

Aus dem
CharitéCentrum für Chirurgische Medizin
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Campus Benjamin Franklin
Kommissarische Klinikdirektorin: Prof. Dr. med. Katharina Beyer

Habilitationsschrift

Kühleffekte bei der hepatischen Mikrowellenablation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Franz G. M. Poch

Geboren am ... in Würzburg

Eingereicht: Januar 2023
Dekan: Prof. Dr. Joachim Spranger
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Reißfelder, Mannheim
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Michalski, Ulm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Thermoablationen in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen	4
1.1.1	Die Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	4
1.1.2	Die Prognose des kolorektalen Karzinoms	5
1.1.3	Die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen.....	5
1.2	Kühleffekte bei der hepatischen Thermoablation.....	7
1.2.1	Das Prinzip der Thermoablation.....	7
1.2.2	Kühleffekte	8
1.3	Die Mikrowellenablation	10
1.3.1	Die Radiofrequenzablation – ein etabliertes Verfahren mit Limitationen.....	10
1.3.2	Die Mikrowellenablation.....	11
1.4	Zielsetzung.....	13
2	Eigene Arbeiten	14
2.1	Validierung der makroskopischen Auswertung von Mikrowellenablationen – ex vivo	15
2.2	Kühleffekte bei der Mikrowellenablation – ex vivo.....	25
2.3	3D-Auswertung von Kühleffekten bei der Mikrowellenablation – ex vivo.....	38
2.4	Kühleffekte bei der Mikrowellenablation - in vivo	49
2.5	Validierung der makroskopischen Auswertung von Mikrowellenablationen - in vivo	58
3	Diskussion	68
3.1	Kühleffekte bei der hepatischen Mikrowellenablation	68
3.2	Quantifizierung von Kühleffekten bei der Mikrowellenablation.....	71
3.3	Planung von Mikrowellenablationen unter Berücksichtigung vaskulärer Kühleffekte	75
4	Zusammenfassung.....	81
5	Literaturangaben.....	83
	Danksagung	90
	Erklärung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ALPPS:	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
CT:	Computertomographie
GHz:	Gigahertz
LITT:	Laserinduzierte Thermotherapie
MHz:	Megahertz
MRT:	Magnetresonanztomographie
MWA:	Mikrowellenablation
NADH:	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Färbung
RFA:	Radiofrequenzablation
R_i :	Regularitätsindex
R_{\max} :	Maximaler Ablationsradius
R_{\min} :	Minimaler Ablationsradius
UICC:	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Malignomen weltweit. Viele Patientinnen und Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen. Diese können bestenfalls in kurativer Absicht chirurgisch reseziert werden. Allerdings sind nur die wenigsten Patientinnen und Patienten auf Grund einer ungünstigen Tumorlokalisation oder bestehender Komorbidität einem chirurgischen Therapieansatz zugänglich. Erkrankte Personen, bei denen eine Resektion nicht möglich ist, können von sogenannten thermoablativen Verfahren mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen profitieren. Bei der Thermoablation wird ein Lebertumor durch Hitzeeinwirkung minimalinvasiv zerstört. Lebereigene Blutgefäße entziehen Thermoablationen jedoch Energie und wirken dieser entgegen. Es entstehen unerwünschte Kühleffekte, welche lokal zu einem erhöhten Rezidivrisiko führen können. Unter den thermoablativen Verfahren stellt die Radiofrequenzablation das am besten untersuchte Verfahren dar. Allerdings wird besonders die Radiofrequenzablation stark durch die Kühleffekte beeinflusst. Die Mikrowellenablation ist eine zukunftsweisende Technologie, welche weniger anfällig für vaskuläre Kühleffekte sein soll. Das genaue Ausmaß der Kühleffekte bei der Mikrowellenablation ist noch unzureichend untersucht. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine systematische Evaluation von Kühleffekten bei der hepatischen Mikrowellenablation am Ex- und In-vivo-Schweinemodell.

1.1 Thermoablationen in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen

1.1.1 Die Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Mit wachsender Weltbevölkerung und steigender Lebenserwartung werden Krebserkrankungen weiter an gesellschaftlicher und medizinischer Bedeutung gewinnen [1]. Das kolorektale Karzinom ist, nach dem Mamma- und Lungenkarzinom, mit einem Anteil von ca. 10 % die dritthäufigste Tumorerkrankung weltweit [1]. Dabei stellt das kolorektale Karzinom (Kolon und Rektum zusammengenommen) nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Todesursache in Zusammenhang mit malignen Tumorerkrankungen dar [1]. Im Jahr 2020 wurde bei ca. 1,9 Millionen Menschen weltweit ein kolorektales Karzinom diagnostiziert, wobei etwa 0,9 Millionen Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum an den Folgen dieser Erkrankung starben [2].

Die Risikofaktoren des kolorektalen Karzinoms sind unter anderem Adipositas, geringe körperliche Aktivität und Tabakkonsum [2]. So wird in den nächsten Jahren die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms, insbesondere in Industrieländern, stetig zunehmen [1-3]. Aktuell wird in

den nächsten 40 Jahren mit einer Verdoppelung der Prävalenz gerechnet [1]. Das kolorektale Karzinom stellt somit nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit einen wichtigen gesundheitsökonomischen Faktor dar.

1.1.2 Die Prognose des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom wird gemäß der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) in fünf Stadien (0 - IV) eingeteilt [4]. Insbesondere für niedrige, nichtmetastasierte Tumorstadien (UICC 0 - III) ist die kumulative 5-Jahresüberlebensrate bei entsprechender Behandlung mit 70 - 91 % beim Kolonkarzinom und über 80 % beim Rektumkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen gut [5-9]. Die Therapie der Wahl stellt die vollständige chirurgische Resektion („R0-Resektion“) des Tumors dar [10]. Bei über 20 % aller Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom bestehen bereits bei der Erstdiagnose Metastasen (UICC-Stadium IV) [5]. Die Prognose für Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom verschlechtert sich mit dem Zeitpunkt einer Metastasierung maßgeblich. So verringert sich die 5-Jahresüberlebensrate von 75 % auf etwa 15 % [11-13]. Das kolorektale Karzinom metastasiert, neben Lunge, Gehirn und Knochen, hauptsächlich in die Leber [11-13].

1.1.3 Die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen

Insgesamt entwickeln 25 - 30 % aller Patientinnen und Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen [12, 14, 15]. Auch im metastasierten Stadium ist der chirurgische Therapieansatz mit dem Ziel einer vollständigen Entfernung des Primarius sowie sämtlicher Metastasen die Therapie der Wahl [16]. Die 5-Jahresüberlebensrate des metastasierten kolorektalen Karzinoms beträgt nach vollständiger Resektion etwa 50 % [12, 16, 17]. Es wird von 10-Jahresüberlebensraten zwischen 16 und 24 % berichtet [17-19], so dass die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Heilung nach erfolgreicher Tumorsektion trotz eines metastasierten Stadiums bei ca. 20 % liegt [17].

Das Potential des chirurgischen Therapieansatzes zeigt sich besonders im Vergleich zu der medikamentösen Tumorthherapie im Rahmen eines - dann palliativen - Therapieansatzes. So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate unter palliativer Chemotherapie bei nichtresektablen Lebermetastasen nur noch 2 % [12]. Patientinnen und Patienten, welche zum Beispiel auf Grund eines reduzierten Allgemeinzustandes weder für eine chirurgische noch für eine medikamentöse Tumorthherapie infrage kommen, weisen die schlechteste Prognose auf. Diese Patientinnen und Patienten überleben in der Regel die 5-Jahresmarke nicht, wobei selbst die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit unter 25 % liegt [12, 20, 21]. Therapieziel des hepatisch

metastasierten kolorektalen Karzinoms sollte daher die chirurgische Resektion sein [10]. Auf Grund der verbesserten Prognose nach vollständiger Resektion wird dieser Therapieansatz als kurativ angesehen [17]. Einschränkend muss dabei jedoch genannt werden, dass in etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten (42 - 57 %) nach vollständiger Tumorsektion im weiteren Verlauf erneut Lebermetastasen entwickelt [12, 16]. Bis zu einem Drittel dieser Patientinnen und Patienten mit metachroner Lebermetastasierung kann erneut erfolgreich operiert werden [12, 22]. Auch hier gilt eine vollständige Resektion der Lebermetastasenrezidive als kurativer Therapieansatz mit der realen Chance einer dauerhaften Heilung [17, 23]. Eine engmaschige Nachsorge mittels bildgebender Diagnostik ist für die frühzeitige Detektion von Lebermetastasen und für das Langzeitüberleben entscheidend.

Die Einteilung der erkrankten Person in „resektabel“ und „nichtresektabel“ ist für die weitere Prognose der Erkrankung von Bedeutung. Zu Beginn der Erkrankung sollte der Allgemeinzustand der Patientin beziehungsweise des Patienten erhoben werden. Anhand des Allgemeinzustandes kann entschieden werden, ob die erkrankte Person einer Operation oder intensivierten medikamentösen Tumorthapie zugänglich ist [10]. Wird die zu behandelnde Person körperlich als operabel eingestuft, muss evaluiert werden, ob in Bezug auf die Tumorausbreitung eine chirurgische Resektion möglich ist. Diese Entscheidung ist komplex. So konnten bis zu 30 % aller Patientinnen und Patienten, welche initial als nicht resektabel eingeschätzt wurden, im weiteren Verlauf dennoch erfolgreich reseziert werden [24]. Eine interdisziplinäre Diskussion im Rahmen von Tumorkonferenzen ist erforderlich. Zusätzlich muss die erkrankte Person auf die Möglichkeit der Einholung einer Zweitmeinung hingewiesen werden. Aus chirurgischer Sicht ist das verbleibende Leberrestvolumen nach einer vollständigen Resektion der Lebermetastasen von Bedeutung. So hat sich gezeigt, dass bei guter Leberfunktion bis zu 80 % des Lebergewebes reseziert werden kann [25]. Bei einem zu geringen Leberrestvolumen können Bridging-Verfahren, wie die Pfortaderembolisation oder das sogenannte „ALPPS-Verfahren“ (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy), zu einer sekundären Resektabilität führen [26, 27].

Letztendlich sind allerdings nur etwa 30 % aller Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen einem chirurgischen Therapieansatz zugänglich [12, 15]. 70 % der Patientinnen und Patienten sind für eine Resektion und somit für einen kurativen Therapieansatz auf Grund von Komorbidität oder ungünstiger Tumorlokalisation nicht geeignet. Als Alternative zur chirurgischen Resektion haben sich in den letzten Jahren, vor allem für „nichtresektable“ Patientinnen und Patienten, die thermoablativen Verfahren etabliert. Mit thermoablativen Verfahren können in einem selektionierten Patientenkollektiv Langzeitergebnisse vergleichbar der

chirurgischen Resektion erzielt werden [28-32]. Aus diesem Grund wird in der deutschsprachigen S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms eine Radiofrequenzablation bei nichtresektablen Lebermetastasen empfohlen [10].

1.2 Kühleffekte bei der hepatischen Thermoablation

1.2.1 Das Prinzip der Thermoablation

Bei der Thermoablation von Lebertumoren handelt es sich um ein In-situ-Verfahren, welches perkutan, minimalinvasiv oder auch im Rahmen von größeren abdominellen Operationen angewandt werden kann [33]. Prinzipiell ist es möglich die Ablation von Lebermetastasen ambulant oder während eines kurzen stationären Aufenthalts mit geringer Komplikationsrate durchzuführen. Dies steht im Gegensatz zu den vergleichsweise großen abdominellen Leberoperationen, die mit einem Krankenhausaufenthalt von mehreren Tagen und einem höheren Komplikationsrisiko verbunden sind [34]. Thermoablative Verfahren sind im Vergleich zur Leberresektion kostengünstig und können prinzipiell bei Rezidiven mehrmals durchgeführt werden [35, 36].

Thermoablationen beruhen auf dem Prinzip der lokalen Destruktion von Gewebe durch Hitze. Mit Hilfe einer Sonde, welche vorwiegend perkutan in die Leber eingebracht wird, wird thermische Energie in das Zielgewebe appliziert. Ab Temperaturen von über 42 °C treten irreversible Zellschädigungen durch die Inaktivierung von Enzymen auf. Um letztlich eine Apoptose der Zellen einzuleiten, muss die Erwärmung des Gewebes dabei mindestens 30 – 60 Minuten aufrechterhalten werden [37]. Im Gegensatz dazu führen Temperaturen zwischen 60 und 140 °C zu einem sofortigen Zelltod durch eine Denaturierung von Proteinen. Es entsteht eine Koagulationsnekrose [37]. Ab Temperaturen von über 300 °C kommt es zu einer Karbonisation des Gewebes, welche zu einem schnellen Temperaturanstieg innerhalb des Gewebes führt. Paradoxerweise sorgt die Karbonisation des Gewebes für eine thermische Isolation, so dass es zu einer sogenannten Wärmefalle kommt. Dabei erhöht sich der Druck im interstitiellen Gewebe und es besteht die Gefahr einer Tumorzellversprengung [37]. Aus diesem Grund werden bei Thermoablationen Temperaturen um oder knapp über dem Siedepunkt angestrebt. Entsprechend der Wärmeausbreitung bei einer Thermoablation werden Ablationen in verschiedene Bereiche („Zonen“) eingeteilt (Abbildung 1). Unmittelbar um die Sonde liegt die Karbonisationszone, welche von der klinisch relevanten, zentralen Zone („White Zone“) umgeben ist. Dieser Bereich der Ablation entspricht dem Bereich des sofortigen und irreversiblen Zelltodes. Die White Zone wird von der sogenannten Übergangszone („Red Zone“) umgeben, welche allmählich in

natives Lebergewebe übergeht. Die Übergangszone korrespondiert am ehesten mit einem Temperaturbereich zwischen 42 und 60 °C [37-39]. Das wahre Ausmaß der Apoptose im Bereich der Übergangszone und somit die tatsächliche Ablationsgröße demarkiert sich erst nach wenigen Tagen [37, 39]. Das Ziel einer patientenseitigen Tumorablation ist die komplette Destruktion des Tumorgewebes inklusive eines Sicherheitsabstandes um den Tumor von 3 - 10 mm [32, 40].

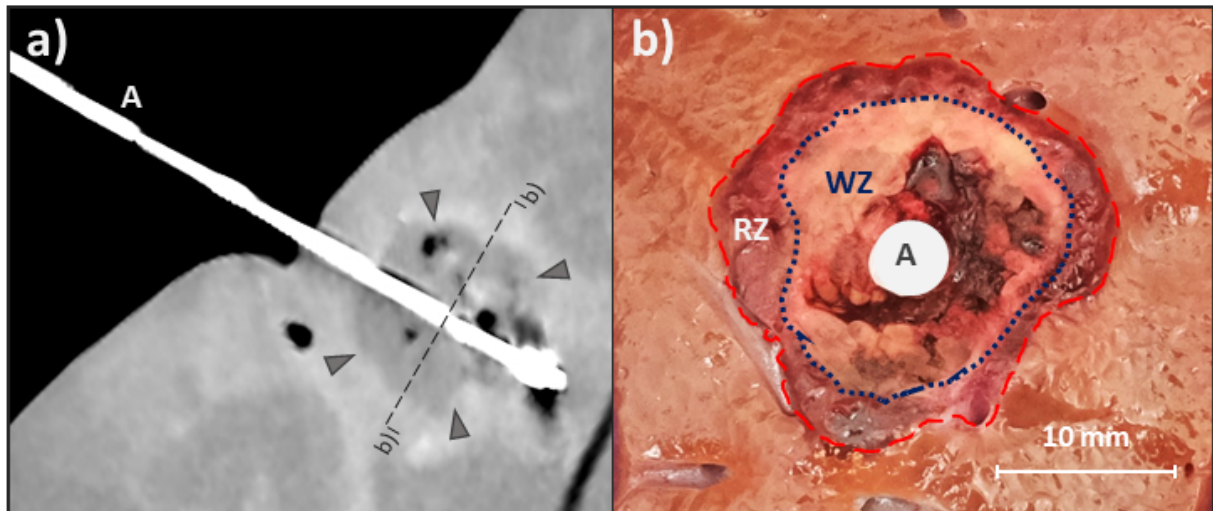


Abbildung 1: a) Thermoablationen können perkutan, minimalinvasiv oder offen chirurgisch (wie hier dargestellt) angewandt werden. Häufig erfolgt die Platzierung des Applikators (A) CT-gesteuert. b) Makroskopischer Querschnitt einer Ablation mit den typischen Ablationszonen in nativem Lebergewebe. Um den Applikator (A) befindet sich die zentrale White Zone (WZ). In dieser kommt es zu einem unmittelbaren und vollständigen Zelluntergang. Um die White Zone liegt die Red Zone (RZ), in welcher noch vitale Zellen gefunden werden können. Die Red Zone geht in natives Lebergewebe über. [Quelle: Eigene Darstellung]

1.2.2 Kühleffekte

Mittels thermoablativer Verfahren können Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, welche zuvor als palliativ angesehen wurden, in kurativer Intention behandelt werden [33]. Allerdings nimmt das Rezidivrisiko nach Thermoablationen mit der Tumorgröße und dem räumlichen Bezug des Tumors zu größeren hepatischen Blutgefäßen zu [33]. Beide Risikofaktoren können auf „vaskuläre Kühleffekte“ zurückgeführt werden, welche durch lebereigene Blutgefäße hervorgerufen werden.

Das Prinzip der Thermoablation beruht auf einer Zerstörung durch thermische Energie. Während sich das Tumor- bzw. Lebergewebe um die Sonde während einer Thermoablation erhitzt, wird durch lebereigene Blutgefäße immer wieder kühleres, körperl warmes Blut nachgeführt. Es kommt zu einem Temperaturgradienten zwischen der Ablation und den körpereigenen Blutgefäßen, welche der Ablation letztlich thermische Energie entziehen. Um die

Blutgefäße entsteht eine Wärmesenke, woraus ein vaskulärer Kühleffekt resultiert. Es werden dabei zwei Arten von Kühleffekten unterschieden: „diffuse“ und „gerichtete“ Kühleffekte [41-44].

Der diffuse Kühleffekt beeinflusst das Volumen einer Ablation (Abbildung 2a). Durch die natürliche Mikroperfusion der Leber wird der Ablation von allen Seiten gleichmäßig Energie entzogen. Dies führt zu einer Abnahme des Gesamtvolumens der Ablation. Ablationen, welche in einer nicht perfundierten Leber, zum Beispiel im Rahmen einer temporären Unterbindung des Ligamentum hepatoduodenale („Pringle-Manöver“) durchgeführt werden, weisen höhere Ablationsvolumina auf [33, 44, 45]. Der Nachteil eines solchen Pringle-Manövers ist, dass es in der Regel chirurgisch durchgeführt werden muss und somit der Vorteil einer minimalinvasiven, perkutanen Anwendung verloren geht [46, 47]. Zusätzlich ist die Ausdehnung einer solchen Ablation auf Grund von fehlenden klinischen Daten oder unzureichenden Herstellerangaben nur schwer vorhersagbar [32]. Es besteht die Verletzungsgefahr benachbarter Strukturen oder Organe. Diffuse Kühleffekte führen zu einem reduzierten Ablationsvolumen, haben jedoch auf Grund der gleichmäßigen Verteilung keinen Einfluss auf die äußere Ablationsform [43]. Da die diffusen Kühleffekte keinen Einfluss auf die Ablationsform haben, sind diese im Vergleich zu den gerichteten Kühleffekten besser vorhersehbar [42].

Der gerichtete Kühleffekt hat, im Gegensatz zum diffusen Kühleffekt, nur einen geringen Einfluss auf das Ablationsvolumen (Abbildung 2b). Stattdessen beeinflusst der gerichtete Kühleffekt vor allem die äußere Ablationsform [42, 43, 48]. Der gerichtete Kühleffekt wird durch individuelle Lebergefäße ab einem Gefäßdurchmesser von 3,0 mm hervorgerufen, welche sich in unmittelbarer Ablationsnähe befinden [49-52]. Diese entziehen einer Ablation punktuell Wärmeenergie. Es kommt zu einer Wärmesenke um diese Gefäße und es entsteht eine Abflachung oder Einschnürung der Ablation [53]. Die Leber wird, im Gegensatz zu anderen Organen, von drei Arten von Gefäßen perfundiert: Leberarterien, Lebervenen und Portalvenen. Diese drei Gefäßarten stellen einen komplexen, zum Teil gegenläufigen Gefäßbaum innerhalb der Leber dar [54]. Durch diesen ineinander verflochtenen Gefäßaufbau sind die gerichteten Kühleffekte und somit die Änderungen in der äußeren Ablationsform kaum vorhersehbar. Aus diesem Grund wurde in der Nähe von Lebergefäßen ab einem Durchmesser von 3,0 mm von einer deutlich erhöhten Lokalrezidivrate nach Thermoablationen berichtet [33].

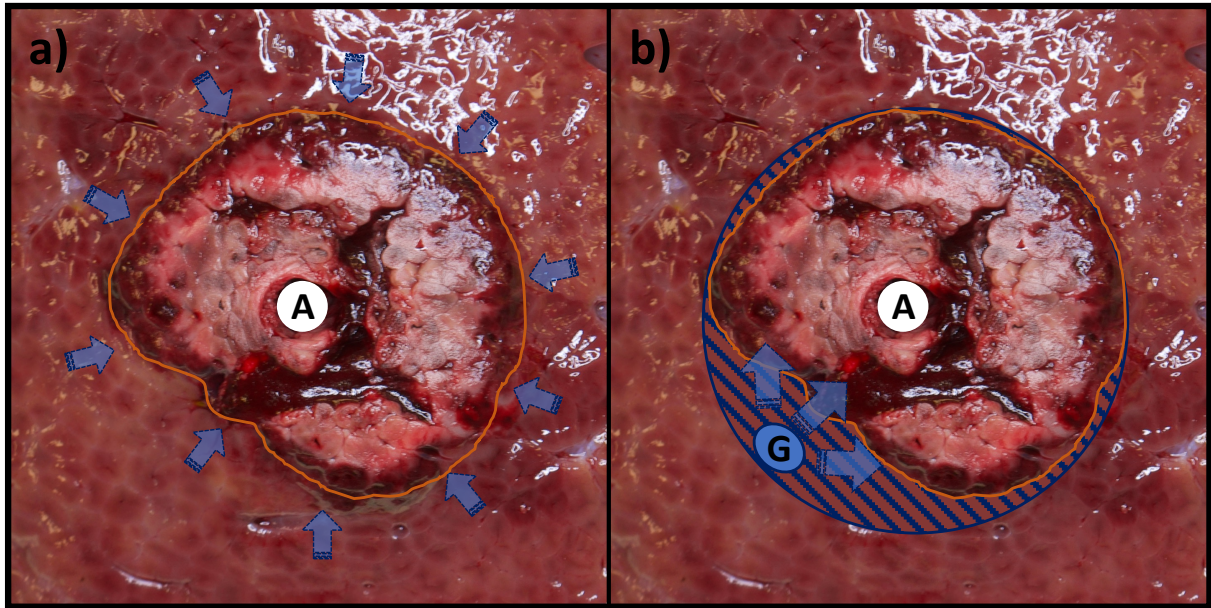


Abbildung 2: a) Der diffuse Kühleffekt (blaue Pfeile) geht von der natürlichen (Mikro-) Perfusion der Leber aus. Der diffuse Kühleffekt hat einen gleichmäßigen Einfluss auf die gesamte Ablation und beeinflusst daher ausschließlich das Ablationsvolumen, ohne die äußere Ablationsform (orange Linie) zu verändern. b) Der gerichtete Kühleffekt (blaue Pfeile) entzieht durch einzelne Lebergefäße (G) einer Ablation punktuell Energie, so dass eine sogenannten Wärmesenke (schraffierter Bereich) um das Lebergefäß entsteht. Es kommt zu Abflachungen oder Einschnürungen der Ablation. Der gerichtete Kühleffekt beeinflusst vor allem die äußere Ablationsform (orange Linie). [Quelle: Eigene Darstellung]

Vaskuläre Kühleffekte beeinflussen sowohl das Ablationsvolumen als auch die Ablationsform und haben somit Einfluss auf den Erfolg einer In-situ-Ablation. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Minimierung des vaskulären Kühleffektes bei der hepatischen Thermoablation.

1.3 Die Mikrowellenablation

1.3.1 Die Radiofrequenzablation – ein etabliertes Verfahren mit Limitationen

Ablative Therapien von Lebertumoren unterteilen sich in thermische und chemische Verfahren. Während bei chemischen Verfahren, wie zum Beispiel der Ethanol-Ablation, Chemikalien in den Tumor injiziert werden, erfolgt die Tumorablation bei den thermoablativen Techniken mittels thermischer Energie [55]. Im klinischen Alltag haben sich, im Gegensatz zu der technisch aufwändigen Kryoablation, hitzebasierte Ablationsverfahren durchgesetzt [55]. Hierbei stellt die Radiofrequenzablation (RFA) eine etablierte Technik dar und gehört aktuell zu dem am umfangreichsten untersuchten Verfahren [10, 55-59]. RFA-Systeme bestehen aus einem Wechselstromgenerator und einer oder mehreren Elektroden, welche sich auf dem sogenannten Applikator befinden. Ist auf der Applikatorspitze nur eine Elektrode vorhanden, bezeichnet man dies als „monopolare RFA“. In diesem Fall ist eine weitere (Neutral-) Elektrode notwendig, welche

in der Regel auf der Körperoberfläche der zu behandelnden Person angebracht wird. Bei der „bipolaren RFA“ sind beide Elektroden auf der Applikatorspitze lokalisiert [55]. Bei beiden Techniken wird im Zielgewebe um die Applikatorspitze mit Hilfe des Generators ein elektrisches Feld und somit eine Ionenbewegung induziert. Durch den Reibungswiderstand der fließenden Elektronen kommt es zu einer thermischen Nekrose des Gewebes [60]. Die Eindringtiefe des elektrischen Feldes in das Zielgewebe und somit das Gebiet der direkten Gewebeerhitzung beträgt bei der RFA wenige Millimeter um die Applikatorspitze [61, 62]. Die restliche Erhitzung des Gewebes erfolgt ausschließlich durch passive Wärmeleitung. Erschwerend kommt hinzu, dass es ab Temperaturen von 100 °C durch eine beginnende Karbonisation zu einer elektrischen Isolation des Gewebes kommt. Die Ablation limitiert sich dadurch selbst [63, 64]. Durch die geringe Eindringtiefe des elektrischen Feldes und die limitierte maximale Ablationstemperatur ist die Radiofrequenzablation sowohl für diffuse als auch für gerichtete vaskuläre Kühleffekte anfällig. So können mittels der RFA kolorektale Lebermetastasen mit einem Durchmesser von maximal 30 - 35 mm nur sicher ablatiert werden, wenn sich keine größeren Lebergefäße in der Ablationsnähe befinden [33, 63, 65]. Um das Ablationsvolumen zu erhöhen, wurde die „multipolare RFA“ entwickelt [66]. Bei der multipolaren RFA werden, statt ein oder zwei Elektroden, multiple Applikatoren in oder um das Tumorgewebe eingebracht. Hierbei ist eine exakte Platzierung der Applikatoren obligat, so dass die einfache Handhabung der mono- oder bipolaren RFA verloren geht [67]. Letztlich sind alternative Techniken notwendig, welche die Vorteile der mono- oder bipolaren RFA erfüllen, aber gleichzeitig bekannte Einschränkungen der RFA überwinden. Die hepatische Mikrowellenablation stellt ein solches Verfahren dar und hat das Potential die Limitationen der RFA zu überwinden [64].

1.3.2 Die Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation (MWA) von kleinen Lebertumoren wurde erstmalig 1994 beschrieben [68]. Obwohl die MWA somit keine vollkommen neue Technik darstellt, war diese über viele Jahre hinweg durch technische Schwierigkeiten limitiert. So stellte es sich als problematisch dar, die Mikrowellenenergie vom Mikrowellengenerator in die Spitze des Applikators, der sogenannten Antenne, zu übertragen. Nachdem diese technischen Schwierigkeiten zunehmend überwunden wurden, hat sich die MWA in den letzten Jahren zu einer ernstzunehmenden Alternative gegenüber der etablierten RFA entwickelt [69].

Mikrowellenablationssysteme bestehen aus einem Mikrowellengenerator und einer Mikrowellenantenne. Der Generator und die Antenne werden durch ein Koaxialkabel verbunden [70]. Dieses Kabel überträgt die Energie in die Antennenspitze und hat einen entscheidenden

Einfluss auf den Wirkungsgrad einer Mikrowellenablation [55, 71]. Bei der Mikrowellenablation wird ein elektromagnetisches Wechselfeld um die Antennenspitze aufgebaut, an welchem sich elektrische Dipole ausrichten. Wassermoleküle stellen auf Grund der Polarisierung der kovalenten Bindung einen Dipol dar. Durch die oszillierende Wirkung des elektromagnetischen Wechselfeldes kommen Wassermoleküle um die Spitze der Mikrowellenantennenspitze in Schwingung. Die Mikrowellenenergie wird durch den Reibungswiderstand der schwingenden Wassermoleküle in Wärme umgewandelt [70]. Die Frequenz der Mikrowellen wird so gewählt, dass sie möglichst der Eigenfrequenz der Wassermoleküle entspricht und somit die Interaktion zwischen dem elektromagnetischen Feld und dem Gewebe erhöht wird [70]. Aus diesem Grund werden im klinischen Alltag Mikrowellengeneratoren mit einer Frequenz von 915 MHz oder 2,45 GHz verwendet [55, 72]. Mikrowellensysteme mit einem Frequenzbereich von 915 MHz haben eine größere Eindringtiefe in das umliegende Gewebe, welche zu größeren Ablationsvolumina führt. Allerdings kommt es in diesem Frequenzbereich zu einer starken Erhitzung des Antennenschaftes, so dass keine sphärischen, sondern entlang des Antennenschaftes kometenförmige Ablationsgeometrien entstehen. Hierdurch besteht zusätzlich die Gefahr von Verbrennungen der Haut im Bereich der Einstichstelle der Antenne. Dieser Effekt konnte durch eine interne Wasserkühlung des Antennenschaftes minimiert werden [71, 72]. Dennoch haben sich die potenziell eher schwächeren Mikrowellensysteme mit einer Frequenz von 2,45 GHz im klinischen Alltag durchgesetzt, da die Ablationsformen runder und dadurch vorhersehbarer werden [70, 73]. Die theoretische Eindringtiefe der Mikrowellen in die meisten biologischen Gewebe beträgt bei 915 MHz und 2,45 GHz bis zu 2 cm [59, 71].

Die MWA hat vielfältige Vorteile gegenüber der RFA. Während die RFA von der elektrischen Leitfähigkeit des umgebenden Gewebes abhängig ist, kann sich die MWA auch in nicht leitfähigem Gewebe ausbreiten. Zusätzlich ist die Eindringtiefe des elektromagnetischen Feldes von mehreren Zentimetern bei der MWA, im Vergleich zu wenigen Millimetern des elektrischen Feldes bei der RFA, deutlich tiefer [61, 62, 71]. Die Erwärmung des Gewebes erfolgt daher bei der MWA hauptsächlich durch eine direkte Erhitzung des Lebergewebes, während das Gewebe bei der RFA im Wesentlichen durch Konvektion erwärmt wird. Mikrowellen sind in der Lage das elektromagnetische Feld sowohl in biologischem Gewebe als auch nichtmetallischen Materialien, wie zum Beispiel in dehydriertem, karbonisiertem Gewebe oder Wasserdampf, aufrechtzuerhalten [71]. Bei der MWA können daher im Ablationszentrum Temperaturen von über 130 °C erreicht werden, ohne dass der Ablationsvorgang beeinflusst wird [71]. Im Gegensatz dazu kommt es bei der RFA ab Temperaturen von 100 °C zu einer elektrischen Isolation des Gewebes. Die RFA limitiert sich dadurch in ihrer Ausdehnung selbst. Durch die große Eindringtiefe des

elektromagnetischen Felds und den hohen Temperaturen im Ablationszentrum können mit einer Mikrowellenantenne Ablationsdurchmesser von bis zu 60 mm innerhalb weniger Minuten erreicht werden [59]. In einem Vergleich zwischen MWA und RFA zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bezüglich des 5-Jahresüberlebens (17 - 32 % vs. 25 - 46 %), der Rezidivraten (6 - 39,6 % vs. 10 - 35,7 %) und der Mortalität (0 - 0,3 % vs. 0 - 2 %) [59]. Allerdings wurden in diesen Studien mit Hilfe der MWA tendenziell größere Metastasen behandelt, so dass die Empfehlung ausgesprochen wurde, die MWA insbesondere für Metastasen ab einem Tumordurchmesser von 3,0 cm anzuwenden [59]. Zusätzlich wurde die Empfehlung ausgesprochen in der Nähe von größeren Lebergefäßen die MWA der RFA vorzuziehen, da geringere Kühleffekte bei der MWA zu erwarten sind [59]. Der Kühleffekt bei der MWA wird jedoch kontrovers diskutiert. Während verschiedene Studien keinen Kühleffekt bei der MWA messen konnten, beschrieben andere Publikationen auch bei der MWA einen relevanten Kühleffekt [65, 69, 74-77]. Der Kühleffekt in Zusammenhang mit der MWA erscheint somit nur unzureichend untersucht.

1.4 Zielsetzung

Die hepatische Mikrowellenablation hat im Vergleich zur chirurgischen Resektion von kolorektalen Lebermetastasen Vorteile in Bezug auf eine niedrige Morbidität und Mortalität, einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und geringere Kosten. Zudem besteht die Möglichkeit die Mikrowellenablation in Kombination mit anderen Tumorthapien anzuwenden und gegebenenfalls auch zu wiederholen. Durch die hohe lokale Energiedichte bei der Mikrowellenablation erscheint es plausibel, dass der Kühleffekt bei der Mikrowellenablation im Vergleich zur Radiofrequenzablation weniger stark ausgeprägt ist. Der Einfluss des Kühleffektes auf die Mikrowellenablation wird aktuell jedoch kontrovers diskutiert.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die systematische Quantifizierung von Kühleffekten bei der hepatischen Mikrowellenablation auf Basis von Ex- und In-vivo-Versuchen.

2 Eigene Arbeiten

Die vorliegende Habilitationsschrift basiert auf folgenden Originalpublikationen:

- 2.1. Geyer B, **Poch FGM**, Gemeinhardt O, Neizert CA, Niehues SM, Vahldiek JL, Klopfleisch R, Lehmann KS.
Microwave ablation zones are larger than they macroscopically appear - Reevaluation based on NADH vitality staining ex vivo. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;73(2):371-378.
- 2.2. **Poch FGM**, Eminger KJ, Neizert CA, Geyer B, Rieder C, Ballhausen H, Niehues SM, Vahldiek JL, Lehmann KS.
Cooling effects occur in hepatic MWA at low vascular flow rates and in close proximity to liver vessels – ex vivo. *Surg Innov.* 2022 Feb 28; 15533506221074619
- 2.3. Neizert CA, Do HNC, Zibell M, Rieder C, Sinden D, Niehues SM, Vahldiek JL, Lehmann KS, **Poch FGM**.
Three-dimensional assessment of vascular cooling effects on hepatic microwave ablation in a standardized ex vivo model. *Sci Rep.* 2022 Oct 12; 12(1):17061.
- 2.4. **Poch FG**, Geyer B, Gemeinhardt O, Klopfleisch R, Niehues SM, Vahldiek JL, Bressemer K, Kreis ME, Lehmann KS.
Immediate post-interventional contrast-enhanced computed tomography overestimates hepatic microwave ablation – an in vivo animal study. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):463-469.
- 2.5. **Poch FGM**, Geyer B, Neizert CA, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, Frericks B, Lehmann KS.
Periportal fields cause stronger cooling effects than veins in hepatic microwave ablation: an in vivo porcine study. *Acta Radiol.* 2021 Mar;62(3):322-328.

2.1 Validierung der makroskopischen Auswertung von Mikrowellenablationen – ex vivo

Geyer B, **Poch FGM**, Gemeinhardt O, Neizert CA, Niehues SM, Vahldiek JL, Klopffleisch R, Lehmann KS.

Microwave ablation zones are larger than they macroscopically appear - Reevaluation based on NADH vitality staining ex vivo. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;73(2):371-378

DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-190583>

Die Mikrowellenablation (MWA) stellt ein In-situ-Verfahren dar. Aufgrund des Verbleibens der Ablation in-situ und der damit fehlenden Möglichkeit zur histologischen Sicherung, kann die MWA nur indirekt mittels postinterventioneller Bildgebung kontrolliert werden. Zum besseren Verständnis und zur Planbarkeit der MWA sind Versuche an Ex- und In-vivo-Modellen notwendig, damit die Ausdehnung der MWA histologisch untersucht und letztlich mit klinisch relevanten bildgebenden Verfahren verglichen werden kann. Zur Reduktion von In-vivo-Tierversuchen im Sinne von „3R“ (Replace, Reduce, Refine) sind Ex-vivo-Versuche an Schlachthoflebern unerlässlich. Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit sollte die makroskopische Auswertung der Ablationszonen am Ex-vivo-Modell validiert werden.

Zur Validierung der Ablationszonen am Ex-vivo-Modell wurden Ablationen an frischen Schlachthoflebern durchgeführt. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch autolytische Prozesse der Schlachthoflebern zu verhindern, wurden die Lebern ausschließlich bis zu 6 Stunden post mortem verarbeitet. Es wurde ein im klinischen Alltag gebräuchliches MWA-System verwendet. Die Ablationen wurden nach erfolgreicher Ablation mittig halbiert und die Ablationshälften zur späteren makroskopischen Auswertung fotografiert. Anschließend wurden die Schnittebenen eingefroren und enzymhistochemisch mittels einer Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Färbung („NADH-Färbung“) aufbereitet. Mittels dieser Vitalfärbung konnten die zentrale Ablationszone („White Zone“ \triangleq vollständige Zellnekrose) und die Übergangszone („Red Zone“ \triangleq partieller Zelluntergang) histologisch identifiziert werden. Die makroskopisch erkennbaren Ablationszonen wurden anhand der entsprechenden histologischen Ablationsquerschnitte validiert.

Es konnten sowohl histologisch als auch makroskopisch in allen Versuchen eine zentrale Ablationszone (White Zone) und eine periphere Übergangszone (Red Zone) identifiziert werden. Die Fläche der zentralen Ablationszone wurde dabei in der Makroskopie im Vergleich zur Histologie um 43 % ($p = 0,028$) unterschätzt. Zwischen der histologischen und makroskopischen Red Zone konnte kein Flächenunterschied gemessen werden ($p = 0,075$). Entsprechende

Ergebnisse wurden auch in Bezug auf den Ablationsradius beobachtet. Während kein Unterschied in Bezug auf den histologischen und makroskopischen Ablationsradius der Übergangszone festgestellt werden konnte, wurde der Ablationsradius der zentralen Ablationszone um 21 % in der makroskopischen Auswertung unterschätzt ($p < 0,001$). Letztlich bestand eine gute Übereinstimmung zwischen der histologischen und der makroskopischen Auswertung in Bezug auf die Gesamtfläche der Ablation, welche der Übergangszone entspricht. Allerdings unterschätzte die makroskopische Auswertung die klinisch relevante zentrale Ablationszone (White Zone). Nachdem jedoch für diese zentrale Zone ein proportionaler Zusammenhang zwischen histologischer und makroskopischer Auswertung bestand, ist es möglich die makroskopische Ablationszone rückwirkend mathematisch zu skalieren. Somit kann von der makroskopischen Analyse der Ablationsschnitte auf die tatsächliche Ablationsgröße rückgeschlossen werden.

Zusammenfassend ist eine rein makroskopische Auswertung von Ex-vivo-Ablationen aussagekräftig. Die makroskopische Auswertung berücksichtigt die Ablationsform, unterschätzt jedoch die Ablationsgröße der zentralen Ablationszone. Direkte Kühleffekte beeinflussen im Wesentlichen die Ablationsform. Daher erscheint die rein makroskopische Auswertung von Ablationen zur Analyse von direkten Kühleffekten im Rahmen von Ex-vivo-Studien zulässig. Diese Ergebnisse sind für Arbeitsgruppen besonders relevant, die ebenfalls Ex-vivo-Untersuchungen zu Thermoablationen durchführen.

2.2 Kühleffekte bei der Mikrowellenablation – ex vivo

Poch FGM, Eminger KJ, Neizert CA, Geyer B, Rieder C, Ballhausen H, Niehues SM, Vahldiek JL, Lehmann KS.

Cooling effects occur in hepatic MWA at low vascular flow rates and in close proximity to liver vessels – ex vivo

DOI: <https://doi.org/10.1177/15533506221074619>

Der Einfluss von hepatischen Gefäßkühleffekten auf die im klinischen Alltag häufig verwendete Radiofrequenzablation (RFA) ist bekannt und umfassend untersucht. Im Gegensatz dazu wird der Kühleffekt bei der innovativeren MWA kontrovers diskutiert. Eine systematische Untersuchung von Kühleffekten im Rahmen von In-vivo-Studien ist auf Grund des komplexen Gefäßsystems der Leber und dem daraus resultierenden Zusammenspiel von diffusen und gerichteten Kühleffekten nahezu unmöglich. In der aktuellen Arbeit sollte der Kühleffekt von Lebergefäßen anhand eines standardisierten Ex-vivo-Versuchsaufbaus unter besonderer Berücksichtigung des Antennen-Gefäß-Abstandes, des Gefäßdurchmessers und der intravaskulären Flussgeschwindigkeit untersucht werden.

Entsprechend der vorangegangenen Arbeit (Kapitel 2.1) wurden frische Schlachthoflebern vom Schwein verwendet. Es wurde ein Energieeintrag von 9,6 kJ mit einer Startleistung von 40 Watt mittels eines klinisch gebräuchlichen MWA-Systems (Frequenz: 915 kHz) appliziert. Zur standardisierten Simulation eines Lebergefäßes wurde eine mit Wasser perfundierte Glasröhre verwendet. Es wurden folgende Versuchsreihen (je n = 6) geplant:

- Antennen-Gefäßabstand (mm): 5*, 10 und 20
 - Gefäßdurchmesser (mm): 3,0, 5,0 und 8,0
 - Flussgeschwindigkeit (ml/min): 0, (0,5, 1, 2, 5)***, 10, 100 und 500
- * : nicht für Gefäßdurchmesser von 8,0 mm
** : Versuchsreihe mit Antennen-Gefäßabstand von 10 mm und einem Gefäßdurchmesser von 5,0 mm

Zur Erfassung der Kühleffekte wurde eine Referenzablation ohne Kühleffekte erstellt. Die Referenzablation definierte sich aus einem gemittelten Radius von Ablationen ohne Glasröhre (n = 6). Alle Versuchsreihen mit Kühleffekten wurden dieser Referenzablation gegenübergestellt. Die Auswertung der Versuche erfolgte auf Höhe des größten Querdurchmessers der Ablation, orthogonal zur Mikrowellenantenne. Es wurde eine deskriptive, quantitative und semi-quantitative Auswertung durchgeführt, wobei die Kühleffekte im Rahmen der semi-quantitativen Auswertung in „keine“, „geringe“, „moderate“ und „starke“ Kühleffekte nach einem festen Schema kategorisiert wurden.

Im Rahmen von insgesamt 228 Ex-vivo-Versuchen konnten Kühleffekte bei der hepatischen MWA nachgewiesen werden. Kühleffekte wurden sowohl in der quantitativen als auch semi-quantitativen Analyse bei einer engen Lagebeziehung zwischen Antenne und Gefäß (Antennen-Gefäßabstand: 5 mm) ab 100 ml/min beobachtet. Sobald sich das Gefäß im Bereich des Ablationsrandes befand (Antennen-Gefäßabstand: 10 mm) zeigte sich bereits in der quantitativen Auswertung bei 4 ml/min und in der semi-quantitativen Auswertung bei 1 ml/min ein Kühleffekt. Der Kühleffekt war im Vergleich zu den Versuchen mit einem engen Antennen-Gefäßabstand flächenmäßig geringer ausgeprägt, allerdings hatte er eine stärkere Auswirkung auf die äußere Ablationsform /-geometrie (moderate bis starke Kühleffekte). Sobald sich das Gefäß weit außerhalb der Ablationszone befand (Antennen-Gefäßabstand: 20 mm) traten keine Kühleffekte mehr auf. Der Gefäßdurchmesser der Glasröhren hatte keine Auswirkung auf den Kühleffekt ($p > 0,05$).

Zusammenfassend traten auch bei der hepatischen MWA reproduzierbare Kühleffekte ex vivo auf. Die Kühleffekte wurden im Wesentlichen durch den Abstand zwischen der Antenne und dem Kühlgefäß beeinflusst. Während am Rande der Ablation bereits bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten Kühleffekte auftraten, waren im Inneren der Ablation hohe Flussgeschwindigkeiten notwendig, um Kühleffekte zu induzieren. Die Erfassung von Kühleffekten ist komplex, daher stellte sich eine Kombination aus quantitativer und semi-quantitativer Auswertung zur systematischen Erfassung von vaskulären Kühleffekten als praktikabel heraus.

2.3 3D-Auswertung von Kühleffekten bei der Mikrowellenablation – ex vivo

Neizert CA, Do HNC, Zibell M, Rieder C, Sinden D, Niehues SM, Vahldiek JL, Lehmann KS, **Poch FGM.**

Three-dimensional assessment of vascular cooling effects on hepatic microwave ablation in a standardized ex vivo model

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21437-4>

In der vorangegangenen Arbeit (Abschnitt 2.2) konnten Kühleffekte zweidimensional im Zentrum einer Mikrowellenablation an Ex-vivo-Schweinelebern nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit sollte nun der Kühleffekt über das gesamte Ablationsvolumen (3D) untersucht werden. Es erscheint plausibel, dass die Kühleffekte abhängig von der verwendeten Generatorleistung sind. Nachdem in den vorangegangenen Studien Kühleffekte nachgewiesen werden konnten, wurde nun ein Generator der 3. Generation mit höherer Startleistung verwendet.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die dreidimensionale Auswertung von Kühleffekten bei der MWA ex vivo unter Verwendung eines modernen Mikrowellengenerators der 3. Generation. Besonders sollten dabei der Einfluss des Antennen-Gefäß-Abstandes und der Flussgeschwindigkeit untersucht werden.

Entsprechend der vorangegangenen Versuche wurden frische Ex-vivo-Schweinelebern vom Schlachthof verwendet. Der Mikrowellengenerator der 3. Generation ermöglichte eine Startleistung von 100 Watt. Die Ablationszeit wurde auf 5 Minuten festgelegt. Es wurde erneut eine mit Wasser perfundierte Glasröhre (Außendurchmesser: 5,0 mm) verwendet. In der vorangegangenen Arbeit (Abschnitt 2.2) konnte gezeigt werden, dass der Gefäßdurchmesser keinen Einfluss auf den Kühleffekt hat. Daher wurde auf eine Variation des Gefäßdurchmessers verzichtet. Es wurden folgende Versuchsreihen geplant (je n = 6):

- Antennen-Gefäßabstand (mm): 2,5, 5 und 10
- Flussgeschwindigkeit (ml/min): 0, 1, 2, 5, 10, 100 und 500

Es wurde vergleichbar der vorangegangenen Arbeit (Abschnitt 2.2) eine Referenzablation bestehend aus Ablationen ohne Kühlgefäß (n = 6) und somit ohne Kühleffekte definiert. Alle Ablationen wurden nach der Ablation auf Höhe des größten Querdurchmessers halbiert und tiefgefroren. Die Ablationshälften wurden anschließend mit Hilfe eines Kryostaten in 2 mm messende Schichten geschnitten. Pro Schichtebene erfolgte eine qualitative (deskriptive), quantitative (Ablations- und Kühlfläche um die Glasröhre) und eine semi-quantitative (s.

Abschnitt 2.2) Auswertung. Aus den Ablations- und Kühlflächen wurde das jeweilige gesamte Ablations- und Kühlvolumen berechnet.

Auf Basis von 126 Mikrowellenablationen wurden 1498 einzelne Ablationsflächen ausgewertet. In der qualitativen Auswertung konnten bis zu einer Flussgeschwindigkeit von 100 ml/min im Ablationszentrum keine Kühleffekte nachgewiesen werden. Sobald sich das Kühlgefäß am Rande der Ablation oder knapp außerhalb befand, konnten bereits bei geringsten Flussgeschwindigkeiten (> 1 ml/min) Kühleffekte identifiziert werden. Wenn jedoch Kühleffekte im Ablationszentrum auftraten, führten diese, im Gegensatz zu den restlichen Versuchsreihen, zu einer Abnahme des Gesamtablationsvolumens ($p = 0.002$). Kleinere Kühleffekte gehen auf Grund der natürlichen Schwankungen der Ablationsgrößen bei der Analyse des Ablationsvolumens verloren, selbst wenn diese makroskopisch eindeutig reproduzierbar erscheinen. Aus diesem Grund wurde zusätzlich das Kühlvolumen um die Glasröhre untersucht. Hier zeigte sich ein Kühleffekt ab einer Flussgeschwindigkeit von ≥ 10 ml/min bei zentral platziertem Gefäß und ≥ 2 ml/min bei peripher gelegenen Gefäß. In der semi-quantitativen Auswertung konnten bereits bei einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml/min ausgeprägte Kühleffekte detektiert werden, wenn sich das Gefäß am Rande der Ablationszone befand. Im Gegensatz dazu zeigten sich nur moderate Kühleffekte ab Flussgeschwindigkeiten von 10 ml/min, sobald das Kühlgefäß mittig durch eine Ablation verlief.

Zusammenfassend traten auch bei der Hochenergie-MWA mit Generatoren der 3. Generation Kühleffekte ex vivo auf. In der 3D-Analyse zeigte sich, dass die Kühleffekte um ein punktförmiges Ablationszentrum am geringsten ausgeprägt waren. Im Gegensatz dazu kam es bereits bei geringsten Flussgeschwindigkeiten zu relevanten Kühleffekten, sobald sich das Kühlgefäß in der Nähe des Ablationsrandes befand. Die vorliegende Studie unterstrich die Bedeutung einer dreidimensionalen Auswertung von Kühleffekten. Eine rein quantitative Auswertung des Ablationsvolumens erfasste die Kühleffekte nur unzureichend. Daher erscheint eine Kombination aus einer quantitativen und semi-quantitativen Auswertung zur Analyse von Kühleffekten bei der MWA sinnvoll.

2.4 Kühleffekte bei der Mikrowellenablation - in vivo

Poch FGM, Geyer B, Neizert CA, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, Frericks B, Lehmann KS.

Periportal fields cause stronger cooling effects than veins in hepatic microwave ablation: an in vivo porcine study. *Acta Radiol.* 2021 Mar;62(3):322-328.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185120928929>.

In den vorangegangenen Studien (Abschnitt 2.2 und 2.3) wurde ein Kühleffekt bei der MWA in standardisierten Ex-vivo-Versuchen nachgewiesen. Um die Ergebnisse besser auf die klinische Realität übertragen zu können, sollten nun die Kühleffekte am In-vivo-Schweinemodell unter besonderer Berücksichtigung des Abstandes zwischen Ablationszentrum und Lebergefäß, Gefäßdurchmesser und Gefäßart untersucht werden.

Mikrowellenablationen ($n = 5$) wurden an Lebern von Hausschweinen in vivo geplant. Es wurde ein im klinischen Alltag gebräuchlicher MW-Generator mit einer Startleistung von 40 Watt und einem Energieeintrag von 24 kJ verwendet. Die Antennenplatzierung in der Leber erfolgte über eine Laparotomie unter manueller Lagekontrolle, wobei die finale Antennenlage in Bezug zu größeren Lebergefäßen mittels CT-Bildgebung kontrolliert wurde. Nach erfolgreichen Ablationen wurden die Versuchstiere euthanasiert. Die Ablationen wurden identifiziert und mittig halbiert. Entsprechend den vorangegangenen Ex-vivo-Versuchen (Abschnitt 2.3) wurden die Ablationshälften schockgefroren. Von den tiefgefrorenen Ablationshälften wurden jeweils mittels eines Kryostaten 2 mm dicke Schichten abgetragen, wobei jede Schichtebene fotodokumentiert wurde. Pro Ablationsschicht wurde die Fläche sowie der minimale und maximale Ablationsradius bestimmt. Zusätzlich wurden alle Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von über 1 mm identifiziert und die Gefäßart (Arterie, Vene oder Portalfeld), der Gefäßdurchmesser und der Abstand zwischen Antennenmittelpunkt und dem jeweiligen Gefäß bestimmt. Aus diesen Daten wurde zunächst der kumulative Kühleffekt (Volumen) ermittelt. Hierzu wurde aus den jeweiligen Ablationsschichten das gesamte Ablationsvolumen, sowie eine dreidimensionale Referenzablation errechnet. Diese definierte sich aus den Kreisflächen der maximalen Radien der jeweiligen Querschnittsfläche und sollte einer am ehesten einer idealen Ablation ohne Kühleffekten entsprechen. Zusätzlich wurde der individuelle Kühleffekt pro Lebergefäß im Sinne einer Radiusreduktion bestimmt. Hierfür wurde der Abstand ($\text{Radius}_{\text{Gefäß}}$) zwischen Antennenmittelpunkt und Ablationsrand in Richtung des jeweiligen Gefäßes bestimmt. Die Radiusreduktion entsprach dem Quotienten zwischen $\text{Radius}_{\text{Gefäß}}$ und dem R_{max} der jeweiligen

Querschnittsfläche. Zusätzlich erfolgte eine semi-quantitative Auswertung (entsprechend Abschnitt 2.2 und 2.3), wobei die Kühleffekte pro Lebergefäß in „keine“, „geringe“, „moderate“ und „starke“ Kühleffekte eingeteilt wurden.

Insgesamt wurden 5 Ablationen durchgeführt. Es wurden Ablationsvolumina von 3,96 ml (1,92 – 5,66) erreicht. Das reelle Ablationsvolumen stand im Gegensatz zum errechneten Referenzvolumen von 7,76 ml (3,45 – 10,08; $p = 0,056$). Es konnten 707 Gefäße mit einem Durchmesser von $> 1,0$ mm identifiziert werden. Davon waren 489 Lebervenen (69 %) und 218 Portalfelder (31 %). Isolierte Arterien konnten nicht identifiziert werden. Portalfelder führten mit einer Radiusreduktion von 37 % im Gegensatz zu Lebervenen (Radiusreduktion: 26 %) zu stärkeren Kühleffekten ($p < 0,001$). Diese Kühleffekte waren im Wesentlichen abhängig vom Abstand zwischen Antenne und Lebergefäß. Der Gefäßdurchmesser hatte, vergleichbar zu den Ex-vivo-Versuchen (Abschnitt 2.2), keinen Einfluss auf die Kühleffekte ($p = 0,059$). Auch in der semi-quantitativen Auswertung führten Portalfelder zu stärkeren Kühleffekten. In einer Subgruppenanalyse wurden alle Gefäße innerhalb der klinisch relevanten White Zone untersucht. Hier konnte um die 28 zentralen Gefäße (21 Lebervenen und 7 Portalfelder) kein Kühleffekt in unmittelbarer Umgebung um die Gefäße, sowie kein vitales Lebergewebe um diese zentralen Gefäße detektiert werden.

Zusammenfassend traten auch bei der MWA an In-vivo-Schweinelebern Kühleffekte auf. Die Kühleffekte waren abhängig von dem Abstand zwischen der Antenne und den Lebergefäßen. Im Vergleich zu Lebervenen traten um Portalfelder stärkere Kühleffekte auf. Der Gefäßdurchmesser hatte keinen Einfluss auf den Kühleffekt. Keine Kühleffekte konnten um zentral gelegene Gefäße innerhalb der White Zone beobachtet werden. Letztlich muss auch bei der MWA mit Kühleffekten gerechnet werden. Diese sind am Ablationsrand besonders stark ausgeprägt.

2.5 Validierung der makroskopischen Auswertung von Mikrowellenablationen - in vivo

Poch FG, Geyer B, Gemeinhardt O, Klopffleisch R, Niehues SM, Vahldiek JL, Bressemer K, Kreis ME, Lehmann KS.

Immediate post-interventional contrast-enhanced computed tomography overestimates hepatic microwave ablation – an in vivo animal study. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):463-469.

DOI: <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1762936>.

In den bisherigen Studien (Abschnitt 2.2 – 2.4) konnte ein Kühleffekt bei der hepatischen MWA nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich auch, dass keine Kühleffekte um Gefäße innerhalb der klinisch relevanten inneren White Zone auftraten (Abschnitt 2.4). Die Erfolgskontrolle nach einer Mikrowellenablation erfolgt, anders als bei einer chirurgischen Resektion, indirekt mittels bildgebender Verfahren. Ablationen werden unter anderem CT-gesteuert durchgeführt. CT-morphologisch demarkiert sich jedoch nach einer Ablation, im Gegensatz zu den histologischen oder makroskopischen Untersuchungen, nur eine einzelne Ablationszone. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, mit welcher histologischen und makroskopischen Ablationszone die CT-Bildgebung korreliert.

Es wurden Mikrowellenablationen (n = 11) an In-vivo-Schweinelebern geplant. Entsprechend der vorangegangenen Studie (Kapitel 2.4) wurde ein Mikrowellengenerator mit einer Startleistung von 40 Watt und einer Zielenergie von 24 kJ verwendet. Nach der MWA wurden die Ablationen mittels kontrastmittelverstärkten CT-Bildern dargestellt. Anschließend wurden die Versuchstiere euthanasiert, die Ablationen identifiziert und halbiert. Die Querschnittsflächen wurden fotodokumentiert und die Proben schockgefroren. Anschließend erfolgte eine histologische Aufarbeitung der Querschnittsflächen mit einer NADH-Vitalfärbung. Die Ablationen wurden histologisch, makroskopisch und CT-morphologisch ausgewertet. Es wurden jeweils der minimale und maximale Radius sowie die Querschnittsflächen bestimmt und miteinander verglichen.

Es wurden elf Ablationen in vivo durchgeführt. In der histologischen Auswertung konnten drei Ablationszonen bestehend aus einer zentralen Zone ohne verbliebene Zellaktivität (hWZ), einer daran anschließenden Zone mit hohem Anteil an avitalen, aber partiell auch vitalen Zellen (hRZ1) und einer peripheren Zone mit weitgehend intakten, aber ödematösen Zellverbänden (hRZ2) identifiziert werden. Auch in der makroskopischen Auswertung zeigte sich eine zentrale beige/graue Zone (mWZ), eine anschließend rötliche Zone (mRZ1) und ein umgebender

hämorrhagisch wirkender Randsaum (mRZ2). Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der CT-Bildgebung ausschließlich eine zentrale hypodense Ablationszone, welche von einem schmalen, unscharf auslaufenden, hyperdensen Randsaum umgeben war. Im Vergleich zwischen histologischen und makroskopischen Ablationsflächen konnten keine Unterschiede zwischen hWZ/mWZ, hRZ1/mRZ1 und hRZ2/mRZ2 nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu zeigte sich ein Flächenunterschied zwischen der im CT erkennbaren Ablationsfläche und der histologischen zentralen (hWZ) und der sich daran anschließenden Ablationszone (hRZ1; jeweils $p \leq 0,01$). Kein Flächenunterschied zeigte sich zwischen hRZ2 und der CT-Bildgebung.

Zusammenfassend war eine rein makroskopische Auswertung von Ablationszonen im Rahmen von In-vivo-Studien valide. Eine aufwändige histologische Aufarbeitung der Ablationen muss daher nicht erfolgen. Im Gegensatz hierzu konnte die kontrastmittelverstärkte CT-Bildgebung nicht zwischen den verschiedenen Ablationszonen unterscheiden. Die im CT sichtbare Ablationszone entsprach am ehesten der histologischen Red Zone 2 (Übergangszone), welche aus weitgehend intakten Zellverbänden bestand. Die klinisch relevante innere White Zone, in welcher keine lokalen Kühleffekte um Lebergefäße auftreten (Abschnitt 2.4), wurde im CT nicht erkannt. Letztlich überschätzte die kontrastmittelverstärkte CT-Bildgebung die MWA geringfügig. Es besteht daher die Gefahr von unvollständigen Ablationen am Ablationsrand.

3 Diskussion

Das kolorektale Karzinom gehört zu einem der häufigsten Malignome weltweit. Viele Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen. Die Therapie der Wahl stellt dabei die vollständige chirurgische Resektion dar. Allerdings sind die wenigsten Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen auf Grund von ungünstigen Lokalisationen und Größen der Metastasen oder auch bestehender Komorbidität einer kurativen, operativen Therapie zugänglich. Dieses Patientenkollektiv kann von minimalinvasiven Therapiealternativen profitieren. Insbesondere thermoablative Verfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA), haben sich zu einer Therapieoption für nicht resektable Lebermetastasen im klinischen Alltag etabliert. Allerdings ist die Anwendung der RFA durch die Größe des zu behandelnden Tumors eingeschränkt. Zusätzlich können um lebereigene Gefäße in der Nähe von Ablationen vaskuläre Kühleffekte auftreten, welche zu einer unvollständigen Ablation des Tumors führen. Die Mikrowellenablation (MWA) stellt eine Weiterentwicklung zur RFA dar. Mit Hilfe der MWA können im Vergleich zur RFA größere Ablationsvolumina erreicht und somit größere Lebertumore ablatiert werden. Die Bedeutung von vaskulären Kühleffekten im Zusammenhang mit der MWA ist nicht abschließend geklärt und sollte in dieser Arbeit im Rahmen von Ex- und In-vivo-Studien näher untersucht werden.

3.1 Kühleffekte bei der hepatischen Mikrowellenablation

Vaskuläre Kühleffekte können thermische Ablationen von Tumoren im Lebergewebe beeinflussen. Dies ist vor allem für die RFA bekannt und gut untersucht [33]. Die Bedeutung der Kühleffekte bei der MWA wird kontrovers diskutiert. Während in einigen Publikationen kein Kühleffekt im Zusammenhang mit der MWA gesehen wurde, konnte in anderen Publikationen ein vaskulärer Kühleffekt bei der hepatischen MWA beobachtet werden [65, 69, 74-77]. In den vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Kühleffekte in einem standardisierten Ex-vivo-Modell auch bei der MWA auftraten (Abschnitt 2.2 und 2.3) [78, 79]. Dabei wurde der Kühleffekt insbesondere durch den Abstand zwischen dem Ablationszentrum und dem Kühlgefäß beeinflusst. Zusätzlich spielte die Flussgeschwindigkeit innerhalb des Gefäßes eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Kühleffektes. Die Flussgeschwindigkeit hatte einen umgekehrt proportionalen Einfluss auf den Kühleffekt in Abhängigkeit des Kühlgefäßabstands zum Ablationszentrum. So konnte um Gefäße, welche in der Nähe der Mikrowellenantenne lagen, erst bei erhöhten Flussgeschwindigkeiten ein Kühleffekt beobachtet werden. Im Gegensatz dazu traten Kühleffekte bereits bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten auf, sobald sich das Gefäß am Rande der Ablation befand. Dabei hatte jedoch die Flussgeschwindigkeit keinen linearen Einfluss auf die

Ausdehnung des Kühleffektes. Vielmehr scheint es einen Schwellenwert der Flussgeschwindigkeit zu geben, ab welchen Kühleffekte auftraten. Die Ausdehnung der Kühleffekte war dabei, unabhängig von der Flussgeschwindigkeit, konstant. Eine weitere wichtige Erkenntnis der dreidimensionalen Studie zur Analyse der Kühleffekte (Abschnitt 2.3) ist, dass weniger der Abstand der Antenne zum Gefäß, sondern vielmehr der Abstand des Gefäßes zum zentralen Ablationsmittelpunkt entscheidend für die Entstehung von Kühleffekten war [79]. Die Ergebnisse dieser Ex-vivo-Studien konnten in vivo bestätigt werden (Abschnitt 2.4) [80]. Hier zeigte sich, dass innerhalb der zentralen, inneren White Zone keine Kühleffekte um lebereigene Gefäße auftraten. Es ist somit davon auszugehen, dass das Risiko eines Tumorrezidivs im klinischen Alltag minimiert wird, wenn der Tumor nach einer Ablation vollständig von der White Zone umschlossen ist. Im Bereich der Übergangszone (Red Zone) zwischen der inneren White Zone und des nativen Lebergewebes traten vaskuläre Kühleffekte bereits bei kleinen Lebergefäßen (< 2 mm) auf, wobei der Kühleffekt um Portalfelder im Vergleich zu Lebervenen stärker ausgeprägt war.

Es gibt nur wenige Studien, die den Kühleffekt bei MWA systematisch untersuchen. In einer Arbeit von Ringe et al. mit einem vergleichbaren Ex-vivo-Studiendesign (vgl. Abschnitt 2.2 und 2.3) konnten Kühleffekte bei der MWA nachgewiesen werden [81]. Diese Kühleffekte waren ebenfalls abhängig vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Flussgeschwindigkeit. Allerdings wurden in dieser Studie ausschließlich sehr hohe Flussgeschwindigkeiten von 700 und 1400 ml/min, wie sie allenfalls am Leberhilum auftreten, untersucht. Ergänzend zu dieser Studie konnte in den vorliegenden Arbeiten die Auswirkung von niedrigen Flussgeschwindigkeiten auf die Kühleffekte im dreidimensionalen Raum bestätigt werden [78, 79]. In allen drei Studien (Ringe et al., Abschnitt 2.2 und 2.3) wurden die geringsten Kühleffekte im Zentrum der Ablation beschrieben.

Die direkten Antagonisten des vaskulären Kühleffektes bei thermischen Ablationen sind die direkte Erhitzung des Gewebes durch Joule'sche Wärme, oder auch Stromwärme genannt, und die Wärmeleitung [74]. Die direkte, aktive Erwärmung des Gewebes durch Stromwärme erfolgt unmittelbar um den Applikator, wohingegen am Rande der Ablation eine passive Erhitzung des Gewebes durch Wärmeleitung stattfindet [74]. Die Eindringtiefe von elektromagnetischen Mikrowellen ist tiefer als die Eindringtiefe des hochfrequenten Wechselstroms der RFA. Während die Eindringtiefe bei der RFA nur wenige Millimeter beträgt, dringt die MWA mehrere Zentimeter in das Zielgewebe ein [61, 62, 71]. Das Gebiet der direkten Erwärmung ist bei der MWA somit wesentlich größer als bei der RFA. Besonders die Randbereiche einer Ablation, die ausschließlich einer passiven Erhitzung ausgesetzt werden, sind für Kühleffekte anfällig [75]. Zusätzlich werden bei der MWA, im Vergleich zur RFA, wesentlich höhere Temperaturen im Ablationszentrum

erreicht [74, 77]. Bei identischer Wärmeleitfähigkeit des Zielgewebes ist der kritische Bereich einer Ablation ($< 60\text{ °C}$) bei der MWA somit weiter in der Peripherie lokalisiert. Aus diesem Grund erscheint es plausibel, dass die Kühleffekte bei der MWA weniger stark ausgeprägt sind als bei der RFA. Dieser Effekt zeigte sich besonders in der vorliegenden Studie zur Untersuchung des Kühleffektes in vivo (Abschnitt 2.4) [80]. Direkt um die Mikrowellenantenne konnte in dieser Studie im Bereich der White Zone kein Kühleffekt unmittelbar um die Lebergefäße nachgewiesen werden, während am Rande der Ablation deutliche Kühleffekte zu sehen waren.

Der in Abschnitt 2.2 und 2.3 beobachtete Effekt, dass Kühleffekte erst ab einer gewissen Flussgeschwindigkeit auftraten und dass diese mit weiter zunehmender Flussgeschwindigkeit in ihrer Ausdehnung identisch blieben, kann durch die Wärmekapazität des (Blut-)Gefäßes erklärt werden [78, 79]. Bei geringen Flussgeschwindigkeiten hat die Flüssigkeit innerhalb eines Gefäßes Zeit sich der Umgebungstemperatur anzugleichen, so dass diese letztlich erwärmt wird. Der Temperaturgradient zwischen dem Gefäß und dem Ablationsgebiet verringert sich durch die Erhitzung der Flüssigkeit im Gefäß, so dass letztlich kein Kühleffekt auftritt. Ab einer gewissen Flussgeschwindigkeit ist die Transitzeit der Flüssigkeit durch die Ablation so kurz, dass kaum noch ein Wärmeaustausch zwischen dem perfundierten Gefäß und der Ablation stattfindet. Der Temperaturgradient zwischen (Blut-)Gefäß und umgebenden Zielgewebe bleibt über die gesamte Zeit der Ablation konstant, so dass eine stabile „Wärmesenke“ um das Gefäß entsteht. Dieser Schwellenwert der Flussgeschwindigkeit ist abhängig von der Umgebungstemperatur des (Blut-)Gefäßes. So waren beispielsweise im Ablationszentrum im Vergleich zum Ablationsrand zehnfach höhere Flussgeschwindigkeiten notwendig, um diesen Schwellenwert zur Induktion von Kühleffekten zu erreichen [78].

Der Einfluss des Gefäßdurchmessers auf die Auswirkung des Kühleffektes wird kontrovers diskutiert. Während verschiedene Studien keinen Einfluss des Gefäßdurchmessers auf den Kühleffekt nachweisen konnten, wurde in anderen Studien gezeigt, dass Kühleffekte erst ab einem Gefäßdurchmesser von 3 mm auftreten [49-52]. In den vorliegenden Ex-vivo-Studien (Abschnitt 2.2 und 2.3) hatte der Gefäßdurchmesser keinen Einfluss auf den Kühleffekt [78, 79]. Einschränkend muss jedoch genannt werden, dass in diesen Arbeiten aus technischen Gründen nur Gefäßdurchmesser ab 3 mm untersucht wurden. Es konnte somit keine Aussage über den Kühleffekt durch Gefäße mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm getroffen werden. Allerdings zeigte sich in der In-vivo-Studie dieser Arbeit (Abschnitt 2.4), dass auch Gefäße mit einem Durchmesser von unter 3 mm zu Kühleffekten beitrugen [80]. Neben dem Gefäßdurchmesser wurde in dieser Arbeit auch der Einfluss des Gefäßtyps auf den Kühleffekt untersucht. Hier zeigte sich, dass Portalfelder zu einem stärkeren Kühleffekt führen als

Lebervenen. Allerdings traten auch um Lebervenen mit einem Durchmesser von unter 3 mm Kühleffekte auf. Dieses Ergebnis stimmt mit vergleichbaren Untersuchungen zur RFA überein [67, 80].

Limitierend bezüglich der Aussagen zu Kühleffekten bei der hepatischen Mikrowellenablation muss genannt werden, dass die vorliegenden Arbeiten (Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) an nativer Schweineleber und nicht an Tumorgewebe durchgeführt wurden [78-80]. Die Verwendung eines Tumormodells, insbesondere im Rahmen von In-vivo-Studien, erscheint aus ethischen Gründen bedenklich, insbesondere da sowohl die physikalischen Eigenschaften von Schweineleber, humaner Leber als auch Tumorgewebe bekannt sind [82, 83]. Die Ergebnisse dieser Arbeit können somit mit Hilfe numerischer Simulationen auf humane Tumormodelle übertragen werden [82-84].

Zusammenfassend muss auch bei der hepatischen MWA mit vaskulären Kühleffekten gerechnet werden. Diese müssen besonders bei der Planung einer Ablation berücksichtigt werden, wenn sich ein entsprechendes Blutgefäß am Rande der späteren Ablationszone befindet. Während Portalfelder einen stärkeren Kühleffekt verursachen als Lebervenen, spielt die Größe der Blutgefäße eine untergeordnete Rolle. So können bereits Lebergefäße mit einem Durchmesser von unter 3 mm einen vaskulären Kühleffekt verursachen. Kühleffekte können minimiert werden, wenn der Abstand zwischen Ablationszentrum und Blutgefäß geringgehalten wird. Liegt beispielsweise ein Blutgefäß am Rande der geplanten Ablationszone, muss folglich evaluiert werden, ob die Mikrowellenantenne tendenziell etwas näher an das entsprechende Blutgefäß platziert werden kann, um den lokalen Kühleffekt zu minimieren.

3.2 Quantifizierung von Kühleffekten bei der Mikrowellenablation

In den vorliegenden Studien (Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) konnte gezeigt werden, dass auch bei der hepatischen Mikrowellenablation mit vaskulären Kühleffekten gerechnet werden muss [78-80]. Im klinischen Alltag werden Ablationen in der Regel ultraschall- oder CT-gestützt durchgeführt [55]. Eine Kontrolle der Ablationsgröße und der vollständigen Ablation des Tumors ist nur indirekt mittels Bildgebung möglich. Allerdings entstehen während der Ablation durch die Erhitzung Gasblasen [85, 86]. Diese überlagern das Ablationsgebiet während und kurz nach der Ablation. Daher ist eine bildmorphologische Kontrolle von Thermoablationen in Echtzeit auf Grund von Artefakten durch Gasblasenbildung nur sehr eingeschränkt möglich [87]. Dies ist kritisch zu beurteilen, da bereits kleinste Tumorresiduen im Sinne des sogenannten „Schmetterlingseffektes“ zu Lokalrezidiven und somit einem reduzierten Langzeitüberleben führen können [42, 88]. Dies bedeutet wiederum, dass unzureichende Ablationen durch Kühleffekte in der Nähe von größeren

Lebergefäßen nicht oder nur verzögert nachgewiesen werden können. In der Regel erfolgt eine Erfolgskontrolle mittels Schnittbildgebung 24-48 Stunden nach einer Ablation. Im Rahmen dieser „technischen“ Erfolgskontrolle sollte eine unvollständige Ablation detektiert werden, so dass spätestens zu diesem Zeitpunkt eine „Nach-Ablation“ durchgeführt werden kann [55]. Wünschenswert wäre allerdings eine Modalität der Bildgebung, in welcher eine unvollständige Ablation unmittelbar während bzw. kurz nach der Ablation nachgewiesen werden könnte. Es gibt bereits einige vielversprechende Ansätze zur Überwachung einer Ablation in Echtzeit [89-93]. Allerdings muss dabei kritisch beachtet werden, dass eine solche Bildgebung in der Regel nicht in der Lage ist kleinste Tumorresiduen, vergleichbar einer histologischen Aufarbeitung eines chirurgischen Resektats, zu detektieren. Eine Alternative zur Überwachung der Ablation in Echtzeit ist eine exakte präinterventionelle Simulation der Ablation unter Berücksichtigung der Lokalisation des Tumors in Bezug auf lebereigene Gefäße [84, 94]. Um Kühleffekte in solchen numerischen Simulationen zu berücksichtigen, muss das Ausmaß der Kühleffekte bekannt sein [95]. Im nachfolgenden Abschnitt soll auf die Möglichkeiten der Quantifizierung von Kühleffekten eingegangen werden.

Im Kapitel 2.4 konnte ein Kühleffekt bei der Mikrowellenablation im Schweinemodell in vivo nachgewiesen werden [80]. In dieser Studie wurde vom Summationseffekt benachbarter hepatischer Gefäße auf den Kühleffekt geschlossen. Eine individuelle Auswertung von In-vivo-Kühleffekten durch einzelne Gefäße ist auf Grund der komplexen Anatomie des Gefäßbaums der Leber nicht möglich [53, 54]. Aus diesem Grund sind standardisierte Ex-vivo-Versuche zur systematischen Quantifizierung von Kühleffekten notwendig. Mit Hilfe einer geraden Glasröhre ist es möglich reproduzierbare Kühleffekte im Ex-vivo-Schweinelebermodell zu erzeugen [41, 42, 48, 81]. Glas hat vergleichbare thermische Eigenschaften wie natives Lebergewebe, so dass die Glasröhre selbst in den Versuchen vernachlässigt werden kann und die Kühleffekte ausschließlich durch die perfundierte Flüssigkeit in der Glasröhre induziert werden [42, 96]. In den Ex-vivo-Versuchen dieser Arbeit (Abschnitt 2.2, 2.3) an Schweinelebern mit perfundierten Glasröhren konnten Kühleffekte in Abhängigkeit des Antennen-Gefäßabstandes induziert werden [78, 79]. Während das menschliche Auge in der Regel intuitiv erkennen kann, ob ein Kühleffekt vorliegt, ist eine Quantifizierung der Kühleffekte diffizil (vgl. Abbildung 1, S. 42 [79] und Abbildung 4, S. 55 [80]). Thermoablationen werden in der Regel mittels Ablationsvolumen, -durchmesser oder -radius beschrieben [43, 55, 97]. In den vorliegenden Studien (Abschnitt 2.2, 2.3, 2.4) konnte gezeigt werden, dass Kühleffekte nicht suffizient durch die alleinige Bestimmung des kompletten Ablationsvolumens erfasst werden kann [78-80]. So kam es trotz erkennbarer Kühleffekte im Bereich der perfundierten Glasröhre zu keiner Abnahme des Ablationsvolumens im Vergleich zu

identischen Versuchsaufbauten mit nicht perfundierten Glasröhren. Diese Einschnürungen der äußeren Ablationsgeometrie durch Kühleffekte sind jedoch im Verhältnis zum gesamten Ablationsvolumen häufig zu gering ausgeprägt, um in einer messbaren Verringerung des gesamten Ablationsvolumens zu resultieren. Außerdem können über die Angaben von Ablationsvolumina keine Aussagen über die Lokalisation und räumliche Ausdehnung der Kühleffekte getroffen werden. Die Gefahr von unvollständigen Ablationen um Lebergefäße bleibt bestehen. Das Ablationsvolumen ist somit zur Analyse von einzelnen Kühleffekten nicht geeignet. In den vorliegenden Ex-vivo-Studien (Abschnitt 2.2, 2.3) wurde daher zur Quantifizierung der Kühleffekte nicht das Ablationsvolumen, sondern das Kühlvolumen einer Ablation bestimmt (s. Abbildung 1, S. 29 und Abbildung 4, S. 46) [78, 79]. Hierfür wurde zunächst aus Versuchen ohne Kühleffekt eine ideale Ablationsform bzw. ein ideales Ablationsvolumen definiert. Alle Versuche mit Kühleffekt wurden im Verhältnis zu dieser „Idealläsion“ analysiert. Aus der Differenz zwischen der Idealläsion und der jeweiligen Ablation mit Kühleffekt wurde das Kühlvolumen berechnet. Mit diesem Verfahren konnten in den beiden Ex-vivo-Studien bereits geringe Kühleffekte quantitativ nachgewiesen werden. Problematisch an diesem Verfahren ist, dass hierfür eine Idealläsion definiert werden musste. Diese ist in standardisierten Ex-vivo-Versuchen verhältnismäßig einfach festzulegen, in vivo lässt sich eine Idealläsion ohne Kühleffekte nicht ohne weiteres ermitteln. Der Kühleffekt bei In-vivo-Ablationen wird, im Gegensatz zu den Ex-vivo-Versuchen mit nur einer singulären Glasröhre, durch viele Gefäße hervorgerufen. Es kann somit nicht auf den individuellen Kühleffekt geschlossen werden. Eine Aussage über die räumliche Auflösung der Kühleffekte ist mittels des Kühlvolumens auch hier nicht möglich.

In Studien zur Untersuchung von Mikrowellenablationen werden häufig die Ablationsdurchmesser verwendet [73, 98]. In der Regel werden bei solchen Angaben der größte und der geringste Querdurchmesser einer Ablation angegeben [55]. Beide Parameter sind im Rahmen einer postinterventionellen Bildgebung verhältnismäßig einfach zu bestimmen. Über die Angaben der Ablationsdurchmesser kann vermeintlich auf einen Kühleffekt geschlossen werden. So erscheint es zunächst plausibel, dass zum Beispiel kleinere Ablationsdurchmesser mit einem stärkeren Kühleffekt assoziiert sind. Kritisch muss dabei allerdings gesehen werden, dass die Angabe des Ablationsdurchmessers keinen festen Bezugspunkt innerhalb der Ablation aufweist und somit keine Aussage über die Form einer Ablation zulässt [55]. So können zum Beispiel kleine, runde Ablationen im Vergleich zu stark asymmetrischen Ablationen den gleichen Ablationsdurchmesser aufweisen. Dieses Problem kann umgangen werden, wenn man statt des Ablationsdurchmessers den Radius einer Ablation angibt. Der Radius einer Ablation benötigt einen festen Bezugs- bzw. Ausgangspunkt innerhalb einer Ablation. Dieser Punkt kann theoretisch der geometrische

Mittelpunkt einer Ablation sein. Dieser ist allerdings nur retrospektiv und sehr aufwändig zu bestimmen. Sinnvoller erscheint es, einen festen Bezugspunkt auf der Achse des Applikators als Bezugspunkt zu verwenden. Dieser fixe Bezugspunkt kann zum Beispiel durch den virtuellen Schnittpunkt zwischen Applikator und größtem Ablationsquerdurchmesser definiert werden. Der Bezugspunkt sollte für jeden Applikatortyp durch den Hersteller festgelegt werden und kann im Rahmen von Ex-vivo-Versuchen ohne interagierende Kühleffekte ermittelt werden. Bei vielen Mikrowellenantennen ist dieser Bezugspunkt bereits in der jeweiligen Schnittbildgebung bildmorphologisch erkennbar und kann dabei für die Ausrichtung der Sonde im Rahmen der Punktion verwendet werden. Sobald dieser Referenzpunkt definiert ist, können Ablationen unter der Angabe des minimalen Radius (R_{\min}), maximalen Radius (R_{\max}) und des mittleren Radius (R_{mean}) beschrieben werden (vgl. Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) [78-80]. Über den minimalen Ablationsradius kann der Bereich einer Ablation angegeben werden, welcher vollständig um den zentralen Bezugspunkt ablatiert worden ist. Der maximale Radius definiert dabei den „Gefahrenbereich“ einer Ablation, in welchem nicht mehr mit einer vollständigen Ablation, sondern mit ungewollten Verletzungen benachbarter Strukturen gerechnet werden muss [73, 99]. In diesem Zusammenhang ist es wichtig den Regularitätsindex ($R_i = R_{\min}/R_{\max}$) zu nennen [100]. Der Regularitätsindex beschreibt die Kugelform einer Ablation. R_i -Werte von 1,0 stehen hierbei für eine perfekt sphärische Ablation, wobei kleinere Werte für ellipsoide bzw. unregelmäßige Ablationsformen sprechen. Über die Angabe der Ablationsradien und des Regularitätsindex lassen sich Angaben über die Form einer Ablation ex und in vivo machen. Lokale Kühleffekte können durch die Radien allerdings nur indirekt und ohne räumliche Auflösung beschrieben werden (vgl. Abschnitt 2.4) [80].

Nachdem vaskuläre Kühleffekte bei der hepatischen Mikrowellenablation mit Hilfe von Standardparametern, wie Ablationsvolumen, -durchmesser und -radius, nur unzureichend quantifiziert werden können, wurden im Rahmen von Ex-vivo-Studien Verfahren zur systematischen Quantifizierung von Kühleffekten entwickelt bzw. verfeinert (vgl. Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) [41, 42, 48, 78-80]. Die Idee hinter diesen Modellen ist, dass die räumliche Auflösung unmittelbar um das Kühlgefäß zur Analyse der lokalen Kühleffekte erhöht wird. So werden entweder Sektoren oder Ringsegmente um das Kühlgefäß gelegt, in welchen der Kühlanteil im Verhältnis zu einer Idealläsion quantifiziert wird [41, 42, 48]. Mit Hilfe solcher Modelle lassen sich Kühleffekte im Rahmen von Ex-vivo-Versuchen exakt erfassen und miteinander vergleichen. So können zum Beispiel Kühleffekte in Abhängigkeit des Applikator-Gefäßabstandes, des Gefäßdurchmessers oder der Flussgeschwindigkeit standardisiert analysiert werden [41, 42, 48, 78-80]. Solche individuellen Modelle eignen sich gut, um Kühleffekte im Bereich einzelner Gefäße im

Rahmen von Ex-vivo-Studien zu untersuchen. Eine direkte Übertragung auf die In-vivo-Situation mit komplexen, interagierenden Kühleffekten ist jedoch nicht möglich.

Während sich die quantitative Analyse von Kühleffekten als komplex darstellt, kann der Betrachter von Ablationen häufig intuitiv entscheiden, ob Kühleffekte vorhanden sind (vgl. Abbildung 1, S. 42 [79] und Abbildung 4, S. 55 [80]). Um diese subjektive Bewertung quantifizieren zu können, wurde in den vorliegenden Arbeiten (Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) eine semi-quantitative Analyse der Kühleffekte basierend auf einem Verfahren nach Frericks et al. angewandt [53, 78-80]. Hierbei wurde der Kühleffekt von Lebergefäßen nach visuellen Kriterien in vier Kategorien in Abhängigkeit der jeweiligen Ablation-Gefäß-Geometrie eingeteilt (vgl. Abbildung 2, S. 30 [78] und Abbildung 5, S. 46 [79]):

1. Kein Kühleffekt
2. Geringer Kühleffekt
3. Mäßiger Kühleffekt
4. Starker Kühleffekt

Hierbei zeigte sich, dass diese semi-quantitative Analyse einfach zu verwenden und im Vergleich zu den komplexeren quantitativen Analysen dennoch sehr genau ist (Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) [78-80]. Die semi-quantitative Auswertung kann sowohl für standardisierte Ex-vivo-Versuche (Abschnitt 2.2 und 2.3), als auch für komplexe Ablationsgeometrien im Rahmen von In-vivo-Versuchen (Abschnitt 2.4) verwendet werden [78-80].

Zusammenfassend ist die Analyse von vaskulären Kühleffekten bei der hepatischen MWA komplex. Während das Ablationsvolumen und der Ablationsdurchmesser zur Beschreibung von Ablationen relevant sind, lässt sich jedoch mit diesen Angaben keine hinreichend präzise Aussage über vorhandene Kühleffekte treffen. Für den klinischen Alltag erscheint die Angabe des minimalen und maximalen Ablationsradius geeignet, um Ablationen suffizient zu beschreiben. Allerdings gehen durch diese vereinfachte Darstellung der Ablationen relevante Informationen über die Lokalisation und Form des Kühleffektes verloren. Aus diesem Grund ist eine Kombination aus einer quantitativen und semi-quantitativen Analyse von Kühleffekten sinnvoll.

3.3 Planung von Mikrowellenablationen unter Berücksichtigung vaskulärer Kühleffekte

In der bisherigen Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch bei der hepatischen Mikrowellenablation mit vaskulären Kühleffekten gerechnet werden muss (Abschnitt 3.1). Bereits die retrospektive Erfassung von individuellen Kühleffekten nach einer Ablation ist auf Grund des

diffusen Gefäßbaumes der Leber mit den ineinandergreifenden Kühleffekten komplex und in vivo nur sehr aufwändig zu quantifizieren (Abschnitt 3.2). In dem aktuellen Abschnitt soll nun auf die präinterventionelle Planung von Mikrowellenablationen unter Berücksichtigung von vaskulären Kühleffekten eingegangen werden.

Die Planung von Mikrowellenablationen im klinischen Alltag erfolgt derzeit unter Verwendung von Herstellerangaben der jeweiligen Mikrowellensysteme, sowie der persönlichen Erfahrung des behandelnden ärztlichen Personals [73]. Die Hersteller von Mikrowellenablationssystemen empfehlen in der Regel in Abhängigkeit der Tumorgröße und des verwendeten Mikrowellensystems die jeweils erforderlichen Ablationsparameter. So wird die zu erwartende Ablationsgröße in Abhängigkeit der Ablationszeit, der Generatorleistung und/oder des Energieeintrags prognostiziert. Das ärztliche Personal wählt die Energieparameter so aus, dass der Zieltumor inklusive eines Sicherheitsabstandes von > 3 mm um den Tumor abladiert wird [40, 101]. Die Auswahl der entsprechenden Ablationsparameter klingt daher zunächst verhältnismäßig einfach, allerdings konnte gezeigt werden, dass die Herstellerangaben häufig die tatsächlichen Ablationsvolumen überschätzen. So kann es vorkommen, dass im Vergleich zu den Herstellerangaben bei Ablationen im humanen Lebergewebe die doppelte Energie notwendig ist, um das benötigte Ablationsvolumen zu erreichen [73, 98, 102]. Die Ursache für die zu geringen Angaben des Ablationsvolumens durch den Hersteller wird in der Kalibrierung der Mikrowellensysteme vermutet. So scheinen die Größenangaben der Hersteller auf Ablationen an Ex-vivo-Schweine- oder Rinderleber zu basieren [73, 103]. Durch die fehlende natürliche Perfusion des Ex-vivo-Lebergewebes werden Ablationen ex vivo deutlich größer als in vivo, da der fehlende diffuse Kühleffekt zu einer Zunahme des gesamten Ablationsvolumens führt [103-105]. Gerichtete vaskuläre Kühleffekte werden in diesen Ex-vivo-Versuchen in der Regel nicht berücksichtigt. Die wenigsten Mikrowellenablationssysteme wurden unter In-vivo-Bedingungen getestet bzw. die experimentellen Ex-vivo-Ergebnisse auf die Eigenschaften von menschlichem Leber- und Tumorgewebe übertragen [73, 84]. Herstellerangaben können daher im klinischen Alltag ausschließlich als Orientierungshilfe dienen. Das ärztliche Personal ist im Wesentlichen auf die eigene Erfahrung in Bezug auf die zu erwartende Ablationsgröße angewiesen [73, 84]. Hierbei müssen die Art des Mikrowellengenerators, die Antennenlänge, die Generatorleistung, die Ablationszeit, die Eigenschaften des Lebergewebes (nicht-zirrhotisch, zirrhotisch, stattgehabte Chemotherapie), die Tumorlokalisierung und -größe, die vaskulären Kühleffekte in Abhängigkeit des Gefäßtyps und Gefäßgröße, sowie der Punktionsweg berücksichtigt werden [55]. Eine suffiziente prospektive Abschätzung der Ablationsgröße unter Berücksichtigung aller oben genannten Einflussfaktoren erscheint auf alleiniger Basis von klinischer Erfahrung nahezu

unmöglich. Unterstützende computerbasierte Planungssysteme basierend auf numerischen Simulationen von Mikrowellenablationen unter Berücksichtigung von vaskulären Kühleffekten sind notwendig, um die Mikrowellenablation planbarer und somit sicherer zu machen [95, 106].

Unsere Arbeitsgruppe „Lebermetastasen und In-situ-Ablation“ ist seit vielen Jahren an der Entwicklung solcher computergesteuerter Planungssysteme für thermoablative Verfahren beteiligt. Das Ziel solcher Planungssysteme ist eine exakte Vorhersage von Mikrowellenablationen und Optimierung des Zugangsweges der Antennennadel unter Berücksichtigung von individuellen anatomischen Begebenheiten. Computerbasierte Planungssysteme müssen in der Lage sein, wichtige anatomische Strukturen inklusive des Gefäßbaums der Leber zu erkennen und anschließend mit Hilfe von numerischen Simulationen das Ablationsvolumen unter Berücksichtigung von vaskulären Kühleffekten zu berechnen. Die Simulation von Mikrowellenablationen umfasst mehrere Schritte. Zunächst wird eine aktuelle MRT- und CT-Bildgebung der zu behandelnden Person benötigt. Mittels der MRT-Bildgebung kann die exakte Tumorausbreitung beurteilt werden. Zur Simulation der Kühleffekte müssen sämtliche Lebergefäße erfasst werden. Hierzu eignet sich die 3-phasige CT-Bildgebung mit einer arteriellen, portalvenösen und venösen Phase. Im nächsten Schritt muss das Bildmaterial in die Planungssoftware eingelesen und die verschiedenen Phasen der CT-Bildgebung miteinander in Übereinstimmung gebracht werden. Diese sogenannte Bildregistrierung ist notwendig, um Verschiebungen zwischen den einzelnen CT-Phasen durch Bewegungs- und Atemartefakte zu minimieren und somit die verschiedenen Phasen der CT-Bildgebung möglichst exakt miteinander in Übereinstimmung zu bekommen. Die Bildregistrierung kann rigide, d. h. die Angleichung der Bildszenen erfolgt durch ein gegenseitiges Verschieben und Rotieren, oder nicht-rigide, d. h. die Angleichung der Bildszenen erfolgt durch eine Deformation der Bilder, durchgeführt werden. Die nicht-rigide Bildregistrierung ist zum Beispiel notwendig, um Deformationen der Leber im Rahmen der Atmung zu kompensieren. Nach erfolgreicher Bildregistrierung muss die gesamte Leber, der Lebergefäßbaum und der Zieltumor segmentiert werden. Dies bedeutet, dass die gesamte Leber inklusive des Tumors durch die Software mit allen arteriellen, portalvenösen und venösen Gefäßen erkannt werden muss. Nachdem Blutgefäße bis zu einem Durchmesser von 3 mm einen Kühleffekt verursachen, müssen diese idealerweise bis auf diesen Durchmesser segmentiert werden [49-52, 80]. Dies kann manuell oder (semi-)automatisch innerhalb der Planungssoftware erfolgen. In Abhängigkeit des gewünschten Sicherheitsabstandes berechnet nun die Software für das entsprechende Mikrowellensystem die idealen Ablationsparameter. Es konnte gezeigt werden, dass die Berechnung von Ablationen unter Berücksichtigung von vaskulären Kühleffekten aufwändig, aber prinzipiell möglich ist [95]. Allerdings ist die Vorbereitung und

Berechnung einer exakten Simulation zu langwierig, um diese direkt patientenseitig durchzuführen. Eine patientenseitige Ablationsplanung ist nur dann realistisch durchführbar, wenn die Berechnungszeit reduziert werden kann. Dies geschieht wiederum in der Regel auf Kosten der Simulationsgenauigkeit [95, 107]. Eine praktikable Lösung des Problems konnte für den klinischen Alltag bisher nicht gefunden werden, so dass das ärztliche Personal weiterhin weitgehend auf die persönliche Erfahrung angewiesen ist [107]. Ein praktikables und einfaches Verfahren zur Planbarkeit von Ablationen im klinischen Alltag erscheint notwendig, bis computergestützte Planungssysteme in der Lage sind Ablationen mit einer ausreichenden Genauigkeit patientenseitig zu simulieren.

Im Nachfolgenden soll eine einfache, innovative Formel für die patientenseitige Planung von Mikrowellenablationen vorgestellt werden, an welche unsere Arbeitsgruppe „Lebermetastasen und In-situ-Ablation“ aktuell arbeitet. Die Formel beruht unter anderem auf den nachfolgend genannten Erkenntnissen dieser Habilitationsschrift:

- a) Lebergewebe um Lebergefäße innerhalb der zentralen White Zone wird vollständig ablatiert (Abschnitt 2.4) [80]
- b) Das Risiko für Kühleffekte nimmt in Abhängigkeit des Abstandes vom Ablationsmittelpunkt zu (Abschnitt 2.2, 2.3 und 2.4) [78-80]
- c) Der minimale Ablationsradius (R_{\min}) beschreibt den Bereich einer Ablation, welcher vollständig ablatiert wurde (Abschnitt 3.2).

Die Formel soll die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Ablation in Abhängigkeit der Tumorgöße und der zu erwartenden Kühleffekte wiedergeben. Nachdem Kühleffekte in vivo individuell kaum zu erfassen sind, soll sich die nachfolgende Formel auf retrospektiven Daten von realen Ablationen stützen. Solitäre Lebertumore sind in der Regel sphärisch konfiguriert [108]. Folglich sollte ein Lebertumor idealerweise so punktiert werden, dass das Ablationszentrum mittig im Tumor zu liegen kommt und der minimale Ablationsradius den Tumor inklusive eines gewünschten Sicherheitssaums abdeckt. Unter der Annahme, dass man den Tumor zentral punktiert, kann über den minimalen Ablationsradius die Erfolgswahrscheinlichkeit für vollständige Ablationen in Abhängigkeit der Tumorgöße abgeschätzt werden:

$$P (\%) = M_{>x} / M_{ges} * 100$$

P (%) = Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation eines Tumors (in Prozent)

x = Tumordurchmesser (+ geplanter Sicherheitsabstand) * 0,5

M_{ges.} = Menge aller (ausgewerteten) Ablationen

M_{>x} = Menge aller Ablationen mit einem minimalen Ablationsradius > x

Als Datengrundlage sollen retrospektiv ausgewertete Ablationen nach einer hepatischen Mikrowellenablation von Lebertumoren mit identischen Ablationsparametern (Mikrowellensystem, Generatorleistung und Ablationszeit) dienen. Nachdem die Ergebnisse der Berechnung auf reellen Ablationen in perfundierter Leber basieren, werden vaskuläre Kühleffekte automatisch mitberücksichtigt. Die Bedeutung der zentralen, inneren White Zone (kompletter Zelluntergang) und die der peripheren Übergangzone (Red Zone: teilweise reversibler Zelluntergang) ist in Bezug der endgültigen Ausdehnung der Ablationszone für den klinischen Alltag nicht geklärt. Aus diesem Grund sollten, entsprechend der Empfehlung von Ahmed et al., für beide Ablationszonen die Erfolgswahrscheinlichkeiten angegeben werden [55]. So kann das ärztliche Personal in Abhängigkeit der Tumorgöße unter Berücksichtigung des gewünschten Sicherheitsabstandes die Erfolgswahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation ermitteln und entscheiden, ob eine einzelne Punktion zur sicheren Ablation ausreichend ist.

Der Vorteil dieser Formel ist, dass sie im Gegensatz zu den Ex-vivo-Daten der Hersteller auf retrospektiven Daten von reellen Ablationen basiert. Die Methode spiegelt die Realität wider, bei welcher Ablationen keine feste Größe haben, sondern in Abhängigkeit von Kühleffekten und Gewebeeigenschaften natürliche Schwankungen in der Ablationsgröße aufweisen. So wird unter der Voraussetzung, dass der Tumor mittig punktiert wurde, kein absoluter Wert (erfolgreiche Ablation: ja/nein), sondern die Erfolgswahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation angegeben. Dies erscheint insbesondere wichtig, da gezeigt werden konnte, dass die tatsächlichen Ablationsgrößen von Ablation zu Ablation schwanken und die Angabe von absoluten Ablationsgrößen der Realität nicht entsprechen[102]. Die Qualität der Vorhersage nimmt mit der Anzahl der analysierten Ablationen zu. Eine solche Datenbank muss zuvor anhand von retrospektiven Daten erhoben werden. Dies kann zum Beispiel softwaregestützt und semi-automatisch erfolgen [97]. Die oben genannte Formel stellt bisher eine theoretische Überlegung zur besseren Planbarkeit von Mikrowellenablationen dar. Eine klinische Evaluation und Bestätigung der Formel ist ausstehend.

Zusammenfassend wird aktuell in der präinterventionellen Planung von Mikrowellenablationen die Herstellerempfehlungen der jeweiligen Mikrowellensysteme in Verbindung mit der

persönlichen individuellen Erfahrung des ärztlichen Personals verwendet. Die Herstellerangaben berücksichtigen in der Regel jedoch nicht die vaskulären Kühleffekte und neigen dazu das reelle Ablationsvolumen zu überschätzen. Eine Berücksichtigung von vaskulären Kühleffekten auf Basis klinischer Erfahrung erscheint auf Grund des komplexen Gefäßbaums der Leber nicht möglich. Daher sind zukünftig computergestützte Planungssysteme zur Simulation von Mikrowellenablationen notwendig. Allerdings ist die benötigte Rechenleistung dieser Planungssysteme derzeit so intensiv, dass eine exakte patientenseitige Simulation von Mikrowellenablationen im klinischen Alltag kaum realisierbar ist. Bis eine computergestützte Simulation von Mikrowellenablationen im klinischen Alltag möglich ist, sollte die Planung von Mikrowellenablationen anhand von retrospektiven Daten reeller Ablationen durchgeführt werden.

4 Zusammenfassung

Thermoablativen Therapien haben sich in den letzten Jahren zu einer wichtigen Alternative in der Behandlung von nicht resektablen Lebertumoren etabliert. Das führende Verfahren der sogenannten In-situ-Ablationen war bisher die Radiofrequenzablation. Hier konnten an einem ausgewählten Patientenkollektiv vergleichbare Ergebnisse zur chirurgischen Resektion erzielt werden. Allerdings ist die Anwendung der Radiofrequenzablation durch die Tumorgöße und lokale vaskuläre Kühleffekte durch lebereigene Gefäße limitiert. Aus diesem Grund gewann die Mikrowellenablation von Lebermetastasen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Durch eine größere Eindringtiefe der Mikrowellen in das Lebergewebe können im Vergleich zur Radiofrequenzablation größere Lebertumore ablatiert werden. Die Mikrowellenablation soll zudem weniger anfällig für vaskuläre Kühleffekte sein. Letztlich ist jedoch die Bedeutung von vaskulären Kühleffekten bei der hepatischen Mikrowellenablation nicht abschließend geklärt und sollte daher in dieser Arbeit näher untersucht werden.

Die In-vivo-Analyse von vaskulären Kühleffekten bei In-situ-Ablationen ist komplex. Aus diesem Grund waren standardisierte Ex-vivo-Versuche zur Analyse von vaskulären Kühleffekten bei der hepatischen Mikrowellenablation notwendig. Im ersten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurde die makroskopische Auswertung von Mikrowellenablation an frischer Schlachthofleber validiert. Hier zeigte sich im Vergleich zur histologischen Aufarbeitung der Ablationen, dass eine rein makroskopische Auswertung von Ex-vivo-Ablationen an frischer Schlachthofleber in Bezug auf die Ablationsform aussagekräftig ist und daher im nachfolgenden Ex-vivo-Versuche zur Untersuchung von vaskulären Kühleffekten valide sind.

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit wurden Kühleffekte bei der Mikrowellenablation in einem standardisierten Ex-vivo-Versuchsaufbau im Ablationszentrum analysiert. Hierzu wurden Kühleffekte durch eine perfundierte Glasröhre innerhalb von Schweinelebern induziert. Hier zeigte sich, dass auch bei der Mikrowellenablation ex vivo mit Kühleffekten gerechnet werden muss. Die Kühleffekte wurden im Wesentlichen durch den Abstand zwischen der Mikrowellenantenne und des Kühlgefäßes beeinflusst. So traten am Ablationsrand stärkere Kühleffekte als im Ablationszentrum auf. Der Gefäßdurchmesser hatte keinen Einfluss auf den Kühleffekt.

Im dritten Abschnitt dieser Arbeit wurde der vaskuläre Kühleffekt im dreidimensionalen Raum im Rahmen von Ex-vivo-Versuchen an frischer Schlachthofleber untersucht. Auch hier wurde eine perfundierte Glasröhre zur standardisierten Induktion von Kühleffekten verwendet. Ergänzend zu den Erkenntnissen der vorherigen Arbeit, zeigte sich, dass nicht primär der Abstand zwischen

der Mikrowellenantenne zum Gefäß für den Kühleffekt entscheidend war, sondern dass der Kühleffekt abhängig vom Abstand zwischen dem Ablationsmittelpunkt und dem Gefäß war. So kam es im Ablationsmittelpunkt zu geringeren Kühleffekten als in der Peripherie der Ablationen.

Im vierten Abschnitt dieser Arbeit wurden die vaskulären Kühleffekte *in vivo* an nativer Schweineleber untersucht. Erwartungsgemäß zeigten sich auch hier vaskuläre Kühleffekte. Diese Kühleffekte waren *in vivo* ebenfalls am Rande der Ablation stärker ausgeprägt als im Ablationszentrum. So konnte um zentral gelegene Gefäße innerhalb der klinisch relevanten inneren White Zone keine Kühleffekte um Lebergefäße detektiert werden. Insgesamt verursachten Portalfelder einen stärkeren Kühleffekt als Lebervenen, wobei der Gefäßdurchmesser keinen Einfluss auf den Kühleffekt hatte.

Die Ausdehnung von Mikrowellenablation kann in der Regel nur indirekt mittels Bildgebung kontrolliert werden. Nachdem Mikrowellenablationen häufig CT-gestützt durchgeführt werden, erfolgt eine erste Ablationskontrolle in der Regel ebenfalls mittels CT-Bildgebung. Im fünften Abschnitt dieser Arbeit sollte daher die Darstellung von Mikrowellenablationen im CT mit der entsprechenden histologischen Schnittebene verglichen werden. Dies erfolgte im Rahmen von *In-vivo*-Versuchen an nativer Schweineleber. Hier zeigte sich, dass sich in der CT-Bildgebung nur eine einzelne Ablationszone unmittelbar nach einer Mikrowellenablation demarkiert. Dies stand im Gegensatz zu den drei histologisch erkennbaren Ablationszonen (White Zone, Red Zone 1 und Red Zone 2). Die Ablationszone in der CT-Bildgebung korrelierte am ehesten mit der histologischen Red Zone 2, welche weitgehend aus intakten Zellverbänden bestand. Die klinisch relevante innere White Zone, in welcher keine Kühleffekte im vorhergehenden Abschnitt dieser Arbeit nachgewiesen werden konnten, konnte in der CT-Bildgebung nicht dargestellt werden. Somit überschätzte die kontrastmittelverstärkte CT-Bildgebung den Bereich des vollständigen Zelluntergangs (White Zone) nach einer Mikrowellenablation geringfügig. Prinzipiell besteht daher die Gefahr einer unvollständigen Tumorzellzerstörung am Ablationsrand nach einer Mikrowellenablation.

Zusammenfassend ist auch bei der hepatischen Mikrowellenablation mit vaskulären Kühleffekten zu rechnen. Diese Kühleffekte sind aus tumortherapeutischer Sicht von entscheidender Bedeutung und müssen daher in die Planung von Mikrowellenablationen, sowie in die Entwicklung von computergestützter Planungssoftware für Mikrowellenablationen einbezogen werden.

5 Literaturangaben

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatisse O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):619-30.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (Editoren). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Edition ed: Wiley-Blackwell; 2016.
5. (ASCO) ASoCO. Colorectal Cancer: Statistics 2022, February [Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>, Stand: Oktober 2022]
6. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.
7. Swedish Rectal Cancer T, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(14):980-7.
8. Joye I, Silversmit G, Van Eycken E, Debucquoy A, Vandendael T, Penninckx F, et al. Survival among clinical stage I-III rectal cancer patients treated with different preoperative treatments: A population-based comparison. *Cancer Epidemiol*. 2016;43:35-41.
9. Breugom AJ, Bastiaannet E, Boelens PG, Van Eycken E, Iversen LH, Martling A, et al. Oncologic treatment strategies and relative survival of patients with stage I-III rectal cancer - A EURECCA international comparison between the Netherlands, Belgium, Denmark, Sweden, England, Ireland, Spain, and Lithuania. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1338-43.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. [Leitlinie]. 2019, January [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf, Stand: Oktober 2022]
11. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*. 2015;6(36):38658-66.
12. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):78.
13. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106(7):1624-33.
14. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810.
15. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254-9.
16. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009;250(3):440-8.
17. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*. 2018;163(6):1238-44.
18. Pulitano C, Castillo F, Aldrighetti L, Bodingbauer M, Parks RW, Ferla G, et al. What defines 'cure' after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB (Oxford)*. 2010;12(4):244-9.

19. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2458-64.
20. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(8):637-45.
21. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55(9):330-79.
22. Takeda Y, Mise Y, Ito H, Ono Y, Sato T, Inoue Y, et al. Repeat Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases-Does it have the Potential for Cure? *World J Surg*. 2022;46(9):2253-61.
23. Takahashi M, Hasegawa K, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. Repeat resection leads to long-term survival: analysis of 10-year follow-up of patients with colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2015;210(5):904-10.
24. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):38-47.
25. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(3):274-86.
26. Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg*. 2018;267(5):833-40.
27. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015;157(4):690-8.
28. Otto G, Duber C, Hoppe-Lotichius M, Konig J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg*. 2010;251(5):796-803.
29. Saxena A, Chua TC, Chu FC, Ng KM, Herle P, Morris DL. Impact of treatment modality and number of lesions on recurrence and survival outcomes after treatment of colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(1):46-56.
30. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
31. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontieres meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3438-54.
32. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver*. 2013;7(1):1-6.
33. 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.
34. Xu Y, Zhang Y, Zheng CZ, Li C, Guo T, Xu Y. Thermal ablation versus hepatic resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: a propensity score matching study. *Eur Radiol*. 2022.

35. Cassera MA, Potter KW, Ujiki MB, Swanstrom LL, Hansen PD. Computed tomography (CT)-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation: a single-institution comparison of morbidity rates and hospital costs. *Surg Endosc.* 2011;25(4):1088-95.
36. Takahashi H, Akyuz M, Kahramangil B, Kose E, Aucejo F, Fung J, et al. A Comparison of the Initial Cost Associated With Resection Versus Laparoscopic Radiofrequency Ablation of Small Solitary Colorectal Liver Metastasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(6):371-4.
37. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res.* 2005;127(2):208-23.
38. Gemeinhardt O, Poch FG, 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. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(3):491-9.
39. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(1):13-7.
40. Laimer G, Jaschke N, Schullian P, Putzer D, Eberle G, Solbiati M, et al. Volumetric assessment of the periablational safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol.* 2021;31(9):6489-99.
41. Lehmann KS, Poch FG, Rieder C, Schenk A, Stroux A, Frericks BB, et al. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(8):508-16.
42. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, et al. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(3):475-81.
43. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, et al. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(10):867-78.
44. Bitsch RG, Dux M, Helmberger T, Lubienski A. Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. *Invest Radiol.* 2006;41(4):422-7.
45. Vahldiek JL, Lehmann KS, Poch F, Zurbuchen U, Kreis ME, Gemeinhardt O, et al. Measuring and optimizing results in multipolar RFA: Techniques and early findings in an experimental setting. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):77-87.
46. Shen P, Fleming S, Westcott C, Challa V. Laparoscopic radiofrequency ablation of the liver in proximity to major vasculature: effect of the Pringle maneuver. *J Surg Oncol.* 2003;83(1):36-41.
47. Rhaïem R, Kianmanesh R, Minon M, Tashkandi A, Aghaei A, Ledoux G, et al. Microwave Thermoablation of Colorectal Liver Metastases Close to Large Hepatic Vessels Under Pringle Maneuver Minimizes the "Heat Sink Effect". *World J Surg.* 2020;44(5):1595-603.
48. Poch FG, Rieder C, Ballhausen H, Knappe V, Ritz JP, Gemeinhardt O, et al. The vascular cooling effect in hepatic multipolar radiofrequency ablation leads to incomplete ablation ex vivo. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(7):749-56.
49. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(7):1087-92.
50. Awad MM, Devgan L, Kamel IR, Torbensen M, Choti MA. Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings. *HPB (Oxford).* 2007;9(5):357-62.
51. Garrean S, Hering J, Saied A, Hoopes PJ, Helton WS, Ryan TP, et al. Ultrasound monitoring of a novel microwave ablation (MWA) device in porcine liver: lessons learned and phenomena observed on ablative effects near major intrahepatic vessels. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(2):334-40.

52. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *Pathology*. 2009;41(2):168-72.
53. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, et al. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol*. 2008;43(4):211-8.
54. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, et al. Portal vein segmentation of a 3D-planning system for liver surgery--in vivo evaluation in a porcine model. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1899-907.
55. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014;273(1):241-60.
56. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-80.
57. Han K, Kim JH, Yang SG, Park SH, Choi HK, Chun SY, et al. A Single-Center Retrospective Analysis of Periprocedural Variables Affecting Local Tumor Progression after Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Radiology*. 2021;298(1):212-8.
58. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
59. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005.
60. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*. 1990;25(3):267-70.
61. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011;258(2):351-69.
62. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, et al. [Radiofrequency ablation of liver metastases]. *Radiologe*. 2004;44(4):347-57.
63. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2062-70.
64. Revel-Mouroz P, Otal P, Jaffro M, Petermann A, Meyrignac O, Rabinel P, et al. Other non-surgical treatments for liver cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017;22(2):181-92.
65. Eisele RM. Advances in local ablation of malignant liver lesions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(15):3885-91.
66. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol*. 1995;2(8):670-4.
67. Poch FGM, Neizert CA, Geyer B, Gemeinhardt O, Bruder L, Niehues SM, et al. Influence of interapplicator distance on multibipolar radiofrequency ablation during physiological and interrupted liver perfusion in an in vivo porcine model. *Sci Rep*. 2020;10(1):16210.
68. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Itho T, Shiro T, Kunieda K, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994;74(3):817-25.
69. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, et al. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4756147.
70. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S69-83.
71. Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(1):65-78.

72. 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. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):511-4.
73. Ruiter SJS, Heerink WJ, de Jong KP. Liver microwave ablation: a systematic review of various FDA-approved systems. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4026-35.
74. Schramm W, Yang D, Wood BJ, Rattay F, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Open Biomed Eng J.* 2007;1:47-52.
75. Andreano A, Brace CL. A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):505-11.
76. Ryan TP, Brace CL. Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(1):3-14.
77. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I, et al. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(9):e580.
78. Poch FGM, Eminger KJ, Neizert CA, Geyer B, Rieder C, Ballhausen H, et al. Cooling Effects Occur in Hepatic Microwave Ablation At Low Vascular Flow Rates and in Close Proximity to Liver Vessels - Ex Vivo. *Surg Innov.* 2022:15533506221074619.
79. Neizert CA, Do HNC, Zibell M, Rieder C, Sinden D, Niehues SM, et al. Three-dimensional assessment of vascular cooling effects on hepatic microwave ablation in a standardized ex vivo model. *Sci Rep.* 2022;12(1):17061.
80. Poch FG, Geyer B, Neizert CA, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, et al. Periportal fields cause stronger cooling effects than veins in hepatic microwave ablation: an in vivo porcine study. *Acta Radiol.* 2020:284185120928929.
81. Ringe KI, Lutat C, Rieder C, Schenk A, Wacker F, Raatschen HJ. Experimental Evaluation of the Heat Sink Effect in Hepatic Microwave Ablation. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134301.
82. Zurbuchen U, Holmer C, Lehmann KS, Stein T, Roggan A, Seifarth C, et al. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(1):26-33.
83. Zurbuchen U, Poch F, Gemeinhardt O, Kreis ME, Niehues SM, Vahldieck JL, et al. Determination of the electrical conductivity of human liver metastases: impact on therapy planning in the radiofrequency ablation of liver tumors. *Acta Radiol.* 2017;58(2):164-9.
84. Deshazer G, Merck D, Hagmann M, Dupuy DE, Prakash P. Physical modeling of microwave ablation zone clinical margin variance. *Med Phys.* 2016;43(4):1764.
85. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(2):323-31.
86. Farina L, Weiss N, Nissenbaum Y, Cavagnaro M, Lopresto V, Pinto R, et al. Characterisation of tissue shrinkage during microwave thermal ablation. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(7):419-28.
87. Zhang L, Li Q, Wang CY, Tsui PH. Ultrasound single-phase CBE imaging for monitoring radiofrequency ablation. *Int J Hyperthermia.* 2018;35(1):548-58.
88. Lorenz EN. Deterministic Nonperiodic Flow. *Journal of the Atmospheric Sciences.* 1963;20:130-41.
89. 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. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):1098-107.

90. 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. *Sci Rep.* 2020;10(1):805.
91. 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. *Invest Radiol.* 2019;54(6):333-9.
92. Bressemer KK, Adams LC, Vahldiek JL, Erxleben C, Poch F, Lehmann KS, et al. Subregion Radiomics Analysis to Display Necrosis After Hepatic Microwave Ablation-A Proof of Concept Study. *Invest Radiol.* 2020;55(7):422-9.
93. Zhou Z, Wang Y, Song S, Wu W, Wu S, Tsui PH. Monitoring Microwave Ablation Using Ultrasound Echo Decorrelation Imaging: An ex vivo Study. *Sensors (Basel).* 2019;19(4).
94. Lyons GR, Pua BB. Ablation Planning Software for Optimizing Treatment: Challenges, Techniques, and Applications. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019;22(1):21-5.
95. Kroger T, Patz T, Altrogge I, Schenk A, Lehmann KS, Frericks BB, et al. Fast Estimation of the Vascular Cooling in RFA Based on Numerical Simulation. *Open Biomed Eng J.* 2010;4:16-26.
96. Welp C, Siebers S, Ermert H, Werner J. Investigation of the influence of blood flow rate on large vessel cooling in hepatic radiofrequency ablation. *Biomed Tech (Berl).* 2006;51(5-6):337-46.
97. Vo Chieu VD, Wacker F, Rieder C, Pohler GH, Schumann C, Ballhausen H, et al. Ablation zone geometry after CT-guided hepatic microwave ablation: evaluation of a semi-automatic software and comparison of two different ablation systems. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):533-41.
98. Winokur RS, Du JY, Pua BB, Talenfeld AD, Sista AK, Schiffman MA, et al. Characterization of in vivo ablation zones following percutaneous microwave ablation of the liver with two commercially available devices: are manufacturer published reference values useful? *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(12):1939-46 e1.
99. Poch FG, Geyer B, Neizert CA, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, et al. Periportal fields cause stronger cooling effects than veins in hepatic microwave ablation: an in vivo porcine study. *Acta Radiol.* 2021;62(3):322-8.
100. Mulier S, Ni Y, Frich L, Burdio F, Denys AL, De Wispelaere JF, et al. Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(4):1381-96.
101. De Cobelli F, Calandri M, Della Corte A, Sirovich R, Gazzera C, Della Vigna P, et al. Multi-institutional analysis of outcomes for thermosphere microwave ablation treatment of colorectal liver metastases: the SMAC study. *Eur Radiol.* 2022;32(6):4147-59.
102. Ruiter SJS, de Jong JE, Pennings JP, de Haas RJ, de Jong KP. Comparison of Two 2.45 GHz Microwave Ablation Devices with Respect to Ablation Zone Volume in Relation to Applied Energy in Patients with Malignant Liver Tumours. *Cancers (Basel).* 2022;14(22).
103. Siriwardana PN, Singh S, Johnston EW, Watkins J, Bandula S, Illing RO, et al. Effect of Hepatic Perfusion on Microwave Ablation Zones in an Ex Vivo Porcine Liver Model. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(5):732-9.
104. Pfannenstiel A, Sebek J, Fallahi H, Beard WL, Ganta CK, Dupuy DE, et al. Directional Microwave Ablation: Experimental Evaluation of a 2.45-GHz Applicator in Ex Vivo and In Vivo Liver. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(7):1170-7 e2.
105. Amabile C, Ahmed M, Solbiati L, Meloni MF, Solbiati M, Cassarino S, et al. Microwave ablation of primary and secondary liver tumours: ex vivo, in vivo, and clinical characterisation. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(1):34-42.
106. Rieder C, Kroger T, Schumann C, Hahn HK. GPU-based real-time approximation of the ablation zone for radiofrequency ablation. *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2011;17(12):1812-21.

107. Zhang R, Wu SC, Wu WW, Gao HJ, Zhou ZH. Computer-assisted needle trajectory planning and mathematical modeling for liver tumor thermal ablation: A review. *Math Biosci Eng.* 2019;16(5):4846-72.
108. Kim HJ, Lee DH, Lim JW, Ko YT, Kim KW. Exophytic benign and malignant hepatic tumors: CT imaging features. *Korean J Radiol.* 2008;9(1):67-75.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denen Menschen bedanken, die mich auf meiner akademischen Laufbahn zwischenmenschlich, wissenschaftlich und beruflich unterstützt und somit zum Gelingen dieser Habilitationsschrift beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Kreis, meinem ehemaligen Chef der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin, möchte ich mich für die Motivation in Hinblick auf meine akademische Laufbahn bedanken. Er hat mit stets eine Perspektive gegeben und mich von Anfang an sowohl wissenschaftlich als auch chirurgisch gefördert. Bei Frau Prof. Dr. Katharina Beyer möchte ich ausdrücklich für die uneingeschränkte Fortführung der oben genannten Unterstützung, nach Übernahme der Klinikleitung, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kai Lehmann. Als Leiter der Arbeitsgruppe „Lebermetastasen und in-situ-Ablation“ hat er mich von der allerersten Minute meiner akademischen Laufbahn begleitet und unterstützt. Durch seine strukturierte Herangehensweise an wissenschaftliche und chirurgische Herausforderungen hat er mir über die Jahre viele Dinge beigebracht, die weit über die Anforderungen einer Habilitationsschrift hinausgehen. Er ist zu einem echten Freund geworden.

Die wissenschaftliche Arbeit lebt vom Diskurs. Häufig ist es jedoch nicht einfach Personen zu finden, die sich die Zeit nehmen die eigenen wissenschaftlichen Arbeiten wohlwollend kritisch zu analysieren und anschließend eine emphatisch ehrliche Rückmeldung zu geben. Hier möchte ich die (z. T. ehemaligen) Mitarbeiter unserer Arbeitsgruppe „Lebermetastasen und in-situ-Ablation“ Frau Dr. med. Christina Neizert, Herrn Dr. med. vet. Ole Gemeinhardt, Frau Dr. med. vet. Beatrice Geyer und Frau Dr. med. vet. Miriam Zibell überaus dankend erwähnen und hervorheben. Sie alle haben durch freundschaftliche, intensive Diskussionen und tatkräftige Unterstützung zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt allen KollegInnen der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Campus Benjamin Franklin der Charité, den wissenschaftlichen MitarbeiterInnen des Forschungslabors und den DoktorandInnen, die mich in vielen Projekten begleitet und unterstützt haben.

Von Herzen danke ich meiner ganzen Familie im entfernten Süddeutschland, die bei anstehenden Veröffentlichungen oder Kongressbeiträgen immer mitgefiebert haben. Meine Eltern haben mich im Rahmen meiner akademischen Laufbahn von Anfang unterstützt und haben mich oftmals bei schwierigen Fragen mit dem nötigen Abstand beraten. Zusätzlich haben sie mir es, trotz der

knappen Zeit, ermöglicht, gelegentlich Distanz von der alltäglichen Arbeit zu bekommen und die Dinge aus mehreren hundert Metern Abstand, von oben, zu betrachten.

Der größte Dank an dieser Stelle gilt meiner Ehefrau Gabriela und meinen beiden Kindern. Gabriela hat in mich in sämtlichen Belangen bei der Entstehung dieser Habilitationsschrift unterstützt. Neben ihrer eigenen oberärztlichen Tätigkeit an der Klinik für Dermatologie der Charité hat sie sich stets zeitgenommen medizinische, wissenschaftliche und vor Allem zwischenmenschliche Dinge mit mir zu besprechen. Sie hatte stets ein offenes Ohr und hat sich um unsere Familie gekümmert, wenn ich aus beruflichen oder wissenschaftlichen Gründen mal wieder verhindert war und keine Zeit für die wichtigen Dinge eines Familienlebens hatte. Liebe Gabriela, herzlichen Dank!

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 14.01.2023

Dr. med. F. Poch