

Aus dem CharitéCentrum 6  
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,  
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Der Nutzen der Computertomografie zur Darstellung der Ablationszone nach hepatischer Thermoablation**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Keno Kyrill Bressemer

Eingereicht: Oktober 2020

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Professor Dr. med. Gerhard Adam, Hamburg
2. Gutachter: Professor Dr. med. David Maintz, Köln

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN</b> .....	<b>4</b>
1.1 GRUNDLAGEN DER MIKROWELLENABLATION.....	4
1.1.1 Technische Grundlagen der Mikrowellenablation .....	5
1.1.2 Vor- und Nachteile der Mikrowellenablation gegenüber anderen lokalablativen Verfahren .....	6
1.1.3 Durchführung einer hepatischen Thermoablation.....	7
1.2 BILDGEBUNG NACH HEPATISCHER THERMOABLATION.....	8
1.2.1 Läsionsmorphologie in der CT .....	9
1.2.2 Läsionsmorphologie in der Makroskopie .....	9
1.2.3. Läsionsmorphologie in der Histologie.....	10
1.3 STRUKTUR UND FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT .....	11
<b>2 EIGENE ARBEITEN</b> .....	<b>13</b>
2.1 MULTIPOLARE RFA DER LEBER: EINFLUSS DER INTRAHEPATISCHEN GEFÄßE AUF DIE ABLATIONSZONEN UND EIGNUNG DER KONTRASTMITTEL-CT ZUR ERFASSUNG DER ABLATIONS-DIMENSIONEN - ERGEBNISSE EINES IN VIVO SCHWEINELEBERMODELLS (ORIGINALARBEIT 1).....	13
2.2 VERGLEICH VERSCHIEDENER 4D-CT-PERFUSIONSGRUNDLAGEN ZUR LÄSIONSVISUALISIERUNG NACH MIKROWELLENABLATION IN EINEM IN-VIVO-SCHWEINEMODELL (ORIGINALARBEIT 2).....	25
2.3 VERBESSERTE VISUALISIERUNG DER NEKROTISCHEN ZONE NACH MIKROWELLENABLATION DURCH DIE CT-VOLUMENPERFUSION IN EINEM IN-VIVO- SCHWEINEMODELL (ORIGINALARBEIT 3) .....	44
2.4 SUBREGIONEN-RADIOMICS-ANALYSE ZUR DARSTELLUNG DER NEKROSE NACH HEPATISCHER MIKROWELLENABLATION - EINE PROOF-OF-CONCEPT-STUDIE (ORIGINALARBEIT 4).....	55
2.5 UNTERSUCHUNG VON MUSTERN DYNAMISCHER LÄSIONSGRÖßENÄNDERUNGEN NACH HEPATISCHER MIKROWELLENABLATION IN EINEM IN-VIVO-SCHWEINEMODELL (ORIGINALARBEIT 5).....	65
<b>3 DISKUSSION</b> .....	<b>76</b>
3.1 GRUNDLAGEN UND ANWENDUNGEN DER CT-PERFUSION NACH MIKROWELLENABLATION .....	76
3.2 GRUNDLAGEN UND ANWENDUNGEN DER ANALYSE QUANTITATIVER CT- BILDPARAMETER .....	79
3.3 GRÜNDE FÜR GRÖßENÄNDERUNGEN DER ABLATIONSAREALE .....	84
3.4 LIMITATIONEN .....	85
3.5 ZUKÜNFTIGE ANWENDUNGEN DER MIKROWELLENABLATION/ AUSBLICK .....	86
<b>4 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>87</b>
<b>5 LISTE DER IN DIESER HABILITATIONSSCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN VERÖFFENTLICHUNGEN</b> .....	<b>89</b>
<b>6 LITERATURANGABEN</b> .....	<b>90</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b> .....	<b>100</b>
<b>8 ERKLÄRUNG</b> .....	<b>101</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AF	Arterielle Flussrate
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CT	Computertomografie
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR)
CTP	CT-Perfusion
GLCM	Gray Level Cooccurrence Matrix
GLDM	Gray Level Dependence Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
HBV	Hepatisches Blutvolumen
HU	Hounsfield-Einheit (Hounsfield Unit)
IRF	Impulsrestfunktion
ICC	Intraclass Correlation Coefficient (Intraklassenkorrelationskoeffizient)
MTT	Mittlere Transitzeit
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NBT	Nitroblautetrazoliumchlorid
NGTDM	Neighbouring Gray Tone Difference Matrix
ROC	Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
sROC	Summary Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
ROI	Region of Interest (Bereich von Interesse)
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)

# 1 Einleitung und Fragestellungen

Die Mikrowellenablation und die Radiofrequenzablation sind thermoablative Verfahren der minimal-invasiven Tumorthherapie. Nach Einbringen der Ablationsantenne in das Zielgewebe, wobei dies entweder gestützt durch die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Sonografie erfolgen kann, erzeugen diese Verfahren eine thermisch induzierte Koagulationsnekrose im Zielgewebe (1). Anwendung findet die Thermoablation beispielsweise in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms, bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sowie in der Therapie von Nierenzellkarzinomen (2, 3). Obwohl die chirurgische Resektion weiterhin als Verfahren der ersten Wahl gilt, stellen die Operation und die Narkose insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten mit multiplen Komorbiditäten ein Risiko dar, welches durch eine minimalinvasive Thermoablation reduziert werden kann (4). Zudem ist die Thermoablation Parenchym-sparender als die klassische chirurgische Teilresektion, wodurch sie auch wiederholt bei Patientinnen und Patienten angewendet werden kann, die bereits eine hepatische Teilresektion erhalten haben.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Verfahren der Thermoablation, wobei sie die Mikrowellenablation in den Fokus nimmt. Es wird ein Vergleich der Läsionsmorphologie zwischen Mikrowellenablation und Radiofrequenzablation angestellt. Zudem werden neue diagnostische Wege der verbesserten Darstellung des Ablationsareal in der post-interventionellen Bildgebung aufgezeigt.

## 1.1 Grundlagen der Mikrowellenablation

Das Mikrowellenablationssystem unterteilt sich in drei Hauptbestandteile; den Generator, das Übertragungskabel und die Antenne. Im Generator werden, je nach angelegter Spannung, Mikrowellen unterschiedlicher Frequenzen und Wellenlänge erzeugt (5). Die Weiterleitung der elektromagnetischen Energie erfolgt durch das Übertragungskabel, zumeist ein Koaxialkabel, welches aus einem Innenleiter, einer dielektrischen Zwischenschicht/Isolationsschicht und einem Außenleiter besteht. In der klinischen Praxis finden vor allem Systeme mit einem Frequenzbereich von 915 MHz oder einem höheren Frequenzbereich von 2,45 GHz Anwendung (6). Hierbei konnten für Systeme im niedrigeren Frequenzspektrum eine bessere

Gewebspenetration und eine größere Ausdehnung der Ablationszone nachgewiesen werden, was insbesondere für die Therapie größerer Tumoren von Bedeutung ist (7, 8). Die Energieabgabe in das Gewebe erfolgt schließlich über die Antenne, die in ihrem Aufbau dem eines rigiden Koaxialkabels entspricht (5). Eine Herausforderung ist hier, dass sich die Übertragungsfähigkeit des Materials mit abnehmendem Durchmesser des Koaxialkabels und der Antenne reduziert und es zu einer Überhitzung kommen kann (5). So ergibt sich durch eine übermäßige Erwärmung der Antenne die Gefahr von Hautverbrennungen an der Eintrittsstelle sowie ferner einer unbeabsichtigten Ausbreitung des Ablationsareals entlang der Antenne. Um dies zu vermeiden, wird bei einigen Herstellern eine zusätzliche Kühlung der Antenne in die Mikrowellenablationssystem integriert (9, 10). Trotz dessen bleibt der minimale Durchmesser der Antenne für die Mikrowellenablation limitiert, da es bei einem zu geringen Durchmesser zu einem starken Energieverlust des Kabels und dementsprechend zu einer bedenklichen Hitzeentwicklung kommen kann (11). Die von der Spitze der Antenne abgegebenen Mikrowellen werden in das Zielgewebe abgestrahlt und führen dort zu einer Hitzeentstehung und einer umgebenden Gewebszerstörung.

### 1.1.1 Technische Grundlagen der Mikrowellenablation

Die Sammelbezeichnung der ‚Mikrowellen‘ umfasst elektromagnetische Wellen im Frequenzspektrum zwischen 300 MHz und 300GHz mit einer Wellenlänge zwischen 1 mm und 1 m (12). Werden Mikrowellen in ein Gewebe abgegeben, entsteht ein der Frequenz der Mikrowellen entsprechendes, schnell alternierendes elektromagnetisches Feld. Wassermoleküle sowie auch andere polare Moleküle des Zielgewebes richten sich entlang der wechselnden Richtung des elektromagnetischen Felds aus, wodurch sich eine Drehbewegung der Moleküle ergibt. Das zunehmende Drehmoment führt schließlich zu einem Anstieg der kinetischen Energie im Gewebe und damit zu einer Erhöhung der Gewebstemperatur (13). Mit zunehmender Ausbreitung im Gewebe werden die Mikrowellen allmählich absorbiert, wodurch die Größe des Ablationsareals begrenzt wird. Zu einer Wellenabsorption kommt es immer dann, wenn eines der bipolaren Moleküle den schnellen Lagewechsel nicht aufrechterhalten kann. Gewebearten mit einem hohen Wasseranteil, wie beispielsweise die parenchymatösen Organe oder Tumorgewebe sind folglich am besten für die Mikrowellenablation geeignet.

Die grundlegende Wirkungsweise der Mikrowellenablation basiert auf der Denaturierung von Proteinen im Zielgewebe durch die lokale Hitzeentwicklung. Hierbei ist es wichtig, dass ein bestimmtes Temperaturniveau erreicht und gehalten werden kann. Bei Temperaturen zwischen 42°C und 45°C konnten zwar Gewebsschäden und eine erhöhte Suszeptibilität des Gewebes gegenüber Chemotherapeutika nachgewiesen werden, jedoch kann hier auch nach längerer Hitzeeinwirkung noch vitales Gewebe im Ablationsareal verbleiben (14). Erst für Temperaturen zwischen 40°C und 60°C, welche über einen Zeitraum von mehreren Minuten erreicht und gehalten werden, oder für Temperaturen über 60°C konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Gewebnekrose zuverlässig erreicht wird (14, 15). Das Ausmaß der Gewebeerwärmung korreliert unmittelbar mit der eingebrachten Energie, wobei die maximal einbringbare Energie durch das verwendete Material, insbesondere den Durchmesser der Antenne, begrenzt ist (5). Zentral im Bereich um die Antenne sind die erreichbaren Temperaturen am höchsten; sie können bis zu 120°C betragen und führen neben einer Proteindenaturierung auch zu Gewebsverdampfung und Gewebskarbonisierung, wobei sich letztere negativ auf die Hitzeausbreitung auswirken kann (16). Bedingt durch die Absorption der Mikrowellen kommt es mit zunehmender Ausbreitung im Gewebe zu einer Abnahme der maximal erreichten Temperatur, sodass im Randbereich einer Thermoläsion schließlich keine vollständiger Gewebsuntergang mehr erreicht werden kann (17).

### 1.1.2 Vor- und Nachteile der Mikrowellenablation gegenüber anderen lokalablativen Verfahren

Neben der Mikrowellenablation können auch andere lokalablativ Verfahren angewendet werden, von denen hier insbesondere die Radiofrequenzablation Erwähnung finden soll. Die Radiofrequenzablation ist sowohl aufgrund der geringen Komplikationsrate als auch wegen der guten klinischen Praktikabilität das aktuell am weitesten verbreitete lokalablativ Verfahren und somit auch das Verfahren mit der größten klinischen Erfahrung (18, 19). Die Wirkungsweise der Radiofrequenzablation beruht auf der thermischen Gewebsdestruktion durch hochfrequenten Wechselstrom. Ähnlich zur Mikrowellenablation wird eine nadelförmige Elektrode in das Zielgewebe eingebracht, wobei dies entweder intraoperativ am eröffneten Situs oder auch perkutan CT-, MRT- oder Sonografie-gestützt erfolgen kann (20). Zusätzlich wird eine Neutralelektrode benötigt, welche breiflächig z.B. an den Extremitäten befestigt wird. Über einen Generator wird sodann ein hochfrequenter Wechselstrom mit einem

Frequenzspektrum zwischen 375 Hz und 480 Hz in das Gewebe abgegeben. Hierdurch baut sich zwischen der aktiven, in das Zielgewebe eingebrachten Elektrode und der Neutralelektrode ein Spannungsfeld auf, in dem der Strom frei fließen kann. Dies führt zu einer beschleunigten Bewegung von intrazellulären Ionen und somit zu einer Hitzeentstehung. Durch den spitzen, punktförmigen Charakter der aktiven Elektrode ist die Stromdichte hier am höchsten und die zusätzliche Reibung durch die Ionenbewegung führt zu einer lokalen Wärmeentwicklung (21). Ein Nachteil der Radiofrequenzablation ist, dass mit zunehmender Gewebstemperatur die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes abnimmt. Bei hohen Temperaturen können zudem auch bei der Radiofrequenzablation Gewebsverdampfung und Karbonisierung auftreten, was den elektrischen Widerstand des Gewebes zusätzlich erhöht. Der effektive Wirkungsbereich der Radiofrequenzablation ist somit eng auf das unmittelbare Umfeld der aktiven Elektrode begrenzt (22). Die Mikrowellenablation bietet demgegenüber den Vorteil, dass sich Mikrowellen im Gewebe besser ausbreiten und somit größere Ablationsareale erreicht werden können (> 5 cm). Letztere sind lediglich durch die Größe der Antenne und die damit maximal einbringbare Energie limitiert. Erzielt werden kann eine Vergrößerung des Ablationsareals bei der Radiofrequenzablation zum einen durch die Nutzung expandierbarer Elektroden, welche sich haken- oder schirmartig im Gewebe entfalten, und zum anderen durch eine Verlängerung der Ablationsdauer auf 20 bis 30 Minuten, sodass die Wärme sich durch Konvektion weiter im Gewebe ausbreiten kann (21). Im Vergleich zeigt die Mikrowellenablation deutlich kürzere Ablationszeiten von fünf bis zehn Minuten (23). Ein weiterer Vorteil der Mikrowellenablation ist die verringerte Anfälligkeit für Kühleffekte des Gewebes. Insbesondere in der Leber stellt die Thermokonvektion durch die duale Blutversorgung eine bedeutende Limitation der Radiofrequenzablation dar (24). Gerade in der Nähe großer Gefäße kann dieser sogenannte ‚Heat-Sink‘-Effekt zu einer signifikanten Reduzierung der Läsionsgröße führen (24, 25). Bei der Mikrowellenablation konnten bislang keine vergleichbaren Effekte großer Gefäße auf die Läsionsgröße beobachtet werden (1).

### 1.1.3 Durchführung einer hepatischen Thermoablation

Die hepatische Mikrowellenablation und die Radiofrequenzablation ähneln sich hinsichtlich ihrer Durchführung. Beide können sowohl intraoperativ am eröffneten Situs erfolgen als auch perkutan. Während die intraoperative Durchführung eine genauere Platzierung der Ablationsantenne ermöglicht, ist die perkutane Variante weniger invasiv und eignet sich

insbesondere für Patientinnen und Patienten mit multiplen Komorbiditäten. Bei der intraoperativen Ablation erfolgt die Platzierung der Ablationsantenne primär ultraschallgestützt, wohingegen die perkutane Ablation sowohl Sonografie- als auch CT- oder MRT-gestützt erfolgen kann. Die Vorteile der CT gegenüber der Sonografie sind dabei die höhere Orts- und Tiefenauflösung sowie die bessere Einschätzung der Ablationsgröße (26). Dagegen liegen die Vorteile der Sonografie im Verzicht auf ionisierende Strahlung und in einer höheren Zeitauflösung, was auch eine Live-Überwachung der Ablation ermöglicht. Der Nachteil der MRT-gesteuerten Ablation ist demgegenüber, dass die verwendeten Materialien MRT-sicher sein müssen, welches auf die Mehrzahl der verwendeten Systeme nicht zutrifft. Allerdings bietet die MRT im Vergleich zu der CT oder der Sonografie einen überlegenen Weichteilkontrast (27). Die vorliegende Arbeit widmet sich in diesem Kontext der CT-gestützten Thermoablation.

Nach Sedierung und Analgesie der Patientin bzw. des Patienten erfolgt zunächst eine CT-gestützte Planungsaufnahme. Anhand derer wird das zu abladierende Areal dargestellt und der optimale und risikoärmste Zugangsweg ausgewählt. Zusätzlich werden die erforderliche Größe des Ablationsareals inklusive eines 5 mm-messenden Sicherheitsabstands, der benötigte Energieeintrag sowie die erforderliche Ablationsdauer ermittelt. Nach Lokalanästhesie und Durchführung eines kleinen Hautschnittes erfolgt sodann die Platzierung der Antenne unter CT-fluoroskopischer Kontrolle. Wenn monopolare Sonden verwendet werden, müssen bei der Durchführung einer Radiofrequenzablation gegebenenfalls zusätzlich noch Erdungselektroden auf der Haut der Patientin bzw. des Patienten platziert werden. Nach Verifizierung der korrekten Lage der Antenne wird die eigentliche Ablation durchgeführt, deren Erfolg durch gelegentliche fluoroskopische Kontrollaufnahmen überwacht wird. Nach Beendigung der Ablation wird empfohlen, die Antenne wenige Zentimeter zurückzuziehen und eine kurze (ca. 30 Sekunden anhaltende) Ablation des Stichkanals durchzuführen, um eventuell verschleppte Tumorzellen abzutöten. Nach Zug der Ablationsantenne erfolgt die Kontrollbildgebung zwecks Erfolgsevaluation.

## 1.2 Bildgebung nach hepatischer Thermoablation

In der unmittelbar postinterventionellen Bildgebung wird sichergestellt, dass die Größe des Ablationsareals inklusive des Sicherheitsabstands ausreichend groß ist, um eine vollständige

Erfassung des Tumoreals zu gewährleisten. Falls sich die Größe des Ablationsareals hierbei als unzureichend herausstellen sollte, kann eine sofortige Nachablation erfolgen. Eine zuverlässige Einschätzung der Läsionsgröße stellt jedoch eine Herausforderung dar und Lokalrezidive können auftreten, auch wenn die Ablation zunächst als ausreichend befunden wurde. Die Rate der berichteten Lokalrezidive schwankt hierbei in der Literatur zwischen 3,9% und 26,7% (28-32).

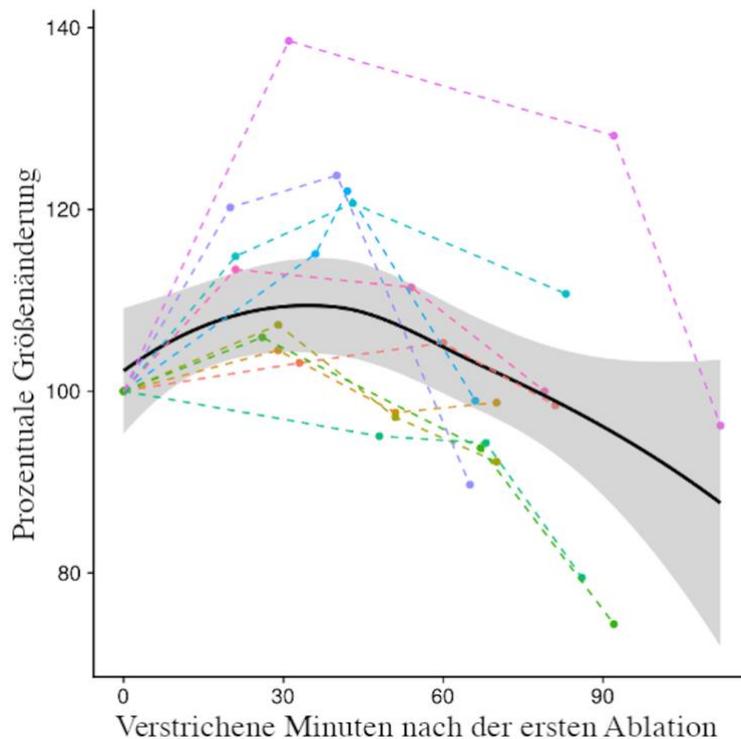
### 1.2.1 Läsionsmorphologie in der CT

Die Ablationsareale nach Mikrowellenablation oder Radiofrequenzablation zeigen ausgeprägte morphologische Ähnlichkeiten sowohl in der postinterventionellen Bildgebung als auch histologisch. In der CT stellen sich die Ablationen als rundliche bis ovaläre, vorrangig hypodense, Areale dar. Der Stichkanal der Antenne erscheint aufgrund des Luftgehalts deutlich hypodens und weist teilweise kleinere Einblutungen auf. Sollte die Antenne bei der Bildakquisition noch in situ verblieben sein, treten zusätzlich Aufhärtungsartefakte auf. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe kann der Rand der Ablation eine, im Vergleich zum umliegenden Gewebe verfrühte, Kontrastmittelaufnahme zeigen und lässt sich konsekutiv scharf gegenüber dem hypodensen, ablatierten Gewebe abgrenzen. Diese betonte randständige Kontrastmittelaufnahme stellt am ehesten das Korrelat einer reaktiven Hyperämie in der partiell vitalen Randzone der Ablation dar. Es tritt allerdings nicht bei allen Ablationen in gleicher Intensität auf und kann teilweise vollständig fehlen (33). Zudem ist die CT-Morphologie stark von dem Zeitabstand zur Ablation abhängig (vergleiche auch Abbildung 1).

### 1.2.2 Läsionsmorphologie in der Makroskopie

Makroskopisch wird die irreversible thermische Gewebsschädigung offenbar durch eine Farbveränderung des Lebergewebes von der ursprünglich rot-braunen Farbgebung des gesunden Leberparenchyms hin zu einem grau-gelben Farbton gekennzeichnet. Die inneren Areale der Ablationszone, in welchen ein vollständiger Zelluntergang sowie eine Proteindenaturierung vorliegt, kommen als zentrale weiße Zone makroskopisch zur Darstellung (34). Zentral in der weißen Zone, direkt um den Stichkanal der Antenne, kann zusätzlich noch eine braune Zone abgegrenzt werden, in welcher durch starke Hitzeeinwirkung eine Karbonisierung stattgefunden hat (34). Außen angrenzend an die weiße Zone folgen zwei ringförmige, rötlich gefärbte Areale, die als rote Zone bezeichnet werden. In der roten Zone

erfolgt in der Regel keine vollständige Proteindenaturierung, weshalb zelluläre Strukturen bestehen bleiben können (34). Die thermischen Schäden in der inneren roten Zone sind dennoch so stark ausgeprägt, dass es hier oft zu einem vollständigen Zelluntergang kommt. In der äußeren roten Zone können jedoch oft noch vitale Zellen nachgewiesen werden. Somit besteht hier ein Risiko für ein Rezidiv, sollten noch Tumorzellen in der äußeren roten Zone verbleiben (17).



**Abbildung 1.** Darstellung der zeitabhängigen Größenänderungen der Ablationsareale. Nach einer initialen Volumenzunahme innerhalb der ersten 30 Minuten kommt es im weiteren zeitlichen Verlauf wieder zu einer Volumenreduktion. Abbildung adaptiert nach: *Bressem et al., Exploring patterns of Dynamic Size changes of Lesions after Hepatic Microwave Ablation in an In Vivo Porcine Model, Scientific Reports, 2020 (Open Access Publikation, veröffentlicht unter einer Creative Commons License).*

### 1.2.3. Läsionsmorphologie in der Histologie

*Gemeinhardt et al.* und *Geyer et al.* untersuchten die histologische Struktur von Ablationsarealen *in vivo* und *ex vivo* (17, 34). Die Gewebsschnitte wurden hierzu zum einen mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) und einer Vital-Färbung (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-(NADH)-Diaphorase, Nitroblautetrazoliumchlorid (NBT)) vorbereitet. Dabei zeigte sich ein vollständiger Untergang zellulärer Strukturen in der weißen Zone, was einer

Avitalität des Gewebes entspricht. Die innere rote Zone wies eine ausgeprägte zelluläre Degeneration auf, wobei die Zellgrenzen intakt waren. Allerdings konnte in der Vital-Färbung keine NADH-Diaphorase-Aktivität mehr nachgewiesen werden, sodass auch hier von einem vollständigen Zelltod ausgegangen werden kann. Die äußere rote Zone ist generell gekennzeichnet durch ein interzelluläres Ödem sowie eine reduzierte Vitalität der Zellen. In der HE-Färbung zeigten sich die zellulären Strukturen bei einer Vielzahl der Zellen der äußeren roten Zone intakt, in der NADH-Diaphorase-Färbung wiesen diese Zellen jedoch zum Großteil einen Vitalitätsverlust auf (17). Hier muss beachtet werden, dass Areale mit vollständigem Zelltod aufgrund der noch erhaltenen zellulären Struktur in der Makroskopie kleiner erscheinen als sie es in Wirklichkeit sind (34).

### 1.3 Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurde der Nutzen der CT-Bildgebung zur Visualisierung von Größe, Form und zonaler Gliederung des Ablationsareals evaluiert. In diesem Zusammenhang wird zuerst eine Arbeit vorgestellt, die die CT Bildgebung nutzt, um den Einfluss von intrahepatischen Gefäßen auf die Größe eines Ablationsareals nach Radiofrequenzablation darzustellen. Hier zeigte sich, dass eine starke Leberperfusion sowohl in der CT als auch in makroskopischen Gewebsschnitten mit einer unregelmäßigen Läsionsmorphologie assoziiert ist. Durch Unterbrechung des hepatischen Blutflusses konnten größere, rundlich-ovale Ablationsareale erzielt werden (Originalarbeit 1).

Zwei weitere Arbeiten (Originalarbeiten 2 und 3) untersuchten die CT-Perfusion bezüglich ihrer Eignung zur Darstellung der unterschiedlichen Zonen des Ablationsareals. Dabei wurden in Originalarbeit 2 unterschiedliche Perfusionsalgorithmen miteinander verglichen und in Originalarbeit 3 wurde der am besten geeignete Algorithmus zur Darstellung der Nekrosezone im Vergleich zur Histologie herausgestellt. Die Hypothese dieser beiden Arbeiten war, dass durch die thermische Gewebsschädigung die Gewebsperfusion reduziert wird, wobei dieser Effekt in der zentralen Nekrosezone aufgrund der vollständigen Zerstörung der Gewebs- und Gefäßarchitektur stärker ausgeprägt ist als in der peripheren, noch partiell vitalen Zone.

Während in diesen ersten drei Originalarbeiten jeweils Untersuchungsmethoden evaluiert wurden, die mit zusätzlichen Kontrastmittelgaben oder Strahlenexposition einhergingen, wurde in der vierten Originalarbeit untersucht, ob die zonale Gliederung des Ablationsareals

auch durch die Extraktion und Analyse quantitativer Bildmerkmale aus Routineaufnahmen dargestellt werden kann. Die Hypothese von Originalarbeit 4 war dabei, dass sich Veränderungen auf zellulärer Ebene in quantitativen Bildmerkmalen widerspiegeln, beispielsweise in Form einer erhöhten Entropie.

In der fünften Originalarbeit wurden die dreidimensionalen Größenänderungen der Ablationsareale im postinterventionellen Verlauf untersucht. Die grundlegende Hypothese war hier, dass die Größenänderungen durch angrenzende Strukturen, wie z.B. Gefäße, beeinflusst werden und somit oft inhomogen verlaufen.

## 2 Eigene Arbeiten

2.1 Multipolare RFA der Leber: Einfluss der intrahepatischen Gefäße auf die Ablationszonen und Eignung der Kontrastmittel-CT zur Erfassung der Ablationsdimensionen - Ergebnisse eines in vivo Schweinelebermodells (Originalarbeit 1)

Multipolar RFA of the liver: Influence of intrahepatic vessels on ablation zones and appropriateness of CECT in detecting ablation dimensions - Results of an in-vivo porcine liver model

Janis L. Vahldiek, Christoph Erxleben, **Keno K. Bressem**, Ole Gemeinhardt, Franz Poch, Bernhard Hiebl, Kai S. Lehmann, Bernd Hamm, Stefan M. Niehues

Clinical Hemorheology and Microcirculation. Juni 2018. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-189313>

Eine Herausforderung bei der Radiofrequenzablation ist die Reduzierung der Rate an Lokalrezidiven, welche im Durchschnitt 12,4 % beträgt (35). Mit verantwortlich für ein Lokalrezidiv kann der sogenannte „heat sink“ Effekt sein, der das Abführen der Wärmeenergie durch große hepatische Gefäße beschreibt und beinhaltet, dass nahe an diesen Gefäßen keine ausreichend hohe Temperatur für eine vollständige Gewebsnekrose erreicht werden kann. Möglichkeiten, den „heat sink“ Effekt zu reduzieren und größere Ablationsareale zu erzielen, sind zum einen die Drosselung der hepatischen Blutzufuhr durch das Pringle Manöver sowie die Verwendung von multipolaren RFA-Elektroden mit mehreren Antennen (36).

Die Durchführung und auch Erfolgskontrolle der Radiofrequenzablation kann mittels der CT erfolgen, wobei es aktuell keine allgemeingültigen Protokolle für die postablative Bildgebung gibt. Gegenstand von *Originalarbeit 1* war es deshalb den Einfluss des Pringle Manövers auf die Morphologie der Ablationsareale zu untersuchen und die Eignung der Kontrastmittel-CT für die Darstellung dieser Ablationsareale zu evaluieren.

Es wurden 19 hepatische Radiofrequenzablationen an zehn lebenden Hausschweinen durchgeführt. Nach Eröffnung des Situs erfolgte die Ablation der Leber mittels einer bipolaren Sonde mit drei intern gekühlten Antennen. Die Antennen wurden CT-fluoroskopisch eingebracht und mittig in einen der Leberlappen platziert. 15 Ablationen wurden während eines

physiologischen Blutflusses durchgeführt, vier Ablationen nach Unterbrechung des hepatischen Blutflusses durch das Pringle Manöver. Nach der Ablation erfolgte jeweils eine Kontrollbildgebung mittels Kontrastmittel-CT. Anschließend wurde der Transfer der Tiere in den Operationssaal durchgeführt und die Leber wurde explantiert. Darauf folgte die *in toto* Resektion der Ablationsareale. Durch ein zuvor entlang der Antenne eingebrachtes Plastikröhrchens konnten die Längsachse der Ablationsareale identifiziert werden und mit Hilfe einer Schnittschablone makroskopische Gewebsschnitte der aktiven Zone direkt orthogonal zur Längsachse angefertigt werden. Die Morphologie der makroskopischen Schnitte wurde anschließend mit multiplanar rekonstruierten CT-Aufnahmen verglichen.

Ablationsareale, welche unter Erhaltung des hepatischen Blutflusses angefertigt wurden, zeigten eine unregelmäßige, exzentrische Form ähnlich eines Kleeblatts. Verließ ein Gefäß nahe eines Ablationsareals, konnte zudem eine Aussparung der Koagulationsnekrose angrenzend an das Gefäß beobachtet werden. Im Gegenzug zeigten Ablationen, die unter Anwendung eines Pringle Manövers durchgeführt wurden, eine homogen ovale Struktur und waren deutlich größer.

In der postinterventionellen CT stellten sich die Ablationsareale als homogen hypodense Strukturen dar mit dezent hyperdensen Randbereich. Im Bereich der Stichkanäle zeigten sich in der CT teilweise hyperdense Einblutungen oder hypodense Lufteinschlüsse.

Die Größe und Form der Ablationsareale korrelierte stark zwischen Messungen in der CT und den makroskopischen Aufnahmen (Diameter  $r = 0.919$  und maximale Fläche  $r = 0.966$ ). Hierbei zeigten jedoch die Messungen in den vier Pringle-Läsionen einen größeren Unterschied mit Abweichung von  $> 10\%$  zwischen CT und Makroskopie, wobei die CT die Größe der Ablationsareale überschätzte. Bei den unter physiologischen Blutfluss angefertigten Läsionen zeigten nur fünf von 15 Messungen Unterschiede von  $> 10\%$  zwischen der CT und der Makroskopie.

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 1* zeigen, dass auch bipolare Radiofrequenzablationen mit mehreren Antennen anfällig für den „heat sink“ Effekt sind. Durch Unterbindung des hepatischen Blutflusses können größere und homogenere Ablationsareale erzeugt werden, sodass diese Technik bei größeren Tumoren erwogen werden könnte. Zudem ergab sich, dass in der unmittelbar postinterventionellen CT die Größe der Ablationsareale überschätzt wird, was bei der Beurteilung des Ablationserfolges berücksichtigt werden sollte.

## 2.2 Vergleich verschiedener 4D-CT-Perfusionsalgorithmen zur Läsions-Visualisierung nach Mikrowellenablation in einem In-Vivo-Schweinemodell (Originalarbeit 2)

Comparison of different 4D CT-Perfusion algorithms to visualize lesions after microwave ablation in an in vivo porcine model.

**Keno K. Bressem**, Janis L. Vahldiek, Christoph Erxleben, Beatrice Geyer, Franz Poch, Seyd Shnayien, Kai S. Lehmann, Bernd Hamm, Stefan M. Niehues

International Journal of Hyperthermia. Juni 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1679894>

Die zuverlässige Darstellung von nekrotischem Lebergewebe nach einer hepatischen Mikrowellenablation durch die Kontrastmittel-CT bleibt eine klinische Herausforderung (34, 37, 38). Obwohl die CT nachweislich die Ränder der Läsion zuverlässig abbilden kann, ist nekrotisches Lebergewebe nicht zuverlässig von partiell vitalem Gewebe zu unterscheiden (33, 34). Im Falle einer Tumorablation stellt dieses partiell vitale Gewebe ein Risiko für ein mögliches Lokalrezidiv dar und sollte deshalb möglichst frühzeitig erkannt werden, um eine kurzfristige Nachablation durchführen zu können.

Verfahren wie die CT-Perfusion bieten hier die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen vollständig nekrotischem Gewebe und partiell vitalem Gewebe anhand der Dynamik des Kontrastmittelverhaltens (39). Allerdings zeigten vorangegangene Studien, dass verschiedene Perfusionsalgorithmen bei identischen Datensätzen unterschiedliche Resultate für die Gewebepfusion liefern können (40-42). Die qualitative und quantitative Auswertung verschiedener Perfusionsalgorithmen für die Darstellung der Koagulationsnekrose nach Mikrowellenablation war Gegenstand von *Originalarbeit 2*.

Insgesamt wurden zehn Mikrowellenablationen mit nachfolgender CT-Perfusionsmessung an lebenden Schweinen durchgeführt. Nach Eröffnung des Abdomens und Freilegung der Leber durch eine mediane Längslaparatomie erfolgten die Durchführung der Mikrowellenablation und parallel die CT-Fluoroskopie. Nach jeder durchgeführten Ablation wurde zudem eine Kontrollbildgebung mit CT-Perfusion angefertigt. Die Perfusion erfolgte im Shuttle-Modus, um einen Scanbereich von 16 cm abdecken zu können. Insgesamt erfolgte die Injektion von 40 ml jodhaltigem Kontrastmittel parallel zur Bildakquisition. Die Perfusionsrohdaten wurden

durch fünf unterschiedliche Perfusionsalgorithmen ausgewertet, bestehend aus einem Dual-Input-Maximalgradienten-Algorithmus, einem Dual-Input-Einzelkompartiment-Algorithmus, einem Single- und einem Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus und einem Zweikompartiment-Algorithmus, der einen Patlak-Algorithmus nutzte. Soweit möglich, wurden für alle Algorithmen Perfusionskarten angefertigt, die den hepatisch-arteriellen und portalvenösen Blutfluss (AF und PF), die mittlere Transitzeit, das hepatische Blutvolumen (HBV) und die Kapillarpermeabilität darstellten. Zwei Radiologen platzierten unabhängig voneinander jeweils zwei Regions of Interest (ROIs) zentral in die Läsion in den Bereich der vermuteten Koagulationsnekrose sowie peripher in die Läsion in den Bereich, wo partiell vitales Gewebe vermutet wurde. Zudem wurde eine Vergleichs-ROI in das normale Lebergewebe gesetzt. Es folgte die Errechnung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) und des Kontrast-Rausch-Verhältnisses (CNR). Die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität wurde durch den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten, Bland-Altman-Plots und eine lineare Regression analysiert.

Die Perfusionswerte unterschieden sich zwischen Algorithmen mit besonders großen Schwankungen für den Dual-Input-Einzelkompartiment-Algorithmus. Alle Algorithmen zeigten einen Abfall der Werte für die arterielle Blutflussrate des Gewebes im nekrotischen Bereich der Ablationen. Bei den Perfusionskarten des Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus und des Dual-Input-Maximalgradienten-Algorithmus zeigten die Randbereiche der Läsion im Vergleich zum normalen Lebergewebe eine zusätzliche Zunahme der arteriellen Flussrate. Ähnlich verhielten sich die Flusswerte des portalvenösen Blutflusses. Auch hier zeigte sich im Vergleich zum normalen Lebergewebe eine signifikante Abnahme der Flussrate in der Läsion, wobei die Flussreduktion in den zentralen Anteilen besonders ausgeprägt war. Nur für die Flusswerte des Dual-Input-Einzelkompartiment-Algorithmus waren die Unterschiede zwischen ablatiertem und normalem Lebergewebe nicht signifikant, da sich hier ausgeprägte Schwankungen der Messwerte zeigten. Für die mittlere Transitzeit wurden teilweise gegensätzliche Werte zwischen den Algorithmen ermittelt. Während mit dem Dual-Input-Einzelkompartiment-Algorithmus eine höhere mittlere Transitzeit für die Ablationen ermittelt wurde, wiesen die Parameterkarten der anderen Algorithmen eine Reduktion innerhalb des ablatierten Lebergewebes auf. In den Perfusionskarten beider Dekonvolutionsalgorithmen konnte zusätzlich eine weitere Reduktion in den zentralen Läsionsanteilen ermittelt werden. Das hepatische Blutvolumen zeigte in allen Perfusionskarten eine Reduktion innerhalb der Läsionen, wobei diese zentral stärker ausgeprägt war. Bezüglich

des SNR und des CNR zeigten die Perfusionskarten des Dual-Input-Einzelkompartiment-Algorithmus die geringsten Werte. Die größtenteils höchsten SNR- und CNR-Werte konnten für den arteriellen Blutfluss und das hepatische Blutvolumen in den Perfusionskarten der Dekonvolutionsalgorithmen erreicht werden. Die Übereinstimmung zwischen den beiden auswertenden Radiologen war überwiegend gut mit Intraklassenkorrelationskoeffizienten zwischen 0.89 (Dual-Input-Dekonvolution) und 0.69 (Single-Input-Dekonvolution) für die äußeren Läsionsareale und 0.9 (Dual-Input-Dekonvolution) und 0.81 (Zweikompartiment-Algorithmus) für die zentralen Läsionsareale.

Die Ergebnisse aus *Originalarbeit 2* deuten darauf hin, dass eine zuverlässige Abgrenzbarkeit des Läsionsrandes und insbesondere der zentralen Koagulationsnekrose insbesondere durch Perfusionskarten des hepatischen Blutflusses (arterieller Blutfluss und portalvenöser Blutfluss) sowie des hepatischen Blutvolumens ermöglicht wird. Der Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus scheint sich hierbei am besten zur Darstellung der Läsionen nach Mikrowellenablation zu eignen.

### 2.3 Verbesserte Visualisierung der nekrotischen Zone nach Mikrowellenablation durch die CT-Volumenperfusion in einem In-Vivo-Schweinmodell (Originalarbeit 3)

Improved Visualization of the Necrotic Zone after Microwave Ablation Using Computed Tomography Volume Perfusion in an In Vivo Porcine Model

**Keno K. Bressem**, Janis L. Vahldiek, Christoph Erxleben, Seyd Shnayien, Franz Poch, Beatrice Geyer, Kai S. Lehmann, Bernd Hamm, Stefan M. Niehues

Scientific Reports. Dezember 2019

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55026-9>

Die CT-Perfusion kann genutzt werden, um eine verbesserte Visualisierung der Koagulationsnekrose nach Mikrowellenablation in der postinterventionell durchgeführten CT zu erzielen, da sie es ermöglicht, anhand der Dynamik des Kontrastmittelverhaltens vollständig nekrotisches Gewebe von partiell vitalem Gewebe zu unterscheiden (39). Die verschiedenen Perfusionsalgorithmen zeigen diesbezüglich jedoch eine unterschiedliche Performance. Nachdem in *Originalarbeit 2* bereits der Dekonvolutions-Algorithmus als vielversprechendster Algorithmus für die Visualisierung der Koagulationsnekrose nach Mikrowellenablation identifiziert werden konnte, beschäftigt sich *Originalarbeit 3* mit der Evaluation dieses Algorithmus. Dabei dient die Histologie als Referenzstandard und es wird ein Vergleich mit der regulären Kontrastmittel-CT angestellt.

Dekonvolutionsmodelle verwenden eine Impulsrestfunktion („Impulse Residue Function“ - IRF), die aus den Zeit-Abschwächungs-Kurven der Röntgenstrahlen in Arterien, Pfortader (Dual Input) und Gewebe berechnet wird (43). Um die Berechnungen zu vereinfachen, wird die Form der IRF vorab festgelegt. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Modell wird eine rechteckige Form der Impulsrestfunktion angenommen. Die Fläche unter der Kurve entspricht hierbei dem Blutvolumen im entsprechenden Gewebe und die Höhe der Kurve zeigt die korrespondierende Gewebepfusion an (43, 44). Für die Evaluation des Perfusionsalgorithmus wurden Mikrowellenablationen sowie CT-Perfusionen an fünf gesunden Schweinen durchgeführt. Aufgrund der dicken Kutis der Tiere wurde, um den Zugang zur Leber zu erleichtern, zuerst eine mediane Längslaparotomie mit Freilegung der Leber durchgeführt. Anschließend erfolgte die Platzierung der Mikrowellensonde in die Leber unter CT-fluoroskopischer Kontrolle. Im Anschluss an jede Ablation erfolgten die CT-Perfusion sowie

die reguläre Kontrastmittel-CT. Die Perfusion wurde im Shuttle-Modus mit bidirektionalen Tischbewegungen während der kontinuierlichen Applikation von 40 ml jodhaltigen Kontrastmittels durchgeführt. Im Anschluss an die Ablationen wurden die Tiere in den Operationssaal überführt, wo die Explantation der Leber und die in toto Resektion der Ablationsareale erfolgte. Anschließend wurde die Euthanasie eingeleitet. Mit Hilfe einer speziellen Schneidvorrichtung konnten histologische Schnitte gewonnen werden, die strikt orthogonal zur Längsachse der Läsion gerichtet waren (25). Diese Schnitte wurden mit einem Vitalfarbstoff angefärbt und digitalisiert, wobei der nekrotische Kern segmentiert wurde. Anschließend folgte die Überlagerung der Perfusionskarten sowie der regulären Kontrastmittel-CT (als Baseline) mit den digitalisierten histologischen Schnitten. Variierende Schwellenwerte wurden für die Perfusionmessungen angewendet, wobei Perfusionswerte unterhalb des Schwellenwertes als nekrotisch und Werte oberhalb des Schwellenwertes als zumindest partiell vital angesehen wurden. Eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse wurde zur Ermittlung des für die Darstellung der Nekrosezone optimalen Schwellenwertes genutzt. Der auf diese Weise ermittelte optimale Schwellenwert wurde auf alle Läsionen angewendet. Errechnet wurden dabei die Sensitivität bzw. die Richtig-Positiv-Rate sowie die Falscherkennungsrate der CT-Perfusion. Die histologischen Schnitte dienten als Referenzstandard.

Bei einem Schwellenwert von 200 Hounsfield Units (HU), wobei Läsionsareale mit Voxel-Werten unter 200 HU als nekrotisch und Areale über 200 HU als zumindest partiell vital gewertet wurden, zeigte die reguläre Kontrastmittel-CT eine Sensitivität von 81% und eine Falscherkennungsrate von 52%. In den Perfusionskarten der AF als auch des HBV konnte eine signifikant höhere Genauigkeit als in der regulären Kontrastmittel-CT erzielt werden ( $p < 0.001$ ). Für die HBV zeigte sich eine Sensitivität von 89% und eine Falscherkennungsrate von 25% bei einem Schwellenwert von 29 ml. Für die AF konnte bei einem Schwellenwert von 74 ml/min eine Richtig-Positiv-Rate von 90% und eine Falscherkennungsrate von 50% erreicht werden. Mit den Perfusionskarten der Mittleren Transitzeit (MTT), des portalvenösen Blutflusses (PF) oder des Totalen hepatischen Blutflusses (TF) wurden im Vergleich zur Kontrastmittel-CT schlechtere Genauigkeiten erzielt. Die Fläche unter der Summary Receiver Operating Characteristic (sROC) Kurve betrug für die reguläre Kontrastmittel-CT 0,59, für die Perfusionskarte des arteriellen Blutflusses dagegen 0,66 und für die Perfusionskarte des hepatischen Blutvolumens sogar 0,85. Dies zeigt an, dass für alle evaluierten Läsionen die

Perfusionskarte des HBV am besten geeignet war für die Darstellung der Koagulationsnekrose, gefolgt von der Perfusionskarte des AF und der regulären Kontrastmittel-CT.

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 3* zeigen, dass durch die CT-Perfusion eine genauere Abschätzung der Ausdehnung der Koagulationsnekrose nach hepatischer Mikrowellenablation gelingen kann. Insbesondere die Perfusionskarten des arteriellen Blutflusses sowie des hepatischen Blutvolumens scheinen dabei der regulären Kontrastmittel-CT überlegen zu sein.

## 2.4 Subregionen-Radiomics-Analyse zur Darstellung der Nekrose nach hepatischer Mikrowellenablation - eine Proof-of-Concept-Studie (Originalarbeit 4)

### Subregion Radiomics Analysis to Display Necrosis After Hepatic Microwave Ablation - A Proof of Concept Study

**Keno K. Bressem**, Lisa C. Adams, Janis L. Vahldiek, Christoph Erxleben, Franz Poch, Kai S. Lehmann, Bernd Hamm, Stefan M. Niehues

Investigative Radiology. Juli 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000653>

Die bereits vorgestellten Originalarbeiten 2 und 3 widmen sich der Verbesserung der Bildgebung des Ablationsareals durch Perfusionsbildgebung. Die routinemäßige Bildgebung nach einer Mikrowellenablation besteht jedoch zumeist lediglich aus einer Kontrastmittel-CT in venöser Phase. Wohingegen die CT-Perfusion eine kontinuierliche Bildakquisition über einen längeren Zeitraum benötigt (33, 39). Somit stellen beide Methoden eine zusätzliche Strahlenexposition für die Patientin/den Patienten dar. Das Ziel von Originalarbeit 4 war deshalb die Verbesserung der Visualisierung der Koagulationsnekrose nach Mikrowellenablation in der postablationalen Routinebildgebung, indem quantitative Bildmerkmale extrahiert und genutzt wurden. Es wurden zehn Ablationen bei acht gesunden Schweinen unter CT-fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt. Jeder Ablation folgte eine Kontrollaufnahme des Ablationsareals durch die Kontrastmittel-CT mit Bildakquisition in der venösen Kontrastmittelfase. Nach Abschluss der Ablationen wurden die Versuchstiere in den Operationssaal überführt, um eine in toto Resektion der Läsionen zu bewerkstelligen. Mit Hilfe einer Schnittschablone wurden makroskopische Schnitte orthogonal zur Längsachse der Läsion angefertigt, aus denen dann im Anschluss die Anfertigung histologischer Schnitte der aktiven Zone der Ablation erfolgte. Mittels einer Vitalfärbung (NADH-Diaphorase) gelang die Unterscheidung der Koagulationsnekrose vom partiell vitalen Gewebe innerhalb der Läsion. Es folgte eine multiplanare Reformatierung der CT-Aufnahmen, sodass sie zu der Ebene der histologischen Schnitte korrespondierten. Nach der Digitalisierung gelang so eine Überlagerung der CT-Reformationen und der Histologie. Hierdurch konnten die Subregionen der CT-Aufnahme identifiziert werden, die mit vollständig nekrotischem Gewebe korrelierten, sowie die Areale, die partial vitalem Gewebe entsprachen. Für jede Subregion wurden

quantitative Bildmerkmale für die weitere Analyse exportiert. Vier Arten binärer Klassifikationsmodelle wurden auf den Daten trainiert, um die Koagulationsnekrose von partiell vitalem Gewebe in der jeweiligen Subregion zu unterscheiden. Die vier Modelle waren ein Generalisiertes-Lineares-Gemischtes-Modell (GLMM), ein Stochastic-Gradient-Boosting-Modell (SGB), ein Random-Forest-Klassifikationsmodell (RF) sowie ein Nächste-Nachbarn-Klassifikationsmodell (KNN). Die errechneten Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Koagulationsnekrose in der entsprechenden Subregion der CT-Aufnahme wurde als ‚Heatmap‘ visualisiert und mit der originären CT-Aufnahme sowie dem histologischen Schnitt überlagert. Zwei Radiologen segmentierten die Nekrosezone in der Histologie sowie der ‚Heatmap‘. Die Genauigkeit der verschiedenen Klassifikationsmodelle wurde durch die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (AUC) sowie den Jaccard-Index evaluiert. Der Jaccard-Index ist der Quotient aus der übereinstimmenden Fläche zwischen ‚Heatmap‘ und Histologie und der nicht übereinstimmenden Fläche. Für das Generalisierte-Lineare-Gemischte-Modell ergab sich eine AUC von 0,84 und ein Jaccard-Index von 0,6 zwischen der erzeugten ‚Heatmap‘ und dem histologischen Referenzstandard. Das Stochastic-Gradient-Boosting-Modell erzielte eine AUC von 0,72 und einen Jaccard-Index von 0,5. Das Random-Forest-Klassifikationsmodell erreichte eine Genauigkeit von 0,79, wobei der Jaccard-Index zwischen der erzeugten ‚Heatmap‘ und dem histologischen Referenzstandard 0,4 betrug. Das Nächste-Nachbarn-Klassifikationsmodell zeigte die schlechteste Performance mit einer AUC von 0,6. Die Interrater-Übereinstimmung der segmentierten Läsionsgröße in den ‚Heatmaps‘ wurde ebenfalls durch den Jaccard-Index analysiert. Bei dem Generalisierten-Linearen-Gemischten-Modell betrug dieser 0,9, bei dem Stochastic-Gradient-Boosting-Modell 0,8 und bei dem Random-Forest Modell 1,0.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus *Originalarbeit 4*, dass eine zuverlässige Darstellung der Nekrosezone mit Hilfe einer Radiomics-Analyse auch anhand einer singulären venösen CT-Phase möglich ist. Die besten Ergebnisse lieferte hier ein Generalisiert-Linear-Gemischtes-Modell. Die Anwendung der in *Originalarbeit 4* untersuchten Modelle könnte dazu beitragen, die Interpretation der direkt postablational angefertigten CT zu verbessern.

## 2.5 Untersuchung von Mustern dynamischer Läsionsgrößenänderungen nach hepatischer Mikrowellenablation in einem In-Vivo-Schweinemodell (Originalarbeit 5)

Exploring Patterns of Dynamic Size Changes of Lesions after Hepatic Microwave Ablation  
in an In Vivo Porcine Model

**Keno K. Bressem**, Janis L. Vahldiek, Christoph Erxleben, Franz Poch, Seyd Shnaiyen, Beatrice Geyer, Kai S. Lehmann, Bernd Hamm, Stefan M. Niehues

Scientific Reports. Januar 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57859-1>

Bei der Mikrowellenablation, einem Verfahren der minimal-invasiven Tumorthherapie, wird eine thermisch induzierte Koagulationsnekrose im Zielgewebe hervorgerufen. Während des Ablationsverfahrens können im Zielgewebe lokal sehr hohe Temperaturen von bis zu 120 °C erreicht werden, die nicht nur zu einer Denaturierung der Proteine, sondern auch zu einer Verdunstung des im Gewebe enthaltenen Wassers führen können (45). Insgesamt bewirken diese strukturellen Veränderungen eine dynamische Veränderung der Läsionsmorphologie und der Läsionsgröße sowohl während der Ablation als auch in der Zeit nach erfolgter Ablation. Die Dehydrierung des Gewebes, aber auch die Gewebsverdampfung und die Karbonisierung, gehören zu den wichtigsten Prozessen im Ablationsareal, die einen Einfluss auf die Läsionsgröße nehmen und eine Größenabnahme der Läsion von bis zu 30% verursachen können (11, 46, 47). Diese inter- und postablationalen Größenänderungen können von klinischer Relevanz sein, da sie die Genauigkeit der peri/postablationalen Bildgebung beeinflussen und somit das Risiko bergen, eine unvollständige Ablation erst mit Verzögerung zu bemerken. Sie sollten deshalb insbesondere bei postinterventionellen Bildgebung Beachtung finden.

Das Ziel von *Originalarbeit 5* war somit der Darstellung der postablationalen dreidimensionalen Größendynamik der Läsionen nach hepatische Mikrowellenablation mit Hilfe der Computertomographie. Hierfür wurden zehn Mikrowellenablationen an neun gesunden Schweinen durchgeführt. Direkt nach der Ablation als auch in den darauffolgenden 90 Minuten wurden insgesamt jeweils vier Kontrastmittel-CTs durchgeführt, um das Ablationsareal darzustellen. Die gewonnenen Bilddaten wurden daraufhin dreidimensional rekonstruiert und manuell segmentiert. Es folgte eine Unterteilung der Läsionen in 2D-

Schichten entlang der z-Achse sowie eine zusätzliche planare Unterteilung der Schichten in acht Unterabschnitte. Das Volumen der Unterabschnitte wurde über die unterschiedlichen Zeitabschnitte auf Basis der Voxelgröße ermittelt, die prozentuale Volumenänderung im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt farbcodiert und schließlich dreidimensional visualisiert. Zudem wurde das gesamte Volumen des Ablationsareals zu jedem Zeitpunkt ermittelt, sodass ein lokal gewichtetes, polynomiales Regressionsmodell (LOESS) zur Beschreibung der Größenveränderungen angewandt werden konnte.

Die 3D-Analyse zeigte heterogene Volumenänderungen mit mehreren kleinen Veränderungen in den peripheren Läsionsrändern über alle Zeitpunkte hinweg. Diese Veränderungen waren an den oberen und unteren Ablationsenden ausgeprägter als in der Mitte der Ablation. Die meisten Ablationen zeigten zuerst eine Volumenzunahme, die gekennzeichnet war durch eine exzentrische Schwellung. Die größte Dynamik wiesen hierbei Areale auf, die an ein größeres Gefäß angrenzten. Zum Zeitpunkt der letzten Bildgebung zeigten die meisten Ablationen eine Volumenabnahme. In der polynomialen Regression war folglich ein hyperboler Verlauf der Volumenänderung zu sehen. Die durchschnittliche Volumenzunahme betrug 11,6 % und erreichte ihr Maximum nach 32 Minuten. Der Oberpol der Ablation zeigte hierbei einer Volumenzunahme von 14%, der Unterpol von 12% und die mittleren Anteile der Ablation von 5%. Der initialen Schwellung folgte eine Abnahme des Ablationsvolumens. Nach durchschnittlich 62 Minuten wurde das Ausgangsvolumen wieder erreicht. Nach 90 Minuten reduzierte sich das Volumen des Oberpols auf 79% des Ausgangsvolumens und das des Unterpols auf 94%, wobei im mittleren Abschnitt eine geringe Schwellung persistierte. Insgesamt betrug das Volumen der Ablation nach 90 Minuten 96% des Ausgangsvolumens.

Die Ergebnisse von *Originalarbeit 5* zeigen, dass die Ablationsareale nach erfolgter Mikrowellenablation deutlichen Größenänderungen unterliegen, wobei diese nach einem ähnlichen Muster abzulaufen scheinen. Die Kenntnis dieser Größenänderungen, insbesondere der initialen Schwellung, könnte dabei helfen, den Erfolg einer Ablation besser einzuschätzen. So könnte der empfohlene Sicherheitsabstand beispielsweise von 5 mm auf 7 mm erweitert werden, wenn die Kontrollaufnahme 30 Minuten nach der Ablation erfolgt, um der Schwellung des Ablationsareals gerecht zu werden.

## 3 Diskussion

Die abschließende Bildgebung nach erfolgter Mikrowellenablation stellt eine wichtige Kontrollinstanz der Intervention dar, da sie es ermöglicht, unvollständige Ablationen rechtzeitig zu erkennen, um gegebenenfalls eine unmittelbare Nachablation durchführen zu können. Eine hohe Genauigkeit der bildgebenden Verfahren kann somit die zuverlässige Einschätzung des Ablationserfolgs sicherstellen. Die vorgestellten Originalarbeiten im Rahmen dieser Habilitationsschrift zeigen, dass die Kontrastmittel-CT die Größe des Ablationsareals überschätzen kann, und führen Möglichkeiten an, wie die Genauigkeit der CT weiter verbessert werden kann, zum einen, um die Läsionsränder besser abzugrenzen und zum anderen, um nekrotisches von partiell vitalem Gewebe innerhalb des Ablationsareals unterscheiden zu können.

### 3.1 Grundlagen und Anwendungen der CT-Perfusion nach Mikrowellenablation

Residuales, vitales Tumorgewebe innerhalb eines Ablationsareals stellt ein Rezidivrisiko dar. Die korrekte Identifikation vollständig nekrotischer Areale sowie partiell vitaler Areale innerhalb der Ablation in der postinterventionellen Bildgebung kann deshalb dazu beitragen, das Rezidivrisiko zu reduzieren, da frühzeitig erkannt werden könnte, ob Tumorgewebe in den partiell vitalen Randzonen der Ablation verbleibt. Wie oben bereits beschrieben (1.2.3. Läsionsmorphologie in der Histologie), lässt sich das Ablationsareal in drei Subareale unterteilen. Während es zentral in der Nekrosezone zu einem vollständigen Verlust der zellulären Strukturen kommt, ist die Gewebsarchitektur in den peripheren Zonen größtenteils erhalten (17, 34). Somit ist es auch naheliegend, dass die Gewebsdurchblutung in den Zonen unterschiedlich ist. So ist sie in der Nekrosezone aufgrund der Zerstörung der Gefäßstrukturen nahezu vollständig aufgehoben, während sie in den peripheren Ablationszonen im Vergleich zum gesunden Lebergewebe lediglich leicht bis mäßig reduziert ist. Diese Unterschiede des Blutflusses können durch die CT-Perfusion (CTP) sichtbar gemacht werden (48, 49). Bei der CTP handelt es sich um ein dynamisches Verfahren der CT, bei dem unter Kontrastmittelinjektion multiple, zeitlich versetzte Aufnahmen des Gewebes angefertigt werden. Bedingt durch den Kontrastmittelkreislauf ändern sich hierbei die Dichtewerte des Gewebes sowie der zu- und abführenden Gefäße abhängig von der Zeit, wodurch Rückschlüsse auf die Gewebsperfusion gezogen werden können. Verschiedene Perfusionsalgorithmen

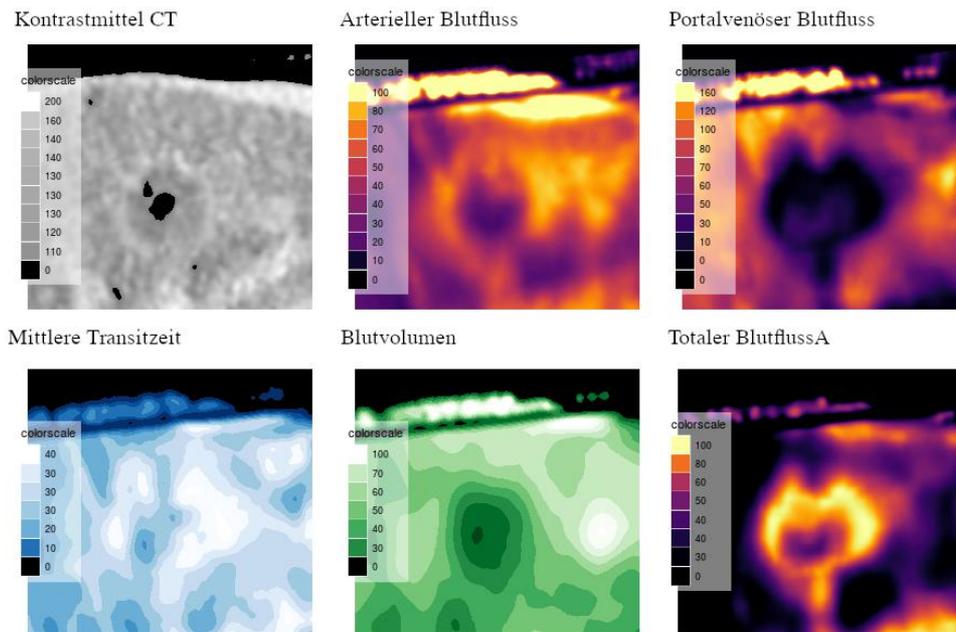
wurden hierfür entwickelt und finden Anwendung in der Klinik. Dazu zählen: Die Maximalgradienten-Algorithmen, ferner die Einzelkompartiment-Algorithmen, die Dekonvolutions-Algorithmen und die Zweikompartiment-Algorithmen.

Bei Maximalgradienten-Algorithmen (*Maximum Slope*) wird die Gewebesperfusion aus dem Quotienten des maximalen Gradienten, der Zeit-Dichte-Kurve der Arterie und der maximalen Kontrastmittelaufnahme des Gewebes errechnet (50). Es wird also ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der arteriellen Kontrastmittelaufnahme des Gewebes und der Gewebesperfusion angenommen. Dieser lineare Zusammenhang wäre jedoch nur bei außerordentlich hohen Kontrastmittelinjektionsraten von 15-20 ml/s gegeben, da es sonst bereits vorher zu einer venösen Kontrastmittelimination aus dem Gewebe kommt (51, 52). Solch hohe Injektionsraten sind jedoch aufgrund der zu erwartenden vaskulären Schäden nicht anwendbar; somit verbleibt bei der Perfusionsberechnung durch den Maximalgradienten-Algorithmus ein gewisser Bias. Eine weitere Limitation dieses Algorithmus ist die Anwendung auf die Leber aufgrund ihrer dualen Blutversorgung aus Arteria hepatica und Vena portae. Deshalb erweiterten Miles *et al.* den Maximalgradienten-Algorithmus zu einem „*Dual Input*“ Algorithmus, welcher es erlaubt, die anteilige Leberperfusion aus Arterie und Pfortader zu errechnen (43, 50). Die Einzelkompartiment-Algorithmen („*One Compartment Models*“) setzen die Annahme voraus, dass der intra- und extravaskuläre Raum bezüglich der Kontrastmittelaufnahme als ein einzelnes funktionelles Kompartiment agieren (53). Aufgrund der besonderen Leberanatomie stellt dies eine valide Annahme dar. Um das sauerstoffreiche arterielle Blut mit dem nährstoffreichen Blut der Pfortader zu vermischen, weist die Leberendstromstrecke einen diskontinuierlichen Endothelverband (Sinusoide) auf, sodass der Intra- und Extravasalraum als ein funktionelles Kompartiment angesehen werden können. Es kann somit zu einer ungehinderten Diffusion von Kontrastmittel aus dem Intravasalraum in den Extravasalraum entlang des Konzentrationsgradienten kommen. Die kontrastmittelbedingte Dichtezunahme ist demzufolge direkt proportional zur Dichtezunahme der Gefäße und es kann hierdurch auf die Gewebesperfusion rückgeschlossen werden. Ähnlich zum Maximalgradienten-Algorithmus ist auch hier die venöse Elimination des Kontrastmittels nicht mitberücksichtigt. Sobald Kontrastmittel in das venöse System übertritt, wäre somit die Einzelkompartiment-Hypothese nicht mehr gültig und ein Bias würde in die Berechnung eingebracht (43, 54, 55). Bei Dekonvolutions-Algorithmen werden zuerst die Zeit-Dichte Kurven des Gewebes und der versorgenden Gefäße ermittelt, anschließend wird hieraus eine Impulsresidualfunktion abgeleitet, aus welcher die theoretische Perfusion des Gewebes abgeleitet werden kann (43). Da es sich hierbei um ein rechenaufwendiges Verfahren handelt,

wird die Form der Impulsresidualfunktion im Voraus festgelegt. In *Originalarbeit 2* und *Originalarbeit 3* wurde beispielsweise eine rechteckige Form der Funktion vorgegeben. Die Gewebperfusion kann anschließend aus der Höhe der Kurve abgelesen werden (44).

Klinische Anwendung findet die CTP derzeit bereits in der Bildgebung des akuten Schlaganfalls zur Darstellung der Penumbra und zur Identifikation von Patientinnen und Patienten, die von einer Rekanalisationstherapie profitieren würden (56). Ein weiteres Anwendungsgebiet der CTP ist das Therapiemonitoring von Metastasen, da insbesondere bei neueren Tumortherapien die Reduktion der Tumorperfusion ein Marker für Therapieansprechen sein kann, auch wenn es zu keiner Größenreduktion der Tumoren kommt (51). Für die Radiofrequenzablation konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Perfusionsunterschiede zwischen der zentralen Nekrosezone und der Randzone existieren und mittels CTP dargestellt werden können (48), und dass auch residuales Tumorgewebe nach Ablation durch die CTP identifiziert werden kann (49). Eine Herausforderung der CTP ist jedoch, dass durch verschiedene Algorithmen und variierende Nutzereingaben zur Berechnung der Gewebperfusion unterschiedliche Werte ermittelt werden (41, 42, 57). Daher wird die Nutzung eines einheitlichen Algorithmus für die Evaluation der Gewebperfusion empfohlen (40).

In *Originalarbeit 2* wurden deshalb verschiedene Perfusionsalgorithmen bezüglich ihrer Eignung zur Darstellung des Ablationsareals und auch bezüglich ihrer Inter- und Intraraterübereinstimmung verglichen. Es zeigte sich, dass Dekonvolutions-Algorithmen am besten für die Darstellung der Nekrosezone geeignet zu sein scheinen und eine vergleichsweise hohe Inter- und Intraraterübereinstimmung aufweisen.



**Abbildung 2.** Beispielübersicht verschiedener Perfusionskarten für die Darstellung der Nekrosezone, berechnet durch den Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus. Es wird offenbar, dass die bestmögliche Abgrenzung der Nekrosezone hier in den Karten des Arteriellen Blutflusses sowie des Blutvolumens gelingt. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden erstellt und entspricht bisher unveröffentlichten Ergebnissen aus Originalarbeit 3.

In *Originalarbeit 3* wurden daraufhin der Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus tiefergehend untersucht und es wurden allgemeingültige Schwellenwerte für die Perfusionskarten ermittelt, die es gestatten, die deutlich minderperfundierte Nekrosezone von der partiell vitalen Randzone abzugrenzen (vergleiche auch Abbildung 2). Bevor diese Ergebnisse jedoch auf die klinische Anwendung übertragen werden können, bedarf es einer weiterführenden prospektiven Evaluation der Algorithmen und der etablierten Schwellenwerte, insbesondere da sich der histologische Aufbau der Schweineleber von dem der menschlichen Leber unterscheidet. Die Leber eines Schweines zeigt einen höheren Anteil an interzellulärem Bindegewebe, was zu Auswirkungen auf die Hitzeausbreitung und die Morphologie des Ablationsareals haben könnte und zum anderen zu im Vergleich zum menschlichen Gewebe unterschiedlichen Perfusionswerten führen könnte, sodass für den Menschen neue Schwellenwerte etabliert werden müssten.

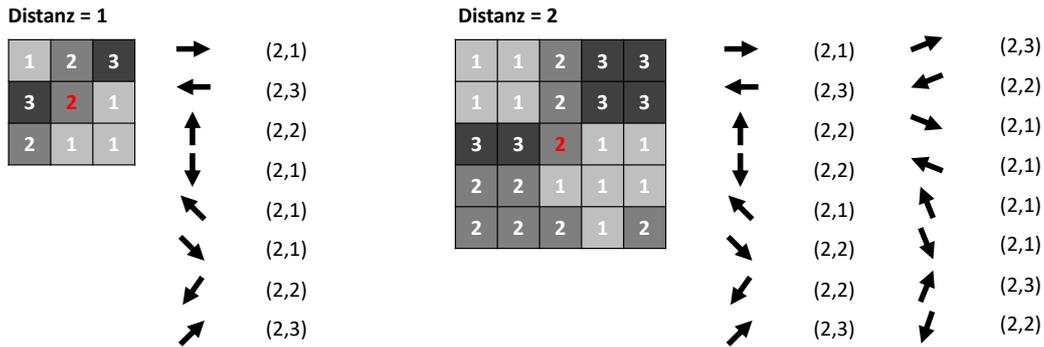
### 3.2 Grundlagen und Anwendungen der Analyse quantitativer CT-Bildparameter

Die Analyse quantitativer Bildparameter (auch: Radiomics) ist ein zunehmend genutztes diagnostisches Verfahren in der Radiologie. Die zugrundeliegende Annahme von Radiomics-

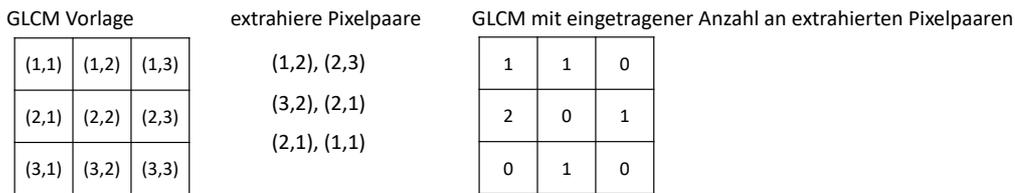
Analysen ist, dass sich zelluläre Gewebseigenschaften aus den Pixel- bzw. Voxel-Werten der radiologischen Bilddaten ableiten lassen und diese aus den Bilddaten erhobenen Merkmale quantifizierbar und charakteristisch für jeweiligen zellulären Gewebseigenschaften sind (58). Bei jeder Aufnahme mit derselben zugrundeliegenden Gewebsveränderung können somit die entsprechenden Bildveränderungen detektiert und die Bildmerkmale extrahiert werden, die für ebendiese Gewebsveränderung charakteristisch sind. Es wird derzeit noch untersucht, welche Merkmale die größte Relevanz haben, wobei es zumeist nicht einzelne Merkmale, sondern vielmehr die Kombination mehrerer Merkmale sind, die die beste Repräsentation des gesuchten Outcomes bieten. Dennoch wurden im Laufe der Zeit einige Einzelmerkmale identifiziert, die relevanter zu sein scheinen als andere. Zum Beispiel erwies sich in der Krebsforschung die Entropie als ein wichtiger Prädiktor für das Vorhandensein eines Tumors oder für die Abschätzung des Tumorgrades (59-61). Die Arten extrahierbarer Merkmale, welche auch in *Originalarbeit 4* untersucht wurden, lassen sich hierbei in verschiedene Klassen unterteilen, die im Folgenden aufgeführt und jeweils mit einem Unterstrich gekennzeichnet sind:

Statistiken erster Ordnung sind Statistiken, die direkt aus der Verteilung der Pixelwerte berechnet werden können. Dazu gehören beispielsweise der Mittelwert, das Minimum oder Maximum der Pixelwerte, Histogrammanalysen oder die Entropie (62). In *Originalarbeit 4* zeigten Statistiken erster Ordnung der Dichtewerte einen wichtigen Einfluss auf die aufgestellten Modelle, was insofern naheliegt, als dass das Ablationsareal hypodenser erscheint als gesundes Lebergewebe.

Formbasierte Merkmale beschreiben die zwei- oder dreidimensionale Form des untersuchten Gewebes. Diese ergeben sich aus der Segmentation der zu untersuchenden Region (z.B. Tumorareal), die dann in ein Polygonnetz umgewandelt werden kann. Mögliche formbasierte Merkmale sind der Umfang, die Sphärizität, die Polygonnetzoberflächenstruktur, das Volumen oder der maximale und minimale Durchmesser. Die Graustufen- Cooccurrence-Matrix („Gray Level Cooccurrence Matrix“ - GLCM) gibt die Häufigkeit von Grauwert-Nachbarn an und stellt sie in einer Matrix dar (63). Für jede segmentierte Interessenregion (ROI) können mehrere GLCM berechnet werden. Da jeder Pixel acht Nachbarn hat, können hier beispielsweise acht GLCM konstruiert werden (vergleiche auch Abbildung 3). Erhöht man den Abstand für Nachbarn von eins auf zwei, so erhöht sich die Anzahl der möglichen GLCM auf 16. Als Bildmerkmale werden aus der GLCM z.B. die Autokorrelation oder der gemeinsame Mittelwert extrahiert (Abbildung 3).

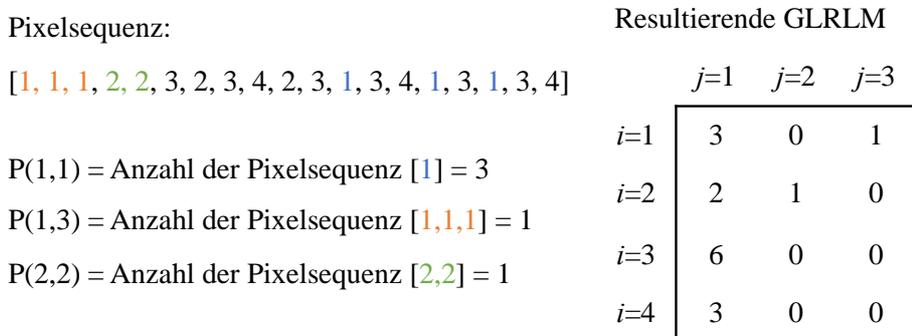


Beispiel GLCM für ein 9-Pixel Bild mit Leserichtung von links → rechts



**Abbildung 3.** In den dargestellten Beispielbildern mit 9 oder 25 Pixeln und drei Grauwerten ist es möglich, 8 oder 16 GLCM zu extrahieren. Die Leserichtung für die Extraktion der Nachbarpixel ist durch die Pfeile indiziert. Im unteren Beispiel wird dargestellt, wie Pixel-Nachbarn, welche mit einer einfachen Distanz aus dem 9-Pixel Bild ausgelesen wurden, in die GLCM eingetragen werden. Es wurden sechs Paare extrahiert, die fünf verschiedene Pixelpaare aus der Vorlage repräsentieren ((2,1) doppelt). Diese werden dann in das GLCM eingetragen. Bilder mit hohem Kontrast haben in der Regel viele Nachbarn in der rechten oberen und linken unteren Ecke des GLCMs, während kontrastarme Bilder viele Einträge in der Diagonale des GLCMs aufweisen. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden zwecks Visualisierung von GLCMs im Rahmen der Habilitationsschrift erstellt.

Die Graustufen-Lauflängenmatrix (Gray Level Run Length Matrix - GLRLM) zeigt die Anzahl  $P(i|j)$  der Pixelpaare mit der Länge  $j$  und dem gleichen Wert ( $i$ ) an, wie beispielhaft in Abbildung 4 dargestellt (64). Aus der Graustufen-Lauflängenmatrix können dann beispielsweise die Verteilung kurzer Pixelsequenzen als Indikator für eine eher feine Bildstruktur oder sehr langer Pixelsequenzen als Anhalt für gröbere Bildstrukturen abgeleitet werden.



**Abbildung 4.** Abbildung der Konstruktion einer Graustufen-Lauflängenmatrix aus einer 1-D Pixelsequenz. Die Sequenz  $P(1,3)$  (entspricht [1,1,1]) existiert einmal in der Originalsequenz und wird in der GLRLM vermerkt. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden zwecks Visualisierung von GLRLMs im Rahmen der Habilitationsschrift erstellt.

Die Graustufen-Zonengrößenmatrix (Gray Level Size Zone Matrix - GLSZM) ähnelt der GLRLM, aber statt Pixelsequenzen-Läufen werden hier die Pixelflächen gemessen (65). Bei dem Beispielbild in Abbildung 5 sind 8x8 Pixel abgebildet mit drei möglichen Pixelwerten [0, 1, 2]. Die Anzahl der Flächen  $P(i|j)$  mit dem Pixelwert  $i$  und der Größe  $j$  sind:  $P(0|7) = 1$ ,  $P(0|10) = 0$ ,  $P(1|4) = 1$ ,  $P(1|9) = 1$ ,  $P(2|9) = 2$ ,  $P(2|16) = 1$ .

1	1	0	2	2	2	2	2
1	1	0	0	2	2	2	2
2	2	1	0	0	0	0	0
2	2	2	1	1	0	0	2
2	2	2	1	1	2	2	2
2	2	0	0	0	2	2	2
2	0	0	0	0	1	1	2
2	2	2	2	2	1	1	2

**Abbildung 5.** Beispielhafte Darstellung eines 8x8-Pixel-Bilds mit drei unterschiedlichen Pixelwerten. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden während des Verfassens der Habilitationsschrift erstellt.

Auch hier zeigt ein Überwiegen kleiner Flächen eher feine Bildtexturen an, während ein Vorherrschen größerer Flächen auf eine gröbere Bildstruktur hinweist.

Die Grauwertsnachbar-Differenzmatrix (Neighbouring Gray Tone Difference Matrix - NGTDM) gibt Auskunft über die mittlere Differenz zwischen den Pixeln im Bild (66). Das Bild aus der Erklärung der GLCM besteht aus 3x3 Pixeln mit drei Graustufen (Abbildung 6).

1	2	3
3	2	1
2	1	1

**Abbildung 6.** Beispielhafte Darstellung eines 3x3-Pixel-Bilds mit drei unterschiedlichen Pixelwerten. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden während des Verfassens der Habilitationsschrift erstellt.

Der Pixelwert  $i=1$  tritt bei den Nachbarn [2, 3, 2], [2, 3, 2, 1, 1], [3, 2, 1, 2, 1] und [2, 1, 1] viermal auf. Die mittlere Differenz ( $s_i$ ) zwischen  $i$  und seinen Nachbarn wäre:

$$s_i = \left| 1 - \frac{2+3+2}{3} \right| + \left| 1 - \frac{2+3+1+1+1}{5} \right| + \left| 1 - \frac{3+2+1+2+1}{5} \right| + \left| 1 - \frac{2+1+1}{3} \right|$$

$$s_i = \frac{4}{3} + \frac{3}{5} + \frac{4}{5} + \frac{1}{3} \quad s_i = 3 \frac{1}{15}$$

Die Reihe der NGTDM entspräche hiermit:

$i$	Anzahl der Pixel $i$	Durchschnittliche Differenz zwischen den Nachbarpixeln von $i$
1	4	3.067

Aus der NGTDM können beispielsweise die Grobheit, der Kontrast oder die Komplexität errechnet werden. Die Grobheit ist ein Maß für die durchschnittliche Differenz zwischen dem zentralen Pixel und den benachbarten Pixeln. Ein höherer Wert zeigt dabei eine einheitlichere Textur an. Die Komplexität beschreibt die Änderung in der Graustufenintensität. Ein komplexes Bild enthält viele, rasche Änderungen in der Graustufenintensität benachbarter Pixel. Die Graustufen-Abhängigkeitsmatrix (Gray Level Dependence Matrix - GLDM) enthält Informationen über Abhängigkeiten zwischen Pixeln, definiert als die Anzahl der verbundenen Pixel innerhalb einer bestimmten Entfernung vom zentralen Pixel (67). Abhängigkeit heißt in diesem Kontext, dass der Betrag der Anzahl der Pixel subtrahiert vom Pixelwert kleiner bzw. gleich einem vorgegebenen Wert ( $\alpha$ ) ist. Ein Übergewicht an größeren Abhängigkeiten lässt hierbei auf eine eher homogene Bildstruktur schließen, während eine große Anzahl kleiner Abhängigkeiten insbesondere bei weniger homogenen Bildstrukturen vorzufinden ist.

Je nach Art der verwendeten Extraktionssoftware können unterschiedlich viele Bildmerkmale extrahiert werden. Das in *Originalarbeit 4* verwendete Programm *Pyradiomics* kann beispielsweise ca. 1500 Merkmale aus dem originären Bild sowie hieraus abgeleiteten Bildern extrahieren (z.B. durch die Wavelet-Transformation) (62). Diese hohe Dimensionalität an Merkmalen birgt allerdings das Risiko von Zufallskorrelationen zwischen Merkmalen und dem gewählten Outcome und kann somit in einer Überanpassung („Overfitting“) der auf den Daten erstellen statistischen Modelle resultieren. Die Reduktion der Dimensionalität, die auch als Merkmalsselektion bezeichnet wird, ist somit der nächste Schritt in einer Radiomics-Analyse. Zuerst sollten Merkmale, welche eine sehr hohe Korrelation und somit auch Redundanz zeigen identifiziert (z.B. in einer Korrelationsmatrix) und ausgeschlossen werden (58). Eine weitere Ebene der Priorisierung könnte dann sein, Merkmale nach ihren Klassen (z.B. Merkmale erster Ordnung, formbasiert) zu sortieren und pro Klasse nur zwei bis drei Merkmale mit der höchsten Priorität zu wählen (68). Schließlich finden auch statistische Verfahren der Merkmalsselektion wie die Vorwärtsselektion, die Rückwärtselimination oder LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) Anwendung bei der Erstellung der statistischen Modelle (69, 70).

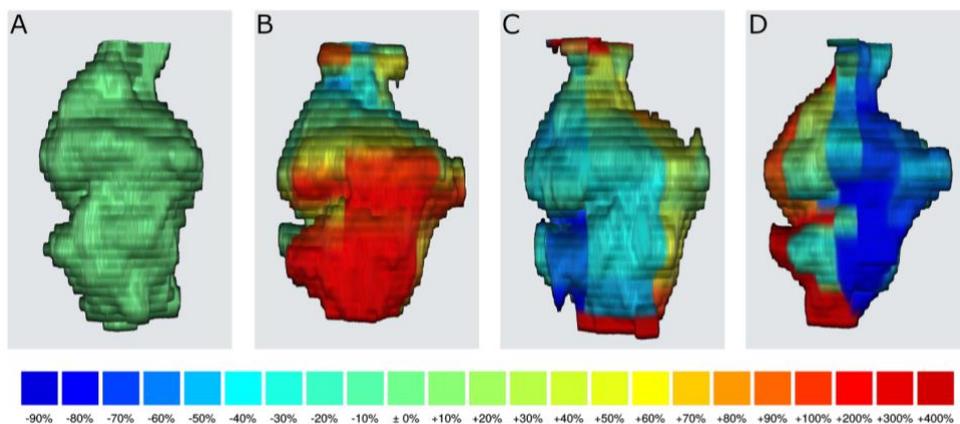
Der letzte Schritt bei einer Radiomics-Analyse ist das Erstellen statistischer Modelle – exemplarisch seien hier (generalisierte) Regressionsmodelle, „Random Forest“, „K-Nearest-Neighbour“ und „Support-Vector-Machines“ genannt. Bisher konnte kein Modell identifiziert werden, das eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Modellen aufwies. Einige Arbeiten (wie auch *Originalarbeit 4*) widmen sich daher dem Vergleich unterschiedlicher Modelle, um das beste Modell für die jeweilige Aufgabe zu identifizieren (71-73).

Es ist ersichtlich, dass die Auswahl der Merkmale und das Erstellen der Modelle komplex und fehleranfällig ist, wobei insbesondere „*Overfitting*“, schlechte Generalisierbarkeit und geringe Reproduzierbarkeit große Herausforderungen der Radiomics-Analysen darstellen. So zeigen sich die Bildmerkmale anfällig für Änderungen in den Aufnahmeparametern, wie Rekonstruktionsalgorithmen oder Bildmatrixgrößen. Dadurch wird eine Generalisierbarkeit der erstellten Modelle für Aufnahmen von verschiedenen Geräteherstellern erschwert (74). Ferner konnte auch gezeigt werden, dass sich die Werte der extrahierten Bildmerkmale bei denselben Patientinnen und Patienten in zwei kurz aufeinander folgenden CT-Aufnahmen teilweise stark unterschieden können (75, 76). Zuletzt zeigen die Bildmerkmale zwar Korrelationen zu zellulären Veränderungen; ein kausaler Zusammenhang durch direkte biologische Validierung muss jedoch noch bewiesen werden, zum Beispiel durch gezielte Vergleichsanalysen zwischen Biopsien bzw. histologischen Schnitten und der Bildgebung (77-79).

### 3.3 Gründe für Größenänderungen der Ablationsareale

Wie in *Originalarbeit 5* gezeigt, unterliegen die Ablationsareale einer relevanten Größendynamik, insbesondere in der ersten Stunde nach Ablation (11, 80, 81). Bereits während der Ablation kann es zu einer Größenzunahme des Ablationsareals kommen, welche in *ex vivo* Versuchen durch die Entstehung von Gaseinschlüssen im Rahmen der Gewebsevaporation bedingt war (82). Auch *in vivo* kommt es zu einer Gasbildung während der Ablation, welche zum einen zu einem Anschwellen des Ablationsareals führen und zum anderen die Abgrenzbarkeit des Areals erschweren kann (83). Diese Gaseinschlüsse bilden sich innerhalb weniger Minuten nach Beendigung der Energiezufuhr fast vollständig zurück, sodass es unwahrscheinlich erscheint, dass die verzögerte Volumenzunahme innerhalb der ersten 30 Minuten, wie in *Originalarbeit 5* beobachtet, hierauf zurückzuführen ist. Es wäre vielmehr naheliegend, dass die verzögerte Volumenzunahme der Ablationsareale durch reaktive, osmotische Gewebsprozesse bedingt ist. Eine mögliche Hypothese ist, dass durch die thermische Zellschädigung osmotisch aktive Elektrolyte aus dem Intrazellularraum austreten

und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention im geschädigten Gewebe führen, was sich sodann in einer Volumenzunahme des Ablationsareals äußert. Im weiteren zeitlichen Verlauf kommt es zu einem allmählichen Abtransport der osmotisch wirksamen Teilchen und der zuvor übergetretenen Flüssigkeit. Die Ablationsareale schrumpfen. Als unterstützend für diese Hypothese könnte angesehen werden, dass die Gewebsschwellungen im Bereich großer Gefäße ausgeprägter waren. Auch die stärkere Ausprägung der Größendynamiken am Ober- und Unterpol des Ablationsareals könnte sich daraus ergeben, dass eine größere Grenzfläche zu intaktem Gewebe einen aktiveren Flüssigkeitsaustausch bzw. -übertritt erlaubt (vgl. auch Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Dreidimensionale Darstellung der Größendynamik des Ablationsareals im zeitlichen Verlauf. Auffällig ist die zuerst ausgeprägte, relative Volumenzunahme des Unterpols, gefolgt von einer starken Schrumpfung in diesem Bereich. Diese Abbildung wurde vom Habilitanden erstellt und entspricht bisher unveröffentlichten Ergebnissen aus Originalarbeit 5.

Die längerfristigen Gewebsveränderungen sind geprägt durch narbigen Umbau des Ablationsareals und sind begleitet von einer weiteren Volumenabnahme (14, 84).

### 3.4 Limitationen

Der makro- und mikroskopische Aufbau der Schweineleber unterscheidet sich von der des Menschen. Vor allem zeigt sich ein höherer Anteil an Bindegewebe, welches dazu führen könnte, dass sich die thermalen Eigenschaften der Leber eines Schweines von der eines Menschen unterscheiden. Zudem erfolgte im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten die Ablation von gesundem Lebergewebe und nicht von Lebertumoren, welche ebenfalls andere thermale Eigenschaften als gesundes Leberwebe aufweisen könnten. Zuletzt ist die Anzahl der durchgeführten Ablationen vergleichsweise gering, da eine möglichst geringe Anzahl an Tierversuchen angestrebt wurde. Infolge der geringen Anzahl der Versuche könnten jedoch

Schwankungen zwischen den einzelnen Ablationen die statistische Auswertung stärker beeinflusst haben.

### 3.5 Zukünftige Anwendungen der Mikrowellenablation/ Ausblick

Durch die Mikrowellenablation können Limitationen des Einsatzes der Radiofrequenzablation überwunden werden, wie beispielsweise die Tumornähe zu großen Gefäßen oder ein größerer Tumordurchmesser, da die Mikrowellenablation weniger anfällig für den ‚Heat-Sink‘-Effekt ist und zugleich größere Ablationsareale erzielen kann (24, 85).

Ein weiterer Vorteil der Mikrowellenablation liegt darin begründet, dass sie auch in Geweben mit schlechter elektrischer Leitfähigkeit, wie der Lunge oder den Knochen, erfolgreich angewendet werden kann. Insbesondere für die Lunge konnte gezeigt werden, dass sich mit der Mikrowellenablation verglichen mit der Radiofrequenzablation in kürzerer Zeit größere Ablationsareale erzielen lassen (86).

Im Verbund mit einer verbesserten Kenntnis der Darstellung der Ablationsareale während und nach der Bildgebung könnten Lokalrezidive durch Anwendung der Mikrowellenablation in Zukunft reduziert werden. Dies wäre insbesondere dann gegeben, wenn eine zuverlässige Darstellung und Abschätzung der Nekrosezone nach erfolgter Tumorablation gelingt. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Originalarbeiten deuten darauf hin, dass mit Hilfe der CT eine solche verbesserte Darstellung der Nekrosezone erzielt werden könnte. Bevor diese möglichen Erkenntnisse in der Praxis Anwendung finden könnten, bedarf es allerdings weiterer Studien außerhalb des tierexperimentellen Settings zur klinischen Validierung der vorgestellten Bildgebungsverfahren. Insbesondere ein besseres Verständnis der Größenänderungen der Ablationsareale wäre wünschenswert, um einschätzen zu können, wann eine bestimmte Größendynamik zu erwarten ist und die postinterventionelle Bildgebung dementsprechend anpassen zu können.

## 4 Zusammenfassung

Diese Arbeit widmet sich der Optimierung der computertomografischen Bildgebung nach hepatischer Thermoablation anhand eines *in vivo* Schweinemodells. Untersucht wurden dabei verschiedene Arten der CT-Bildgebung sowie der Bildnachverarbeitung, um die Darstellung des Ablationsareals sowie der zentralen Nekrosezone unmittelbar nach erfolgter Ablation sowie im kurzfristigen postinterventionellen Verlauf zu optimieren. Ziel war es, durch die verbesserte Darstellung des Ablationsareals bzw. der Nekrosezone residuale Tumorareale nach Ablation künftig früher erkennen zu können, um eine sofortige Re-Ablation zu ermöglichen und somit das Risiko für ein Lokalrezidiv zu reduzieren. *Originalarbeit 1* beschäftigte sich in diesem Kontext mit der Evaluation der Kontrastmittel-CT für die Darstellung des Ablationsareals nach Radiofrequenzablation. Untersucht wurde der Einfluss hepatischer Gefäße auf die Morphologie der Ablation. Es zeigte sich zum einen, dass eine Unterbindung des hepatischen Blutflusses zu größeren und homogeneren Ablationen führt, und zum anderen, dass die postinterventionelle Kontrastmittel-CT die Größe des Ablationsareals zu überschätzen scheint.

*Originalarbeiten 2 und 3* untersuchte die CT-Perfusion anhand von 10 Ablationsarealen. Da es eine Vielzahl von Perfusionsalgorithmen gibt, die sich teilweise in ihren errechneten Perfusionswerten unterscheiden, widmete sich *Originalarbeit 2* dem Vergleich verschiedener Perfusionsalgorithmen. Ziel war dabei die Identifizierung des Perfusionsalgorithmus mit der besten Eignung für die Abbildung des Ablationsareals. Verglichen wurden ein Maximalgradienten-Algorithmus, ein Einzelkompartiment-Algorithmus, zwei Dekonvolutions-Algorithmen und ein Zweikompartiment-Algorithmus mit Patlak-Algorithmus. Es zeigte sich, dass die Dekonvolutions-Algorithmen robustere Ergebnisse lieferten und sich am besten für die Darstellung des Ablationsareals eigneten. Mit dem Dual-Input-Dekonvolutions-Algorithmus, der eine Mitberücksichtigung der dualen Blutversorgung der Leber durch Arterie und Portalvene gestattet, konnte im Vergleich die beste Visualisierung des Ablationsareals und die beste Unterscheidung der unterschiedlichen Ablationszonen (zentrale Nekrosezone und randständige partiell vitale Zone) erreicht werden. *Originalarbeit 3* widmete sich daran anknüpfend der genaueren Evaluation dieses Algorithmus für die Darstellung der zentralen Nekrosezone nach Ablation. Dabei wurden verschiedene Perfusionskarten des Lebergewebes angefertigt, die die arterielle und portalvenöse Gewebsperfusion, die mittlere Transitzeit und das hepatische Blutvolumen anzeigten, und mit

der regulären Kontrastmittel-CT verglichen. Eine signifikant bessere Darstellung der Nekrosezonen gelang in den Perfusionskarten des arteriellen Blutflusses und des hepatischen Blutvolumens. Letzte zeigten einen deutlichen Perfusionsrückgang im nekrotischen Zentrum des Ablationsareals. Durch eine ROC-Analyse wurde ein läsionsübergreifender, optimaler Schwellenwert für die Darstellung der Nekrosezone ermittelt, der eine Unterscheidung zwischen vollständig nekrotischem Gewebe und umgebenden noch partiell vitalem Gewebe ermöglicht. Zu beachten ist, dass die in den *Originalarbeiten 1 bis 3* untersuchten Verfahren mit zusätzlichen Bildakquisitionen und dementsprechend einer erhöhten Strahlenexposition einhergehen. *Originalarbeit 4* beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob eine suffiziente Darstellung der Nekrosezone demgegenüber auch anhand einer regulär angefertigten Kontrastmittel-CT mit singulärer Bildakquisition in der venösen Kontrastmittelphase durch die Analyse quantitativer Bildmerkmale gelingen kann. Hierfür wurden eine Radiomics-Analyse durchgeführt und binäre Klassifikationsmodelle erstellt, die durch einen „Sliding-Window“-Ansatz Subregionen von 10 Ablationsarealen in ‚nekrotisch‘ und ‚nicht nekrotisch‘ unterteilen sollten. Anwendung fanden dabei ein Generalisiertes-Lineares-Gemischtes-Modell, ein Stochastic-Gradient-Boosting-Modell, ein Random-Forest-Klassifikationsmodell sowie ein Nächste-Nachbarn-Klassifikationsmodell. Die beste Unterscheidung zwischen nekrotischen und nicht nekrotischen Subregionen gelang anhand des Generalisiert-Linear-Gemischten-Modells.

Schließlich beschäftigte sich *Originalarbeit 5* mit der Darstellung der Größendynamik der Ablationsareale innerhalb der ersten 60-90 Minuten nach Ablation. Hierfür erfolgte eine mehrfache, zeitlich versetzte Aufnahme von 8 Ablationsarealen, sodass diese segmentiert und dreidimensional dargestellt sowie analysiert werden konnten. Die Ablationsareale zeigten in den ersten 30 Minuten überwiegend eine Größenzunahme, gefolgt von einer Größenabnahme, sodass nach ungefähr 60 Minuten das Ausgangsniveau wieder erreicht wurde, bevor die Schrumpfung einsetzte. Die Kenntnis dieser postablativen Größendynamik kann die Einschätzung des Erfolgs einer Ablation in der postinterventionellen Bildgebung verbessern. Wenn die Kontrollaufnahme beispielsweise innerhalb von 30 Minuten nach der Ablation erfolgt, sollte der empfohlene Sicherheitsabstand von 5 mm auf 7 mm erweitert werden.

Zusammenfassend bietet die Computertomographie innovative Möglichkeiten der verbesserten Darstellung der Ablationsränder und der zentralen Nekrosezone. In Kenntnis der typischen Größendynamik des Ablationsareals könnte eine unvollständige Ablation außerdem früher erkannt werden, um das Risiko des Auftretens eines Lokalrezidivs zu vermindern.

## 5 Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen

1. Vahldiek JL, Erxleben C, **Bressem KK**, Gemeinhardt O, Poch F, Hiebl B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM.  
Multipolar RFA of the liver: Influence of intrahepatic vessels on ablation zones and appropriateness of CECT in detecting ablation dimensions - Results of an in-vivo porcine liver model.  
*Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018 Jan 1;70(4):467-76.
2. **Bressem KK**, Vahldiek JL, Erxleben C, Geyer B, Poch F, Shnayien S, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM.  
Comparison of different 4D CT-Perfusion algorithms to visualize lesions after microwave ablation in an in vivo porcine model.  
*International Journal of Hyperthermia*. 2019 Jan 1;36(1):1097-106.
3. **Bressem KK**, Vahldiek JL, Erxleben C, Shnayien S, Poch F, Geyer B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM.  
Improved Visualization of the Necrotic Zone after Microwave Ablation Using Computed Tomography Volume Perfusion in an In Vivo Porcine Model.  
*Scientific Reports*. 2019 Dec 6;9(1):1-8.
4. **Bressem KK**, Adams LC, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM.  
Subregion Radiomics Analysis to Display Necrosis After Hepatic Microwave Ablation—A Proof of Concept Study.  
*Investigative Radiology*. 2020 Jul 1;55(7):422-9.
5. **Bressem KK**, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Shnaiyen S, Geyer B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM.  
Exploring patterns of Dynamic Size changes of Lesions after Hepatic Microwave Ablation in an In Vivo porcine Model.  
*Scientific Reports*. 2020 Jan 21;10(1):1-9.

## 6 Literaturangaben

1. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005;25(suppl\_1):S69-S83.
2. Greten T, Malek N, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(11):1269-326.
3. Puijk RS, Ruarus AH, Scheffer HJ, Vroomen LG, van Tilborg AA, de Vries JJ, et al. Percutaneous liver tumour ablation: image guidance, endpoint assessment, and quality control. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2018;69(1):51-62.
4. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):171-8.
5. Brace CL. Microwave ablation technology: what every user should know. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009;38(2):61-7.
6. Ward RC, Healey TT, Dupuy DE. Microwave ablation devices for interventional oncology. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(2):225-38.
7. Sun Y, Wang Y, Ni X, Gao Y, Shao Q, Liu L, et al. Comparison of Ablation Zone Between 915- and 2,450-MHz Cooled-Shaft Microwave Antenna: Results in In Vivo Porcine Livers. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(2):511-4.
8. Sun Y, Cheng Z, Dong L, Zhang G, Wang Y, Liang P. Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine livers. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):553-7.
9. Wang Y, Sun Y, Feng L, Gao Y, Ni X, Liang P. Internally cooled antenna for microwave ablation: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol*. 2008;67(2):357-61.

10. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Mo LQ, Liu GJ, et al. Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna--experimental and clinical studies. *Radiology*. 2007;242(3):914-24.
11. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee Jr FT. Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(8):1280-6.
12. Hitchcock RT. Radio-frequency and microwave radiation: AIHA; 2004.
13. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8 Suppl):S192-S203.
14. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(2):323-31.
15. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(11):2452-63.
16. Lopresto V, Pinto R, Cavagnaro M. Experimental characterisation of the thermal lesion induced by microwave ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(2):110-8.
17. Gemeinhardt O, Poch FGM, Hiebl B, Kunz-Zurbuchen U, Corte GM, Thieme SF, et al. Comparison of bipolar radiofrequency ablation zones in an in vivo porcine model: Correlation of histology and gross pathological findings. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;64(3):491-9.
18. Hoffmann R, Rempp H, Keßler D-E, Weiß J, Pereira PL, Nikolaou K, et al. MR-guided microwave ablation in hepatic tumours: initial results in clinical routine. *European radiology*. 2017;27(4):1467-76.
19. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):Cd006317.

20. Trübenbach J, Pereira P, Schick F, Claussen C, Huppert P. MRI-guided radiofrequency ablation of liver tumours: a valuable and minimally-invasive therapeutic option. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 1998;7(6):533-9.
21. Pereira P, Trübenbach J, Schmidt D, editors. *Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2003: © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
22. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol*. 1995;2(5):399-404.
23. Fan W, Li X, Zhang L, Jiang H, Zhang J. Comparison of Microwave Ablation and Multipolar Radiofrequency Ablation In Vivo Using Two Internally Cooled Probes. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(1):W46-W50.
24. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1998;9(1):101-11.
25. Vahldiek JL, Erxleben C, Bresslem KK, Gemeinhardt O, Poch F, Hiebl B, et al. Multipolar RFA of the liver: Influence of intrahepatic vessels on ablation zones and appropriateness of CECT in detecting ablation dimensions-Results of an in-vivo porcine liver model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018;70(4):467-76.
26. Moon S, Park S, Lee S-k, Cheon B, Hong S, Cho H, et al. Comparison of elastography, contrast-enhanced ultrasonography, and computed tomography for assessment of lesion margin after radiofrequency ablation in livers of healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2017;78(3):295-304.
27. Braga L, Semelka RC, Pedro MS, de Barros N. Post-treatment malignant liver lesions: MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2002;10(1):53-73.
28. Lucchina N, Tsetis D, Ierardi AM, Giorlando F, Macchi E, Kehagias E, et al. Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2016;29(4):460.

29. Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surgical endoscopy*. 2014;28(12):3429-34.
30. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(2):223-7.
31. Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Wang Y, et al. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *European journal of radiology*. 2013;82(9):1379-84.
32. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(8):1054.
33. Bressemer KK, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Hiebl B, Lehmann K, et al. Instant outcome evaluation of microwave ablation with subtraction CT in an in vivo porcine model. *Investigative radiology*. 2019;54(6):333-9.
34. Geyer B, Poch FG, Gemeinhardt O, Neizert CA, Niehues SM, Vahldiek JL, et al. Microwave ablation zones are larger than they macroscopically appear-Reevaluation based on NADH vitality staining ex vivo. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2019;73(2):371-8.
35. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005;242(2):158-71.
36. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf K-J, Albrecht T. Multipolar Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Initial Experience. *Radiology*. 2005;237(3):1056-62.
37. Kato T, Suto Y, Hamazoe R. Effects of microwave tissue coagulation on the livers of normal rabbits: a comparison of findings of image analysis and histopathological examination. *The British journal of radiology*. 1996;69(822):515-21.

38. Marin D, Cappabianca S, Serra N, Sica A, Lassandro F, D'Angelo R, et al. CT appearance of hepatocellular carcinoma after locoregional treatments: a comprehensive review. *Gastroenterology research and practice*. 2015;2015.
39. Bressemer KK, Vahldiek JL, Erxleben C, Geyer B, Poch F, Shnayien S, et al. Comparison of different 4D CT-Perfusion algorithms to visualize lesions after microwave ablation in an in vivo porcine model. *International Journal of Hyperthermia*. 2019;36(1):1097-106.
40. Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K, Terae S, Ehara S, Shirato H. Difference in tracer delay-induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms. *Radiology*. 2009;251(1):241-9.
41. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, et al. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology*. 2010;254(1):200-9.
42. Sanelli PC, Lev MH, Eastwood JD, Gonzalez RG, Lee TY. The effect of varying user-selected input parameters on quantitative values in CT perfusion maps<sup>1</sup>. *Academic radiology*. 2004;11(10):1085-92.
43. Miles K. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *The British journal of radiology*. 2003;76(suppl\_1):S36-S42.
44. Sahani D, editor *Perfusion CT: an overview of technique and clinical applications*. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*; 2010.
45. Ai H, Wu S, Gao H, Zhao L, Yang C, Zeng Y. Temperature distribution analysis of tissue water vaporization during microwave ablation: Experiments and simulations. *International Journal of Hyperthermia*. 2012;28(7):674-85.
46. Amabile C, Farina L, Lopresto V, Pinto R, Cassarino S, Tosoratti N, et al. Tissue shrinkage in microwave ablation of liver: an ex vivo predictive model. *International Journal of Hyperthermia*. 2017;33(1):101-9.
47. Sommer CM, Sommer SA, Mokry T, Gockner T, Gnutzmann D, Bellemann N, et al. Quantification of tissue shrinkage and dehydration caused by microwave ablation:

experimental study in kidneys for the estimation of effective coagulation volume. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;24(8):1241-8.

48. Thieme SF, Vahldiek JL, Tummler K, Poch F, Gemeinhardt O, Hiebl B, et al. Value or waste: Perfusion imaging following radiofrequency ablation - early experience. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(2):323-31.

49. Ippolito D, Bonaffini PA, Capraro C, Leni D, Corso R, Sironi S. Viable residual tumor tissue after radiofrequency ablation treatment in hepatocellular carcinoma: evaluation with CT perfusion. *Abdominal imaging*. 2013;38(3):502-10.

50. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*. 1993;188(2):405-11.

51. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-44.

52. Lui Y, Tang E, Allmendinger A, Spektor V. Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *American journal of neuroradiology*. 2010;31(9):1552-63.

53. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, d'Andrea G, Bellomi M. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging*. 2010;10(1):8.

54. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung S-CJ, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1316-23.

55. Konstas A, Goldmakher G, Lee T-Y, Lev M. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(4):662-8.

56. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Comparison of Computed Tomography Perfusion and Magnetic Resonance Imaging Perfusion-Diffusion Mismatch in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2648-53.

57. Deniffel D, Boutelier T, Labani A, Ohana M, Pfeiffer D, Roy C. Computed tomography perfusion measurements in renal lesions obtained by bayesian estimation, advanced singular-value decomposition deconvolution, maximum slope, and Patlak models: intermodel agreement and diagnostic accuracy of tumor classification. *Investigative radiology*. 2018;53(8):477-85.
58. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2015;278(2):563-77.
59. Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, Gondo T, Matsumoto K, Vargas HA, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(46):E6265-E73.
60. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *European radiology*. 2015;25(10):2840-50.
61. Grove O, Berglund AE, Schabath MB, Aerts HJ, Dekker A, Wang H, et al. Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PloS one*. 2015;10(3):e0118261.
62. Van Griethuysen JJ, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer research*. 2017;77(21):e104-e7.
63. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973(6):610-21.
64. Tustison N, Gee J. Run length matrices for texture analysis. *Insight J*. 2008;1:1-6.
65. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Levy N, et al. Shape and texture indexes application to cell nuclei classification. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*. 2013;27(01):1357002.

66. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on systems, man, and Cybernetics*. 1989;19(5):1264-74.
67. Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *computer vision, graphics, and image processing*. 1983;23(3):341-52.
68. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Corrigendum: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*. 2014;5.
69. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2011;73(3):273-82.
70. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2019;25(6):485.
71. Jurmeister P, Bockmayr M, Seegerer P, Bockmayr T, Treue D, Montavon G, et al. Machine learning analysis of DNA methylation profiles distinguishes primary lung squamous cell carcinomas from head and neck metastases. *Science Translational Medicine*. 2019;11(509):eaaw8513.
72. Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, Haider MA, Khalvati F. Radiomics-based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*. 2017;7(1):46349.
73. Cho H-h, Lee S-h, Kim J, Park H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ*. 2018;6:e5982.
74. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*. 2010;49(7):1012-6.
75. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(5):693-700.
76. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, et al. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(8):1235-41.

77. Lin YC, Lin G, Hong JH, Lin YP, Chen FH, Ng SH, et al. Diffusion radiomics analysis of intratumoral heterogeneity in a murine prostate cancer model following radiotherapy: pixelwise correlation with histology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(2):483-9.
78. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, Aerts HJ, Barrington SF, Beer AJ, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(3):169-86.
79. Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives. *Korean J Radiol*. 2019;20(7):1124-37.
80. Bressemer KK, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Shnaiyen S, Geyer B, et al. exploring patterns of Dynamic Size changes of Lesions after Hepatic Microwave Ablation in an In Vivo porcine Model. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9.
81. Erxleben C, Niehues SM, Geyer B, Poch F, Bressemer KK, Lehmann KS, et al. CT-based quantification of short-term tissue shrinkage following hepatic microwave ablation in an in vivo porcine liver model. *Acta Radiologica*. 2020:0284185120914452.
82. Farina L, Weiss N, Nissenbaum Y, Cavagnaro M, Lopresto V, Pinto R, et al. Characterisation of tissue shrinkage during microwave thermal ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(7):419-28.
83. Zhang S, Xu R, Shang S, Han Y, Liu S, Xu T, et al. In vivo monitoring of microwave ablation in a porcine model using ultrasonic differential attenuation coefficient intercept imaging. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(8):1157-70.
84. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Part 1, Normal Findings. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(1):184-93.
85. Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kuang M, et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2009;115(9):1914-23.

86. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, DiPetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008;247(3):871-9.

## **7 Danksagung**

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm danken, der mir als Direktor des CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité die Möglichkeiten einer hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung bot und mit seiner fortwährenden Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit förderte.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dr. rer. medic Stefan M. Niehues, der mich in meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung entscheidend geprägt und stets unterstützt hat. Ich danke ihm für die ununterbrochene Inspiration und für die exzellenten Ratschläge.

Zudem möchte ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen aus der Arbeitsgruppe, stellvertretend seien hier Herr PD Dr. Kai Lehman, Herr Dr. Janis L. Vahldiek und Herr Dr. Franz Poch genannt, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken.

Ferner bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Radiologie, die mich in meinem akademischen und klinischen Vorankommen begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meiner Frau, die mir stets Rückhalt gaben und das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglichten.

## **8 Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 20.11.2020

Keno Kyrill Bressemer