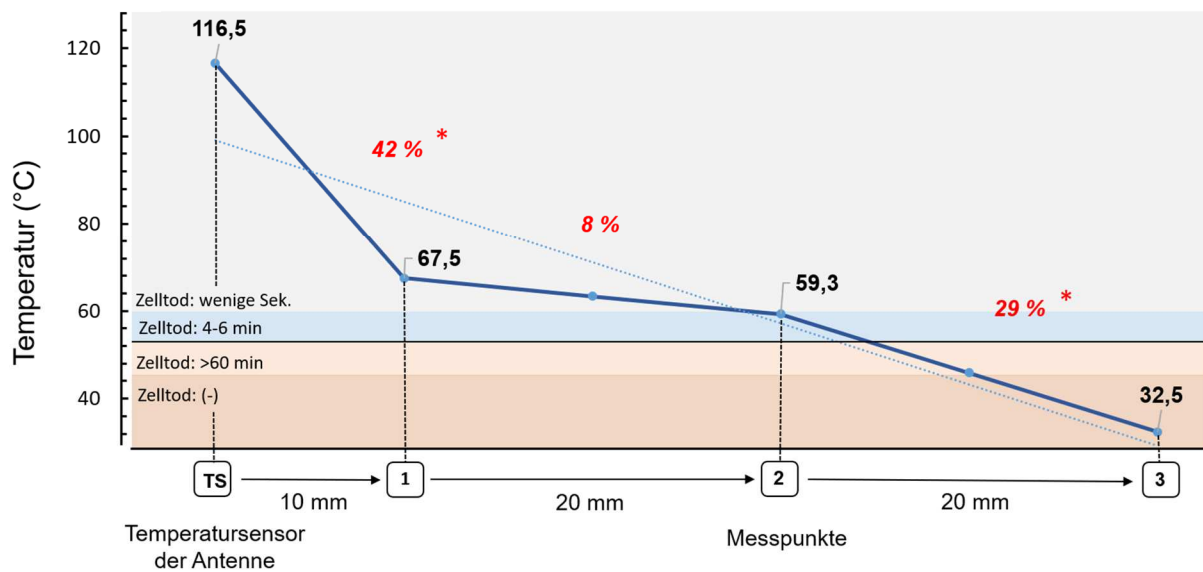


Abbildung 26: Darstellung der Messpunkte (TS, 1, 2 und 3) und der medianen maximalen Temperaturmessung. Am Temperatursensor konnte eine Temperatur von 116,5 °C (112,0 – 119,0 °C) erfasst werden, während am Messpunkt 1 die Temperatur bei 67,5 °C (46,8 – 82,8 °C) lag. Der Messpunkt 2 erreichte 59,3 °C (27,6 – 77,4 °C). Nur beim Messpunkt 3 konnte keine Temperatur über 42 °C ermittelt werden. Zwischen den Messpunkten 1 und 2 ($p = 0,005$) sowie 3 und 4 ($p = 0,015$) wurde ein signifikanter Unterschied detektiert (* $p < 0.05$).

Zusammenfassung: Eine Wärmeausbreitung entlang des proximalen Antennenschaftes („heat-tracking“) konnte an verschiedenen Messpunkten außerhalb der Idealläsion (Herstellerangabe) erfasst werden. Dies korrelierte mit der quantifizierten axialen Längenausdehnung von medianen 41,6 % über die Idealläsion des Herstellers (Kap. 4.2. Auswertung der Vorversuche).

4.4 Validierung der makroskopischen Messmethode

Für eine exakte makroskopische Konturierung der Querläsionen erfolgte ein makroskopischer und histologischer Abgleich von sechs Ablationen (Abbildung 27; Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Die Ablationszeit und der Energieeintrag betragen 6:21 min (05:56 – 07:02 min) sowie 9,0 kJ. Die Ablationstemperatur lag bei 110 °C (91 – 120°C).

Die Querläsionen wurden histologisch und makroskopisch aufgearbeitet und vermessen (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Zwei von sechs Proben wiesen in der Ablationszone Lebervenen (≥ 3 mm) auf, eine Ablationsfläche war von einem Bindegewebsstrang durchzogen. Alle Ablationen waren rund und konfluent.

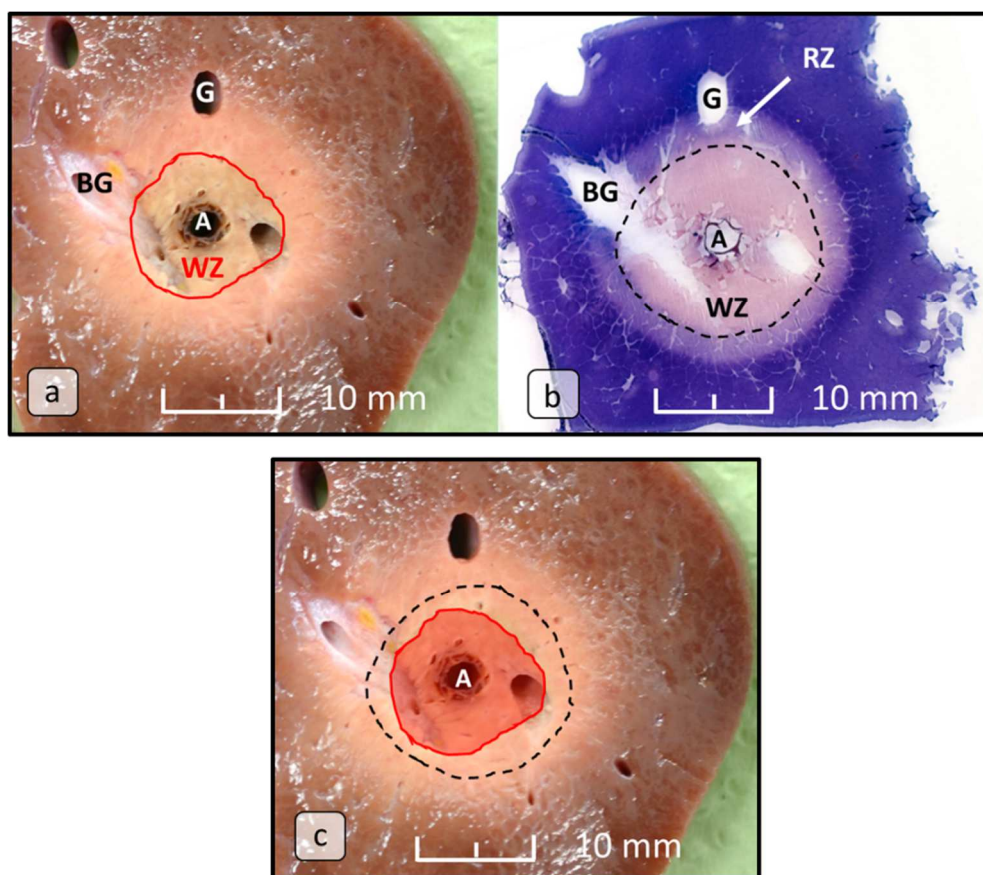


Abbildung 27: Vergleich der umrandeten White Zone peripher um die Antenne (A), dabei zeigte sich makroskopisch (a) und histologisch (b) ein Flächenunterschied (c). WZ: White Zone, RZ: Red Zone, BG: Bindegewebe, G: Blutgefäß.

4.4.1 Qualitative Auswertung

Die Punktionsstelle der Antenne wurde gleichzeitig als Mitte der Ablation definiert. Der histologische Ablationsbereich peripher um die Antenne unterteilte sich in verschiedenfarbige, abgrenzbare Zonen (Kap. 4.1 Makro-morphologische Veränderungen der Ablationszone; Abbildung 22). In unmittelbarer Nähe der Antenne wurde eine braune Karbonisierungszone beobachtet. Die qualitative Analyse der histologischen MWA-Zonen ergab folgende zelluläre Merkmale: Verlust der Zellstruktur und Verlust der NADH-Diaphorase in der WZ. Die periphere RZ präsentierte eine teilweise Zellschädigung mit verbliebenen Zellgrenzen. In dieser Zone waren die Zellen mehrheitlich tödlich geschädigt, allerdings lag eine partielle Vitalität intakter Zellen vor. Dadurch präsentierte sich in der Übergangszone, der Red Zone (RZ), eine teilweise Farbaufnahme des NBTC in Bereichen, in denen die Mitochondrien noch intakt waren.

4.4.2 Quantitative Auswertung

Die Beurteilung der Läsionsformen erfolgte mit Hilfe des Regularitätsindex (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode), der jeweils Werte von 0,81 (0,69 – 0,81; makroskopisch) beziehungsweise 0,83 (0,80 – 0,83; histologisch) aufwies. Die Fläche der WZ betrug 102,3 mm² (93,0 – 136,0 mm²) in der Makroskopie und 176,0 mm² (156,0 – 296,0 mm²) in der Histologie (Tabelle 1). Der Vergleich der beiden Weißen Zonen ergab einen signifikanten Flächenunterschied von 43,1 % ($p = 0,028$). Der Unterschied in der kompletten Läsion (WZ + RZ) war nicht signifikant. Für die kompletten Läsionen (WZ + RZ) wurde eine sehr hohe Korrelation ($r = 0,97$; $p = 0,001$) für alle histologisch und makroskopisch gemessenen Areale ermittelt.

Tabelle 1

Die Ablationsflächen sind im Median (Minimum – Maximum) präsentiert. Die mittels makroskopischer und histologischer Analyse gemessenen WZ wiesen einen signifikanten Unterschied auf (WZ: $p = 0,028$). Der Unterschied in der kompletten Läsion (WZ + RZ) war mit einem Wert von 11,5 % nicht signifikant (* $p < 0,05$).

Fläche	Makroskopie	Histologie	Differenz Makro/ Histo		
	mm ²	mm ²	mm ²	%	p
White Zone (WZ)	102,3 (93,0 – 136,0)	176,0 (156,0 – 296,0)	77,5 * (56,0 – 160,0)	43,1 (35,9 – 54,1)	,028
Läsion (WZ + RZ)	264,0 (216,0 – 328,0)	300,5 (246,0 – 395,0)	36,0 (13,0 – 86,0)	11,5 (3,2 – 33,4)	,075

Die Radien der WZ zeigten eine signifikante Diskrepanz von 1,6 mm (21,2 %; $p \leq 0,001$) zwischen Makroskopie und Histologie (Tabelle 2).

Tabelle 2

Ablationsradien und Läsionsumfang sind im Median (Minimum – Maximum) präsentiert. Die makroskopisch und histologisch gemessenen Radien der WZ und deren Umfang zeigten einen signifikanten Unterschied (* $p < 0,05$).

Radius und Umfang	Makroskopie	Histologie	Differenz Makro/ Histo		
	mm	mm	mm	%	p
Radius WZ	6,0 (5,2 – 9,1)	7,5 (6,0 – 11,9)	1,6 * (-1,0 – 5,7)	21,2 (-24,1 – 48,3)	,001
Umfang	62,6 (57,1 – 76,0)	66,1 (59,8 – 78,2)	3,2 * (1,9 – 11,2)	4,9 (2,8 – 18,0)	,027

Ausgehend von der medianen Radiusdifferenz wurde ein Korrekturfaktor für die Konturierung der Makroskopie ermittelt. Für diese Konturierung wurde der histologische Radius mit dem makroskopischen Radius einschließlich des ermittelten Korrekturfaktors ($r(x) + 1,6$ mm; 21,2 %) verglichen, wobei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,615$) ermittelt werden konnte (Abbildung 28).

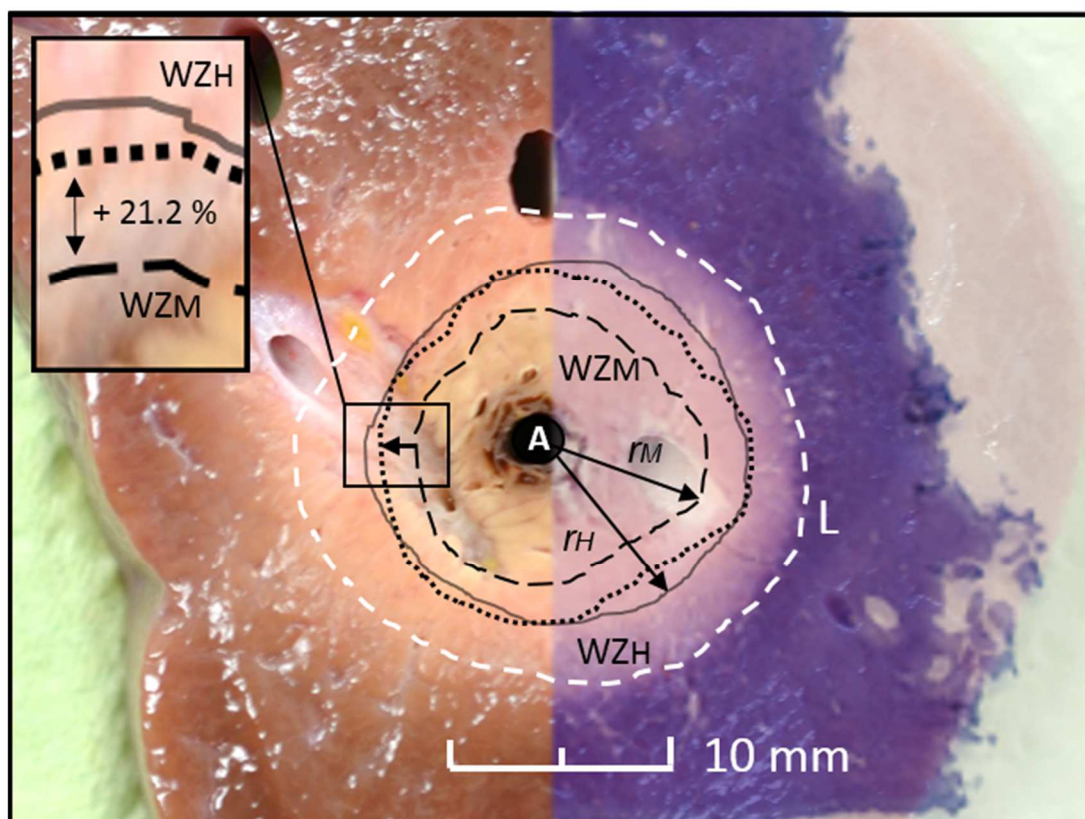


Abbildung 28: Korrelation der makroskopischen (M) und histologischen (H) WZ der Mikrowellenläsion (L). Der mediane Radiusunterschied zwischen r_M und r_H betrug 1,6 mm (21,2 %). Für die Validierung der makroskopischen WZ sollte die sichtbare WZ (M) plus 1,6 mm umrissen werden (gepunktete Linie). RZ: Red Zone.

Zusammenfassung: Die makroskopisch sichtbare White Zone (WZ) wird häufig verwendet, um die vollständige Zellzerstörung bei hepatischer Mikrowellenablation *ex vivo* zu beurteilen. Diese Zone wird jedoch im Vergleich zum histologischen Nachweis der Zellzerstörung deutlich unterschätzt. Die Gesamtausdehnung des avitalen Gewebes ist um 43,1 % (Fläche; mm²) größer als die makroskopische WZM.

Basierend auf diesen Ergebnissen kann die Validierung der makroskopischen Messung von *Ex-vivo*-Bildaten für MWA in dieser Studie verbessert werden. Mit Hilfe eines medianen Korrekturfaktors (makroskopische WZ-Grenze + 21,2 %) für die makroskopische Konturierung konnte die Messmethode der Ablationen optimal angepasst werden.

4.5 Kalibrierung der Simulationssoftware

Für die Kalibrierung der Simulationssoftware wurde eine Leerversuchreihe ($n = 6$) ohne Kühlgefäß mit einem Energieeintrag von 9,0 kJ durchgeführt (Kap. 3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware). Die Vermessung und Auswertung erfolgte mit Hilfe des „Measurement-Tools“ der Planungssoftware (Abbildung 29).

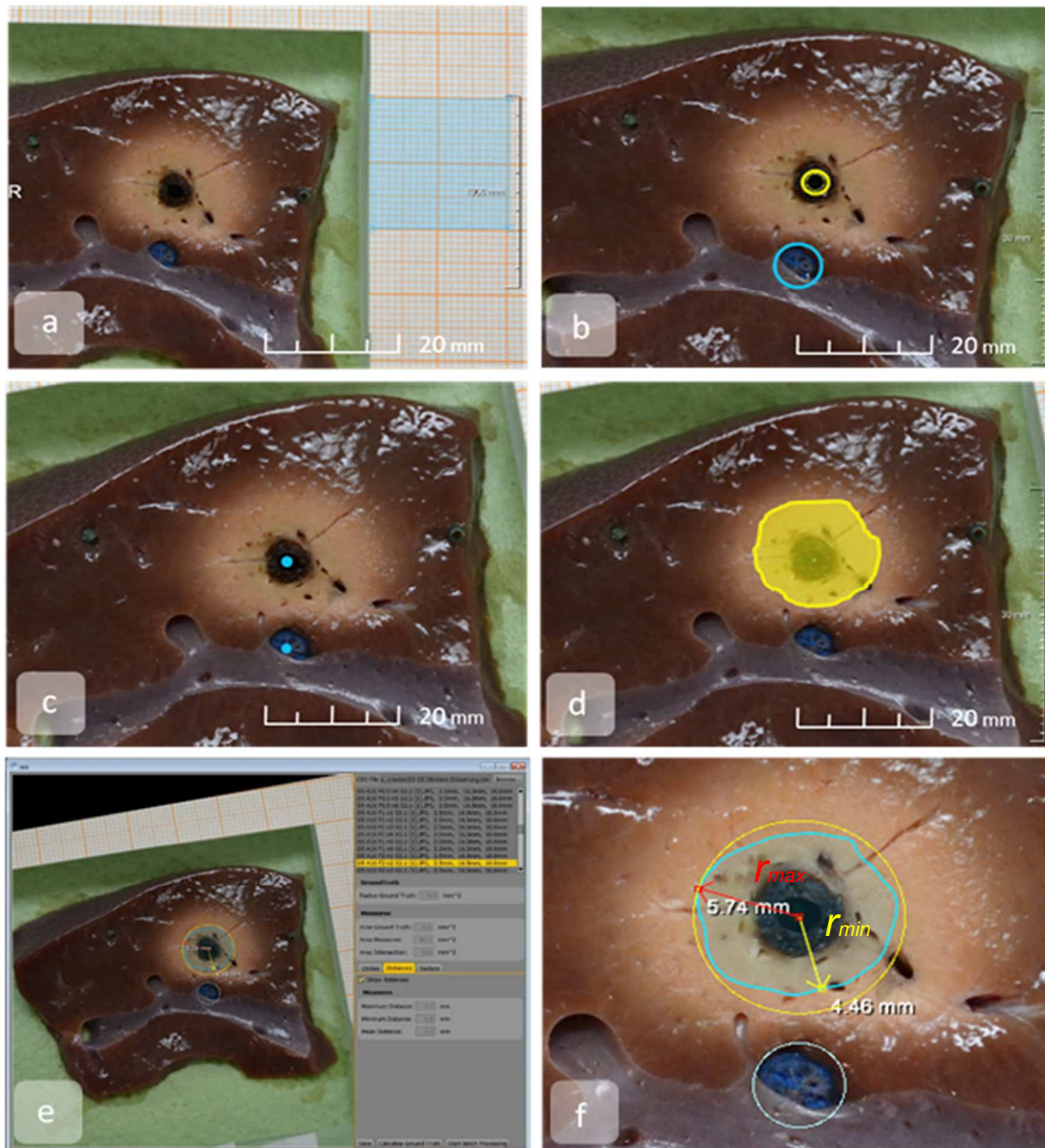


Abbildung 29: Arbeitsschritte des „Measurement-Tools“ (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) zur Entzerrung, Konturierung und Vermessung der Läsionsbilder. Im ersten Schritt wird das jeweilige Bild anhand des mitfotografierten Millimetermaßstabes kalibriert (a). Anschließend werden die Antenne und das Kühlgefäß markiert und der genaue Abstand zueinander in der Software eingegeben (b). Die Software entzerrt das Bild, dabei werden die ursprünglichen Antennen-Gefäß-Abstände wiederhergestellt (c). Zur Flächenberechnung werden die Läsionen am Rand der Gewebenekrose umfahren (d). Die Software berechnet die Fläche (mm^2) sowie den minimalen (r_{\min} : mm) und maximalen (r_{\max} : mm) Radius des Läsionsquerschnittes ausgehend vom Antennenmittelpunkt (e und f).

Die mediane Ablationszeit betrug 06:32 min (05:54 – 07:00 min). Über das automatische Kontrollsystem des Generators erfolgt eine ständige Rückmeldung der aktuellen Temperatur, der genutzten Frequenz sowie der Energieabgabe („forward power“) und des Energiewiderstandes („reverse power“) im Gewebe (Kap. 3.4 Mikrowellengenerator). Die Leistungsabgabe des Generators konnte mit einem Median von 30 W (24 – 30 W) protokolliert werden, der Feedbackmechanismus des Generators verzeichnete einen medianen Energiewiderstand von 2 W (0 – 9 W). Der Temperaturverlauf der Ablation ist an den Energiewiderstand gekoppelt und konnte über den Antennentempersensor aufgezeichnet werden (Abbildung 30). Die maximale Temperatur der Ablationen betrug 110 °C (91 – 120 °C). Fünf von sechs Ablationen erreichten eine Temperatur von über 100 °C. Temperaturen über 42 °C wurden nach 10 s (8 – 20 s) gemessen.

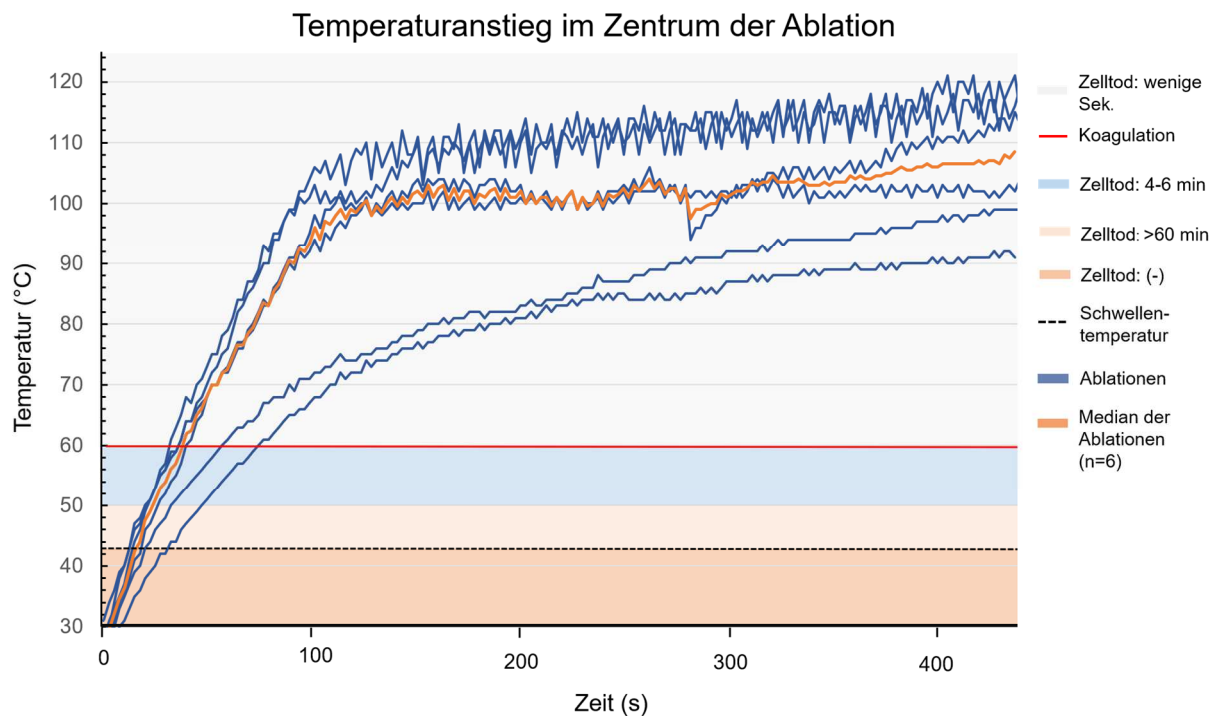


Abbildung 30: Temperaturverlauf der sechs Ablationen. Diese erfolgten im Temperaturregelmodus. Im Kurvenverlauf zeigte sich ein schneller Temperaturanstieg. Durch die Feedbackkontrolle wurde die Temperatur konstant dem Energiewiderstand des Gewebes angepasst (gezackte Kurven).

Die Ablationen wiesen im Querschnitt eine rundliche Form mit einem R/I von 0,81 auf. Die gemessene Fläche durch das „Measurement-Tool“ (Kap. 3.15.3 Vermessungssoftware) der Ablationsnekrose (A) betrug 179,2 mm² (149,9 – 241,8 mm²). Nach der Konturierung der Ablationsflächen wurde mit TASAP (Kap. 3.15.2 „Thermal Ablation Simulation and Planning“) ein quantitativer Abgleich der Ablationsfläche mit der Simulation durchgeführt (Abbildung 31).

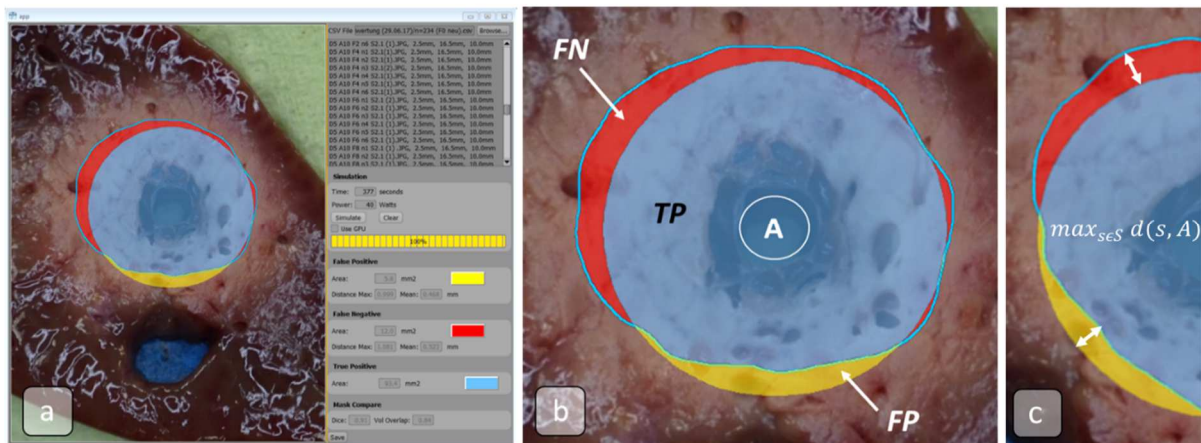


Abbildung 31: Maske der Simulationssoftware TASAP (a). Detektion der Flächen (b). Die thermische Ablation wurde nach folgendem Schema erfasst: TP: true positive (Übereinstimmung von Nekrose und Simulation); FP: false positive (Simulation überschätzt die Nekrose); FN: false negative (Simulation erfasst nicht die Nekrose). Darstellung des Hausdorff-Abstandes (maximaler Flächenabstand $\max_{s \in S} d(s, A)$) von FN und FP (c). A: Antennen- Punktionskanal.

Die detektierte Wärmediffusion am Antennenschaft wurde mit einem zusätzlichen Energieverlust (5 W) in das numerische Modell von Fraunhofer MEVIS integriert (Kap. 4.2 Auswertung der Vorversuche). Die benötigte Leistung (W) für die Simulation konnte manuell angepasst werden. Ausgehend von der ermittelten Generatorleistung erfolgte zunächst eine Simulation mit dem minimalen Energieeintrag von 24 W (Abbildung 32). Bei 24 W wurde die Ablationsfläche (A) von der Simulation (S) um 46,6 % ($p = 0,002$) überschätzt. Daraufhin wurden Simulationen mit absteigender Leistung bis 12 W durchgeführt (Kap. 3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware; Tabelle 3). Beim Flächenvergleich unter einem Energieeintrag von 15, 16 und 17 W zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 13). Allerdings wurden bei 15 W zwei der sechs Ablationen mit einer Fläche von 8,9 mm² (0 – 80,6 mm²) unterschätzt (FN) und bei 17 W überschätzte die Simulation (FP) um 47,5 mm² (11,0 – 84,0 mm²) die Ablation. Bei einem Energieeintrag von 16 W zeigte sich eine gute Approximation der S an die physikalische A (Abbildung 32). Die Übereinstimmung zwischen S und realer A betrug 0,81 (0,71 – 0,87) für den Jaccard-Koeffizienten („volumetric overlap“) und 0,89 (0,84 – 0,93) für den Dice-Koeffizienten. Die durchschnittliche Schnittfläche TP zwischen der Nekrose-Maske und den simulierten Masken betrug 90,2 %, die Flächendifferenz zwischen A und S 2,8 % ($p = 0,394$). Die Simulationssoftware überschätzte die Läsion um 16,1 % (FP: 28,8 mm²). Die Fläche, in der die Software die Läsion unterschätzte (FN) und damit nicht erfasste, betrug 1,5 % (FN: 2,6 mm²).

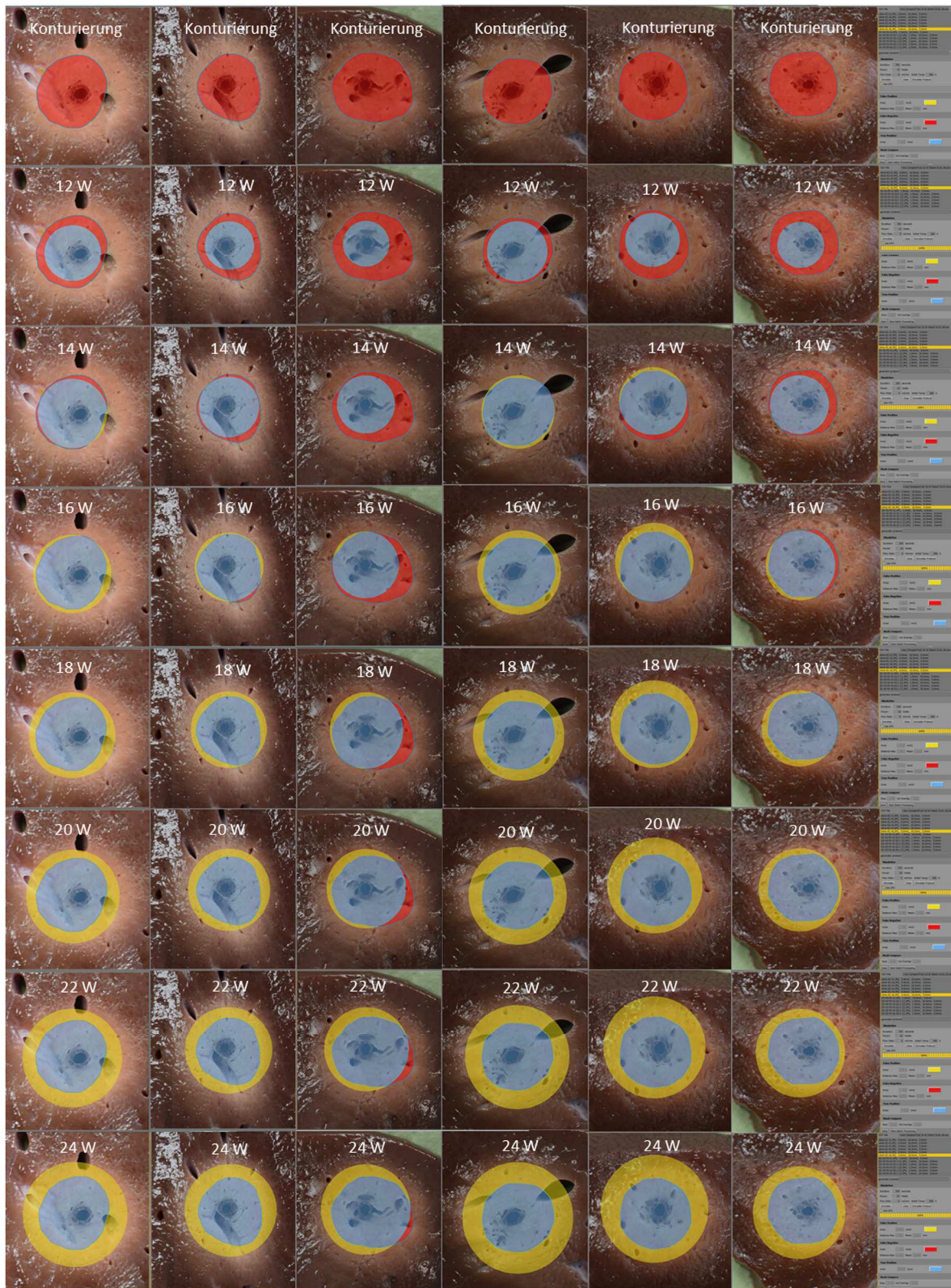


Abbildung 32: Simulationsmasken der sechs Versuche. Beginnend bei der konturierten Ablation erfolgten Simulationen mit 12 – 24 W. Die Simulationsmaske stellt sich gelb dar. Die physikalische Nekrose, die von der Simulation richtig detektiert wurde, ist blau (TP), die von der Simulation nicht erfasste Ablationsfläche rot (FN). Auch bei 24 W wurde eine der sechs Ablationen nicht vollständig erfasst.

Tabelle 3

Vergleich der Flächen von Ablation (*A*) und Simulation (*S*) simuliert mit 12 bis 24 W. Werte sind im Median (Minimum – Maximum) präsentiert. Von 15 bis 17 W konnte eine gute Übereinstimmung zwischen *A* und *S* simuliert werden. Die geringste Abweichung zwischen *A* und *S* wurde mit 2,8 % erfasst. Ein Flächenunterschied wird über die erfassten Parameter *FP*, *FN* und *TP* genauer dargelegt. Ein wichtiger Parameter der Simulation ist die Flächenunterschätzung (*FN*), diese sollte 0 mm² betragen. *FP* gibt die Flächenüberschätzung der Simulation an, während *TP* die Übereinstimmung der beiden Flächen in mm² zeigt. Der Jaccard-Koeffizient und der Dice-Koeffizient geben die Ähnlichkeit und die Schnittfläche der beiden Flächen an (* $p < 0.05$). Bei 16 Watt (blauer Balken) zeigte sich die höchste Approximation Annäherung der Flächen *A* und *S*).

Watt (W)	Ablation (A) Fläche mm ²	Simulation (S) Fläche mm ²	Flächenunterschied				Flächenübereinstimmung			Jaccard - Koeffizient	Dice - Koeffizient
			A/S %	<i>p</i>	<i>S</i> < <i>A</i> Unterschätzung	<i>S</i> > <i>A</i> Überschätzung	FP mm ²	FN mm ²	TP mm ²		
12	179,2 (149,9 – 241,8)	94,3 (77,8 – 115,8)	-47,1* (-63,2 – -30,6)	0,002	6	0	0,0 (0,0 – 0,0)	69,6 (2,2 – 152,8)	94,3 (77,8 – 115,8)	0,57 (0,37 – 0,76)	0,72 (0,54 – 0,86)
13	179,2 (149,9 – 241,8)	120,7 (106,9 – 142,3)	-33,6* (-52,1 – -14,7)	0,002	6	0	0,0 (0,0 – 0,7)	42,3 (10,9 – 126,0)	120,7 (106,9 – 141,7)	0,74 (0,48 – 0,93)	0,85 (0,65 – 0,96)
14	179,2 (149,9 – 241,8)	144,7 (130,2 – 167,4)	-20,8* (-42,3 – 0,3)	0,015	5	1	1,8 (0,0 – 15,1)	22,5 (0,3 – 102,2)	144,7 (130,2 – 152,1)	0,83 (0,58 – 0,91)	0,91 (0,73 – 0,95)
15	179,2 (149,9 – 241,8)	167,6 (152,2 – 191,5)	-8,8 (-32,9 – 14,7)	0,485	2	4	11,2 (1,0 – 38,9)	8,9 (0,0 – 80,6)	156,5 (133,6 – 166,8)	0,82 (0,66 – 0,92)	0,90 (0,80 – 0,96)
16	179,2 (149,9 – 241,8)	189,4 (173,2 – 214,5)	2,8 (-24,0 – 28,8)	0,394	1	5	28,8 (4,8 – 61,9)	2,6 (0,0 – 62,9)	161,6 (140,7 – 178,8)	0,81 (0,71 – 0,87)	0,89 (0,84 – 0,93)
17	179,2 (149,9 – 241,8)	210,3 (193,3 – 236,0)	12,5 (-18,4 – 29,3)	0,093	1	5	47,5 (11,0 – 84,0)	0,5 (0,0 – 48,6)	165,6 (142,1 – 193,1)	0,86 (0,78 – 0,91)	0,75 (0,65 – 0,84)
18	179,2 (149,9 – 241,8)	230,4 (212,6 – 258,0)	20,3* (7,3 – 35,3)	0,041	1	5	66,9 (37,8 – 105,5)	0,0 (0,0 – 37,9)	168,7 (142,1 – 203,8)	0,71 (0,59 – 0,82)	0,83 (0,74 – 0,90)
20	179,2 (149,9 – 241,8)	269,1 (249,7 – 299,0)	31,9* (7,7 – 44,2)	0,002	0	6	105,3 (73,8 – 146,4)	0,0 (0,0 – 24,4)	169,2 (142,1 – 217,3)	0,61 (0,51 – 0,76)	0,76 (0,74 – 0,86)
22	179,2 (149,9 – 241,8)	307,1 (286,0 – 339,2)	40,4* (19,2 – 50,8)	0,002	0	6	143,0 (72,1 – 186,8)	0,0 (0,0 – 14,5)	169,2 (142,1 – 227,2)	0,54 (0,45 – 0,72)	0,70 (0,66 – 0,84)
24	179,2 (149,9 – 241,8)	342,5 (320,7 – 375,3)	46,6* (27,7 – 55,5)	0,002	0	6	178,3 (101,3 – 222,7)	0,0 (0,0 – 8,4)	169,2 (142,1 – 233,3)	0,48 (0,41 – 0,68)	0,65 (0,58 – 0,81)

Für alle sechs Ablationen bei 16 Watt betrug die Sensitivität 0,98 (0,74 – 1,0) und der positive prädiktive Wert (PPV) 0,85 (0,71 – 0,97). Der durchschnittliche falsch positive Oberflächenabstand (Abstand zwischen einem beliebigen Punkt an der Nekrosegrenze und dem nächstgelegenen Punkt an der simulierten Grenze) betrug 0,7 mm (1,0 – 1,3 mm), der maximale falsch positive Abstand hingegen 0,9 mm (0,7 – 1,7 mm). Hinsichtlich falsch negativer Ergebnisse (FN), bei denen die Software die Ablationszone unterschätzte, lag der mittlere Oberflächenabstand bei 0,3 mm (0,0 – 1,6 mm) und der maximale Abstand bei 0,5 mm (0,0 – 3,9 mm).

Zusammenfassung: Mit der computergestützten Software (TASAP) lassen sich MW-Läsionen bei einem simulierten Energieeintrag von 16 W mit einer medianen Flächendifferenz von 2,8 % (durchschnittliche Schnittfläche Nekrose-/Simulation-Maske 90,2 %) simulieren. Unter der Berücksichtigung des Dice- und Jaccard-Koeffizienten konnten 0,89 und 0,81 erreicht werden. Damit lassen sich MWA mit TASAP im transversalen Läsionsausmaß annähernd korrekt simulieren.

4.6 Auswertung Hauptversuchsreihen mit Kühlgefäß

In den 192 Hauptversuchen betrug die mediane Ablationsdauer 06:32 min (05:45 – 08:13 min). Es wurde mit drei Gefäßgrößen (Außendurchmesser: 3, 5 und 8 mm) und drei Antennen-Gefäß-Abständen (5, 10 und 20 mm) bei vier verschiedenen Flussgeschwindigkeiten (0, 10, 100 und 500 ml/min) ablatiert (Abbildung 33).

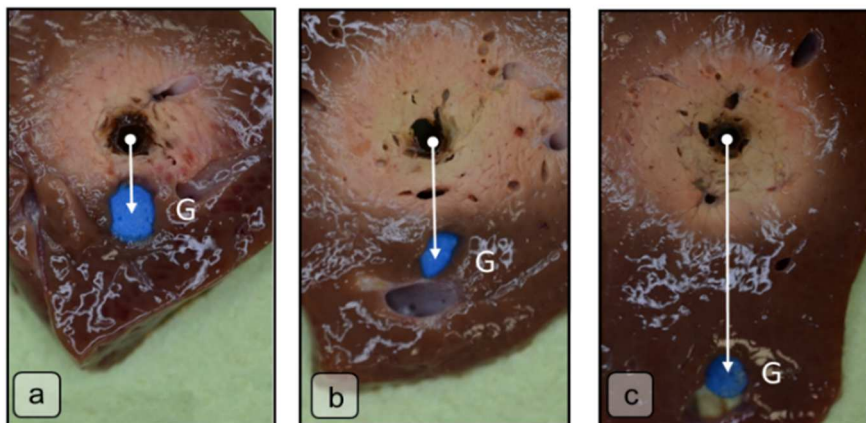


Abbildung 33: Darstellung der verschiedenen Antennen-Gefäß-Abstände, exemplarisch am Gefäßdurchmesser 5 mm. Abstände vom Antennen- bis zum Gefäßmittelpunkt: 5 mm (a), 10 mm (b) und 20 mm (c). G: Gefäß.

4.6.1 Temperaturmessungen der Ablationen

Der Median der Lebertemperatur vor Ablation, gemessen (ohne Nachkommastelle) über den Temperatursensor des Generators, lag bei 22 °C (20 – 27 °C) und stieg während der Ablation (Tmax) auf 114 °C (88 – 121 °C) mit einer medianen Anstiegstemperatur ΔT von 89 °C (61 –

99 °C) (Abbildung 34). Diese wurden über den integrierten Temperatursensor der Antenne vor und während der Ablation ermittelt. Von den 192 Ablationen lagen 89 % über 100 °C.

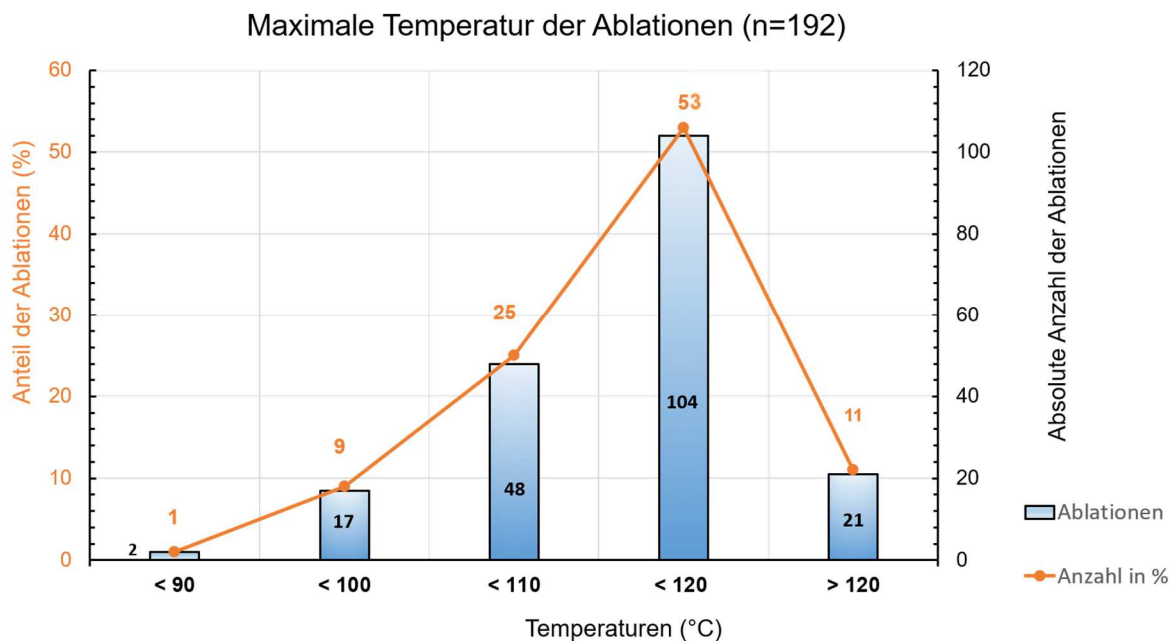


Abbildung 34: Maximale Temperatur der Ablationen. Von 192 Ablationen lagen 19 unter 100 °C und davon zwei unter 90 °C. 152 Ablationen erreichten eine Temperatur zwischen 100 und 120 °C. 21 Ablationen verzeichneten eine T_{max} von über 120 °C. Die Mehrheit der Ablationen erreichte damit die Zieltemperatur von über 100 °C.

4.6.2 Auswertung von Ablationsfläche, Ablationsradien und Läsionsform

Die Flächen der 192 Ablationen betragen im Median 131,5 mm² (62,6 – 314,4 mm²). Dabei waren die Flächen ohne Kühlfluss (0 ml/min) mit 135,7 mm² (74,4 – 314,4 mm²) um 6,4 % ($p = 0,036$) größer als die Ablationen mit Gefäßfluss (127,1 mm² (62,6 – 209,2 mm²)). Damit konnte ein Kühleffekt über den Flächenvergleich quantifiziert werden. Allerdings konnte keine signifikante Zunahme des Kühleffektes zwischen den verschiedenen Flussraten (10, 100 und 500 ml/min) detektiert werden (Abbildung 35).

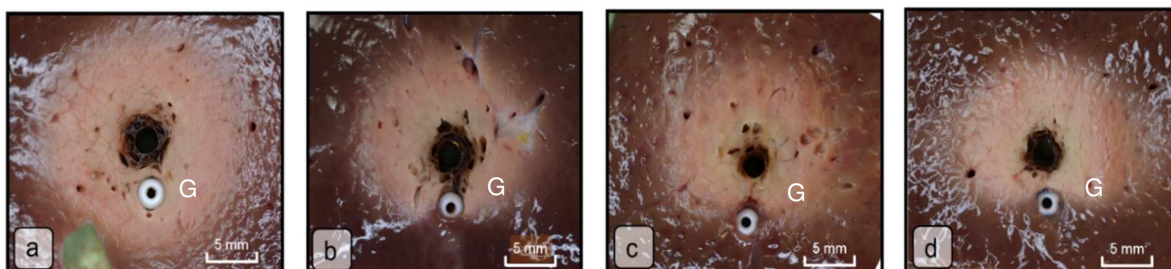


Abbildung 35: Beispielreihe von Ablationen mit Kühlgefäß (G). Der Gefäßaußendurchmesser betrug 3 mm und der Antennen-Gefäß-Abstand 5 mm. Das Gefäß wurde parallel zum Antennen-Punktionskanal positioniert. Mit den Flussraten (a) 0 ml/min, (b) 10 ml/min, (c) 100 ml/min und (d) 500 ml/min wurden die Ablationen durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,036$) der Ablationsflächen bei variierender Flussgeschwindigkeit.

Die Fläche für die Flussrate 10 ml/min betrug 132,9 mm² (82,2 – 179,6 mm²), für 100 ml/min 126,3 mm² (69,6 – 190,2 mm²) und für 500 ml/min 125,2 mm² (62,6 – 209,2 mm²). Die größte Ablationsfläche mit 314 mm² wurde bei einer Flussgeschwindigkeit von 0 ml/min und die kleinste Ablationsfläche (62,6 mm²) bei einer Flussrate von 500 ml/min gemessen.

Die Ablationen ohne Flussraten wiesen eine zirkuläre Ablationsform auf, da das Kühlgefäß in die Nekrose eingebettet war (Abbildung 35 a). Die Läsionsform wurde mit Hilfe des Regularitätsindex (*RI*) bewertet (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Ohne Flussrate betrug dieser 0,74 und mit Flussraten 0,62. Die Differenz des RI ergab 16,2 %. Durch diesen Unterschied konnte bei den Ablationen mit Flussraten eine deutliche Formveränderung durch einen Kühleffekt ermittelt werden. Aufgrund der Antennen-Gefäß-Geometrie wurde der minimale Radius (*r_{min}*) durch den Abstand von 5 mm limitiert und nicht bei der RI-Berechnung einbezogen. Der kleinste minimale Radius betrug 3,1 mm und der größte maximale Radius 11,7 mm (Tabelle 4).

Tabelle 4

Minimale (*r_{min}*) und maximale Radien (*r_{max}*) der Ablationen. Dargestellt nach Gefäßdurchmesser (*D*) und Antennen-Gefäß-Abstand in mm. Der Median der minimalen Radien betrug 5,1 mm (2,2 – 8,4 mm) und jener der maximalen Radien 7,8 mm (5,4 – 11,7 mm). Der maximale Radius zeigte keine signifikanten Unterschiede (*p* > 0,05) bei variierendem Gefäßdurchmesser und Antennen-Gefäß-Abstand.

		Minimaler Radius in mm			Maximaler Radius in mm		
		Antennen-Gefäß-Abstand (mm)			Antennen-Gefäß-Abstand (mm)		
		5	10	20	5	10	20
Gefäßdurchmesser (mm)	D3	3,1 (2,2 – 6,9)	5,3 (3,7 – 7,2)	5,3 (3,1 – 7,2)	7,5 (5,9 – 10,2)	7,7 (6,3 – 9,2)	8,0 (5,0 – 9,6)
	D5	2,6 (2,2 – 8,2)	5,2 (3,9 – 8,4)	5,9 (4,5 – 7,6)	7,9 (5,7 – 9,3)	8,0 (5,4 – 11,7)	8,4 (5,7 – 10,6)
	D8		4,6 (3,7 – 5,7)	5,4 (3,4 – 6,7)		7,5 (6,7 – 10,2)	7,4 (6,0 – 10,7)

Zusammenfassung: Der Gefäßfluss verursachte einen Kühleffekt. Verschieden hohe Flussraten (10, 100 und 500 ml/min) hatten indes keinen signifikanten unterschiedlichen Einfluss auf die Größe der Ablationsfläche. Damit konnte ein konstanter Kühleffekt ermittelt werden, der unter den verschiedenen Flussraten gleich ausgeprägt war. Daher wurden in der weiteren Auswertung der Gefäßdurchmesser des Kühlgefäßes und der Antennen-Gefäß-Abstand in den Vordergrund gestellt.

4.6.3 Quantitativer Abgleich von Ablations- und Simulationsfläche mit Kühlgefäß

Basierend auf der Kalibrierung, wurden die Simulationen der MWA mit 16 W durchgeführt (Kap. 3.16 Durchführung der Hauptversuche; Tabelle 5).

Die mediane Ablationsfläche (A) aller 192 Ablationen betrug $131,5 \text{ mm}^2$ ($62,6 - 314,4 \text{ mm}^2$), während die simulierte Ablationsfläche (S) mit $208,1 \text{ mm}^2$ ($59,2 - 304,0 \text{ mm}^2$) um 47,1 % größer war. Von den 192 Einzelversuchen wurden die Ablationsflächen in 18,8 % (36) der Versuche unterschätzt und in 81,2 % (156) der Versuche überschätzt. Die Flächenübereinstimmung (TP) zwischen A und S lag bei $126,6 \text{ mm}^2$ ($57,0 - 198,7 \text{ mm}^2$). Dies entspricht 96,3 % der physikalischen Ablationsfläche (A). Die Ablationsnekrose wurde im Umfang von $67,8 \text{ mm}^2$ ($0,0 - 180,4 \text{ mm}^2$) falsch überschätzt (FP). Dies entspricht 32,5 % der gesamten Simulationsfläche (S). Die falsch negative Fläche (FN) konnte im Median mit 0 mm^2 ($0,0 - 126,3 \text{ mm}^2$) erfasst werden. Bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 mm wurden die falsch negativen Flächen (FN) bei den Gefäßdurchmessern von 3 mm und 5 mm mit $18,2 \text{ mm}^2$ ($0,0 - 87,5 \text{ mm}^2$) und $24,6 \text{ mm}^2$ ($0,0 - 126,3 \text{ mm}^2$) gemessen.

Zur Bestimmung der Schnittmenge und Ähnlichkeit zwischen S und A dienten zwei Koeffizienten (Kap. 3.15 Simulations- und Vermessungssoftware). Diese geben die Schnittmenge (Dice-Koeffizient) und die Ähnlichkeit (Jaccard-Koeffizient) der beiden Flächen an. Der Jaccard-Koeffizient ergab 0,63 ($0,30 - 0,94$) und der Dice-Koeffizient 0,78 ($0,46 - 0,97$) für alle Versuchsreihen. Der höchste Jaccard-Koeffizient von 0,71 und der höchste Dice-Koeffizient von 0,83 konnte bei einem Gefäßdurchmesser von 3 mm und einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm ermittelt werden. Bezugnehmend auf den Antennen-Gefäß-Abstand zeigte sich bei einem Abstand von 5 mm die höchste mediane Schnittmenge und Ähnlichkeit der Flächen. Die Gefäßdurchmesser 3 und 5 mm zeigten keinen signifikanten Unterschied beim Dice- und Jaccard-Koeffizienten. Diese wiesen hingegen einen signifikanten Unterschied beim Vergleich von 3 sowie 5 mm mit dem Gefäßdurchmesser von 8 mm aus. Je näher das Kühlgefäß der Antennenposition war, desto höher war die Übereinstimmung der Schnittfläche sowie die Ähnlichkeit der Flächen. Der Gefäßdurchmesser zeigte bei den Koeffizienten erst ab einem Durchmesser von 5 mm einen signifikanten Unterschied an.

Mit Hilfe des Flächenabstandes wurde die Distanz der Über- und Unterschätzung der Ablation erfasst (Tabelle 6). Der maximale Hausdorff-Abstand für die Überschätzung (FP) betrug 5,7 mm und für die Unterschätzung (FN) 4,4 mm. Durch die Simulationsüberschätzung von medianen 47,1 % war der maximale Hausdorff-Abstand für die Überschätzung (FP) bei den übersimulierten Versuchsreihen höher ausgeprägt. Die Software konnte mit einer Sensitivität zwischen 48 und 100 % für alle Versuche simulieren. Der PPV (prädiktive Vorhersagewerte) lag bei 30 – 100 % (Kap. 3.15 Simulations- und Vermessungssoftware).

Tabelle 5

Simulationsergebnisse zu einem simulierten 16-W-Energieeintrag. Die Ergebnisse sind im Median (Minimum – Maximum) präsentiert. Aufteilung nach Gefäßdurchmesser und Antennen-Gefäß-Abstand. Die Übereinstimmung zwischen *A* und *S* wurde durch die verschiedenen Antennen-Gefäß-Geometrien mit einer Flächendifferenz von 47,1 % simuliert. Eine hohe Flächenübereinstimmung konnte bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 mm gezeigt werden. Allerdings wurden die Ablationsflächen zu -13,0 und -7,7 % unterschätzt. Die geringste Abweichung zwischen *A* und *S* konnte mit -7,7 % erfasst werden. Bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm wurden die Nekrosen mehrheitlich unterschätzt, während es bei den 10- und 20-mm-Abständen nur zu 8 (von 136) Unterschätzungen kam. Diese Flächenunterschätzung wird durch die falsch negative Fläche (*FN*) verdeutlicht. Die Unterschätzung (*FN*) der Nekrose nahm mit zunehmendem Abstand des Gefäßes vom Antennenmittelpunkt ab, während die Überschätzung (*FP*) eine negative Korrelation zeigte.

16 Watt	Antennen-Gefäß- Abstand in mm	Fläche (mm ²)		Flächenunterschied			Flächenübereinstimmung			Jaccard - Koeffizient	Dice - Koeffizient	Sensitivität TP/(TP + FN)	PPV TP/(TP + FP)	
		Ablation (A)	Simulation (S) S = TP + FP	A/S %	S < A Unterschätzung	S > A Überschätzung	FP mm ²	FN mm ²	TP mm ²					
Gefäßdurchmesser	D3	5	116,2 (69,6 – 174,3)	86,3 (60,31 – 228,33)	-13,0 (-52,5 – 90,5)	16	8	4,9 (0,0 – 112,0)	18,2 (0,0 – 87,5)	80,3 (57,0 – 170,6)	0,71 (0,48 – 0,87)	0,83 (0,64 – 0,93)	0,81 (0,48 – 1,00)	0,94 (0,51 – 1,00)
		10	134,3 (79,5 – 190,0)	204,9 (179,9 – 238,0)	55,1 (-3,8 – 153,1)	1	23	68,5 (5,3 – 136,5)	0,0 (0,0 – 19,4)	134,0 (79,5 – 182,2)	0,65 (0,40 – 0,90)	0,79 (0,57 – 0,95)	1,0 (0,90 – 1,0)	0,68 (0,40 – 0,97)
		20	139,4 (70,3 – 196,9)	234,3 (177,3 – 304,0)	67,4 (-9,7 – 229,0)	2	22	98,3 (0,0 – 160,9)	0,0 (0,0 – 49,4)	135,8 (70,3 – 192,8)	0,59 (0,30 – 0,80)	0,74 (0,47 – 0,89)	1,0 (0,79 – 1,0)	0,58 (0,30 – 1,0)
	D5	5	113,5 (62,6 – 234,5)	86,2 (59,2 – 202,3)	-7,7 (-51,3 – 171,8)	12	12	4,0 (0,0 – 53,8)	24,6 (0,0 – 126,3)	68,6 (59,1 – 198,7)	0,69 (0,49 – 0,90)	0,81 (0,66 – 0,95)	0,83 (0,48 – 1,0)	0,97 (0,66 – 1,0)
		10	140,3 (64,5 – 314,4)	211,8 (186,5 – 256,4)	49,5 (-38,9 – 236,7)	4	20	81,1 (2,6 – 152,8)	0,0 (0,0 – 16,4)	135,4 (64,5 – 189,5)	0,63 (0,30 – 0,94)	0,77 (0,46 – 0,97)	1,0 (0,92 – 1,0)	0,63 (0,30 – 0,99)
		20	154,6 (77,9 – 189,7)	225,5 (193,9 – 265,0)	41,4 (-3,6 – 231,5)	1	23	68,8 (28,3 – 180,4)	0,0 (0,0 – 10,8)	142,5 (77,9 – 198,5)	0,69 (0,30 – 0,83)	0,82 (0,46 – 0,91)	1,0 (0,94 – 1,0)	0,70 (0,30 – 0,87)
	D8	10	126,4 (88,3 – 147,2)	205,5 (179,3 – 240,0)	62,4 (12,4 – 133,7)	0	24	89,1 (29,2 – 130,4)	0,0 (0,0 – 13,7)	122,3 (84,9 – 160,0)	0,57 (0,43 – 0,83)	0,73 (0,60 – 0,91)	1,0 (0,92 – 1,0)	0,56 (0,43 – 0,85)
		20	126,5 (87,3 – 168,6)	234,7 (179,3 – 268,5)	87,3 (22,5 – 201,0)	0	24	103,0 (29,9 – 175,5)	0,0 (0,0 – 11,1)	126,2 (84,9 – 192,2)	0,53 (0,33 – 0,83)	0,70 (0,50 – 0,91)	1,00 (0,93 – 1,0)	0,53 (0,33 – 0,85)
	alle Versuche n = 192		131,5 (62,6 – 314,4)	208,1 (59,2 – 304,0)	47,1 (-52,6 – 236,7)	36	156	67,8 (0,0 – 180,4)	0,0 (0,0 – 126,3)	126,6 (57,0 – 198,7)	0,63 (0,30 – 0,94)	0,78 (0,46 – 0,97)	1,00 (0,48 – 1,0)	0,68 (0,30 – 1,0)

Tabelle 6

Der Hausdorff-Abstand (maximaler Flächenabstand) $\max_{s \in S} d(s, A)$ und das mittlere Flächenabstandsmaß $\text{mean}_{s \in S} d(s, A)$ wurden mit der Software berechnet. Mit Hilfe des Flächenabstandes wurde die Distanz der Über- und Unterschätzung der Ablation erfasst. Die Ergebnisse sind im Median (Minimum – Maximum) für FP (false positive) und FN (false negative) dargestellt.

16 Watt		Antennen-Gefäß- Abstand in mm	Hausdorff -Metrik			
			Hausdorff-Abstand $\max_{s \in S} d(s, A)$	Flächenabstandsmaß $\text{mean}_{s \in S} d(s, A)$	Hausdorff-Abstand $\max_{s \in S} d(s, A)$	Flächenabstandsmaß $\text{mean}_{s \in S} d(s, A)$
			FP (mm)		FN (mm)	
Gefäßdurchmesser	D3	5	0,7 (0,0 – 2,9)	0,4 (0,0 – 2,4)	1,4 (0,0 – 3,9)	0,7 (0,0 – 2,1)
		10	2,8 (0,7 – 4,6)	1,6 (0,3 – 3,1)	0,0 (0,0 – 2,1)	0,0 (0,0 – 0,9)
		20	3,3 (0,0 – 5,4)	2,1 (0,0 – 3,8)	0,0 (0,0 – 1,8)	0,0 (0,0 – 1,0)
	D5	5	0,7 (0,0 – 3,0)	0,3 (0,0 – 1,4)	1,5 (0,0 – 4,4)	0,8 (0,0 – 2,3)
		10	2,7 (0,3 – 4,6)	1,7 (0,2 – 3,8)	0,0 (0,0 – 2,5)	0,0 (0,0 – 1,1)
		20	3,0 (2,0 – 4,6)	1,5 (0,8 – 4,1)	0,0 (0,0 – 1,7)	0,0 (0,0 – 1,0)
	D8	10	3,2 (1,6 – 5,7)	2,0 (0,7 – 3,1)	0,0 (0,0 – 2,3)	0,0 (0,0 – 1,2)
		20	3,4 (1,6 – 5,7)	2,3 (0,7 – 3,8)	0,0 (0,0 – 1,7)	0,0 (0,0 – 1,1)
		alle Versuche n = 192	2,7 (0,0 – 5,7)	1,5 (0,0 – 4,1)	0,0 (0,0 – 4,4)	0,0 (0,0 – 2,3)

Bei 8 mm Gefäßdurchmesser lag die mediane Ablationsfläche bei 125,5 mm² (87,3 – 203,3 mm²) und die Simulationsfläche bei 220,5 mm² (179,3 – 268,5 mm²). Damit wurden die Ablationen von der Simulation um 43,1 % überschätzt (Abbildung 36).

Die mediane Ablationsfläche lag bei 5 mm Gefäßdurchmesser bei 134,1 mm² (62,6 – 314,4 mm²) und die Simulationsfläche bei 202,0 mm² (59,2 – 239,7 mm²). Dadurch wurden die physikalischen Ablationen von der Simulation um 33,6 % überschätzt (Abbildung 37). Eine gute Flächenübereinstimmung konnte bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 und 20 mm mit einem Jaccard-Koeffizienten von 0,69 (0,49 – 0,90) und 0,69 (0,30 – 0,83) sowie einem Dice-Koeffizienten von 0,81 (0,66 – 0,95) und 0,82 (0,46 – 0,91) aufgezeigt werden.

Bei 3 mm Gefäßdurchmesser lag die Ablationsfläche (A) bei 132,7 mm² (69,6 – 208,9 mm²) und die Simulationsfläche (S) bei 197,6 mm² (60,3 – 304,0 mm²). Damit wurden die Ablationen

von der Simulation um mediane 32,8 % überschätzt. Ein signifikanter Flächenunterschied ($p < 0,05$) von *A* und *S* konnte für sieben der Versuchsreihen ermittelt werden (Abbildung 38). Eine gute Flächenübereinstimmung ohne signifikanten Flächenunterschied wurde bei den Versuchsreihen mit dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm gezeigt. In diesen Versuchsreihen (3 mm Gefäßdurchmesser) konnte ein Jaccard-Koeffizient von 0,71 (0,48 – 0,87) und ein Dice-Koeffizient von 0,83 (0,64 – 0,93) simuliert werden.

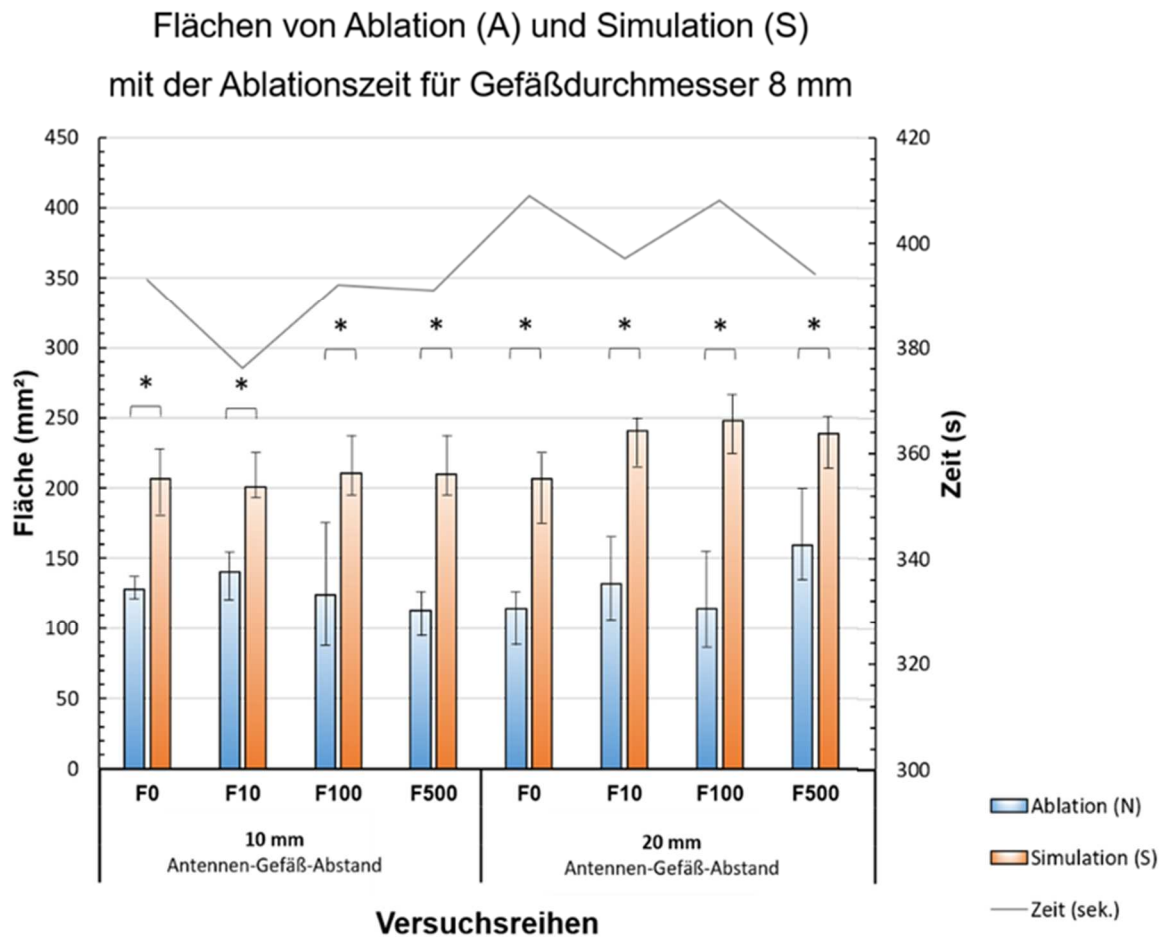


Abbildung 36: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 8 mm. Ein signifikanter Flächenunterschied ($* p < 0,05$) zwischen *A* und *S* konnte bei allen Versuchen erfasst werden. Die Simulationszeit stimmte mit der realen Ablationszeit überein. Die mediane Ablationszeit betrug 394 s (358 – 444 s). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationszeiten und den Antennen-Gefäß-Abständen ($p = 0,464$) detektiert werden. Die Ergebnisse sind im Median präsentiert, die Fehlerindikatoren geben das Minimum und Maximum an. F: Flussgeschwindigkeit.

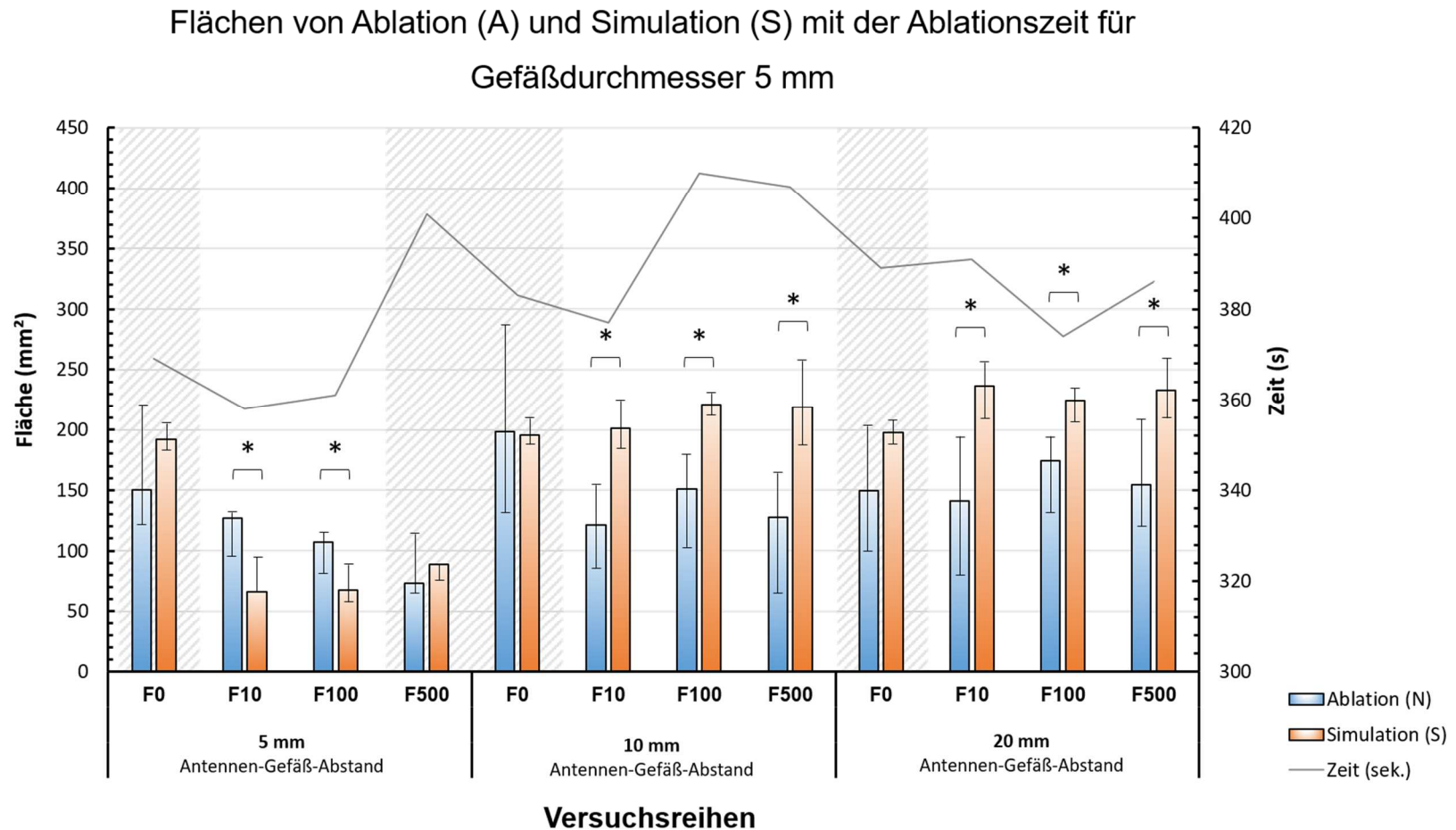


Abbildung 37: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 5 mm. Bei 5 mm Abstand zeigte sich eine Flächenabnahme bei zunehmender Flussrate. Ein signifikanter Flächenunterschied ($p < 0,05$) zwischen A und S konnte bei acht Versuchen erfasst werden. Kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) ergab sich bei den Versuchsreihen mit der Flussgeschwindigkeit 0 ml/min sowie beim Abstand 10 mm bei einer Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min. Die Simulationszeit stimmte mit der realen Ablationszeit überein. Die mediane Ablationszeit betrug 385 s (345 – 476 s). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationszeiten und den Antennen-Gefäß-Abständen 5 und 10 mm ($p = 0,003$) detektiert werden. Die Ergebnisse sind im Median präsentiert, die Fehlerindikatoren geben das Minimum und Maximum an. F: Flussrate.

Flächen von Ablation (A) und Simulation (S) mit der Ablationszeit für
Gefäßdurchmesser 3 mm

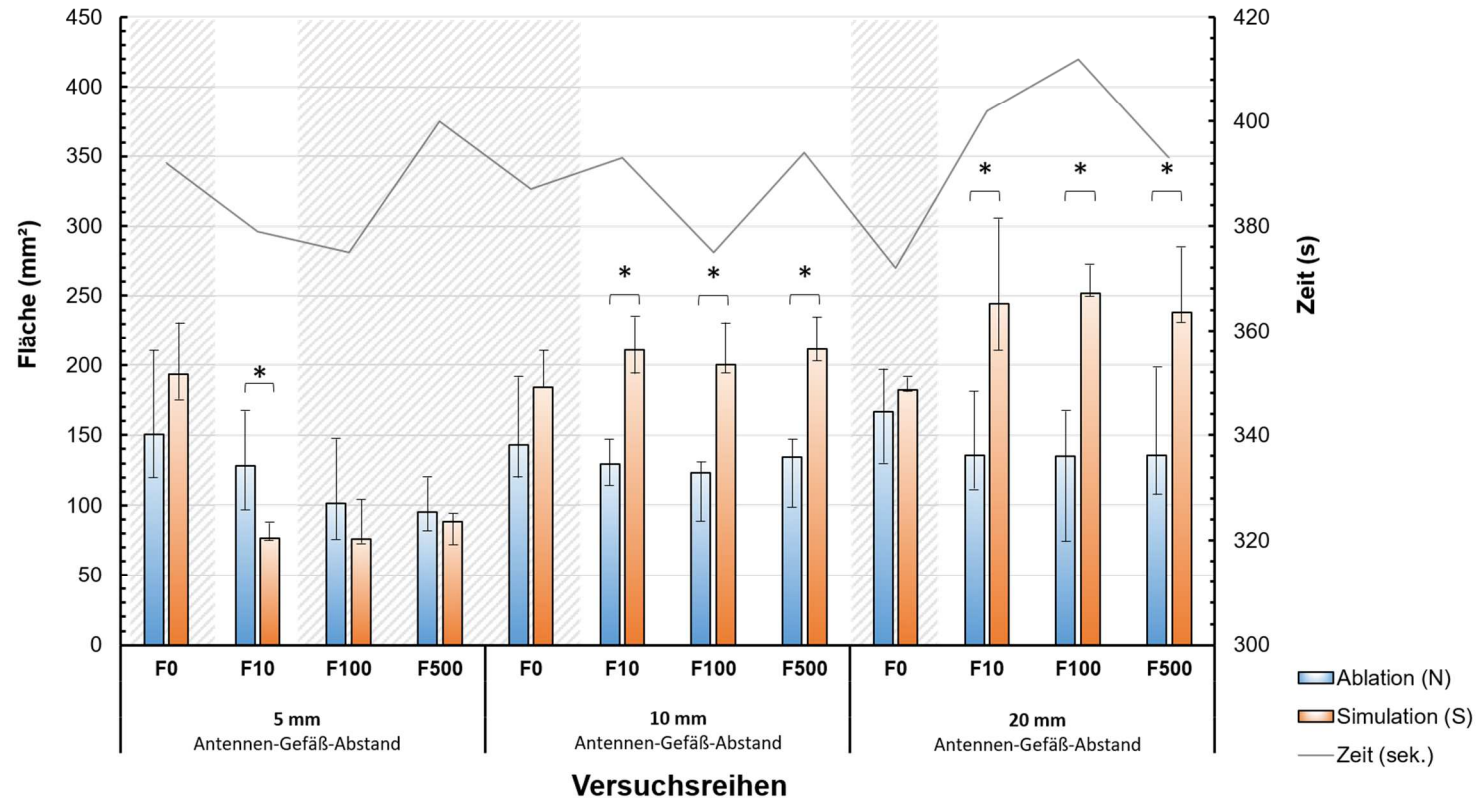


Abbildung 38: Ablations- und Simulationsflächen beim Gefäßdurchmesser 3 mm. Bei 5 mm Abstand zeigte sich eine Flächenabnahme bei zunehmender Flussgeschwindigkeit. Ein signifikanter Flächenunterschied ($* p < 0,05$) zwischen A und S konnte vereinzelt erfasst werden. Kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) ergab sich bei den Versuchsreihen mit der Flussgeschwindigkeit 0 ml/min sowie beim Abstand 5 mm bei einer Flussgeschwindigkeit von 100 und 500 ml/min. Die Simulationszeit stimmte mit der realen Ablationszeit überein. Die mediane Ablationszeit betrug 391 s (346 – 493 s). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationszeiten und den Antennen-Gefäß-Abständen detektiert werden. Die Ergebnisse sind im Median präsentiert, die Fehlerindikatoren geben das Minimum und Maximum an. F: Flussrate.

Zusammenfassung: Die Ablationsfläche mit Gefäßkühleffekten wurde von der numerischen Simulation in den 192 Versuchen mit einer Flächendifferenz von 76,6 mm² (Ablationsfläche: 131,5 mm²; Simulationsfläche 208,1 mm²;) überschätzt (Übersimulation). Allerdings konnte in den Versuchsreihen mit einem Gefäßdurchmesser von 3 mm die besten Übereinstimmungen detektiert werden. Die Überschätzung ist abhängig vom Kühlgefäß und liegt zwischen 32,8 bis 43,1 %.

4.6.4 Quantitative Erfassung vom Ablations- und Simulationsradius

Diese zuvor beschriebene Flächenübersimulation der Ablationsnekrose wurde zusätzlich durch einen quantitativen Vergleich des medianen Radius (r_{mean} ; Mittelpunkt Antennenpunktionskanal) von Ablation (r_{mean-A}) und Simulation (r_{mean-S}) erfasst. Da r_{mean} die mediane Ausdehnung der Ablation und Simulationsfläche angibt, wurde dieser unabhängig vom Gefäßdurchmesser, Antennen-Gefäß-Abstand sowie Kühleffekt ermittelt.

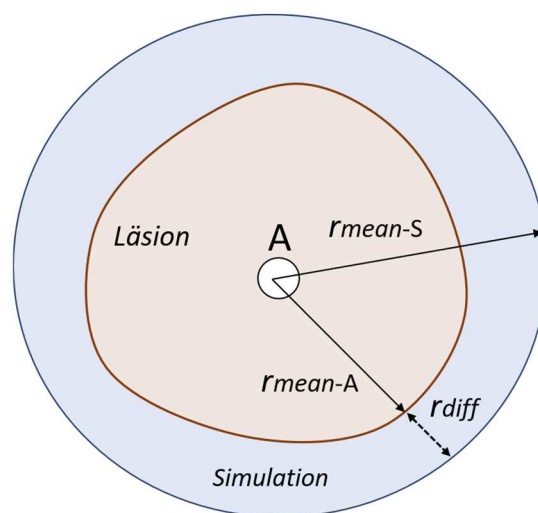


Abbildung 39: Radiusdifferenz (r_{diff}) der Radien von Ablation (r_{mean-A}) und Simulation (r_{mean-S}). Antennenpunktionskanal (A) Mittelpunkt des transversalen Läsionsquerschnittes.

Über alle 192 Versuchen konnte bei der Läsion ein r_{mean-A} von 6,5 mm (5,0 – 10,1 mm) und für r_{mean-S} von 8,1 mm (4,3 – 9,8 mm) berechnet werden. Dabei zeigte sich eine Radiusdifferenz (r_{diff}) von 1,6 mm, dies entspricht einer prozentualen Differenz von 19,8 %. Bei den Versuchsreihen D3 (Gefäßdurchmesser 3 mm) sowie D5 (Gefäßdurchmesser 5 mm) konnte keine signifikante Radiusdifferenz ($p = 0,318$) ermittelt werden. Bei D3 und D5 (jeweils $n = 72$) lag r_{mean-A} bei 6,5 mm (4,8 – 8,2) sowie r_{mean-S} bei 7,9 mm (4,4 – 9,8 mm) und r_{mean-A} bei 6,6 mm (4,6 – 10,1 mm) sowie r_{mean-S} bei 8,0 (4,3 – 9,2 mm) mit einer Radiusdifferenz von 1,3 mm (-2,5 – 3,8 mm) und von 1,0 mm (-2,3 – 4,1 mm). Die 48 Versuche mit einem Gefäßdurchmesser von 8 mm (D8) zeigten bei der Radiusdifferenz signifikante Unterschiede zu

den Versuchen D3 und D5 (D5/D8: $p = 0,000$; D3/D8: $p = 0,001$). Bei D8 konnte r_{mean-A} bei 6,4 mm (5,4 – 8,1 mm) sowie r_{mean-S} bei 8,4 (7,6 – 9,2 mm) mit einer r_{diff} von 1,8 mm (1,0 – 3,8 mm) ermittelt werden.

4.6.5 Vergleich der Simulationsergebnisse mit und ohne Kühlgefäß

Bei den *Ex-vivo*-Untersuchungen von Ablationen mit und ohne Kühlgefäß konnte beobachtet werden, dass bei der MWA mit imitiertem Kühlgefäß eine kleinere Ablationsfläche und eine Inhomogenität in der Läsionsform um das Kühlgefäß auftraten. Bei den Versuchen ($n = 6$) ohne Kühlgefäße betrug die mediane Ablationsfläche 179,2 mm² (149,9 – 241,8 mm²). Dagegen wurden bei den 192 Ablationen mit Kühlgefäß eine Ablationsfläche von 131,5 mm² (62,6 – 314,4 mm²) ermittelt. Damit waren die Ablationsflächen mit Kühlgefäß im Vergleich zur Versuchsreihe ohne Kühlgefäß um 26,6 % kleiner. Ein qualitativer Kühleffekt konnte in der transversalen Ebene bei allen Versuchsreihen mit Kühlgefäß ermittelt werden. Hingegen wiesen die Simulationsflächen sowohl mit also auch ohne Kühlgefäß nur einen Unterschied von 8,9 % auf. Die Simulationsergebnisse waren in beiden Simulationsreihen bei 16 W mit 189,4 mm² (173,2 – 214,5 mm²; $n = 6$) und 208,1 mm² (59,2 – 304,0 mm²; $n = 192$) mit einer Abweichung von 9,0 % annähernd gleich. Daher konnte durch die numerische Simulation der reale Kühleffekt nicht durch die Software TASAP erfasst werden.

Zusammenfassung: Die Mikrowellenquerschnittsläsionen lassen sich mit TASAP ohne Kühlgefäße und mit Energie-Kalibrierung zuverlässig simulieren.

Unter dem Einfluss peripherer Kühlgefäße wurde die Ablationsfläche durch die numerische Simulation deutlich überschätzt und damit die Planung der Ablationsfläche ungenauer.

Simulierte Kühleffekte konnten mit Hilfe von TASAP nur approximiert werden.

Unter der Berücksichtigung weiterer Gewebeparameter und der Quantifizierung von Energieverlusten kann die Simulation optimiert werden.

5 Diskussion

5.1 Bedeutung der Planungssoftware bei der Mikrowellenablation

In der klinischen Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren etabliert sich zunehmend die Mikrowellenablation (MWA) als lokal ablatives Therapieverfahren (Kap. 1 Einleitung und Problemstellung). Davon profitieren vor allem Patienten, die für eine Leberresektion oder -transplantation ungeeignet sind (PEREIRA et al. 2000, FORNER et al. 2012). So zeigen lokal ablativ Therapieverfahren bei Tumoren ≤ 3 cm einen vergleichbaren Therapieerfolg wie die Resektion (BRUIX et al. 2016). Daher können sie in einem frühen Tumorstadium, unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation, des Alters und der Komorbiditäten des Patienten, auch als alleinige Therapie durchgeführt werden (BRUIX et al. 2016). Die Überwachung der *In-vivo*-Ablationstechniken bei Lebermalignomen ist indes schwierig (CLASEN und PEREIRA 2008). Ein periinterventionelles Monitoring der thermischen MWA ist nur in einer MRT oder mittels Ultraschall möglich (RYAN et al. 2016). Allerdings kommt es beim Ultraschallmonitoring einer Ablation zu Artefakten, wie hyperechogenen Bereichen, die auf Kondensation in Form von Gasblasen zurückgeführt werden können (ZHANG et al. 2018). Diese sichteinschränken- den Artefakte limitieren ein konstantes Ultraschallmonitoring der Ablation. Die MRT ist hingegen kostenintensiv und daher in vielen Kliniken nicht verfügbar. Im klinischen Alltag wird am häufigsten die CT für die prä- und postinterventionelle Behandlungsüberwachung von perkutanen, thermischen Tumorablationen in der Leber eingesetzt (SCHUMANN et al. 2010). Mit ihrer Hilfe kann die Positionierung der Sonden überprüft werden. Allerdings gibt es auch Limitierungen dieser Bildgebung, da aufgrund der Strahlenbelastung für den Patienten ein kontinuierliche periinterventionelle Bildgebung nicht möglich ist (LEHMANN et al. 2011, RYAN et al. 2016). Zum anderen ist es nicht erwiesen, dass die Darstellung der Ablationszonen durch das CT den makroskopisch nachgewiesenen Zonen entspricht (Kap. 5.2.3 Zoneneinteilung der Läsionen von Mikrowellenablationen). Grundsätzlich kann man nicht davon ausgehen, dass durch die CT-Bildgebung vollständig ablatiertes Gewebe bzw. nicht ablatiertes Gewebe sicher differenziert werden kann. Dies konnte in Studien zum Bilddatenabgleich von CT sowie MRT und Makroskopischen Bilddaten ermittelt werden (RATHKE 2017, BRESSEM 2019). RATHKE (2017) konnte in seinem Versuch über vier verschiedene RFA-Systeme evaluieren, dass die Läsionsgrößen zu 60 % des Ablationsvolumens im MRT mit den untersuchten Sequenzen nicht sichtbar waren. Eine weitere Studien von BRESSEM (2019) konnte mit Kontrastmittel-CT eine mittlere Abweichung bei $42 \% \pm 33,4 \%$ ermittelt. Allerdings wurde dabei die Histologische Kontrolle der Ablationszonen nicht betrachtet (BRESSEM 2019).

Die Planung einer Ablation geschieht auf der Basis individueller Erfahrungswerte des behandelnden Arztes (DIAB et al. 2018) unter Verwendung bekannter Energieeinstellungen am

MWA-Generator sowie bekannter Anwendungszeiten und Antennen-Gefäß-Geometrien, um ein gewünschtes Ablationsvolumen zu erreichen (LEHMANN et al. 2011).

Studien belegen, dass mit der Anwendung des MedWaves™-AveCure-Systems bei der Therapie von HCC sowie von kolorektalen Metastasen mit einer Größe von 5,4 cm (4,0 – 7,0 cm) in der Kontroll-CT einen Monat nach der Ablationstherapie nur in 83 % der Fälle eine komplette Ablation detektiert werden konnte (LIANG et al. 2014). Eine weitere Studie von LIANG et al. (2015) beschreibt eine lokale Rezidivrate von 5,8 % bei der Ablation von 20 HCC-Tumoren (Durchmesser: 5 – 7 cm). Davon lagen 65 % (13 Tumoren) in der Nähe hepatischer Venen oder des portalvenösen Systems. EISELE et al. (2014) veröffentlichten die größte Studie mit dem MedWaves™-Mikrowellensystem. Diese umfasste 47 Patienten mit insgesamt 80 Tumoren (Durchmesser < 4 cm) unterschiedlicher Entität. Die Ablationen erfolgten entweder perkutan oder laparoskopisch. Nach 20 Monaten kam es in 12 % pro Tumor (17 % pro Patient) zu einem Lokalrezidiv (EISELE et al. 2014).

Ebenso konnte der Gefäßeinfluss und die damit einhergehenden Veränderungen der Ablationszonen durch den Gefäßkühleffekt, den sogenannten „heat-sink effect“, bei der MWA festgestellt werden (DODD et al. 2013, PILLAI et al. 2015, RINGE et al. 2015, POCH et al. 2018). Daher stellt ein vaskulärer Kühleffekt eine Einschränkung bei der sicheren Planung des Ablationserfolges dar (Kap. 2.8 Einfluss von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation). Besonders eine unvollständige Ablation von Tumorgewebe kann lokale Rezidive und eine erneute Tumorprogression zur Folge haben (ZHANG et al. 2015). Beim Therapieverfahren ist die Abschätzung der Ablationsgröße und -form in der Nähe von Lebergefäßen durch den individuellen Patientenfall mithin essentiell, um eine onkologische Sicherheit zu garantieren (Kap. 2.7.5 Einfluss von Tumorgröße und -lokalisierung). Um eine vollständige Tumorablektion zu gewährleisten und gleichzeitig die Gefahr von Komplikationen zu reduzieren, ist eine präzise präinterventionelle Therapieplanung unerlässlich (SCHUMANN et al. 2010). Eine unterstützende Planungssoftware ermöglicht es im Voraus, patientenindividuelle Anpassungen und Korrekturen vorzunehmen, um eine vollständige Zerstörung des Tumorgewebes zu gewährleisten (Kap. 2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation). Momentan gibt es für das MedWaves™-AveCure-System nur wenige Studien und noch keine Planungssoftware in der klinischen Anwendung, um die Planung der Ablationsläsion zu optimieren. Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die computergestützte Software „Thermal Ablation Simulation and Planning“ (TASAP; Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) für die Lokalthherapie von Lebertumoren mit der MWA durch ein *Ex-vivo*-Studiendesign zu evaluieren (Kap. 2.13 Fragestellung).

5.2 Vorversuche

Zunächst wurden die experimentelle Versuchsdurchführung sowie die technischen Komponenten in verschiedenen Vorversuchsreihen für die Erfassung der Läsionsausmaße und die histologische Evaluierung ohne Kühlgefäße durchgeführt.

5.2.1 Versuchsaufbau und -durchführung

Der Versuchsaufbau und die -durchführung beruhten auf Erfahrungswerten der Arbeitsgruppe (Kap. 3 Material und Methoden). Diese konnten in früheren Versuchen zur RFA zeigen, dass die Ablationsergebnisse bei Raumtemperatur jenen aus Versuchen ähneln, die mit Körpertemperatur durchgeführt wurden (LEHMANN et al. 2016). Aus diesem Grund wurden die anfänglich körperwarmen Lebern konstant auf Raumtemperatur temperiert (Kap. 3.3 Lebergewebe). Während des Ablationsprozesses wurden die Leberproben im Zielgerät in ein raumwarmes Wasserbad gebettet. Luftansammlungen in den lebereigenen Gefäßen, die eine veränderte Temperaturentwicklung während der Ablation verursachen, sollten dadurch vermieden werden (ANDREANO und BRACE 2013). Zudem konnte mit der Einbettung in physiologische Lösung eine Annäherung an eine offen chirurgisch durchgeführte MWA erreicht werden (Kap. 3.7 Wasserbad).

Lebergewebe mit hepatischen Venen von einem Durchmesser ≥ 3 mm sowie mit Bindegewebssträngen wurde nicht in den Versuchen verwendet. Die Einflussnahme lebereigener Gefäße auf die Größe der Ablationszonen ist in früheren Studien bewiesen worden (CHIANG et al. 2012, PILLAI et al. 2015). Besonders bei gefäßnaher Lage der MW-Läsion verringerte sich das Ablationsvolumen um 22 % gegenüber einer gefäßfernen Lage der Antenne (PILLAI et al. 2015). Die Lebergefäße wurden unter Verwendung von Glasröhren (Kühlgefäß) imitiert (Kap. 3.8 Kühlgefäßsystem). Glas wies in früheren RFA-Studien ähnliche thermische Eigenschaften wie Lebergewebe auf, welche die Hitzweiterleitung nicht negativ beeinflussen (WELP et al. 2006, LEHMANN et al. 2009, RINGE et al. 2015, LEHMANN et al. 2016). So zeigt Glas als Rohrmaterial eine Wärmeleitfähigkeit, die mit der des Lebergewebes vergleichbar ist (WELP et al. 2006). Aufgrund der ähnlichen bekannten physikalischen Eigenschaften wurde in den Versuchen ein Lebergefäß mit Hilfe eines geraden Glasrohres imitiert. Durch dieses konnte eine reproduzierbare Parallelität zur Antenne in verschiedenen Geometrien gewährleistet werden. Die Perfusion der Glasröhren (Kühlgefäß) wurde kontinuierlich und bei konstanter Flussgeschwindigkeit realisiert (Kap. 3.9 Kühlflüssigkeit und Perfusionsgeschwindigkeit). In den Versuchen konnte kein Flächenunterschied zwischen Ablationen mit und ohne Glasröhren erfasst werden. Daher ist eine Einflussnahme der Glasröhre beim genutzten Mikrowellensystem in dieser Studie unwahrscheinlich.

5.2.2 Ablationsausmaße und Antennenschafterwärmung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein ungekühltes Mikrowellensystem mit einem dynamischen Frequenzbereich von 902 – 928 MHz verwandt. Dieses feedbackgesteuerte MedWaves™-AveCure-System mit ungekühlter Antenne ist in der Lage, Veränderungen des Gewebes in der Ablationszone in Echtzeit zu registrieren (Kap. 3.4 Mikrowellengenerator). Aufgrund dieser Faktoren können mit der MWA vorhersagbare Ablationszonen sowie eine verbesserte Zerstörung perivaskulärer Tumoren erzeugt werden.

Das Antennendesign der Firma MedWaves™ ist eines der wenigen ohne ein Kühlsystem (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne). Mit einem Kühlsystem im Antennenmantel soll ein „heat-tracking“ reduziert bzw. vermieden und die zielgerichtete Energieeinbringung im Gewebe verbessert werden (WANG et al. 2008, TOMBESI et al. 2015). Das „heat-tracking“ erzeugt eine tropfenförmige bis elliptisch-längliche Ablationsfläche. Diese unerwünschte thermische Schädigung des Lebergewebes um den Antennenschaft (BRACE 2010, LUBNER et al. 2010, TOMBESI et al. 2015) kann für die klinische Anwendung problematisch sein, da möglicherweise Verbrennungen an der inneren Körperwand bzw. Haut und an den peripheren Strukturen entstehen (HINSHAW et al. 2014). Auch bei dem ungekühlten Antennendesign von MedWaves™ konnte ein „heat-tracking“ entlang des Antennenschaftes sowohl makroskopisch als auch numerisch validiert werden (Kap. 4.3 Wärmediffusion durch den Antennenschaft („heat-tracking“)). Bis zu 40 mm proximal des Temperatursensors wurde eine zellschädigende Temperatur (über 42 °C) festgestellt, die eine Gewebeschädigung zur Folge hatte. Dadurch waren gegenüber den Herstellerangaben (bei 9,0 kJ: 3,0 x 3,5 cm (Breite x Länge)) die Ablationen in den Längenausdehnungen um 41,6 % größer (Kap. 4.2 Auswertung der Vorversuche).

Ausgehend vom Ablationszentrum kann sich bei der Ablation Wasserdampf entlang lebereigener Blutgefäße oder im Leberparenchym ausbreiten (MELONI et al. 2017). Diese perivaskulären Expansionen der MWA-Zone können *in vivo* ein Vorteil bei der Behandlung perivaskulärer Tumoren sein. Allerdings kann die Wärmeablagerung entlang der Blutgefäße nachteilige Folgen haben, wie die Ausdehnung der Ablationszone entlang der Gefäßebene (SINGH et al. 2017). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie pro Lebersegment nur eine Ablation möglichst hilusfern gesetzt. Die biologische Varianz, wie lebereigene Gefäße, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die *Ex-vivo*-Ablationsform und -größe (Kap. 4.2 Auswertung der Vorversuche). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Probengröße von 100 x 100 x 70 mm, limitiert durch die flache Anatomie der Schweineleber, ein unterschätzter Einflussfaktor ist (Kap. 2.9 Mikrowellenablationen im präklinischen Tiermodell). Die *Ex-vivo*-Studie von CAVAGNARO et al. (2015) konnte beobachten, dass die Dicke der Gewebeprobe einen Einfluss auf die Ablation hat. Dabei wurde der Einfluss der Gewebedimensionen auf die Größe und Form der mikrowelleninduzierten Ablationszonen numerisch

und experimentell untersucht. Bei Gewebeproben, die in der Höhe wie auch Breite kleiner waren als der Ablationsdurchmesser, wurde experimentell eine Dehnung von etwa 23,4 % erreicht.

Die *Ex-vivo*-Ergebnisse von MWA werden mithin durch die Form und Dimension des Gewebes, in dem die Ablation durchgeführt wird, beeinflusst. Dementsprechend sollten spezielle interventionelle Protokolle für die Behandlungsplanung bei Zielen unterschiedlicher anatomischer Formen und Größen berücksichtigt werden (CAVAGNARO et al. 2015).

Die verwendeten Antennen (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne), die für eine einmalige klinische Anwendung vorhergesehen waren, wurden aus ökonomischen Gründen für die Versuche mehrfach verwendet. Es konnte kein Verlust der Ablationsgröße in den Versuchsreihen festgestellt werden. Daher war diese Mehrfachnutzung legitim.

5.2.3 Zoneneinteilung der Läsionen von Mikrowellenablationen

Die Zonencharakteristik der MW-Läsion ist abhängig von der dielektrischen Leitfähigkeit des Gewebes (SIRIWARDANA et al. 2017), dem Energieeintrag und der Ablationszeit. In dieser Studie wurden die MWA-Zonen anhand von nicht perfundiertem *Ex-vivo*-Lebergewebe makroskopisch und histologisch charakterisiert und visualisiert (Kap. 4.1 Makro-morphologische Veränderungen der Ablationszone; Kap. 4.4.1 Qualitative Auswertung). Eine erfolgreiche Ablation ist gekennzeichnet durch eine letale Zellschädigung, die in der Makroskopie durch eine deutliche aufhellende Farbveränderung im Lebergewebe angezeigt wird, der sogenannten White Zone (WZ). Diese wird umgeben von einer Transitzone, der Red Zone, welche in eine innere (RZ1: partial vitale Zellen) und eine äußere Red Zone (RZ2: Einblutungen, Ödembildung) unterteilt werden (GEMEINHARDT et al. 2016). In vielen Studien wird allerdings die gesamte Läsion unabhängig der bekannten Zoneneinteilung beurteilt. Gerade diese Transitzone (RZ) zwischen toten und nativen Zellen erschwert in der diagnostischen Kontrolle durch die Bildgebung, wie dem CT oder Ultraschall, den vollständigen thermischen Zelluntergang zu bestätigen und das Risiko von möglichen Rezidiven durch nicht zerstörte lebende Tumorzellen vollständig auszuschließen. In der vorliegenden Studie waren die MWA-Zonen morphologisch konsistent mit denen früherer Studien (BRACE 2009, CHIANG et al. 2014, FARINA et al. 2014, AMABILE et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017). Wegen der fehlenden Durchblutung konnten in der Histologie nur zwei Zonen detektiert werden (SIRIWARDANA et al. 2017). Die RZ konnte nicht in eine RZ1 und RZ2 unterteilt werden. Typische Anzeichen von Blutungen und Ödemen fehlten, wie in der *In-vivo*-RFA-Studie (GEMEINHARDT et al. 2016) beschrieben. Die biologische Differenziertheit der Gefäße und Bindegewebsstrukturen hatte keinen Einfluss auf die Form der Läsion. Auch, wenn laut CHU und DUPUY (2014) sich *post ablativ* der Zelltod nach der thermischen Schädigung fortsetzt, ist dieser Sachverhalt nicht gänzlich geklärt (SIRIWARDANA et al. 2017). Die *post ablativen* fortlaufenden Veränderungen innerhalb der

Ablationszonen konnten in dieser Studie nicht beurteilt werden. Die Ermittlung der vitalen Zellen in der Transitzone (RZ1) würde jedoch darauf hindeuten, dass die für den klinischen Einsatz erforderlichen Ablationszonen in einem durchbluteten und lebensfähigen Organ bestimmt werden sollten (SIRIWARDANA et al. 2017). Die Mehrzahl der MWA wird *in-situ* ohne Resektat durchgeführt, daher fehlt eine histologische Analyse. Die Untersuchung der Eigenschaften der MWA-Zonen *in-situ* bleibt deshalb eine Herausforderung, da die klinische Beurteilung allein anhand der Bildgebung getroffen wird, welche eine exakte Differenzierung der Zonen aktuell noch nicht vollständig ermöglicht. Studien können belegen, dass mit Hilfe von verbesserter CT-Technik Vergleiche der Läsionsmorphologie auf makroskopischer Ebene mit subtrahierten CT-Bildern einen besseren Kontrast erzeugen, allerdings bleibt die genaue Differenzierung der Läsionszonen ungenau (OĞUL et al. 2014, BRESSEM 2019). In der klinischen Anwendung können durch Fehleinschätzung unvollständige Ablationen und damit Rezidive die Folge sein (LUCCHINA et al. 2016). Genaue Kenntnisse über das Zonenverhalten ermöglichen diese Komplikationen zu minimieren und Fehldiagnostiken zu reduzieren.

5.2.4 Die makroskopische Auswertung unterschätzt eine Ablation

Viele Daten bezüglich der MWA basieren auf *Ex-vivo*-Tierversuchen und den makro-morphologischen Bilddaten, um das Verständnis und die Sicherheit des MWA im klinischen Umfeld zu verbessern (RIEDER et al. 2012, HOFFMANN et al. 2013, FARINA et al. 2014, CAVAGNARO et al. 2015, POCH et al. 2016, AMABILE et al. 2017, SINGH et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017, GUO et al. 2019). Dabei wird die exakte pathologisch-histologische Kontrolle oft vernachlässigt. Bisher gibt es nur begrenzte Erkenntnisse über die Korrelation makroskopischer und histo-pathologischer Daten von MWA-Läsionen in der *Ex-vivo*-Schweineleber (Kap. 3.14 Etablierung der makroskopischen Messmethode). Daher ist es zweifelhaft, ob die detektierten Zonen (WZ und RZ) exakt mit den histologischen Messungen übereinstimmen.

RATANAPRASATPORN et al. (2013) verwendeten dasselbe Mikrowellensystem *in vivo* und konnten bei ihrem Vergleich makroskopischer Ablationsareale und deren makroskopischer Färbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) einen Flächenunterschied ermitteln. Dabei wurde die avitale Ablationsfläche makroskopisch um 25 % unterschätzt.

Die Hypothese, dass makroskopische und histologische MWA-Zonen miteinander korrelieren und daher für die makroskopische Untersuchung zur Beurteilung erfolgreicher MWA verwendet werden können, konnte hinsichtlich der gesamten Läsionsfläche (RZ inklusive der WZ) bestätigt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Läsion (WZ + RZ) in der Makroskopie und Histologie.

Die Hypothese konnte jedoch nicht für die WZ, die Zone des vollständigen Zellunterganges, bestätigt werden. Der signifikante Unterschied bei der WZ (43,1 % zwischen den histologisch

erfassten Messungen und der realen Zone der tödlichen Zellschädigung (Makroskopie) wurde deutlich unterschätzt und war damit größer als erwartet.

Ein Grund für diesen Unterschied könnte eine Graduierung zwischen Zelltod und Gewebeer-scheinung in der MWA-Zone sein (5.2.3 Zoneneinteilung der Läsionen von Mikrowellenabla-tionen). Vor allem an der Grenze zum nativen Lebergewebe werden niedrige Temperaturen erreicht, die zu unvollständigen Zellschäden führen. Diese Schäden sind in der Makroskopie jedoch noch nicht vollständig sichtbar. Da Gewebsnekrosen durch sofortigen Zelltod erst bei einer Temperatur von 60 °C und eine sichtbare Karbonisierung bei Temperaturen von 105 °C auftreten (VOGL et al. 2017). Die hitzebedingten Gewebeveränderungen konnten in einem anderen Studienmodell von Guo et al. (2019) anhand einer Gewebemessung durch ein Elasto-meter gezeigt werden. Dabei konnte auch in dieser Studie ermittelt werden, dass die Innen-kannte der WZ als Standard für die vollständige Ablation verwendet werden kann (GUO et al. 2019).

Die Berücksichtigung dieser Flächenunterschätzung war ein wesentlicher Faktor für die Auswertung der WZ in den makroskopischen Bilddaten, da makro-morphologische Differenzierung allein keine exakte Vermessung ermöglicht hätte. Daher ist es nicht ratsam, Messungen makroskopischer Bilddaten ohne histologischen Nachweis durchzuführen. Basierend auf den Er-gebnissen konnte ein Radiuskorrekturfaktor von $r(x) + 21,2\%$ zwischen geschätzter Makro-skopie und tatsächlichem histologischem Befund erfolgreich angewendet werden.

Wie Gemeinhardt et al. bereits mit der bipolaren RFA gezeigt haben, sind Kryosektionen mit vitaler Färbung bis zu drei Stunden *post mortem* möglich (GEMEINHARDT et al. 2016). Auch in der vorliegenden Studie wurden die extrahierten Lebern maximal drei Stunden *post mortem* verwendet, um eine fortschreitende Autolyse zu vermeiden. Deren Geschwindigkeit hängt von der Gewebetemperatur ab (COCARIU et al. 2016). Daher wurde die Gewebetemperatur der Lebern auf Raumtemperatur abgekühlt (Kap. 3.3 Lebergewebe). Die 37 °C warmen Lebern wurden nicht auf Eis gelagert, um Gewebeveränderungen durch eine Wiedererwärmung der Proben auf Raumtemperatur zu vermeiden. Eine Studie zeigte, dass Lebergewebe bis zu 24 Stunden *post mortem* nur geringe autolytische Veränderungen im Vergleich zu normalen his-tologischen Aspekten aufweist (COCARIU et al. 2016). Für die histologische Aufarbeitung wur-den die Proben direkt nach der Ablation schockgefroren.

Analysen und Messungen der Ablationszone wurden nur in einem Querschnitt durchgeführt. Die Größe und die morphologischen Eigenschaften der MWA-Zonen sind im *Ex-vivo*-Modell begrenzt und können nicht auf *In-vivo*-Modelle vollständig übertragen werden.

5.3 Hauptversuche

Für die Hauptversuche wurde eine Kalibrierung durch verschiedene Energieeinstellungen mit der TASAP durchgeführt (Kap. 3.17 Kalibrierung der Simulationssoftware). Die Ergebnisse der Kalibrierung wurden bei den Hauptversuchen mit Kühlgefäß übernommen. Aus der Optimierung und Weiterentwicklung von Mikrowellengeräten, die eine Rückkopplungskontrolle (Feedbackkontrolle; Kap. 3.4 Mikrowellengenerator) der Tumordurchlässigkeit ermöglichen, sollten theoretisch größere, besser vorhersehbare Ablationen resultieren (RATANAPRASATPORN et al. 2013). Das MedWaves™-AveCure-System verfügt über eine Feedbackkontrolle, die eine Echtzeitüberwachung der Ablationsbedingungen sowie eine Modulation der Leistung und Frequenz der gelieferten MW-Energie ermöglicht (WOLF et al. 2012). Die Energieabgabe kann maximiert und die Rückwärtsleistung, ein Maß für das Reflexionsvermögen, minimiert werden (Kap. 3.4 Mikrowellengenerator). Eine gesteuerte und höhere Energieeinbringung kann eine stärkere aktive Gewebeerwärmung bewirken, die eine größere Ablationszone mit einem isomorphen Zelltod zur Folge hat (WOLF et al. 2012, LIANG et al. 2014).

5.3.1 Mikrowellenläsionen sind planbar

In allen Versuchen (n = 6) für die Kalibrierung (unabhängig von der Antennen-Gefäß-Geometrie) zeigte sich eine zusammenhängende Läsionsfläche mit den typischen makroskopischen Ablationszonen (Kap. 4.1 Makro-morphologische Veränderungen der Ablationszone). Bei der Auswertung der Ablationsflächen wurde nur die makroskopisch sichtbare White Zone (WZ) vermessen (Kap. 5.2.4 Die makroskopische Auswertung unterschätzt eine Ablation). Durch die Differenzierung zwischen WZ (avitale Zone, Bereich der erfolgreichen Ablation) und Red Zone (RZ, partiell vitale Zone) wurde die Läsion nach ihrer Avitalität ausgewertet.

Die vom Hersteller angegebene transversale Läsionsgröße beim gewählten Energieeintrag von 9,0 kJ wurde in diesen Versuchen nicht erreicht. Im Vergleich mit anderen Systemen konnten HOFFMANN et al. (2013) in einem *Ex-vivo*-Versuch feststellen, dass mit dem MedWaves™-AveCure-System analog große Läsionen erzielt werden konnten. Allerdings benötigte das System hierfür eine deutlich längere Ablationszeit (gleiche Läsion: MedWaves: 24 – 25 min, andere MWA-Systeme: 5 min) (HOFFMANN et al. 2013). Somit wäre der in einer kürzeren Behandlungszeit liegende Vorteil der MWA bei dem verwendeten System nicht gegeben. Daher wurde ein Energieeintrag von 9,0 kJ gewählt, der einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 6:30 min entspricht.

Um die Planungssoftware ohne Einflussfaktoren wie Blutgefäße zu kalibrieren, wurde die Ablation in einer Leerversuchsreihe (Ablationen ohne Kühlgefäß) simuliert. Ziel der Kalibrierung war es, die Korrektheit der Simulationssoftware zu validieren (Kap. 4.5 Kalibrierung der Simulationssoftware). Der durchschnittliche Energieeintrag des MedWaves™-Generators betrug

24 W bei einer Reverse Power von bis zu 9 W. Diese Werte konnten durch die Generatorprotokolle erfasst werden. Anschließend erfolgte eine Simulation mit absteigender Generatorleistung (< 24 W). Mit einer Generatorleistung von 16 W konnte die beste Übereinstimmung (Flächendifferenz von 2,8 %) erreicht werden.

Bereits in den Vorversuchen wurde eine signifikante Erwärmung des Gewebes um den Antennenschaft validiert (Kap. 4.3 Wärmediffusion durch den Antennenschaft („heat-tracking“)), die mit einem Energieverlust von 5 Watt von MEVIS in die TASAP implementiert wurde. Der MRT-taugliche Generator wurde bei allen Ablationen mit einem 4 m langen Koaxialkabel genutzt. Der Einsatz eines passenden Verlängerungskabels (Koaxialkabel) hatte in einer früheren *Ex-vivo*-Studie eine signifikante Zunahme der eingesetzten Energie zur Folge (HOFFMANN et al. 2013). Allerdings konnte keine Auswirkung auf die Größe der Ablationsläsion festgestellt werden (HOFFMANN et al. 2013). Zudem beschreibt BRACE (2010) die Verwendung eines Koaxialkabels, das die Energie vom Generator zur Antenne überträgt, als verlustbehaftet, da dieses einen erheblichen Teil (über 50 % in einigen Systemen) der erzeugten Energie absorbiert. Trotz der Implementierung von Energieverlusten konnten diese Verluste nicht vollständig experimentell quantifiziert werden. Daher muss bei der Ergebnisbeschreibung der MWA eine Annäherung an die tatsächlich an das Gewebe abgegebene Leistung berücksichtigt werden (AHMED 2014). Mit der beschriebenen Energiedifferenz konnte die erste Hypothese bestätigt werden, dass Mikrowellenläsionen sich mit Hilfe der TASAP exakt simulieren lassen. Obwohl der exakte Energieverlust während der MWA am Schaft nicht bekannt ist und daher die simulierte Generatorleistung herabgesetzt wurde, um den Energieverlust empirisch auszugleichen, war ein simulierter Energieeintrag von 16 W am besten geeignet (Kap. 4.5 Kalibrierung der Simulationssoftware).

Die Übertragung von Simulationsdaten auf experimentelle Daten der MWA ist komplex. Viele gewebespezifische Parameter haben einen Einfluss auf das Ablationsergebnis, weshalb die Kalibrierung eines Simulationsmodells mit experimentellen Ergebnissen unabdingbar ist.

5.3.2 Der Einfluss von Kühlgefäßen erschwert die Planbarkeit der MWA

Als ein Vorteil der MWA gegenüber anderen thermischen Ablationsverfahren wird von Herstellern und einigen Studien der geringere ausgeprägte Kühleffekt durch lebereigene Gefäße angegeben (POULOU et al. 2015). Mehrere Studien konnten belegen, dass die vaskuläre Kühlwirkung angrenzender Lebergefäße bei der MWA im Vergleich zur RFA weniger ausgeprägt ist (YU et al. 2008, DODD et al. 2013, PILLAI et al. 2015, TOMBESI et al. 2015). Die tatsächliche Auswirkung dieser Gefäßkühleffekte ist für die MWA jedoch bisher nicht vollständig untersucht und abhängig vom verwendeten Mikrowellensystem und -design (Kap. 2.8 Einfluss von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation). Während einige Studien behaupten, dass bei der MWA keine relevanten Kühleffekte vorliegen (YU et al. 2008, DODD et al. 2013,

PRIMAVESI et al. 2018), konnten andere diese relevanten Effekte beobachten (CHIANG et al. 2016, DESHAZER et al. 2016, POCH et al. 2018). Bezüglich des MedWaves™-MWA-Generators konnten in einer aktuellen *In-vivo*-Studie signifikante relevante Kühleffekte quantifiziert werden (POCH et al. 2018). Der „heat-sink effekt“ ist in der klinischen Anwendung und der konzeptionellen Therapieplanung aber relevant, da er die Ablationsform und -größe beeinflusst (RINGE et al. 2015).

Bei der Simulation mit TASAP von unterschiedlichen Kühlgefäßdurchmessern und Antennen-Gefäß-Geometrien wurde die zweite Hypothese überprüft, ob unterschiedliche Antennen-Gefäß-Geometrien, insbesondere der Antennen-Gefäß-Abstand, die korrekte Simulation der Ablation erschweren. Die Abweichung zwischen Simulation und realer Ablation konnte mit medianen 47,1 % (unabhängig vom Kühlgefäß) ermittelt werden. Damit wurde die reale Ablation deutlich überschätzt. Durch die beiden Koeffizienten (Dice- und Jaccard-Koeffizient) konnte jedoch eine gute Übereinstimmung der Schnittflächen und eine Ähnlichkeit der Form gezeigt werden. Der Flächenwert FN (dieser Wert gibt die Ablationsfläche, die von der Simulation nicht erfasst wurde an), in dem die Simulation die reale Ablation unterschätzt, lag bei 0 mm². Damit konnten die Ablationsflächen zuverlässig durch die Simulation erfasst werden. Allerdings zeigte die Simulationsfläche gegenüber der Ablationsfläche eine deutliche Überschätzung (Kap. 4.6 Auswertung Hauptversuchsreihen mit Kühlgefäß).

Für eine sichere perkutane Ablation wird bei der thermischen Tumorablation ein Sicherheitsaum von zusätzlichen 5 – 10 mm peripher um den Tumor empfohlen (GOLDBERG et al. 2000, PILLAI et al. 2015). Laut GOLDBERG et al. (2000) kann die zusätzliche Therapie durch diesen Sicherheitssaum aus peripherem, gesundem Gewebe, das an die Läsion angrenzt, die Unsicherheit der exakten Lokalisation der tatsächlichen Tumorränder reduzieren und das „Nicht-Abladieren“ von mikroskopischen Tumorherden vermeiden. Für eine erfolgreiche Tumorablation, wird ein Sicherheitssaum peripher um die MW-Läsion empfohlen (AHMED 2014; Kap. 2.7.5 Einfluss von Tumorgröße und -lokalisierung). Berücksichtigte man für die Simulation einen Sicherheitssaum von 5 -10 mm, wie von AHMED (2014) beschrieben, würde sich das Simulationsergebnis zunehmend optimieren. Da die ermittelte Radiusdifferenz von 19,8 % (Rdiff von Ablation und Simulation von: 1,6 mm) ebenfalls ein Sicherheitssaum zur realen Läsion darstellt. Die Genaue Kenntnis der Übersimulation bei den unterschiedlichen experimentellen Einstellungen, erleichtert eine sichere und effektive Anwendung der Simulation (Kap. 4.6.4 Quantitative Erfassung vom Ablations- und Simulationsradius).

Eine Simulationsstudie von DESHAZER et al. (2016) fokussierte sich auf den Einfluss großer Blutgefäße. Der Dice-Koeffizient zeigte in dieser Studie eine Abnahme des Ablationsrandes um 11,0 % beim Vorhandensein von Kühlgefäßen im Simulationsmodell. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine Abnahme des Dice-Koeffizienten um 11,2 % zwischen den Versuchen mit und ohne Kühlgefäß beobachtet werden. Die Auswirkung von Blutgefäßen auf eine

Ablation ist für die klinische Anwendung und für eine exakte Simulation ein wesentlicher Aspekt (NIE et al. 2015). NIE et al. (2015) konnten in ihrer numerischen Studie die Antennen-Gefäß-Geometrien erfolgreich simulieren. Diese Studie diente als Entscheidungshilfe, ob die Gefäßperfusion im Ablationsgebiet für die Ablation temporär unterbunden werden sollte.

Für eine standardisierte Flussrate und einheitliche Antennen-Gefäß-Geometrien wurde ein *Ex-vivo*-Studiendesign gewählt. Die verschiedenen Flussraten orientierten sich an früheren Studien, in denen Kühleffekte nachgewiesen werden konnten (LEHMANN et al. 2009, RINGE et al. 2015, POCH et al. 2016). Der „heat-sink effect“ wurde in den experimentellen Versuchen sowie in der Auswertung nicht vollständig evaluiert, da der Auswertungsschwerpunkt im Flächenvergleich von Ablation und Simulation lag.

5.3.3 Planungssoftware als Hilfsmittel

Für chirurgische Eingriffe haben Studien gezeigt, dass softwarebasierte Planungs- und Trainingswerkzeuge die chirurgischen Fähigkeiten verbessern, Fehler im OP-Gebiet reduzieren und damit eine erhöhte Patientensicherheit zur Folge haben können (SCHUMANN et al. 2010, WANG et al. 2012, SEBEK et al. 2016). Tumorablationsverfahren sind ähnlich komplex und erfordern ein umfangreiches Wissen sowie fundierte Erfahrungswerte des behandelnden Mediziners (LEHMANN et al. 2011, DIAB et al. 2018). Besonders der Prozess der Antennenpositionierung und die thermische Modellierung der Ablation sind zwei anspruchsvolle Aspekte der präinterventionellen Behandlungsplanung, da der etablierte präoperative Planungsablauf oft auf der Betrachtung zweidimensionaler (2D) Schnittbilder basiert (SCHUMANN et al. 2012, LIU et al. 2017). Während einer Intervention können deshalb computergestützte Planungsmethoden eingesetzt werden, um den Kliniker bei der praktischen Umsetzung des beabsichtigten Ablationsprozesses durch Bereitstellung von Planungsinformationen zu unterstützen (SCHUMANN et al. 2010). Dies konnte für andere thermische Verfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA) und die laserinduzierte Thermoablation (LITT), erfolgreich evaluiert werden. So konnten LEHMANN et al. (2011) mit ihrer morphometrischen Analyse einer Planungssoftware für die LITT eine gute Korrelation von simulierter und realer Läsion *in vivo* unter klinischen Bedingungen beobachten. Andere Studien zur RFA konnten ebenfalls mit innovativer Planungs- und Simulationssoftware die Läsionsgröße und -form nach der RFA von Lebertumoren genau vorhersagen und bewerten (REINHARDT et al. 2017, GIVEHCHI et al. 2018). Die multizentrische klinische Studie von (REINHARDT et al. 2017) zielte auf die klinische Integration einer speziellen Softwarelösung, um die Größe und Form der Läsion nach der Hochfrequenzablation von Lebertumoren genau vorherzusagen. Ein weiterer, besonderer Aspekt ist die Individualisierung der Planungssoftware im spezifischen Patientenfall. Die personalisierte Planungssoftware stellt in der klinischen Umsetzung eine große Herausforderung für eine sichere und effektive Anwendung dar.

5.3.4 Das numerische Simulationsmodell

Die Beurteilung des Interventionsergebnisses der MWA erfolgte in der vorliegenden Studie durch den quantitativen Abgleich von Simulation und realer Koagulationsfläche (Kap. 3.15.1 Grundlagen der numerischen Simulation). Zur Entwicklung einer präoperativen Planungssoftware für die MWA wurde die Finite-Elemente-Methode (FEM) als Berechnungsalgorithmus für die Simulation verwendet, um das Wärmefeld der MWA zu modellieren. In früheren Studien wurden die Gewebeeigenschaften eines thermischen Ablationssystems mit Hilfe der FEM erfolgreich analysiert (CEPEDA et al. 2008, MAINI 2016, LIU und BRACE 2017). In einer neueren Studie von LIU und BRACE (2017) konnten Ergebnisse für die Simulationen basierend auf der FEM gezeigt werden, die nach Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen unter Einbeziehung der Mikrowellenleistungen und Gewebeschrumpfung einen Mittelwertfehler von 10 – 40 % bei 40 W aufwiesen. Auch mit der Simulation in TASAP konnte abhängig vom Kühlgefäß ein mediane Übersimulation von 32,8 – 43,1 % detektiert werden (Kap. 4.6.3 Quantitativer Abgleich von Ablations- und Simulationsfläche mit Kühlgefäß).

Die Gewebeschädigung wurde in der vorliegenden Studie mit einem kinetischen Modell erster Ordnung auf Basis des Arrhenius-Formalismus berechnet (ARRHENIUS 1889). Zudem konnte eine kritische Temperaturschwelle als Vereinfachung zur Berechnung der Gewebeschädigung verwendet werden (Kap. 3.15.1 Grundlagen der numerischen Simulation). Diese Temperaturschwelle von 60 °C (Temperaturgrenze für eine vollständige Gewebeerstörung) wurde bereits in anderen Studien erfolgreich angewandt (MAINI 2016, PRAKASH und HAEMMERICH 2017). Für die Gewebeschädigung war insofern eine möglichst genaue Vorhersage des Temperaturprofils im Zielgewebe erforderlich. Dieses wird während einer MWA vereinfacht durch zwei physikalische Phänomene bestimmt: einerseits die Wechselwirkung von Mikrowellen mit Lebergewebe und andererseits die Wärmeübertragung im Gewebe (PRAKASH 2010). Laut SEBEK et al. (2016) haben die dielektrischen Parameter, die Perfusion und das Temperaturintervall sowie die dazugehörigen Ablationsergebnisse eines numerischen MWA-Modells den größten Einfluss auf die Gewebeveränderungen. Zudem wurden die Wärme der Gewebewasserverdampfung sowie die volumetrische Wärmekapazität des verdampften Gewebes als weniger einflussreiche Parameter detektiert (SEBEK et al. 2016). Basierend auf der Auswertung von SEBEK et al. (2016) hatte die Blutflussgeschwindigkeit (Perfusion) bei den absoluten Veränderungen einen 40-fach größeren Einfluss auf die Ablationsfläche als der trivialste Parameter (volumetrische Wärmekapazität des verdampften Gewebes). In der vorliegenden Arbeit wurden deutliche Kühleffekte nachgewiesen (Kap. 4.6 Auswertung Hauptversuchsreihen mit Kühlgefäß). Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied zwischen unterschiedlichen Flussraten, so dass der Kühleffekt bereits bei 10 ml/min maximal ausgeprägt war. Deshalb wurde der Kühleffekt im Simulationsmodell im Sinne einer Temperatursenke implementiert und es wurden keine unterschiedlichen Flussraten simuliert.

Für die Modellierung eines Gefäßkühleffektes durch Kapillar- und Gefäßperfusion wurde der Ansatz von Pennes verwendet (PENNES 1948), dieser ermöglicht die Berücksichtigung einer Perfusion. Die Perfusion des Kühlgefäßes wurde in das numerische Modell integriert, was die Simulation einer Gefäßperfusion in der Ablationszone gestattet, unabhängig von der Flussrate. Der „heat-sink effect“ von Lebergefäßen wurde in einigen Studien bei der Anwendung von MWA als relevant eingestuft (YU et al. 2008, DODD et al. 2013, PILLAI et al. 2015, RINGE et al. 2015, CHIANG et al. 2016, DESHAZER et al. 2016, POCH et al. 2018). GOLDBERG et al. (2000) vereinfachten Pennes Ansatz auf drei wesentliche Faktoren. Dabei berechnet sich die Koagulationsnekrose durch die eingebrachte Energie sowie die lokalen Gewebsinteraktionen unter Berücksichtigung des Temperaturverlustes (GOLDBERG et al. 2000). Durch diese Vereinfachung lassen sich die Optionen einer Vergrößerung der Ablationsnekrose ableiten. Diese Optionen sind ein erhöhter Energieeintrag, eine Veränderung der Gewebeeigenschaften sowie ein geringerer Abtransport von Wärme durch den Blutfluss.

Durch die Integration der während der Ablation aufgezeichneten Generatorprotokolle konnte der Energieeintrag und -widerstand in der Simulation modelliert werden (Kap.4.5 Kalibrierung der Simulationssoftware). Das automatische Kontrollsystem des Generators ermittelte eine ständige Rückmeldung der aktuellen Temperatur, der genutzten Frequenz sowie der Energieabgabe („Forward Power“) und des -widerstandes („Reverse Power“). Damit konnten die realen Ablationseinstellungen und die Energieverhältnisse des Generators in die Software implementiert werden.

5.3.5 Limitationen der Planungssoftware

Die in der Vergangenheit an Tiermodellen mit heterogenen Ablationssystemen und -verfahren durchgeführten *Ex-* und *In-vivo*-Studien zeigen eine große Variabilität der veröffentlichten experimentellen Ergebnisse (HOFFMANN et al. 2013, LOPRESTO et al. 2017). Ebenfalls erhöht das Fehlen kontrollierter und vergleichender Studien die Schwierigkeit bei der Interpretation der Ergebnisse (Kap. 2.11 Simulationsmodelle für die Mikrowellenablation). Das Verständnis der Nuancen der MWA-Technologie gegenüber anderen thermischen Modalitäten ist ein kritischer Punkt, um Strategien zur genaueren Planung der Mikrowellen zu bestimmen.

Besonders die Implementierung eines periinterventionellen Temperaturprofils der Ablation ist eine wichtige Grundlage für die Entwicklung einer Simulation. Mehrere Studien verweisen auf die Bedeutung eines Temperaturprofils, da die Gewebetemperatur die dielektrischen Gewebeeigenschaften beeinflusst (CAVAGNARO et al. 2015, SACCOMANDI et al. 2015, DESHAZER et al. 2016, SEBEK et al. 2016, DESHAZER et al. 2017, LIU und BRACE 2017, DIAB et al. 2018).

Der Generator ermöglichte eine Temperaturaufzeichnung durch den integrierten Temperatursensor an der Antenne (Kap. 3.5 Mikrowellenantenne). Dadurch war der Temperaturverlauf im

Ablationsinneren nachvollziehbar und wurde in die Simulation aufgenommen. Mit Beginn der MWA stieg die Gewebetemperatur im Zielgewebe rapide an. Die lineare Entwicklung der Temperatur hängt mit den gewebe-wasserbezogenen Veränderungen, wie Verdampfung, Diffusion und Kondensation, während der MWA zusammen (YANG et al. 2007). Durch die energieraubende Phasenänderung im Gewebe blieb die Temperaturkurve ab circa 100 °C konstant (Kap. 4.5 Kalibrierung der Simulationssoftware).

Eine Studie konnte zeigen, dass die schnelle Hitzeentwicklung bis hin zu 120 °C eine Gewebekontraktion, das sogenannte „tissue shrinkage“, von über 30 % des Ablationsgewebes zur Folge hat (AMABILE et al. 2017). Grund für diese Gewebeschrumpfung ist die Erhitzung des intra- und extrazellulären Gewebewassers. Folglich kommt es zu einer Dehydratation durch Denaturierung sowie Wasserverdampfung der Zellproteine (VOGL et al. 2014, MELONI et al. 2017). Die relative Schrumpfung nimmt mit steigender Temperatur zu. In der vorliegenden Studie wurde die Gewebeschrumpfung in den Versuchen nicht quantifiziert bzw. nicht in die Software integriert. Würde eine Gewebeschrumpfung von 30 % bei der Simulation berücksichtigt, könnte das Simulationsergebnis mit verschiedenen Kühlgefäßen weiter optimiert werden. Hinsichtlich der Planung der Mikrowellenablation fehlt ebenso ein zuverlässiges Modell für den Energieverlust am Antennenschaft (Kap. 4.3 Wärmediffusion durch den Antennenschaft („heat-tracking“)). Dieser Verlust konnte bisher nicht vollständig in die Simulation implementiert werden. Um das „shaft-heating“ in das Modell einzubinden, sollten idealerweise herstellere-spezifische Angaben zum Aufbau sowie zu den Materialeigenschaften der Antenne vorliegen. Beides sind limitierende Faktoren der verwendeten Planungssoftware, da diese nur approximiert werden konnten.

5.4 Limitationen des *Ex-vivo*-Lebermodells

Die Schweineleber ist der humanen Leber physiologisch sehr ähnlich (Kap. 2.10 Äquivalenz der Schweineleber zur menschlichen Leber), allerdings können die experimentellen Ergebnisse im nativen Lebergewebe des Schweines nur als Approximation dienen (KIM 2018). Besonders die flache Anatomie der Lebersegmente und der hohe interlobuläre Bindegewebsanteil der Schweineleber sind grundlegende anatomische Unterschiede (NICKEL et al. 2004). Diese könnten Einfluss auf das Koagulationsvolumen und die Läsionsform haben (FRICH et al. 2006, CAVAGNARO et al. 2015). Die Schweinelebern wurden bis zu sechs Stunden *post mortem* verwendet, um Verfälschungen der Versuchsergebnisse durch einsetzende autolytische Prozesse auf zellulärer Ebene zu vermeiden (LEHMANN et al. 2009). Die Gleichstellung der Versuchsergebnisse zu nativem Gewebe kann nicht vollständig auf die Behandlung von Lebertumoren übertragen werden (DE COBELLI et al. 2017). Eine Limitation liegt in der Verwendung gesunder *Ex-vivo*-Schweinelebern, die ein anderes physiologisches Verhalten aufweisen als *In-vivo*-Gewebe oder ein Tumormodell der Leber (CHIANG et al. 2013, SHYN et

al. 2016, AMABILE et al. 2017, SIRIWARDANA et al. 2017, KIM 2018). Entartete Zellen weisen aufgrund reduzierter vaskulärer Perfusion und erhöhter Hitzesensibilität einen veränderten Zellmetabolismus auf (VANAGAS et al. 2010, ZURBUCHEN et al. 2017). Auch die elektrische Leitfähigkeit ist im Tumorgewebe höher als im tumorfreien Lebergewebe (ZURBUCHEN et al. 2017). Laut PEREIRA et al. (2000) sind 40 % aller hepatozellulären Tumoren zudem umkapselt. Diese isolierende Kapsel, der erhöhte Wassergehalt und die erhöhte Leitfähigkeit des Tumorgewebes kann zu besseren Ablationsbedingungen führen und größere Läsionsflächen erzeugen (PEREIRA et al. 2000, BRACE 2009, LUBNER et al. 2010, ZURBUCHEN et al. 2017). Die fehlende Gewebepерfusion des *Ex-vivo*-Lebergewebes ist eine weitere Limitation der Studie. *In vivo* hat die vaskuläre Versorgung der Leber durch den Abtransport von Wärme sowie den Energieverlust durch Mikro- und Makroperfusion einen Einfluss auf die Ablation (WRIGHT et al. 2005, CHIANG et al. 2016). Durch diese fehlende vaskuläre Versorgung ist davon auszugehen, dass *ex vivo* größere Ablationsvolumina erreicht werden, als *in vivo* zu erwarten wären (SOMMER et al. 2011).

5.5 Ausblick

In der vorliegenden Studie konnte mit der Hilfe der evaluierten Software TASAP (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) ein zuverlässiges numerisches Simulationsmodell für die dynamischen Veränderungen während MWA gefunden werden (Kap. 5.3 Hauptversuche). Die Simulation ohne Einfluss von Kühlgefäßen konnte zuverlässig und korrekt erfolgen (Kap. 5.3.1 Mikrowellenläsionen sind planbar). Die Planungssoftware bietet eine gute Grundlage für eine genaue Planung, um den Wirkungsgrad und das Abstrahlverhalten des MedWaves™-AveCure-Systems vorherzusagen und die Auswirkung der thermischen Schäden zu beurteilen. Für die Optimierung der zweidimensionalen Modellierung von MWA ist jedoch eine weitere Implementierung des Übergangs der dielektrischen Gewebeeigenschaften mit einem periinterventionellen Temperaturprofil der Ablation in das Simulationsmodell notwendig (Kap. 5.3.5 Limitationen der Planungssoftware). Ebenso müssen Parameter zum Gefäßkühleffekt und der Gewebeschrumpfung für eine genauere Simulation quantifiziert werden. Einige Studien haben sich bereits mit diesen Aspekten auseinandergesetzt, aber es bedarf noch weiterer Analysen, um diese Prozesse für jedes System zu charakterisieren (CAVAGNARO et al. 2015, DESHAZER et al. 2016, SEBEK et al. 2016, DESHAZER et al. 2017, LIU und BRACE 2017, DIAB et al. 2018). Die Ergänzung dieser Systemergebnisse würde die Entwicklung einer numerischen prädiktiven Planungssoftware für die klinischen MWA-Behandlungen komplementieren.

6 Zusammenfassung

Therapieplanung für die Mikrowellenablation von Lebertumoren – Evaluation *ex vivo*

Die Mikrowellenablation (MWA) ist eine minimalinvasive Therapieoption zur Behandlung bösartiger Lebertumoren. Zu den potentiellen Vorteilen der MWA gegenüber anderen Ablationsverfahren gehören ein größeres Ablationsvolumen und eine kürzere Ablationszeit. Neben vaskulären Kühleffekten und dem verwendeten MWA-System ist der therapeutische Erfolg abhängig von der Expertise des behandelnden Mediziners sowie von der Komplexität des individuellen Patientenfalles. Ziel einer computergestützten Planungssoftware ist es, die onkologische Sicherheit und Effizienz der Therapie zu verbessern. Derzeit gibt es für die MWA kein Planungssystem, das patientenindividuelle Faktoren, wie Gefäßkühleffekte, einbezieht. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, eine interdisziplinäre entwickelte Planungssoftware (TASAP) für die MWA von Lebermalignomen im Hinblick auf Gefäßkühleffekte unter standardisierten *Ex-vivo*-Bedingungen zu evaluieren.

Dazu wurden 217 MWA in einem *Ex-vivo*-Schweineleber-Modell mit einem 40 W feedbackgesteuertem MWA-Generator mit ungekühltem Antennendesign durchgeführt. Zur Imitation eines Lebergefäßes wurden drei verschiedene perfundierte Glasröhren (3, 5 und 8 mm Außendurchmesser; im Folgenden als Kühlgefäß bezeichnet) mit vier verschiedenen Flussraten (0, 10, 100 und 500 ml/min) und drei unterschiedlichen Antennen-Gefäß-Abständen (5, 10 und 20 mm) in die Leber eingebracht. Zur Etablierung einer genauen Messmethode der avitalen Ablationszone erfolgte eine histologische Aufarbeitung mithilfe von NADH-Färbungen (Vitalfärbung). Die histologischen und makroskopischen Ergebnisse wurden korreliert und ein Korrekturfaktor ermittelt. Die MWA-Läsionen wurden planimetrisch entlang der Querschnittsfläche auf Höhe des größten Nekrosedurchmessers mit dem etablierten Korrekturfaktor ($r(x) + 21,2\%$; 1,6 mm) orthogonal zur Antenne konturiert und vermessen. Durch die Etablierung einer Messmethode konnte die makroskopische avitale Zone (White Zone; WZ) exakt detektiert und die planimetrische Flächenvermessung optimiert werden. Als Grundlage für die TASAP diente ein numerisches Simulationsmodell, dieses wurde durch eine Versuchsreihe mit verschiedenen Energieeinträgen (12 – 24 W) kalibriert. Aufgezeichnete Generatorprotokolle wurden in die Planungssoftware integriert. Eine proximale, numerisch quantifizierte Antennenschafterwärmung wurden ebenfalls in die Software implementiert. Bei einem simulierten Energieeintrag von 16 W zeigte sich die beste Übereinstimmung von realer und simulierter Läsion mit einer medianen Flächendifferenz von 2,8 % zwischen transversaler Läsion und Simulation. Dabei wurden ein Dice-Koeffizient von 0,89 sowie ein Jaccard-Koeffizient von 0,81 ermittelt. Eine Planung von Ablationen ohne Kühlgefäße konnte mit der Planungssoftware unter der

Berücksichtigung von Energieverlusten wie der Antennenschafterwärmung, mit einer Flächengenauigkeit (Schnittfläche) von 90,2 % berechnet werden. Die Flächendifferenz zwischen Läsion (179,2 mm²) und Simulation (189,4 mm²) betrug 2,8 % ($p = 0,394$).

Durch die Verwendung verschiedener Kühlgefäße konnten bei der MWA Flächenunterschiede der Ablationsflächen durch vaskuläre Kühleffekte nachgewiesen werden. Dabei war der Einfluss der vaskulären Kühleffekte auf die Ablationsfläche ab einer Flussrate von 10 ml/min konstant hoch. Die Simulation unter dem Einfluss peripherer Kühlgefäße zeigte eine Abweichung zwischen realer Ablation und Simulation mit einer Überschätzung in der Fläche von 32,8 bis 43,1 % (abhängig vom Kühlgefäß). Bei allen 192 Versuchen zeigte sich eine Radiusdifferenz von 1,6 mm, dies entspricht einer prozentualen Differenz von 19,8 %.

Diesbezüglich muss das Simulationsmodell für die klinische Anwendung weiter optimiert werden. Faktoren wie die Implementierung der Gewebeschrumpfung und des periinterventionellen Temperaturprofiles könnten die Simulation der MWA weiter verbessern.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Experimente *ex vivo* an nativer Schweineleber durchgeführt wurden. Die Ergebnisse können indes als experimentelle, valide Grundlage für *In-vivo*-Versuche angesehen werden. Diese sind insofern von Bedeutung, als die präinterventionelle, simulationsbasierte Behandlungsplanung ein wertvolles Werkzeug bei der klinischen Anwendung von MWA sein kann.

7 Summary

Therapy planning for microwave ablation of liver tumors – Evaluation *ex vivo*

Microwave ablation (MWA) is a minimally invasive therapy option for the treatment of malignant liver tumors. Potential advantages of MWA over other ablation methods include a larger ablation volume and shorter ablation time. In addition to vascular cooling effects and the MWA system used, therapeutic success depends on the expertise of the treating physician and the complexity of the individual patient case. The aim of computer-aided planning software is to improve oncological safety and the efficiency of therapy. There is currently no planning system for MWA that includes patient-specific factors such as vascular cooling effects. Therefore, the aim of this work was to evaluate an interdisciplinary developed planning software (TASAP) for the MWA of liver malignancies with regard to vascular cooling effects under standardized *ex vivo* conditions.

217 MWA were performed in an *ex vivo* porcine liver model with a 40 W feedback-controlled MWA generator with uncooled antenna design. To imitate a liver vessel, three different perfused glass tubes (3, 5 and 8 mm outer diameter; hereafter referred to as cooling vessel) with four different flow rates (0, 10, 100 and 500 ml/min) and three different antenna vessel distance (5, 10 and 20 mm) were introduced into the liver. In order to establish an accurate measurement method for the avital ablation zone, histological processing was performed using NADH staining (vital staining). Histological and macroscopic results were correlated and a correction factor was determined. The MWA lesions were planimetrically contoured and measured along the cross-sectional area at the level of the largest necrosis diameter with the established correction factor ($r(x) + 21.2\%$; 1.6 mm) orthogonal to the antenna. By establishing a measurement method, the macroscopic avital zone (white zone; WZ) could be exactly detected and the planimetric area measurement could be optimized. TASAP was based on a numerical simulation model calibrated by a series of experiments with different energy inputs (12 - 24 W). Recorded generator protocols were implemented in the planning software as well as a proximal, numerically quantified antenna shaft heating. A simulated energy input of 16 W showed the lowest median area difference of 2.8 % between transverse lesion and simulation, with a Dice coefficient of 0.89 and a Jaccard coefficient of 0.81. The planning of ablations without cooling vessels could therefore be calculated with the planning software, taking into account energy losses such as antenna shaft heating, with a surface accuracy (area of intersection) of 90.2 %. The area difference between transverse lesion (179.2 mm²) and simulation (189.4 mm²) was 2.8 % ($p = 0.394$).

By using different cooling vessels, differences of the ablation areas could be detected by vascular cooling effects. The influence of the vascular cooling effects on the ablation surface was constantly high from a flow rate of 10 ml/min. The simulation under the influence of peripheral cooling vessels showed a deviation between real ablation and simulation with an overestimation in the area of 32.8 to 43.1 % (depending on the cooling vessel). In all 192 experiments a radius difference of 1.6 mm was found, which corresponds to a percentage difference of 19.8 %.

In this respect, the simulation model must be further optimized for clinical application. Factors such as the implementation of tissue shrinkage and a periinterventional temperature profile could further improve the simulation of MWA.

The interpretation of the results must take into account that the experiments were performed *ex vivo* on native pig liver. However, the results can be regarded as an experimental, valid basis for *in vivo* experiments. These are important because pre-interventional, simulation-based treatment planning can be a valuable tool in the clinical application of MWA.

8 Literaturverzeichnis

Ahmed, M. (2014). "Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update: supplement to the consensus document." J Vasc Interv Radiol **25**(11): 1706-1708.

Ahmed, M., C. L. Brace, F. T. Lee, Jr. and S. N. Goldberg (2011). "Principles of and advances in percutaneous ablation." Radiology **258**(2): 351-369.

Alexander, E. S., F. J. Wolf, J. T. Machan, K. P. Charpentier, M. D. Beland, J. D. Iannuccilli, R. H. Haas and D. E. Dupuy (2015). "Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients." Eur J Radiol **84**(6): 1083-1090.

Amabile, C., M. Ahmed, L. Solbiati, M. F. Meloni, M. Solbiati, S. Cassarino, N. Tosoratti, Y. Nissenbaum, T. Ierace and S. N. Goldberg (2017). "Microwave ablation of primary and secondary liver tumours: ex vivo, in vivo, and clinical characterisation." Int J Hyperthermia **33**(1): 34-42.

Amabile, C., L. Farina, V. Lopresto, R. Pinto, S. Cassarino, N. Tosoratti, S. N. Goldberg and M. Cavagnaro (2017). "Tissue shrinkage in microwave ablation of liver: an ex vivo predictive model." Int J Hyperthermia **33**(1): 101-109.

Anderson, J. K., M. Baker, O. Jaffers, M. S. Pearle, G. L. Lindberg and J. A. Cadeddu (2007). "Time course of nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase staining after renal radiofrequency ablation influences viability assessment." J Endourol **21**(2): 223-227.

Andreana, L., G. Isgro, M. Pleguezuelo, G. Germani and A. K. Burroughs (2009). "Surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis." World J Hepatol **1**(1): 48-61.

Andreano, A. and C. L. Brace (2013). "A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver." Cardiovasc Intervent Radiol **36**(2): 505-511.

Arrhenius, S. (1889). "Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren." Zeitschrift für physikalische Chemie **4**(1): 226-248.

Baker, E. H., K. Thompson, I. H. McKillop, A. Cochran, R. Kirks, D. Vrochides, J. B. Martinie, R. Z. Swan and D. A. Iannitti (2017). "Operative microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a single center retrospective review of 219 patients." J Gastrointest Oncol **8**(2): 337-346.

Ben-Menachem, T. (2007). "Risk factors for cholangiocarcinoma." Eur J Gastroenterol Hepatol **19**(8): 615-617.

Benson, A. B., 3rd, M. I. D'Angelica, D. E. Abbott, T. A. Abrams, S. R. Alberts, D. A. Saenz, C. Are, D. B. Brown, D. T. Chang, A. M. Covey, W. Hawkins, R. Iyer, R. Jacob, A. Karachristos, R. K. Kelley, R. Kim, M. Palta, J. O. Park, V. Sahai, T. Schefter, C. Schmidt, J. K. Sicklick, G. Singh, D. Sohal, S. Stein, G. G. Tian, J. N. Vauthey, A. P. Venook, A. X. Zhu,

- K. G. Hoffmann and S. Darlow (2017). "NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017." J Natl Compr Canc Netw **15**(5): 563-573.
- Bhuyan, B. K. (1979). "Kinetics of cell kill by hyperthermia." Cancer Res **39**(6 Pt 2): 2277-2284.
- Binnebosel, M., P. Bruners, C. D. Klink, C. Kuhl and U. P. Neumann (2016). "[Oligometastasized stage IV colorectal cancer : Surgical resection and local ablative procedures]." Chirurg **87**(5): 371-379.
- Bosetti, C., F. Turati and C. La Vecchia (2014). "Hepatocellular carcinoma epidemiology." Best Pract Res Clin Gastroenterol **28**(5): 753-770.
- Brace, C. L. (2009). "Microwave ablation technology: what every user should know." Curr Probl Diagn Radiol **38**(2): 61-67.
- Brace, C. L. (2009). "Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences?" Curr Probl Diagn Radiol **38**(3): 135-143.
- Brace, C. L. (2010). "Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications." Crit Rev Biomed Eng **38**(1): 65-78.
- Bressemer, K. (2019). Untersuchung von Subtraktionstechniken der kontrastmittelgestützten Computertomographie zur direkten Evaluation der Läsionsgröße nach Mikrowellenablationen.
- Bruix, J., A. J. Hessheimer, A. Forner, L. Boix, R. Vilana and J. M. Llovet (2006). "New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma." Oncogene **25**(27): 3848-3856.
- Bruix, J., M. Reig and M. Sherman (2016). "Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma." Gastroenterology **150**(4): 835-853.
- Bruix, J. and M. Sherman (2011). "Management of hepatocellular carcinoma: An update." Hepatology (Baltimore, Md.) **53**(3): 1020-1022.
- Cavagnaro, M., C. Amabile, S. Cassarino, N. Tosoratti, R. Pinto and V. Lopresto (2015). "Influence of the target tissue size on the shape of ex vivo microwave ablation zones." Int J Hyperthermia **31**(1): 48-57.
- Cepeda, M., A. Vera, L. Leija and C. Trujillo (2008). Coaxial double slot antenna design for interstitial hyperthermia in muscle using a finite element computer modeling. Instrumentation and Measurement Technology Conference Proceedings, 2008. IMTC 2008. IEEE, IEEE.
- Chawanthayatham, S., C. C. Valentine, 3rd, B. I. Fedeles, E. J. Fox, L. A. Loeb, S. S. Levine, S. L. Slocum, G. N. Wogan, R. G. Croy and J. M. Essigmann (2017). "Mutational spectra of aflatoxin B1 in vivo establish biomarkers of exposure for human hepatocellular carcinoma." Proc Natl Acad Sci U S A **114**(15): E3101-e3109.

Chiang, J., M. Cristescu, M. H. Lee, A. Moreland, J. L. Hinshaw, F. T. Lee and C. L. Brace (2016). "Effects of Microwave Ablation on Arterial and Venous Vasculature after Treatment of Hepatocellular Carcinoma." Radiology **281**(2): 617-624.

Chiang, J., K. Hynes and C. L. Brace (2012). "Flow-dependent vascular heat transfer during microwave thermal ablation." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2012**: 5582-5585.

Chiang, J., P. Wang and C. L. Brace (2013). "Computational modelling of microwave tumour ablations." Int J Hyperthermia **29**(4): 308-317.

Chiang, J., B. J. Willey, A. M. Del Rio, J. L. Hinshaw, F. T. Lee and C. L. Brace (2014). "Predictors of thrombosis in hepatic vasculature during microwave tumor ablation of an in vivo porcine model." J Vasc Interv Radiol **25**(12): 1965-1971.e1962.

Chu, K. F. and D. E. Dupuy (2014). "Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy." Nat Rev Cancer **14**(3): 199-208.

Clasen, S. and P. L. Pereira (2008). "Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors." J Magn Reson Imaging **27**(2): 421-433.

Cocariu, E. A., V. Mageriu, F. Staniceanu, A. Bastian, C. Socoliuc and S. Zurac (2016). "Correlations Between the Autolytic Changes and Postmortem Interval in Refrigerated Cadavers." Rom J Intern Med **54**(2): 105-112.

Court, F. G., S. A. Wemyss-Holden, C. P. Morrison, B. D. Teague, P. E. Laws, J. Kew, A. R. Dennison and G. J. Maddern (2003). "Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy." Br J Surg **90**(4): 440-444.

Crocetti, L., T. de Baere and R. Lencioni (2010). "Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours." Cardiovasc Intervent Radiol **33**(1): 11-17.

De Cobelli, F., P. Marra, F. Ratti, A. Ambrosi, M. Colombo, A. Damascelli, C. Sallemi, S. Gusmini, M. Salvioni, P. Diana, F. Cipriani, M. Venturini, L. Aldrighetti and A. Del Maschio (2017). "Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions : New advances in interventional oncology: state of the art." Med Oncol **34**(4): 49.

Deshazer, G., M. Hagmann, D. Merck, J. Sebek, K. B. Moore and P. Prakash (2017). "Computational modeling of 915 MHz microwave ablation: Comparative assessment of temperature-dependent tissue dielectric models." Med Phys.

Deshazer, G., D. Merck, M. Hagmann, D. E. Dupuy and P. Prakash (2016). "Physical modeling of microwave ablation zone clinical margin variance." Med Phys **43**(4): 1764.

Diab, K., S. Kochat, J. McClintic, H. L. Stevenson, S. C. Agle, K. Olino, D. S. Tyler and K. M. Brown (2018). "Development of a Model for Training and Assessing Open Image-Guided Liver Tumor Ablation." J Surg Educ.

Dice, L. R. (1945). "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species." Ecology **26**(3): 297-302.

- Dimitroulis, D., C. Damaskos, S. Valsami, S. Davakis, N. Garmpis, E. Spartalis, A. Athanasiou, D. Moris, S. Sakellariou, S. Kykalos, G. Tsourouflis, A. Garmpi, I. Delladetsima, K. Kontzoglou and G. Kouraklis (2017). "From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world." World J Gastroenterol **23**(29): 5282-5294.
- Dodd, G. D., 3rd, N. A. Dodd, A. C. Lanctot and D. A. Glueck (2013). "Effect of variation of portal venous blood flow on radiofrequency and microwave ablations in a blood-perfused bovine liver model." Radiology **267**(1): 129-136.
- Dodd, G. D., M. C. Soulen, R. A. Kane, T. Livraghi, W. R. Lees, Y. Yamashita, A. R. Gillams, O. I. Karahan and H. Rhim (2000). "Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough " Radiographics **20**(1): 9-27.
- Durick, N. A., P. F. Laeseke, L. S. Broderick, F. T. Lee, Jr., L. A. Sampson, T. M. Frey, T. F. Warner, J. P. Fine, D. W. van der Weide and C. L. Brace (2008). "Microwave ablation with triaxial antennas tuned for lung: results in an in vivo porcine model." Radiology **247**(1): 80-87.
- Eisele, R. M., T. Denecke, M. Glanemann and S. S. Chopra (2014). "[Minimal-invasive microwave coagulation therapy for liver tumours: laparoscopic and percutaneous access]." Zentralbl Chir **139**(2): 235-243.
- Facciorusso, A., M. Di Maso and N. Muscatiello (2016). "Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis." Int J Hyperthermia **32**(3): 339-344.
- Farina, L., N. Weiss, Y. Nissenbaum, M. Cavagnaro, V. Lopresto, R. Pinto, N. Tosoratti, C. Amabile, S. Cassarino and S. N. Goldberg (2014). "Characterisation of tissue shrinkage during microwave thermal ablation." International Journal of Hyperthermia **30**(7): 419-428.
- Farinati, F., D. Marino, M. De Giorgio, A. Baldan, M. Cantarini, C. Cursaro, G. Rapaccini, P. Del Poggio, M. A. Di Nolfo, L. Benvegna, M. Zoli, F. Borzio, M. Bernardi and F. Trevisani (2006). "Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither?" Am J Gastroenterol **101**(3): 524-532.
- Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman and F. Bray (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." Int J Cancer **136**(5): E359-386.
- Filippiadis, D. K., S. Spiliopoulos, C. Konstantos, L. Reppas, A. Kelekis, E. Brountzos and N. Kelekis (2017). "Computed tomography-guided percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma in challenging locations: safety and efficacy of high-power microwave platforms." Int J Hyperthermia: 1-7.
- Floriani, I., M. D'Onofrio, E. Rulli, M. H. Chen, R. Li and L. Musicco (2013). "Performance of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis." Ultraschall Med **34**(5): 454-462.
- Foltz, G. (2014). "Image-guided percutaneous ablation of hepatic malignancies." Semin Intervent Radiol **31**(2): 180-186.

Forner, A., J. M. Llovet and J. Bruix (2012). "Hepatocellular carcinoma." Lancet **379**(9822): 1245-1255.

Frericks, B. B., J. P. Ritz, T. Albrecht, S. Valdeig, A. Schenk, K. J. Wolf and K. Lehmann (2008). "Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model." Invest Radiol **43**(4): 211-218.

Frich, L., T. Mala and I. P. Gladhaug (2006). "Hepatic radiofrequency ablation using perfusion electrodes in a pig model: effect of the Pringle manoeuvre." Eur J Surg Oncol **32**(5): 527-532.

Gemeinhardt, O., F. G. Poch, B. Hiebl, U. Kunz-Zurbuchen, G. M. Corte, S. F. Thieme, J. L. Vahldiek, S. M. Niehues, M. E. Kreis, R. Klopffleisch and K. S. Lehmann (2016). "Comparison of bipolar radiofrequency ablation zones in an in vivo porcine model: Correlation of histology and gross pathological findings." Clin Hemorheol Microcirc **64**(3): 491-499.

Gillams, A., N. Goldberg, M. Ahmed, R. Bale, D. Breen, M. Callstrom, M. H. Chen, B. I. Choi, T. de Baere, D. Dupuy, A. Gangi, D. Gervais, T. Helmberger, E. M. Jung, F. Lee, R. Lencioni, P. Liang, T. Livraghi, D. Lu, F. Meloni, P. Pereira, F. Piscaglia, H. Rhim, R. Salem, C. Sofocleous, S. B. Solomon, M. Soulen, M. Tanaka, T. Vogl, B. Wood and L. Solbiati (2015). "Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontieres meeting 2013." Eur Radiol **25**(12): 3438-3454.

Givehchi, S., Y. H. Wong, C. H. Yeong and B. J. J. Abdullah (2018). "Optimal approach for complete liver tumor ablation using radiofrequency ablation: a simulation study." Minim Invasive Ther Allied Technol **27**(2): 81-89.

Goldberg, S. N. and M. Ahmed (2002). "Minimally invasive image-guided therapies for hepatocellular carcinoma." J Clin Gastroenterol **35**(5 Suppl 2): S115-129.

Goldberg, S. N., J. W. Charboneau, G. D. Dodd, 3rd, D. E. Dupuy, D. A. Gervais, A. R. Gillams, R. A. Kane, F. T. Lee, Jr., T. Livraghi, J. P. McGahan, H. Rhim, S. G. Silverman, L. Solbiati, T. J. Vogl and B. J. Wood (2003). "Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria." Radiology **228**(2): 335-345.

Goldberg, S. N., G. S. Gazelle and P. R. Mueller (2000). "Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance." AJR Am J Roentgenol **174**(2): 323-331.

Gruber-Rouh, T., C. Marko, A. Thalhammer, N. E. Nour-Eldin, M. Langenbach, M. Beeres, N. N. Naguib, S. Zangos and T. J. Vogl (2016). "Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases." Br J Radiol **89**(1064).

Grundmann, R. T. and F. Meyer (2014). "[Gender-specific influencing factors on incidence, risk factors and outcome of carcinoma of the liver, gallbladder, extrahepatic bile duct and pancreas]." Zentralbl Chir **139**(2): 184-192.

Guo, L. H., D. D. Li, D. Wang, X. L. Li, B. J. Liu, S. G. Chen and H. X. Xu (2019). "Stiffness distribution in the ablated zone after radiofrequency ablation for liver: An ex-vivo study with a tissue elastometer." Clin Hemorheol Microcirc.

- Habash, W. Y., R. Bansal, D. Krewski and H. T. Alhafid (2007). "Thermal Therapy, Part III: Ablation Techniques." Crit Rev Biomed Eng **35**(1-2): 37-121.
- Herold, G. (2012). Tumoren der Leber. Innere Medizin G. Herold. Köln, Gerd Herold Verlag 559-563.
- Hinshaw, J. L., M. G. Lubner, T. J. Ziemlewicz, F. T. Lee and C. L. Brace (2014). "Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why?" Radiographics **34**(5): 1344-1362.
- Hoffmann, R., D. E. Kessler, J. Weiss, S. Clasen, P. L. Pereira, K. Nikolaou and H. Rempp (2017). "Preclinical evaluation of an MR-compatible microwave ablation system and comparison with a standard microwave ablation system in an ex vivo bovine liver model." Int J Hyperthermia **33**(6): 617-623.
- Hoffmann, R., H. Rempp, L. Erhard, G. Blumenstock, P. L. Pereira, C. D. Claussen and S. Clasen (2013). "Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver." Radiology **268**(1): 89-97.
- Iida, H., T. Aihara, S. Ikuta and N. Yamanaka (2013). "A comparative study of therapeutic effect between laparoscopic microwave coagulation and laparoscopic radiofrequency ablation." Hepatogastroenterology **60**(124): 662-665.
- Jaccard, P. (1912). "The distribution of the flora in the alpine zone. 1." New phytologist **11**(2): 37-50.
- Khan, S. A., H. C. Thomas, B. R. Davidson and S. D. Taylor-Robinson (2005). "Cholangiocarcinoma." Lancet **366**(9493): 1303-1314.
- Kim, C. (2018). "Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment." Future Oncol.
- Lafaro, K. J., A. N. Demirjian and T. M. Pawlik (2015). "Epidemiology of hepatocellular carcinoma." Surg Oncol Clin N Am **24**(1): 1-17.
- Lahat, E., R. Eshkenazy, A. Zendel, B. B. Zakai, M. Maor, Y. Dreznik and A. Ariche (2014). "Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review." Hepatobiliary Surg Nutr **3**(5): 317-323.
- Leber, B., U. Mayrhauser, B. Leopold, S. Koestenbauer, K. Tscheliessnigg, V. Stadlbauer and P. Stiegler (2012). "Impact of temperature on cell death in a cell-culture model of hepatocellular carcinoma." Anticancer Res **32**(3): 915-921.
- Lehmann, K. S., B. B. Frericks, C. Holmer, A. Schenk, A. Weihusen, V. Knappe, U. Zurbuchen, H. O. Peitgen, H. J. Buhr and J. P. Ritz (2011). "In vivo validation of a therapy planning system for laser-induced thermotherapy (LITT) of liver malignancies." Int J Colorectal Dis **26**(6): 799-808.
- Lehmann, K. S., F. G. Poch, C. Rieder, A. Schenk, A. Stroux, B. B. Frericks, O. Gemeinhardt, C. Holmer, M. E. Kreis, J. P. Ritz and U. Zurbuchen (2016). "Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo." J Hepatobiliary Pancreat Sci **23**(8): 508-516.

Lehmann, K. S., J. P. Ritz, S. Valdeig, V. Knappe, A. Schenk, A. Weihusen, C. Rieder, C. Holmer, U. Zurbuchen, P. Hoffmann, H. O. Peitgen, H. J. Buhr and B. B. Frericks (2009). "Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation." Langenbecks Arch Surg **394**(3): 475-481.

Leitlinienprogramm Onkologie. (2019). "S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom." 31. Januar 2019, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.

Leitlinienprogramm Onkologie (AMWF, D. K. e. V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V.). (2013). "Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0." Retrieved 23. November 2016, from https://www.dqvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S3-HCC-OL-Langversion_V1.0.pdf.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2014). "S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014." Retrieved 23rd November, 2016, from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf.

Leung, U., D. Kuk, M. I. D'Angelica, T. P. Kingham, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, W. R. Jarnagin and Y. Fong (2015). "Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies." Br J Surg **102**(1): 85-91.

Li, M., X. L. Yu, P. Liang, F. Liu, B. Dong and P. Zhou (2012). "Percutaneous microwave ablation for liver cancer adjacent to the diaphragm." Int J Hyperthermia **28**(3): 218-226.

Liang, P. and Y. Wang (2007). "Microwave ablation of hepatocellular carcinoma." Oncology **72**(Suppl. 1): 124-131.

Liang, P., J. Yu, X. L. Yu, X. H. Wang, Q. Wei, S. Y. Yu, H. X. Li, H. T. Sun, Z. X. Zhang, H. C. Liu, Z. G. Cheng and Z. Y. Han (2012). "Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China." Gut **61**(7): 1100-1101.

Liang, P. C., H. S. Lai, T. T. Shih, C. H. Wu and K. W. Huang (2014). "The pilot experience upon surgical ablation of large liver tumor by microwave system with tissue permittivity feedback control mechanism." BMC Surg **14**: 82.

Liang, P. C., H. S. Lai, T. T. Shih, C. H. Wu and K. W. Huang (2015). "Initial institutional experience of uncooled single-antenna microwave ablation for large hepatocellular carcinoma." Clin Radiol **70**(5): e35-40.

Liu, D. and C. L. Brace (2017). "Numerical simulation of microwave ablation incorporating tissue contraction based on thermal dose." Phys Med Biol **62**(6): 2070-2086.

Liu, F., Z. Cheng, Z. Han, X. Yu, M. Yu and P. Liang (2017). "A three-dimensional visualization preoperative treatment planning system for microwave ablation in liver cancer: a simulated experimental study." Abdom Radiol (NY) **42**(6): 1788-1793.

Llovet, J. M., M. Schwartz and V. Mazzaferro (2005). "Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma." Semin Liver Dis **25**(2): 181-200.

- Lopresto, V., R. Pinto, L. Farina and M. Cavagnaro (2017). "Microwave thermal ablation: Effects of tissue properties variations on predictive models for treatment planning." Med Eng Phys **46**: 63-70.
- Lopresto, V., R. Pinto, L. Farina and M. Cavagnaro (2017). "Treatment planning in microwave thermal ablation: clinical gaps and recent research advances." Int J Hyperthermia **33**(1): 83-100.
- Lubner, M. G., C. L. Brace, J. L. Hinshaw and F. T. Lee, Jr. (2010). "Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices." J Vasc Interv Radiol **21**(8 Suppl): S192-203.
- Lubner, M. G., C. L. Brace, T. J. Ziemlewicz, J. L. Hinshaw and F. T. Lee, Jr. (2013). "Microwave ablation of hepatic malignancy." Semin Intervent Radiol **30**(1): 56-66.
- Lucchina, N., D. Tsetis, A. M. Ierardi, F. Giorlando, E. Macchi, E. Kehagias, E. Duka, F. Fontana, L. Livraghi and G. Carrafiello (2016). "Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas." Ann Gastroenterol **29**(4): 460-465.
- Lucchina, N., D. Tsetis, A. M. Ierardi, F. Giorlando, E. Macchi, E. Kehagias, E. Duka, F. Fontana, L. Livraghi and G. Carrafiello (2016). "Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas." Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology **29**(4): 460.
- Maini, S. (2016). "FEM simulation of tapered cap floating sleeve antenna for hepatocellular carcinoma therapy." Electromagn Biol Med **35**(2): 152-160.
- Manfredi, S., C. Lepage, C. Hatem, O. Coatmeur, J. Faivre and A. M. Bouvier (2006). "Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer." Ann Surg **244**(2): 254-259.
- Marrero, J. A., R. J. Fontana, A. Barrat, F. Askari, H. S. Conjeevaram, G. L. Su and A. S. Lok (2005). "Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort." Hepatology **41**(4): 707-716.
- Marrero, J. A., R. J. Fontana, G. L. Su, H. S. Conjeevaram, D. M. Emick and A. S. Lok (2002). "NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States." Hepatology **36**(6): 1349-1354.
- Martins, A. C., M. A. Machado and A. A. Ferraz (2008). "Porcine liver: experimental model for the intra-hepatic glissonian approach." Acta Cir Bras **23**(2): 204-207.
- McGlynn, K. A. and W. T. London (2011). "The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future." Clin Liver Dis **15**(2): 223-243, vii-x.
- McGlynn, K. A., J. L. Petrick and W. T. London (2015). "Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability." Clin Liver Dis **19**(2): 223-238.
- Meloni, M. F., J. Chiang, P. F. Laeseke, C. F. Dietrich, A. Sannino, M. Solbiati, E. Nocerino, C. L. Brace and F. T. Lee (2017). "Microwave Ablation In Primary And Secondary Liver

Tumors: Technical And Clinical Approaches." International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group **33**(1): 15-24.

Meloni, M. F., J. Chiang, P. F. Laeseke, C. F. Dietrich, A. Sannino, M. Solbiati, E. Nocerino, C. L. Brace and F. T. Lee, Jr. (2017). "Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches." Int J Hyperthermia **33**(1): 15-24.

Mulier, S., Y. Ni, L. Frich, F. Burdio, A. L. Denys, J. F. De Wispelaere, B. Dupas, N. Habib, M. Hoey, M. C. Jansen, M. Lacrosse, R. Leveillee, Y. Miao, P. Mulier, D. Mutter, K. K. Ng, R. Santambrogio, D. Stippel, K. Tamaki, T. M. van Gulik, G. Marchal and L. Michel (2007). "Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry." Ann Surg Oncol **14**(4): 1381-1396.

Mulier, S., Y. Ni, Y. Miao, A. Rosiere, A. Khoury, G. Marchal and L. Michel (2003). "Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions." Eur J Surg Oncol **29**(10): 867-878.

Nam, C. Y., S. S. Raman, Y. J. Kim, C. Lassman, X. Chang and D. S. Lu (2008). "Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model." Journal of Vascular and Interventional Radiology **19**(7): 1087-1092.

Neumann, R. A., R. M. Knobler, F. Pieczkowski and W. Gebhart (1991). "Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin." J Am Acad Dermatol **25**(6 Pt 1): 991-998.

Nickel, R., A. Schummer and E. Seiferle (2004). Eingeweide. lehrbuch der anatomie der Haustiere 2, Georg Thieme Verlag.

Nie, X., Q. Nan, X. Guo and Z. Tian (2015). "Numerical study of the effect of blood vessel on the microwave ablation shape." Biomed Mater Eng **26 Suppl 1**: S265-270.

O'Rourke, A. P., D. Haemmerich, P. Prakash, M. C. Converse, D. M. Mahvi and J. G. Webster (2007). "Current status of liver tumor ablation devices." Expert Rev Med Devices **4**(4): 523-537.

Oğul, H., M. Kantarcı, B. Genç, B. Pirimoğlu, N. Çullu, Y. Kızrak, Ö. Yılmaz and N. Karabulut (2014). "Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications." Diagnostic and interventional radiology **20**(5): 379.

Omer, R. E., A. Kuijsten, A. M. Kadaru, F. J. Kok, M. O. Idris, I. M. El Khidir and P. van 't Veer (2004). "Population-attributable risk of dietary aflatoxins and hepatitis B virus infection with respect to hepatocellular carcinoma." Nutr Cancer **48**(1): 15-21.

Organization, W. H. (2016). "Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015." Retrieved 07.03.2017, 2017, from http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.

Park, W. K. C., A. W. P. Maxwell, V. E. Frank, M. P. Primmer, J. B. Paul, S. A. Collins, K. A. Lombardo, S. Lu, T. M. Borjeson, G. L. Baird and D. E. Dupuy (2017). "The in vivo performance of a novel thermal accelerant agent used for augmentation of microwave energy delivery within biologic tissues during image-guided thermal ablation: a porcine study." Int J Hyperthermia: 1-8.

- Pathak, S., R. Jones, J. M. Tang, C. Parmar, S. Fenwick, H. Malik and G. Poston (2011). "Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review." Colorectal Dis **13**(9): e252-265.
- Pennes, H. H. (1948). "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm." Journal of applied physiology **1**(2): 93-122.
- Pennes, H. H. (1998). "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948." J Appl Physiol (1985) **85**(1): 5-34.
- Pereira, P. L., A. Kopp, J. Trübenbach and P. E. Huppert (2000). "Primäre Lebertumoren." Der Onkologe **6**(4): 301-310.
- Pillai, K., J. Akhter, T. C. Chua, M. Shehata, N. Alzahrani, I. Al-Alem and D. L. Morris (2015). "Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model." Medicine (Baltimore) **94**(9): e580.
- Poch, F., B. Geyer, O. Gemeinhardt, S. Niehues, J. Vahldiek, M. Kreis and K. Lehmann (2018). "Der Kühleffekt von Lebergefäßen hat einen Einfluss auf die Mikrowellenablation." Zeitschrift für Gastroenterologie **56**(08): KV 315.
- Poch, F. G., C. Rieder, H. Ballhausen, V. Knappe, J. P. Ritz, O. Gemeinhardt, M. E. Kreis and K. S. Lehmann (2016). "The vascular cooling effect in hepatic multipolar radiofrequency ablation leads to incomplete ablation ex vivo." Int J Hyperthermia **32**(7): 749-756.
- Poston, G. J., R. Adam, S. Alberts, S. Curley, J. Figueras, D. Haller, F. Kunstlinger, G. Mentha, B. Nordlinger, Y. Patt, J. Primrose, M. Roh, P. Rougier, T. Ruers, H. J. Schmoll, C. Valls, N. J. Vauthey, M. Cornelis and J. P. Kahan (2005). "OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol **23**(28): 7125-7134.
- Poulou, L. S., E. Botsa, I. Thanou, P. D. Ziakas and L. Thanos (2015). "Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma." World J Hepatol **7**(8): 1054-1063.
- Prakash, P. (2010). "Theoretical Modeling for Hepatic Microwave Ablation." The Open Biomedical Engineering Journal **4**: 27-38.
- Prakash, P. and D. Haemmerich (2017). "Introduction to microwave tumour ablation special issue." International Journal of Hyperthermia **33**(1): 1-2.
- Primavesi, F., S. Swierczynski, E. Klieser, T. Kiesslich, T. Jager, R. Urbas, J. Hutter, D. Neureiter, D. Ofner and S. Stattner (2018). "Thermographic real-time-monitoring of surgical radiofrequency and microwave ablation in a perfused porcine liver model." Oncol Lett **15**(3): 2913-2920.
- Ratanaprasatporn, L., K. P. Charpentier, M. Resnick, S. Lu and D. Dupuy (2013). "Intra-operative microwave ablation of liver malignancies with tumour permittivity feedback control: a prospective ablate and resect study." HPB (Oxford) **15**(12): 997-1001.

Rathke, H. (2017). Validierung interventionell radiologischer Thermoablationsverfahren und ihre Visualisierung in der offenen 1 Tesla Magnetresonanztomographie.

Reinhardt, M., P. Brandmaier, D. Seider, M. Kolesnik, S. Jenniskens, R. B. Sequeiros, M. Eibisberger, P. Voglreiter, R. Flanagan, P. Mariappan, H. Busse and M. Moche (2017). "A prospective development study of software-guided radio-frequency ablation of primary and secondary liver tumors: Clinical intervention modelling, planning and proof for ablation cancer treatment (ClinicIMPACT)." Contemp Clin Trials Commun **8**: 25-32.

Reiser, M., F. P. Kuhn and J. Debus (2004). Leber, biliäres System, Pankreas, Milz. Duale Reihe Radiologie M. Reiser, F. P. Kuhn and J. Debus. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. **3rd ed**: 474-475.

Rempp, H., A. Boss, T. Helmberger and P. Pereira (2011). "The current role of minimally invasive therapies in the management of liver tumors." Abdom Imaging **36**(6): 635-647.

Rieder, C., F. Poch, H. Ballhausen, K. Lehmann and T. Preusser (2012). Software Tool for the Analysis of the Coagulation Zone from Multipolar Radiofrequency Ablation.

Rieder, C., M. Schwier, A. Weihusen, S. Zidowitz and H.-O. Peitgen (2009). Visualization of risk structures for interactive planning of image guided radiofrequency ablation of liver tumors. Medical Imaging 2009: Visualization, Image-Guided Procedures, and Modeling, International Society for Optics and Photonics.

Ringe, K. I., C. Lutat, C. Rieder, A. Schenk, F. Wacker and H. J. Raatschen (2015). "Experimental Evaluation of the Heat Sink Effect in Hepatic Microwave Ablation." PLoS One **10**(7): e0134301.

Rohr, K., H. S. Stiehl, R. Sprengel, T. M. Buzug, J. Weese and M. H. Kuhn (2001). "Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines." IEEE Trans Med Imaging **20**(6): 526-534.

Rossmanna, C. and D. Haemmerich (2014). "Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures." Crit Rev Biomed Eng **42**(6): 467-492.

Ryan, M. J., J. Willatt, B. S. Majdalany, A. Z. Kielar, S. Chong, J. A. Ruma and A. Pandya (2016). "Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors." World Journal of Hepatology **8**(3): 191-199.

Ryan, T. P. and C. L. Brace (2017). "Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance." Int J Hyperthermia **33**(1): 3-14.

Saccomandi, P., E. Schena, C. Massaroni, Y. Fong, R. F. Grasso, F. Giurazza, B. Beomonte Zobel, X. Buy, J. Palussiere and R. L. Cazzato (2015). "Temperature monitoring during microwave ablation in ex vivo porcine livers." Eur J Surg Oncol **41**(12): 1699-1705.

Salomon, F.-V., H. Geyer and U. Gille (2015). Anatomie für die Tiermedizin, Georg Thieme Verlag.

Santambrogio, R., J. Chiang, M. Barabino, F. M. Meloni, E. Bertolini, F. Melchiorre and E. Opocher (2017). "Comparison of Laparoscopic Microwave to Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma (≤ 3 cm)." Annals of Surgical Oncology **24**(1): 257-263.

Sartori, S., P. Tombesi and F. Di Vece (2016). "Thermal ablation in colorectal liver metastases: Lack of evidence or lack of capability to prove the evidence?" World J Gastroenterol **22**(13): 3511-3515.

Schenk, A., D. Haemmerich and T. Preusser (2011). "Planning of image-guided interventions in the liver." IEEE pulse **2**(5): 48-55.

Schulz, A., E. Viktil, J. C. Godt, C. K. Johansen, D. J. B., J. E. Høltedahl, K. J. Labori, T. Bach-Gansmo and N. E. Klow (2015). "Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI." Acta Radiol **57**(9): 1040-1048.

Schulz, A., E. Viktil, J. C. Godt, C. K. Johansen, J. B. Dormagen, J. E. Høltedahl, K. J. Labori, T. Bach-Gansmo and N. E. Klow (2016). "Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI." Acta Radiol **57**(9): 1040-1048.

Schumann, C., J. Bieberstein, S. Braunewell, M. Niethammer and H.-O. Peitgen (2012). "Visualization support for the planning of hepatic needle placement." International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery **7**(2): 191-197.

Schumann, C., C. Rieder, J. Bieberstein, A. Weihusen, S. Zidowitz, J. H. Moltz and T. Preusser (2010). "State of the art in computer-assisted planning, intervention, and assessment of liver-tumor ablation." Crit Rev Biomed Eng **38**(1): 31-52.

Schumann, C., C. Rieder, S. Haase, K. Teichert, P. Suss, P. Isfort, P. Bruners and T. Preusser (2015). "Interactive multi-criteria planning for radiofrequency ablation." Int J Comput Assist Radiol Surg **10**(6): 879-889.

Sebek, J., N. Albin, R. Bortel, B. Natarajan and P. Prakash (2016). "Sensitivity of microwave ablation models to tissue biophysical properties: A first step toward probabilistic modeling and treatment planning." Med Phys **43**(5): 2649.

Shyn, P. B., J. R. Bird, R. M. Koch, S. Tatli, V. M. Levesque, P. J. Catalano and S. G. Silverman (2016). "Hepatic Microwave Ablation Zone Size: Correlation with Total Energy, Net Energy, and Manufacturer-Provided Chart Predictions." J Vasc Interv Radiol **27**(9): 1389-1396.

Simon, C. J., D. E. Dupuy and W. W. Mayo-Smith (2005). "Microwave ablation: principles and applications." Radiographics **25 Suppl 1**: S69-83.

Singh, S., P. N. Siriwardana, E. W. Johnston, J. Watkins, S. Bandula, R. Illing and B. R. Davidson (2017). "Perivascular extension of Microwave ablation zone - demonstrated using an ex-vivo porcine perfusion liver model." Int J Hyperthermia: 1-25.

Siriwardana, P. N., S. Singh, E. W. Johnston, J. Watkins, S. Bandula, R. O. Illing and B. R. Davidson (2017). "Effect of Hepatic Perfusion on Microwave Ablation Zones in an Ex Vivo Porcine Liver Model." J Vasc Interv Radiol **28**(5): 732-739.

Skonieczki, B. D., C. Wells, E. J. Wasser and D. E. Dupuy (2011). "Radiofrequency and microwave tumor ablation in patients with implanted cardiac devices: is it safe?" Eur J Radiol **79**(3): 343-346.

Solbiati, L., M. Ahmed, L. Cova, T. Ierace, M. Brioschi and S. N. Goldberg (2012). "Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up." Radiology **265**(3): 958-968.

Sommer, C. M., F. Arnegger, V. Koch, B. Pap, M. Holzschuh, N. Bellemann, T. Gehrig, J. Senft, F. Nickel, C. Mogler, S. Zelzer, H. P. Meinzer, U. Stampfl, H. U. Kauczor and B. A. Radeleff (2012). "Microwave Ablation of Porcine Kidneys in vivo: Effect of two Different Ablation Modes ("Temperature Control" and "Power Control") on Procedural Outcome." CardioVascular and Interventional Radiology **35**(3): 653-660.

Sommer, C. M., V. Koch, B. Pap, N. Bellemann, M. Holzschuh, T. Gehrig, M. Shevchenko, F. U. Arnegger, F. Nickel, C. Mogler, S. Zelzer, H. P. Meinzer, U. Stampfl, H. U. Kauczor and B. A. Radeleff (2011). "Effect of tissue perfusion on microwave ablation: experimental in vivo study in porcine kidneys." J Vasc Interv Radiol **22**(12): 1751-1757.

Song, K. D., M. W. Lee, H. Rhim, T. W. Kang, D. I. Cha and J. Yang (2017). "Chronological changes of radiofrequency ablation zone in rabbit liver: an in vivo correlation between gross pathology and histopathology " Br J Radiol **90**(1071).

Sun, A. X., Z. L. Cheng, P. P. Wu, Y. H. Sheng, X. J. Qu, W. Lu, C. G. Zhao and G. J. Qian (2015). "Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation." World J Gastroenterol **21**(10): 2997-3004.

Swan, R. Z., D. Sindram, J. B. Martinie and D. A. Iannitti (2013). "Operative microwave ablation for hepatocellular carcinoma: complications, recurrence, and long-term outcomes." J Gastrointest Surg **17**(4): 719-729.

Swindle, M. M., A. C. Smith and B. J. Hepburn (1988). "Swine as models in experimental surgery." J Invest Surg **1**(1): 65-79.

Tabuse, K. (1979). "A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator." Nihon Geka Hokan **48**(2): 160-172.

Tombesi, P., F. Di Vece and S. Sartori (2015). "Radiofrequency, microwave, and laser ablation of liver tumors: time to move toward a tailored ablation technique." Hepatoma Res **1**(2): 52-57.

Torre, L. A., F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent and A. Jemal (2015). "Global cancer statistics, 2012." CA Cancer J Clin **65**(2): 87-108.

Tse, H. F., S. Liao, C. W. Siu, L. Yuan, J. Nicholls, G. Leung, T. Ormsby, G. K. Feld and C. P. Lau (2009). "Determinants of lesion dimensions during transcatheter microwave ablation." Pacing Clin Electrophysiol **32**(2): 201-208.

Tyson, G. L. and H. B. El-Serag (2011). "Risk factors for cholangiocarcinoma." Hepatology **54**(1): 173-184.

- Vanagas, T., A. Gulbinas, J. Pundzius and G. Barauskas (2010). "Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background." Medicina (Kaunas) **46**(1): 13-17.
- Vatandoust, S., T. J. Price and C. S. Karapetis (2015). "Colorectal cancer: Metastases to a single organ." World J Gastroenterol **21**(41): 11767-11776.
- Vo Chieu, V., F. Wacker, C. Rieder, C. Schumann, H. Ballhausen and K. Ringe (2017). "Ablationszonengeometrie von Leberherden nach Mikrowellenablation – Evaluation zweier Systeme unter Verwendung einer semi-automatischen Segmentierungssoftware." Fortschr Röntgenstr **189**(S 01): WISS 301.307.
- Vodicka, P., K. Smetana, Jr., B. Dvorankova, T. Emerick, Y. Z. Xu, J. Ourednik, V. Ourednik and J. Motlik (2005). "The miniature pig as an animal model in biomedical research." Ann N Y Acad Sci **1049**: 161-171.
- Vogl, T. J., P. Farshid, N. N. Naguib, A. Darvishi, B. Bazrafshan, E. Mbalisike, T. Burkhard and S. Zangos (2014). "Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies." Radiol Med **119**(7): 451-461.
- Vogl, T. J., N. A. Nour-Eldin, R. M. Hammerstingl, B. Panahi and N. N. N. Naguib (2017). "Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article." Rofo.
- Wang, Y., Y. Sun, L. Feng, Y. Gao, X. Ni and P. Liang (2008). "Internally cooled antenna for microwave ablation: results in ex vivo and in vivo porcine livers." Eur J Radiol **67**(2): 357-361.
- Wang, Z., I. Aarya, M. Gueorguieva, D. Liu, H. Luo, L. Manfredi, L. Wang, D. McLean, S. Coleman, S. Brown and A. Cuschieri (2012). "Image-based 3D modeling and validation of radiofrequency interstitial tumor ablation using a tissue-mimicking breast phantom." International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery **7**(6): 941-948.
- Welp, C., S. Siebers, H. Ermert and J. Werner (2006). "Investigation of the influence of blood flow rate on large vessel cooling in hepatic radiofrequency ablation." Biomed Tech (Berl) **51**(5-6): 337-346.
- Wolf, F. J., B. Aswad, T. Ng and D. E. Dupuy (2012). "Intraoperative microwave ablation of pulmonary malignancies with tumor permittivity feedback control: ablation and resection study in 10 consecutive patients." Radiology **262**(1): 353-360.
- Wright, A. S., L. A. Sampson, T. F. Warner, D. M. Mahvi and F. T. Lee, Jr. (2005). "Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model." Radiology **236**(1): 132-139.
- Wu, W., Y. Xue, D. Wang, J. Xue, W. Zhai and P. Liang (2014). "A simulator for percutaneous hepatic microwave thermal ablation under ultrasound guidance." Int J Hyperthermia **30**(7): 429-437.
- Yang, D., M. C. Converse, D. M. Mahvi and J. G. Webster (2007). "Measurement and analysis of tissue temperature during microwave liver ablation." IEEE Trans Biomed Eng **54**(1): 150-155.

Yang, J. D., W. R. Kim, R. Coelho, T. A. Mettler, J. T. Benson, S. O. Sanderson, T. M. Therneau, B. Kim and L. R. Roberts (2011). "Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma." Clin Gastroenterol Hepatol **9**(1): 64-70.

Yu, N. C., S. S. Raman, Y. J. Kim, C. Lassman, X. Chang and D. S. Lu (2008). "Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model." J Vasc Interv Radiol **19**(7): 1087-1092.

Zhang, N. N., W. Lu, X. J. Cheng, J. Y. Liu, Y. H. Zhou and F. Li (2015). "High-powered microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence." Clin Radiol **70**(11): 1237-1243.

Zhang, S., R. Xu, S. Shang, Y. Han, S. Liu, T. Xu, C. Gu, X. Zhu, G. Niu and M. Wan (2018). "In vivo monitoring of microwave ablation in a porcine model using ultrasonic differential attenuation coefficient intercept imaging." Int J Hyperthermia **34**(8): 1157-1170.

Zhou, W., M. Liang, H. Pan, X. Liu, Y. Jiang, Y. Wang, L. Ling, Q. Ding and S. Wang (2013). "Comparison of ablation zones among different tissues using 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine models." PLoS One **8**(8): e71873.

Zurbuchen, U., F. Poch, O. Gemeinhardt, M. E. Kreis, S. M. Niehues, J. L. Vahldieck and K. S. Lehmann (2017). "Determination of the electrical conductivity of human liver metastases: impact on therapy planning in the radiofrequency ablation of liver tumors." Acta Radiol **58**(2): 164-169.

Anhang

Vermessungsdaten der realen transversalen Ablationsflächen

MW-Ablations ID			reale Ablation					
Anzahl	Versuchsreihen	n	AGA	FR	Fläche	r _{min}	r _{max}	r. Abl. Zeit
			(mm)	(ml/min)	(mm ²)	(mm)	(mm)	(min:sek)
1	D3 A5 F0	n1	5	0	174,3	6,6	8,2	07:15
2	D3 A5 F0	n2	5	0	136,5	5,9	8,5	06:34
3	D3 A5 F0	n3	5	0	119,0	5,4	7,2	07:01
4	D3 A5 F0	n4	5	0	119,9	5,4	7,1	06:15
5	D3 A5 F0	n5	5	0	164,6	6,0	8,3	06:30
6	D3 A5 F0	n6	5	0	208,9	6,9	9,6	05:50
7	D3 A5 F10	n1	5	10	93,5	2,9	6,5	06:31
8	D3 A5 F10	n2	5	10	82,2	3,0	5,9	06:14
9	D3 A5 F10	n3	5	10	140,1	3,2	7,8	06:15
10	D3 A5 F10	n4	5	10	116,5	3,4	7,5	06:35
11	D3 A5 F10	n5	5	10	142,0	3,5	9,6	06:22
12	D3 A5 F10	n6	5	10	166,5	2,6	10,2	06:25
13	D3 A5 F100	n1	5	100	93,1	2,7	6,6	07:06
14	D3 A5 F100	n2	5	100	69,6	2,9	6,0	06:51
15	D3 A5 F100	n3	5	100	146,5	3,3	8,5	06:11
16	D3 A5 F100	n4	5	100	136,7	3,0	9,6	06:11
17	D3 A5 F100	n5	5	100	102,8	2,5	7,5	06:00
18	D3 A5 F100	n6	5	100	99,5	2,2	7,6	06:24
19	D3 A5 F500	n1	5	500	78,5	2,2	7,6	06:11
20	D3 A5 F500	n2	5	500	90,3	3,0	6,5	06:53
21	D3 A5 F500	n3	5	500	115,8	3,1	7,3	06:44
22	D3 A5 F500	n4	5	500	97,8	3,1	7,3	06:38
23	D3 A5 F500	n5	5	500	105,3	3,1	7,4	06:36
24	D3 A5 F500	n6	5	500	92,7	3,0	6,4	07:04
25	D3 A10 F0	n1	10	0	190,0	7,2	8,7	06:07
26	D3 A10 F0	n2	10	0	182,9	6,1	9,0	06:47
27	D3 A10 F0	n3	10	0	134,0	4,4	8,2	06:06
28	D3 A10 F0	n4	10	0	116,3	5,6	7,1	07:42
29	D3 A10 F0	n5	10	0	131,5	5,3	7,6	07:16
30	D3 A10 F0	n6	10	0	152,2	5,6	7,9	06:02
31	D3 A10 F10	n1	10	10	144,2	4,9	7,7	06:18

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), AGA: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FR: Flussrate; Fläche der transversalen Ablation; r_{min}: minimaler radius; r_{max}: maximaler Radius; r. Abl. Zeit: reale Ablationszeit

MW-Ablations ID			reale Ablation					
Anzahl	Versuchsreihen	n	AGA	FR	Fläche	r_{min}	r_{max}	r. Abl. Zeit
			(mm)	(ml/min)	(mm ²)	(mm)	(mm)	(min:sek)
32	D3 A10 F10	n2	10	10	135,4	4,7	7,7	06:37
33	D3 A10 F10	n3	10	10	123,5	5,3	7,2	06:28
34	D3 A10 F10	n4	10	10	144,5	5,8	9,2	05:51
35	D3 A10 F10	n5	10	10	110,0	5,2	6,6	07:17
36	D3 A10 F10	n6	10	10	114,3	5,0	7,5	07:03
37	D3 A10 F100	n1	10	100	109,6	5,4	6,3	06:07
38	D3 A10 F100	n2	10	100	103,3	4,1	7,4	06:23
39	D3 A10 F100	n3	10	100	169,8	5,9	8,7	07:35
40	D3 A10 F100	n4	10	100	126,0	5,6	6,9	06:04
41	D3 A10 F100	n5	10	100	89,2	4,2	6,9	07:04
42	D3 A10 F100	n6	10	100	79,5	4,1	6,6	05:56
43	D3 A10 F500	n1	10	500	134,5	5,3	7,8	07:01
44	D3 A10 F500	n2	10	500	142,8	5,7	8,7	06:32
45	D3 A10 F500	n3	10	500	137,7	5,5	7,9	06:13
46	D3 A10 F500	n4	10	500	96,0	3,7	6,8	06:36
47	D3 A10 F500	n5	10	500	143,1	5,3	8,0	06:23
48	D3 A10 F500	n6	10	500	176,5	6,3	8,3	06:54
49	D3 A20 F0	n1	20	0	196,9	7,2	8,6	06:10
50	D3 A20 F0	n2	20	0	127,6	5,3	7,8	06:31
51	D3 A20 F0	n3	20	0	149,6	5,2	9,6	06:14
52	D3 A20 F0	n4	20	0	184,6	6,9	8,7	06:08
53	D3 A20 F0	n5	20	0	184,3	6,3	8,4	06:52
54	D3 A20 F0	n6	20	0	122,2	5,0	8,1	06:05
55	D3 A20 F10	n1	20	10	176,7	6,2	8,8	07:12
56	D3 A20 F10	n2	20	10	179,6	6,6	8,3	08:13
57	D3 A20 F10	n3	20	10	109,2	4,5	6,9	06:48
58	D3 A20 F10	n4	20	10	112,0	5,2	6,8	06:36
59	D3 A20 F10	n5	20	10	145,5	5,5	8,9	06:15
60	D3 A20 F10	n6	20	10	126,0	5,3	7,1	05:52
61	D3 A20 F100	n1	20	100	70,3	3,1	5,6	06:23
62	D3 A20 F100	n2	20	100	142,2	5,1	8,3	07:00
63	D3 A20 F100	n3	20	100	145,2	6,0	7,5	07:32
64	D3 A20 F100	n4	20	100	127,3	5,3	7,2	06:45
65	D3 A20 F100	n5	20	100	164,5	6,8	8,0	06:16
66	D3 A20 F100	n6	20	100	126,5	5,4	7,7	07:25
67	D3 A20 F500	n1	20	500	192,8	6,0	9,3	07:30
68	D3 A20 F500	n2	20	500	189,9	7,1	8,7	06:35
69	D3 A20 F500	n3	20	500	136,5	5,3	7,8	06:34

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; AGA: Antennen-Gefäß-Abstand; FR: Flussrate; Fläche der transversalen Ablation; r_{min} : minimaler Radius; r_{max} : maximaler Radius; r.Abl. Zeit: reale Ablationszeit

MW-Ablations ID			reale Ablation					
Anzahl	Versuchsreihen	n	AGA	FR	Fläche	r_{min}	r_{max}	r. Abl. Zeit
			(mm)	(ml/min)	(mm ²)	(mm)	(mm)	(min:sek)
70	D3 A20 F500	n4	20	500	134,2	5,5	8,1	06:19
71	D3 A20 F500	n5	20	500	103,6	4,7	6,9	06:24
72	D3 A20 F500	n6	20	500	115,8	4,9	7,5	06:32
73	D5 A5 F0	n1	5	0	74,4	4,3	5,7	06:01
74	D5 A5 F0	n2	5	0	135,0	5,8	7,4	06:05
75	D5 A5 F0	n3	5	0	160,3	6,4	8,3	06:08
76	D5 A5 F0	n4	5	0	140,8	5,7	8,6	06:09
77	D5 A5 F0	n5	5	0	234,5	8,2	9,3	06:13
78	D5 A5 F0	n6	5	0	161,1	6,3	8,0	06:20
79	D5 A5 F10	n1	5	10	137,0	2,5	8,4	05:58
80	D5 A5 F10	n2	5	10	131,6	2,7	8,6	05:58
81	D5 A5 F10	n3	5	10	106,5	2,7	8,1	05:57
82	D5 A5 F10	n4	5	10	122,5	3,1	8,8	05:50
83	D5 A5 F10	n5	5	10	131,7	2,6	8,3	05:55
84	D5 A5 F10	n6	5	10	93,0	2,3	7,1	06:50
85	D5 A5 F100	n1	5	100	84,9	2,6	6,8	06:46
86	D5 A5 F100	n2	5	100	100,1	2,7	7,8	06:32
87	D5 A5 F100	n3	5	100	92,2	2,7	7,3	05:54
88	D5 A5 F100	n4	5	100	113,7	2,3	8,1	05:46
89	D5 A5 F100	n5	5	100	117,2	2,5	7,9	06:08
90	D5 A5 F100	n6	5	100	115,0	2,3	7,8	05:45
91	D5 A5 F500	n1	5	500	70,5	2,2	6,5	06:42
92	D5 A5 F500	n2	5	500	62,6	2,2	6,4	06:45
93	D5 A5 F500	n3	5	500	113,3	2,3	8,0	06:22
94	D5 A5 F500	n4	5	500	78,2	2,3	6,5	06:33
95	D5 A5 F500	n5	5	500	75,8	2,3	7,5	06:43
96	D5 A5 F500	n6	5	500	66,3	2,3	6,1	06:39
97	D5 A10 F0	n1	10	0	228,6	7,5	9,5	06:40
98	D5 A10 F0	n2	10	0	202,0	7,1	8,8	06:39
99	D5 A10 F0	n3	10	0	314,4	8,4	11,7	06:17
100	D5 A10 F0	n4	10	0	168,7	6,4	8,1	06:23
101	D5 A10 F0	n5	10	0	195,2	7,3	8,8	06:23
102	D5 A10 F0	n6	10	0	130,7	4,8	7,5	06:12
103	D5 A10 F10	n1	10	10	159,0	5,4	10,4	06:12
104	D5 A10 F10	n2	10	10	137,5	4,6	7,9	06:17
105	D5 A10 F10	n3	10	10	138,4	5,7	7,6	06:52
106	D5 A10 F10	n4	10	10	87,7	3,91	6,2	07:16
107	D5 A10 F10	n5	10	10	93,1	4,3	6,4	05:53

Versuchsreihen: D:Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; AGA: Antennen-Gefäß-Abstand; FR: Flussrate; Fläche der transversalen Ablation; r_{min} : minimaler radius; r_{max} : maximaler Radius; r.Abl. Zeit: reale Ablationszeit

MW-Ablations ID			reale Ablation					
Anzahl	Versuchsreihen	n	AGA	FR	Fläche	r_{min}	r_{max}	r. Abl. Zeit
			(mm)	(ml/min)	(mm ²)	(mm)	(mm)	(min:sek)
108	D5 A10 F10	n6	10	10	105,4	4,6	6,7	06:17
109	D5 A10 F100	n1	10	100	133,3	4,6	7,6	07:11
110	D5 A10 F100	n2	10	100	182,2	5,3	9,3	06:41
111	D5 A10 F100	n3	10	100	179,8	5,2	8,6	06:59
112	D5 A10 F100	n4	10	100	102,0	4,0	7,6	07:08
113	D5 A10 F100	n5	10	100	142,2	5,7	8,0	06:36
114	D5 A10 F100	n6	10	100	159,5	5,5	8,7	06:34
115	D5 A10 F500	n1	10	500	124,3	5,4	7,0	06:50
116	D5 A10 F500	n2	10	500	162,3	5,	9,3	07:56
117	D5 A10 F500	n3	10	500	151,4	5,0	9,0	06:26
118	D5 A10 F500	n4	10	500	128,9	5,3	7,4	07:04
119	D5 A10 F500	n5	10	500	64,5	3,9	5,4	06:44
120	D5 A10 F500	n6	10	500	126,8	4,7	8,5	05:58
121	D5 A20 F0	n1	20	0	100,5	5,2	6,6	06:57
122	D5 A20 F0	n2	20	0	109,2	4,9	6,7	06:32
123	D5 A20 F0	n3	20	0	199,8	7,6	8,6	06:24
124	D5 A20 F0	n4	20	0	201,2	7,4	9,1	06:17
125	D5 A20 F0	n5	20	0	169,9	6,2	9,0	06:25
126	D5 A20 F0	n6	20	0	129,8	5,8	7,8	06:51
127	D5 A20 F10	n1	20	10	190,2	6,5	9,3	06:21
128	D5 A20 F10	n2	20	10	168,8	6,2	8,4	06:01
129	D5 A20 F10	n3	20	10	77,9	4,7	5,7	07:03
130	D5 A20 F10	n4	20	10	113,8	4,5	7,4	06:40
131	D5 A20 F1	n5	20	10	145,8	6,3	7,5	06:53
132	D5 A20 F10	n6	20	10	137,1	5,6	7,4	06:00
133	D5 A20 F100	n1	20	100	171,6	5,2	9,4	06:19
134	D5 A20 F100	n2	20	100	190,2	6,3	9,4	05:54
135	D5 A20 F100	n3	20	100	129,7	5,0	8,2	06:02
136	D5 A20 F100	n4	20	100	144,1	5,6	8,0	06:42
137	D5 A20 F100	n5	20	100	177,3	6,0	9,2	06:09
138	D5 A20 F100	n6	20	100	179,1	5,9	10,5	06:31
139	D5 A20 F500	n1	20	500	154,7	5,9	7,8	06:04
140	D5 A20 F500	n2	20	500	164,1	6,4	8,7	06:27
141	D5 A20 F500	n3	20	500	123,9	4,9	8,3	07:13
142	D5 A20 F500	n4	20	500	189,7	6,6	10,6	06:35
143	D5 A20 F500	n5	20	500	209,2	5,5	9,5	06:25
144	D5 A20 F500	n6	20	500	122,7	5,4	7,2	06:20
145	D8 A10 F0	n1	10	0	140,8	5,7	7,7	06:36

Versuchsreihen: D:Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; AGA: Antennen-Gefäß-Abstand; FR: Flussrate; Fläche der transversalen Ablation; r_{min} : minimaler radius; r_{max} : maximaler Radius; r.Abl. Zeit: reale Ablationszeit

MW-Ablations ID			reale Ablation					
Anzahl	Versuchsreihen	n	AGA	FR	Fläche	r_{min}	r_{max}	r. Abl. Zeit
			(mm)	(ml/min)	(mm ²)	(mm)	(mm)	(min:sek)
146	D8 A10 F0	n2	10	0	139,5	5,0	7,9	06:38
147	D8 A10 F0	n3	10	0	120,8	4,8	7,9	07:03
148	D8 A10 F0	n4	10	0	134,9	4,8	7,4	06:27
149	D8 A10 F0	n5	10	0	121,6	5,0	7,1	07:14
150	D8 A10 F0	n6	10	0	113,7	4,7	7,3	07:03
151	D8 A10 F10	n1	10	10	153,3	4,7	8,9	06:28
152	D8 A10 F10	n2	10	10	133,9	4,5	8,5	06:09
153	D8 A10 F10	n3	10	10	131,9	4,1	8,9	06:05
154	D8 A10 F10	n4	10	10	147,2	4,8	8,0	06:30
155	D8 A10 F10	n5	10	10	148,8	5,4	8,4	06:23
165	D8 A10 F500	n3	10	500	117,9	4,0	7,3	06:16
166	D8 A10 F500	n4	10	500	124,8	4,6	7,2	06:12
167	D8 A10 F500	n5	10	500	128,0	4,6	7,1	06:46
168	D8 A10 F500	n6	10	500	108,4	4,8	7,3	06:07
169	D8 A20 F0	n1	20	0	111,0	4,9	7,2	07:18
170	D8 A20 F0	n2	20	0	95,9	5,0	6,0	06:59
171	D8 A20 F0	n3	20	0	118,1	5,6	6,6	07:22
172	D8 A20 F0	n4	20	0	118,0	5,5	6,7	06:18
173	D8 A20 F0	n5	20	0	126,7	5,3	7,4	06:38
174	D8 A20 F0	n6	20	0	88,4	3,8	7,1	06:04
175	D8 A20 F10	n1	20	10	138,0	5,6	7,4	06:06
176	D8 A20 F10	n2	20	10	169,4	6,1	9,0	06:51
177	D8 A20 F10	n3	20	10	141,5	5,0	8,0	07:15
178	D8 A20 F10	n4	20	10	117,9	5,1	7,1	06:47
179	D8 A20 F10	n5	20	10	106,6	3,4	9,9	06:04
180	D8 A20 F10	n6	20	10	125,4	5,0	7,4	06:26
181	D8 A20 F100	n1	20	100	109,9	4,8	7,2	06:40
182	D8 A20 F100	n2	20	100	112,9	5,4	7,3	06:32
183	D8 A20 F100	n3	20	100	156,8	6,3	7,9	06:16
184	D8 A20 F100	n4	20	100	171,4	6,4	8,4	06:55
185	D8 A20 F100	n5	20	100	87,3	4,2	6,8	07:09
186	D8 A20 F100	n6	20	100	115,5	5,5	6,6	07:17
187	D8 A20 F500	n1	20	500	125,6	5,4	7,2	06:36
188	D8 A20 F500	n2	20	500	164,7	6,6	7,9	06:31
189	D8 A20 F500	n3	20	500	168,6	6,5	8,0	06:46
190	D8 A20 F500	n4	20	500	133,6	5,1	9,1	06:23
191	D8 A20 F500	n5	20	500	203,3	6,7	10,7	06:49
192	D8 A20 F500	n6	20	500	153,8	5,3	8,2	05:58

Versuchsreihen: D:Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; AGA: Antennen-Gefäß-Abstand; FR: Flussrate; Fläche der transversalen Ablation; r_{min} : minimaler radius; r_{max} : maximaler Radius; r.Abl. Zeit: reale Ablationszeit

Simulation und Abgleich der realen transversalen Ablationsflächen

MW-Ablations ID			Simulation der Ablationsfläche				
Anzahl	Versuchsreihen	n	Energieeintrag	FN	TP	DK	JK
			W	(mm ²)	(mm ²)		
1	D3 A5 F0	n1	16	1,8	172,5	0,78	0,64
2	D3 A5 F0	n2	16	0,0	136,5	0,71	0,55
3	D3 A5 F0	n3	16	0,0	119,0	0,62	0,45
4	D3 A5 F0	n4	16	0,0	119,9	0,68	0,51
5	D3 A5 F0	n5	16	9,5	155,1	0,76	0,61
6	D3 A5 F0	n6	16	50,2	158,7	0,74	0,59
7	D3 A5 F10	n1	16	15,0	78,5	0,89	0,80
8	D3 A5 F10	n2	16	17,0	65,3	0,83	0,72
9	D3 A5 F10	n3	16	64,7	75,4	0,70	0,54
10	D3 A5 F10	n4	16	41,7	74,9	0,78	0,64
11	D3 A5 F10	n5	16	67,5	74,5	0,68	0,51
12	D3 A5 F10	n6	16	87,5	79,0	0,64	0,48
13	D3 A5 F100	n1	16	3,0	90,1	0,93	0,87
14	D3 A5 F100	n2	16	7,1	62,5	0,77	0,62
15	D3 A5 F100	n3	16	73,1	73,4	0,67	0,50
16	D3 A5 F100	n4	16	63,3	73,4	0,70	0,54
17	D3 A5 F100	n5	16	35,5	67,3	0,79	0,66
18	D3 A5 F100	n6	16	26,3	73,2	0,83	0,70
19	D3 A5 F500	n1	16	21,5	57,0	0,82	0,70
20	D3 A5 F500	n2	16	8,6	81,7	0,90	0,82
21	D3 A5 F500	n3	16	25,1	90,7	0,88	0,78
22	D3 A5 F500	n4	16	14,7	83,1	0,90	0,82
23	D3 A5 F500	n5	16	23,9	81,5	0,85	0,74
24	D3 A5 F500	n6	16	11,0	81,7	0,90	0,81
25	D3 A10 F0	n1	16	8,9	181,1	0,85	0,74
26	D3 A10 F0	n2	16	6,9	176,0	0,79	0,65
27	D3 A10 F0	n3	16	0,0	134,0	0,73	0,57
28	D3 A10 F0	n4	16	0,0	116,3	0,57	0,40
29	D3 A10 F0	n5	16	0,0	131,5	0,65	0,49
30	D3 A10 F0	n6	16	0,0	152,2	0,79	0,66
31	D3 A10 F10	n1	16	0,0	144,2	0,83	0,71
32	D3 A10 F10	n2	16	0,0	135,4	0,78	0,64
33	D3 A10 F10	n3	16	0,0	123,5	0,75	0,59
34	D3 A10 F10	n4	16	8,7	135,9	0,82	0,70
35	D3 A10 F10	n5	16	0,0	110,0	0,64	0,47

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FN: Falsch negative Fläche (Ablationsfläche, die durch die Simulation falsch erfasst wurde); TP: Richtig positive Fläche (Ablationsfläche, die durch Simulation richtig erfasst wurde); DK: Dice-Koeffizient; JK: Jaccard-Koeffizient

MW-Ablations ID			Simulation der Ablationsfläche				
Anzahl	Versuchsreihen	n	Energieeintrag	FN	TP	DK	JK
			W	(mm ²)	(mm ²)		
36	D3 A10 F10	n6	16	0,0	114,3	0,67	0,50
37	D3 A10 F100	n1	16	0,0	109,6	0,72	0,56
38	D3 A10 F100	n2	16	0,0	103,3	0,67	0,50
39	D3 A10 F100	n3	16	0,0	169,8	0,83	0,71
40	D3 A10 F100	n4	16	0,0	126,0	0,79	0,65
41	D3 A10 F100	n5	16	0,0	89,2	0,57	0,40
42	D3 A10 F100	n6	16	0,0	79,5	0,59	0,42
43	D3 A10 F500	n1	16	0,0	134,5	0,74	0,59
44	D3 A10 F500	n2	16	1,2	141,6	0,80	0,67
45	D3 A10 F500	n3	16	0,0	137,7	0,82	0,69
46	D3 A10 F500	n4	16	0,0	96,0	0,62	0,45
47	D3 A10 F500	n5	16	0,0	143,1	0,82	0,70
48	D3 A10 F500	n6	16	0,0	176,5	0,90	0,81
49	D3 A20 F0	n1	16	1,4	195,5	0,94	0,88
50	D3 A20 F0	n2	16	0,0	127,6	0,70	0,54
51	D3 A20 F0	n3	16	5,2	144,4	0,77	0,63
52	D3 A20 F0	n4	16	1,1	183,5	0,91	0,83
53	D3 A20 F0	n5	16	0,0	184,3	0,85	0,74
54	D3 A20 F0	n6	16	0,0	122,2	0,72	0,56
55	D3 A20 F10	n1	16	0,0	176,7	0,80	0,67
56	D3 A20 F10	n2	16	0,0	179,6	0,74	0,59
57	D3 A20 F10	n3	16	0,0	109,2	0,61	0,44
58	D3 A20 F10	n4	16	0,0	112,0	0,64	0,47
59	D3 A20 F10	n5	16	0,6	144,9	0,78	0,64
60	D3 A20 F10	n6	16	0,0	126,0	0,75	0,60
61	D3 A20 F100	n1	16	0,0	70,3	0,47	0,30
62	D3 A20 F100	n2	16	0,0	142,2	0,71	0,55
63	D3 A20 F100	n3	16	0,0	145,2	0,69	0,52
64	D3 A20 F100	n4	16	0,0	127,3	0,68	0,52
65	D3 A20 F100	n5	16	0,0	164,5	0,84	0,73
66	D3 A20 F100	n6	16	0,0	126,5	0,63	0,46
67	D3 A20 F500	n1	16	0,0	192,8	0,82	0,70
68	D3 A20 F500	n2	16	0,0	189,9	0,89	0,79
69	D3 A20 F500	n3	16	0,0	136,5	0,73	0,57
70	D3 A20 F500	n4	16	0,0	134,2	0,74	0,59
71	D3 A20 F500	n5	16	0,0	103,6	0,62	0,45
72	D3 A20 F500	n6	16	0,0	115,8	0,66	0,49

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FN: Falsch negative Fläche (Ablationsfläche, die durch die Simulation falsch erfasst wurde); TP: Richtig positive Fläche (Ablationsfläche, die durch Simulation richtig erfasst wurde); DK: Dice-Koeffizient; JK: Jaccard-Koeffizient

MW-Ablations ID			Simulation der Ablationsfläche				
Anzahl	Versuchsreihen	n	Energieeintrag	FN	TP	DK	JK
			W	(mm ²)	(mm ²)		
73	D5 A5 F0	n1	16	0,0	74,4	0,50	0,33
74	D5 A5 F0	n2	16	6,0	129,0	0,71	0,55
75	D5 A5 F0	n3	16	0,0	160,3	0,82	0,70
76	D5 A5 F0	n4	16	3,3	137,5	0,74	0,59
77	D5 A5 F0	n5	16	47,5	187,1	0,80	0,67
78	D5 A5 F0	n6	16	17,8	143,2	0,72	0,56
79	D5 A5 F10	n1	16	70,2	66,7	0,66	0,49
80	D5 A5 F10	n2	16	65,4	66,2	0,67	0,50
81	D5 A5 F10	n3	16	40,4	66,2	0,77	0,62
82	D5 A5 F10	n4	16	60,9	61,5	0,67	0,50
83	D5 A5 F10	n5	16	67,1	64,7	0,66	0,49
84	D5 A5 F10	n6	16	7,0	85,9	0,92	0,86
85	D5 A5 F100	n1	16	6,6	78,3	0,89	0,81
86	D5 A5 F100	n2	16	20,4	79,7	0,87	0,76
87	D5 A5 F100	n3	16	28,8	63,4	0,81	0,68
88	D5 A5 F100	n4	16	54,0	59,7	0,69	0,53
89	D5 A5 F100	n5	16	46,1	71,1	0,76	0,61
90	D5 A5 F100	n6	16	55,8	59,2	0,68	0,52
91	D5 A5 F500	n1	16	3,1	67,4	0,84	0,73
92	D5 A5 F500	n2	16	3,3	59,4	0,78	0,63
93	D5 A5 F500	n3	16	35,5	77,9	0,82	0,69
94	D5 A5 F500	n4	16	8,4	69,8	0,86	0,76
95	D5 A5 F500	n5	16	10,8	65,0	0,79	0,65
96	D5 A5 F500	n6	16	3,3	63,0	0,82	0,69
97	D5 A10 F0	n1	16	6,0	222,6	0,91	0,84
98	D5 A10 F0	n2	16	4,2	197,8	0,86	0,75
99	D5 A10 F0	n3	16	86,3	228,1	0,82	0,69
100	D5 A10 F0	n4	16	2,2	166,5	0,80	0,67
101	D5 A10 F0	n5	16	0,0	195,2	0,88	0,79
102	D5 A10 F0	n6	16	0,0	130,7	0,71	0,55
103	D5 A10 F10	n1	16	9,8	149,2	0,84	0,72
104	D5 A10 F10	n2	16	0,0	137,5	0,81	0,68
105	D5 A10 F10	n3	16	0,0	138,4	0,77	0,62
106	D5 A10 F10	n4	16	0,0	87,7	0,54	0,37
107	D5 A10 F10	n5	16	0,0	93,1	0,67	0,50
108	D5 A10 F10	n6	16	0,0	105,4	0,69	0,52
109	D5 A10 F100	n1	16	0,0	133,3	0,73	0,57

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FN: Falsch negative Fläche (Ablationsfläche, die durch die Simulation falsch erfasst wurde); TP: Richtig positive Fläche (Ablationsfläche, die durch Simulation richtig erfasst wurde); DK: Dice-Koeffizient; JK: Jaccard-Koeffizient

MW-Ablations ID			Simulation der Ablationsfläche				
Anzahl	Versuchsreihen	n	Energieeintrag	FN	TP	DK	JK
			W	(mm ²)	(mm ²)		
110	D5 A10 F100	n2	16	11,1	171,0	0,86	0,75
111	D5 A10 F100	n3	16	0,0	179,8	0,89	0,80
112	D5 A10 F100	n4	16	0,0	102,0	0,61	0,44
113	D5 A10 F100	n5	16	0,0	142,2	0,80	0,67
114	D5 A10 F100	n6	16	1,1	158,3	0,85	0,74
115	D5 A10 F500	n1	16	0,0	124,3	0,72	0,56
116	D5 A10 F500	n2	16	0,0	162,3	0,78	0,63
117	D5 A10 F500	n3	16	3,5	147,8	0,83	0,70
118	D5 A10 F500	n4	16	0,0	128,9	0,72	0,56
127	D5 A20 F10	n1	16	4,5	185,7	0,88	0,79
128	D5 A20 F10	n2	16	0,3	168,5	0,88	0,78
129	D5 A20 F10	n3	16	0,0	77,9	0,46	0,30
130	D5 A20 F10	n4	16	0,0	113,8	0,64	0,47
131	D5 A20 F1	n5	16	0,0	145,8	0,73	0,58
132	D5 A20 F10	n6	16	0,0	137,1	0,78	0,64
133	D5 A20 F100	n1	16	3,3	168,3	0,84	0,73
134	D5 A20 F100	n2	16	8,9	181,3	0,91	0,83
135	D5 A20 F100	n3	16	0,0	129,7	0,75	0,60
136	D5 A20 F100	n4	16	0,0	144,1	0,74	0,59
137	D5 A20 F100	n5	16	3,7	173,6	0,87	0,77
138	D5 A20 F100	n6	16	10,2	168,9	0,81	0,69
139	D5 A20 F500	n1	16	0,0	154,7	0,83	0,71
140	D5 A20 F500	n2	16	0,0	164,1	0,83	0,70
141	D5 A20 F500	n3	16	0,0	123,9	0,64	0,47
142	D5 A20 F500	n4	16	7,0	182,7	0,85	0,74
143	D5 A20 F500	n5	16	10,8	198,5	0,90	0,82
144	D5 A20 F500	n6	16	0,0	122,7	0,70	0,54
145	D8 A10 F0	n1	16	0,0	140,8	0,71	0,55
146	D8 A10 F0	n2	16	0,0	139,5	0,71	0,56
147	D8 A10 F0	n3	16	0,9	119,8	0,61	0,43
148	D8 A10 F0	n4	16	0,0	134,9	0,70	0,54
149	D8 A10 F0	n5	16	0,0	121,6	0,60	0,43
150	D8 A10 F0	n6	16	0,0	113,7	0,63	0,45
151	D8 A10 F10	n1	16	4,0	149,3	0,85	0,74
152	D8 A10 F10	n2	16	0,8	133,0	0,81	0,68
153	D8 A10 F10	n3	16	3,3	128,6	0,79	0,65
154	D8 A10 F10	n4	16	0,0	147,2	0,83	0,70

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FN: Falsch negative Fläche (Ablationsfläche, die durch die Simulation falsch erfasst wurde); TP: Richtig positive Fläche (Ablationsfläche, die durch Simulation richtig erfasst wurde); DK: Dice-Koeffizient; JK: Jaccard-Koeffizient

MW-Ablations ID			Simulation der Ablationsfläche				
Anzahl	Versuchsreihen	n	Energieeintrag	FN	TP	DK	JK
			W	(mm ²)	(mm ²)		
155	D8 A10 F10	n5	16	0,6	148,2	0,84	0,72
156	D8 A10 F10	n6	16	0,0	119,7	0,67	0,50
157	D8 A10 F100	n1	16	0,0	116,7	0,70	0,54
158	D8 A10 F100	n2	16	0,0	116,2	0,69	0,52
159	D8 A10 F100	n3	16	13,7	160,0	0,87	0,77
160	D8 A10 F100	n4	16	0,0	88,3	0,61	0,44
161	D8 A10 F100	n5	16	0,0	136,5	0,80	0,66
162	D8 A10 F100	n6	16	0,0	131,9	0,72	0,56
163	D8 A10 F500	n1	16	0,0	97,6	0,60	0,43
164	D8 A10 F500	n2	16	0,0	108,8	0,64	0,47
165	D8 A10 F500	n3	16	0,0	117,9	0,74	0,59
166	D8 A10 F500	n4	16	0,0	124,8	0,77	0,63
167	D8 A10 F500	n5	16	0,0	128,0	0,74	0,59
168	D8 A10 F500	n6	16	0,0	108,4	0,71	0,55
169	D8 A20 F0	n1	16	1,9	109,2	0,58	0,41
170	D8 A20 F0	n2	16	0,0	95,9	0,55	0,38
171	D8 A20 F0	n3	16	0,0	118,1	0,61	0,44
172	D8 A20 F0	n4	16	0,0	162,1	0,83	0,72
173	D8 A20 F0	n5	16	0,0	126,7	0,69	0,53
174	D8 A20 F0	n6	16	0,3	88,1	0,58	0,41
175	D8 A20 F10	n1	16	0,0	138,0	0,77	0,63
176	D8 A20 F10	n2	16	0,0	169,4	0,81	0,68
177	D8 A20 F10	n3	16	0,0	141,5	0,69	0,53
178	D8 A20 F10	n4	16	0,0	117,9	0,64	0,48
179	D8 A20 F10	n5	16	5,8	100,8	0,62	0,45
180	D8 A20 F10	n6	16	0,0	125,4	0,70	0,54
181	D8 A20 F100	n1	16	0,0	109,9	0,62	0,45
182	D8 A20 F100	n2	16	0,0	112,9	0,65	0,48
183	D8 A20 F100	n3	16	0,0	156,8	0,82	0,69
184	D8 A20 F100	n4	16	0,0	171,4	0,81	0,68
185	D8 A20 F100	n5	16	0,0	87,3	0,50	0,33
186	D8 A20 F100	n6	16	0,0	115,5	0,60	0,43
187	D8 A20 F500	n1	16	0,0	125,6	0,69	0,52
188	D8 A20 F500	n2	16	0,0	164,7	0,82	0,70
189	D8 A20 F500	n3	16	0,0	168,6	0,81	0,68
190	D8 A20 F500	n4	16	0,8	132,8	0,73	0,57
191	D8 A20 F500	n5	16	11,1	192,2	0,85	0,74
192	D8 A20 F500	n6	16	0,0	153,8	0,84	0,72

Versuchsreihen: D: Gefäßdurchmesser (mm), A: Antennen-Gefäß-Abstand, F: Flussrate; n: Anzahl der Versuche innerhalb einer Versuchsreihe; FN: Falsch negative Fläche (Ablationsfläche, die durch die Simulation falsch erfasst wurde); TP: Richtig positive Fläche (Ablationsfläche, die durch Simulation richtig erfasst wurde); DK: Dice-Koeffizient; JK: Jaccard-Koeffizient

Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen:

Microwave ablation zones are larger than they macroscopically appear - Reevaluation based on NADH vitality staining ex vivo.

Geyer, B., F. G. M. Poch, O. Gemeinhardt, C. A. Neizert, S. M. Niehues, J. L. Vahldiek, R. Klopfleisch and K. S. Lehmann (2019; Clin Hemorheol Microcirc.)

- *Autorenbeitrag: experimentelle Durchführung Konzeptualisierung, Datenaufbereitung; formale Analyse; Untersuchung; Methodik; Projektverwaltung; Schreiben - Originalentwurf*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank den nachstehenden Personen entgegenbringen, die mich während der Promotionsschrift unterstützt und begleitet haben:

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Robert Klopffleisch und Herrn PD Dr. Kai Lehmann für die Betreuung und Begutachtung meiner gesamten Arbeit bedanken sowie bei Herrn Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann für die Übernahme des Drittgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt besonders Herrn PD Dr. Kai Lehmann für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie die fachliche Begleitung und die stets interessanten Diskussionen im Rahmen der Arbeitsgruppe. Die vielen, intellektuellen Gespräche werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch besonders positiv in Erinnerung bleiben.

Ich danke Herrn Dr. Franz Poch und Herrn Dr. Ole Gemeinhardt für die intensive betreuende Unterstützung dieser Arbeit, die mir mit Ihren vielseitigen Ideen und Eingebungen stets einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffneten. Ich habe diese bereichernden Konsultationen stets als Ermunterungen und Motivation empfunden.

Danken möchte ich zudem Frau Dr. Hanne Ballhausen, Herrn Dr. Christian Rieder von Fraunhofer MEVIS für die begleitende Unterstützung bei der Entwicklung und Verbesserung der Planungssoftware, sowie den Mitarbeitern des Chirurgischen Forschungslabors und Katharina Eminger für die ausgesprochen gute Zusammenarbeit.

Die Arbeit und das Mitwirken in der „AG Lehmann“ im Chirurgischen Forschungslabor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin werden mir ebenfalls zeitlebens positiv in Erinnerung bleiben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Freund, David Lange, für seinen Rückhalt, seine Unterstützung und sein Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Familie, der ich diese Arbeit widmen möchte.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 19.12.2019

Unterschrift: Beatrice Geyer



9 783967 290332

mbvberlin | mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-033-2