

DISSERTATION

„Dreidimensionale Quantifizierung des Gefäßkühleffektes von Lebergefäßen bei der Hochenergiemikrowellenablation ex vivo“

„Three-dimensional quantification of the vascular cooling effect of hepatic vessels during high-energy microwave ablation ex vivo“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hoang Ngoc Chau Do

Erstbetreuer*in: Prof. Dr. med. Kai Lehmann

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bei *Scientific Reports* veröffentlicht (siehe Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen):

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

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. doi: 10.1038/s41598-022-21437-4.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abstrakt	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 MALIGN E LEBERTUMOREN	10
1.1.1 Primäre Lebertumoren	11
1.1.2 Sekundäre Lebertumoren	11
1.1.3 Diagnostik von Lebertumoren	12
1.1.4 Therapie von Lebertumoren	12
1.2 GRUNDLAGEN DER MIKROWELLENABLATION	15
1.2.1 Physikalische Grundlagen	15
1.2.2 Mikrowellenablationssysteme	16
1.2.3 Analyse der Ablationszonen	18
1.3 DIE MIKROWELLENABLATION ALS THERAPIEVERFAHREN	19
1.3.1 Klinische Anwendung	19
1.3.2 Vorteile und Nachteile	20
1.4 PROGNOSEFAKTOREN BEI DER MIKROWELLENABLATION	21
1.4.1 Tumorgöße	21
1.4.2 Gefäßkühleffekte	22
1.5 KÜHLEFFEKTE IM DREIDIMENSIONALEN RAUM	25
1.6 FRAGESTELLUNG	26
2 Material und Methoden	27
2.1 VERSUCHSAUFBAU	27
2.1.1 Mikrowellenablationssystem	28
2.1.2 Kühlgefäß	29
2.1.3 Biologisches Versuchsmaterial	30
2.1.4 Zielgerät	30

Inhaltsverzeichnis

2.1.5	Temperaturmessung	31
2.2	EXPERIMENTELLER ABLAUF	32
2.2.1	Ablationsdurchführung	32
2.2.2	Dreidimensionale Aufbereitung der Ablationen	33
2.3	VORVERSUCHE	34
2.3.1	Validierung des biologischen Materials	34
2.3.2	Validierung der makroskopischen Analyse anhand histologischer Schnitte	35
2.3.3	Evaluation des Einflusses der Glasröhre auf die Ablation	36
2.4	HAUPTVERSUCHE	37
2.4.1	Qualitative Auswertung	37
2.4.2	Semiquantitative Auswertung	38
2.4.3	Quantitative Auswertung	39
2.4.3.1	Planimetrie- und Auswertungssoftware	39
2.4.3.2	Ablationsvermessung	41
2.4.4	Halbkreismodell	42
2.4.5	Ablationserfolg	44
2.5	STATISTIK	45
3	Ergebnisse	46
3.1	VORVERSUCHE	46
3.1.1	Validierung des biologischen Materials	46
3.1.2	Validierung der makroskopischen Analyse	47
3.1.3	Evaluation des Einflusses der Glasröhre auf die Ablation	48
3.2	HAUPTVERSUCHE	51
3.2.1	Qualitative Auswertung der Ablationsformen	51
3.2.1.1	Auswertung des zentralen Ablationsquerschnitts	54
3.2.1.2	Auswertung entlang der Ablationslängsachse	54
3.2.2	Semiquantitative Auswertung der Kühleffekte	56
3.2.2.1	Auswertung im zentralen Ablationsquerschnitt	56
3.2.2.2	Auswertung entlang der Ablationslängsachse	57
3.2.3	Quantitative Ablationsvermessung	61
3.2.3.1	Ablationsvolumen	62
3.2.3.2	Quer- und Längsdurchmesser der Ablation	63
3.2.3.3	Minimaler und maximaler Radius des gesamten Ablationsvolumens	65
3.2.4	Quantitative Auswertung der Kühleffekte im Halbkreismodell	69
3.2.5	Zusammenhang zwischen Kühleffekt und Ablationsrand	72
3.2.6	Ablationserfolg	74
3.2.7	Temperaturmessung	76

4 Diskussion	78
4.1 DIE HEPATISCHE MWA ZUR BEHANDLUNG VON LEBERTUMOREN	78
4.2 MAKROSKOPISCHE UND HISTOLOGISCHE ÜBEREINSTIMMUNG DER ABLATIONSZONEN	79
4.3 DER EINFLUSS VASKULÄRER KÜHLEFFEKTE AUF DIE MWA.....	81
4.3.1 Dreidimensionale Analyse der Kühleffekte.....	82
4.3.2 Lokalisation des Kühleffektes.....	86
4.3.3 Analyse des Ablationserfolges	88
4.4 LIMITATIONEN	89
4.4.1 Schweineleber als Versuchsmaterial	89
4.4.2 Versuche im Ex-vivo-Modell.....	90
4.4.3 Perfusion im Ex-vivo-Modell.....	92
4.4.4 Halbkreismodell.....	93
4.5 SCHLUSSFOLGERUNG	94
Literaturverzeichnis	96
Eidesstattliche Versicherung	107
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	109
Lebenslauf.....	110
Vollständige Publikationsliste.....	112
Danksagung	113
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	114

Abkürzungsverzeichnis

A	Antenne
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CT	Computertomographie
d _L	Ablationslängsdurchmesser
G	Gefäß
HCC	hepatozelluläres Karzinom
KM	Kontrastmittel
KRK	kolorektales Karzinom
LV	Leerversuch
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NTBC	Nitroblautetrazoliumchlorid
RFA	Radiofrequenzablation
RI	Regularitätsindex
r _{min}	minimaler Radius
r _{max}	maximaler Radius
r _{2Dmin}	zweidimensionaler minimaler Radius
r _{2Dmax}	zweidimensionaler maximaler Radius
r _{3Dmin}	dreidimensionaler minimaler Radius
r _{3Dmax}	dreidimensionaler maximaler Radius
r _s	Radius der Ablationsschichten
RZ	Red Zone
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
US	Ultraschall
V	Volumen
WZ	White Zone

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema der BCLC-Klassifikation	13
Abbildung 2: Funktionsweise von Mikrowellen	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Mikrowellenablation	16
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Ablationszonen	18
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Ablation mit einem Kühleffekt	23
Abbildung 6: Versuchsaufbau der Vor- und Hauptversuche	27
Abbildung 7: Mikrowellenantenne.....	28
Abbildung 8: Zielgerät.....	30
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Gefäßabstände zur Antenne	31
Abbildung 10: Versuchsablauf.....	32
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Ablationsschichten.....	33
Abbildung 12: Eingespannter Ablationsblock im Kryostat	33
Abbildung 13: Makroskopische und histologische Darstellung einer Ablation.....	36
Abbildung 14: Klassifikationsschema zur semiquantitativen Analyse	38
Abbildung 15: Arbeitsschritte mit dem „Measurement-Tool“ der Software.....	39
Abbildung 16: Manuelle Umrandung der Ablationen	40
Abbildung 17: Berechnung der Ablationsradien.	42
Abbildung 18: Halbkreismodell	43
Abbildung 19: Ablationserfolg.....	44
Abbildung 20: Histologische Schnitte von nativem Lebergewebe	47
Abbildung 22: Ablationszonen nach NADH-Färbung.	48
Abbildung 23: Vergleich der Leerversuchsreihe mit den Ablationen der 0 ml/min- Versuchsreihen.....	49
Abbildung 24: Vergleich des Volumens und des Reguaritätsindex der Leerversuchsreihe mit den Versuchsreihen ohne Kühlfluss.....	49
Abbildung 25: Ablationen im zentralen Querschnitt aller drei Gefäßabstände in Abhängigkeit von der Flussrate	52
Abbildung 26: Ablationen entlang der Längsachse aller drei Gefäßabstände in Abhängigkeit von der Entfernung zum zentralen Querschnitt	53
Abbildung 27: Semiquantitative Auswertung der Kühleffekte im zentralen Querschnitt	57

Abbildung 28: Semiquantitative Auswertung der Kühleffekte entlang ihrer Längsachse	58
Abbildung 29: Ablationsvolumina aller Versuchsreihen in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Flussrate	62
Abbildung 30: Medianer Ablationsquerdurchmesser und Ablationslänge	65
Abbildung 31: Radien in Abhängigkeit von der Flussrate.....	67
Abbildung 32: Regularitätsindex ausgehend vom Ablationszentrum in Abhängigkeit von der Flussrate.....	68
Abbildung 33: Kühleffekte im Halbkreismodell und Kühlvolumina.....	70
Abbildung 34: Entfernung des Ablationsrandes zum Kühlgefäß	73
Abbildung 35: Ablationserfolg der Ablationen in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Ablationsgröße	74
Abbildung 36: Ablationserfolg mit und ohne Sicherheitsabstände	75
Abbildung 37: Energieverlust der eingebrachten Energie	76
Abbildung 38: Schichtebenen mit dem maximalen Kühleffekt.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Färbeprotokoll zur Vitalfärbung des Lebergewebes	35
Tabelle 2: Übersicht der Versuchsreihen der Hauptversuche	37
Tabelle 3: Medianer Querdurchmesser der Ablationen.	63
Tabelle 4: Medianer Längsdurchmesser der Ablationen.	64
Tabelle 5: Minimaler und maximaler Radius ausgehend vom Ablationszentrum	66

Abstrakt

EINLEITUNG: Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein thermoablatives Verfahren, das in der Behandlung von Lebertumoren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Kühleffekte durch leber-eigene Gefäße beeinflussen den Ablationserfolg jedoch maßgeblich. Problematisch dabei ist, dass der Kühleffekt zu einer unvollständigen Tumordestruktion und folglich zu Tumorrezidiven führen kann. Ziel dieser Arbeit war es, den vaskulären Kühleffekt bei der MWA anhand eines dreidimensionalen Ex-vivo-Modells zu evaluieren.

MATERIAL UND METHODEN: Es wurden MWA an Ex-vivo-Schweinelebern durchgeführt. Zur Simulation eines Gefäßflusses wurde eine mit Wasser perfundierte Glasröhre in die Leber eingeführt. Anschließend erfolgten die Ablationen bei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen (2,5; 5; 10 mm) und Flussraten (0, 1, 2, 5, 10, 100, 500 ml/min) für jeweils fünf Minuten mit einer zugeführten Gesamtenergie von 100 W. Die Ablationen wurden im Anschluss bei -80 °C eingefroren, am Kryostat geschnitten und alle 2 mm fotografiert. Anhand dieser makroskopischen Bildreihen erfolgte eine dreidimensionale, qualitative und quantitative Analyse der Ablationen unter Berücksichtigung der Kühleffekte.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 132 MWA in 22 Versuchsreihen durchgeführt. Bei allen Versuchsreihen mit einer Gefäßflussrate $\geq 2\text{ ml/min}$ traten Kühleffekte auf und es wurde eine geringe, bis stark ausgeprägte Veränderung der Ablationsform beobachtet. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm zeigten sich bei Ablationen mit Flussraten bis zu 10 ml/min keine Kühleffekte im Ablationszentrum, allerdings traten diese in der Ablationsperipherie auf. Betrug der Antennen-Gefäß-Abstand 5 und 10 mm, so waren Kühleffekte in der gesamten Ablation, insbesondere in den zentralen Bereichen, zu beobachten. Ohne einen Kühlfluss konnten mit der MWA bei 100 W und fünf Minuten Ablationsgrößen bis zu 16 mm zuverlässig erreicht werden. Bei Vorhandensein eines Kühlflusses führten vaskuläre Kühleffekte allerdings zu einer Verringerung der Ablationsgröße um bis zu 56 %.

SCHLUSSFOLGERUNG: Bei der MWA von Lebergewebe können bei Vorhandensein größerer Blutgefäße relevante Kühleffekte entstehen. Diese sind in Abhängigkeit von der Flussrate und dem Antennen-Gefäß-Abstand in verschiedenen Ablationsbereichen unterschiedlich stark ausgeprägt. In der Klinik sollten im Rahmen der Ablationsplanung Kühleffekte beachtet werden, da diese bereits bei geringen Flussraten zu relevanten Änderungen der Ablationsform führen können.

Abstract

INTRODUCTION: Microwave ablation (MWA) is a thermoablative procedure that is becoming increasingly important in the treatment of liver tumors. However, vascular cooling effects induced by hepatic vessels significantly influence the ablation success. Especially problematic is, that the cooling effect may lead to incomplete tumor destruction and consequently to tumor recurrence. The aim of this work was to evaluate the vascular cooling effect in MWA using a three-dimensional ex vivo model.

MATERIAL AND METHODS: MWA was performed in ex vivo porcine livers. A glass tube perfused with water was inserted into the liver to simulate a vascular flow. Ablations were performed at various antenna-vessel-distances (2.5, 5, 10 mm) and flow rates (0, 1, 2, 5, 10, 100, 500 ml/min) for five minutes each with a total applied energy of 100 W. Afterwards the ablations were frozen at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, sectioned at the cryostat and photographed every 2 mm. Using these macroscopic image series, a three-dimensional, a qualitative and a quantitative analysis of the ablations were performed, taking into account the cooling effects.

RESULTS: A total of 132 MWAs in 22 test series were performed. Cooling effects occurred in all test series with a vessel flow rate $\geq 2\text{ ml/min}$ and a mild to severe change in ablation shape was observed. At an antenna-vessel-distance of 2.5 mm, no cooling effects occurred in the ablation center for ablations with flow rates up to 10 ml/min, however some occurred in the ablation periphery. If the antenna-vessel-distance was 5 mm and 10 mm, cooling effects were observed throughout the ablation, especially in the central ablation areas. Without a vascular flow, ablations up to 16 mm could be reliably achieved with the MWA at 100 W and five minutes. However, in the presence of a vascular flow, vascular cooling effects resulted in a reduction in ablation size of up to 56%.

CONCLUSION: Relevant cooling effects can occur during MWA of liver tissue in the presence of larger blood vessels. Cooling effects vary in severity in different ablation areas depending on the flow rate and the antenna-vessel-distance. In the clinical setting, cooling effects should be considered as part of ablation planning, as these can lead to relevant changes in ablations shape even at low flow rates.

1 Einleitung

Bösartige Lebertumoren gehören zu den häufigsten Tumoren weltweit (1). Die Therapie der Wahl ist in der Regel eine chirurgische Resektion (2, 3). Allerdings ist diese Therapieoption aufgrund von Komorbiditäten oder einer ungünstigen Lage des Tumors innerhalb der Leber nur für 15–27 % der Patienten mit diagnostizierten Lebertumoren möglich (2, 4-8). Eine wichtige Alternative zur chirurgischen Resektion stellen daher kurative Therapieverfahren wie die Thermoablation dar (9, 10). Im Jahr 2019 erhielten nach einer landesweiten französischen Studie 55 % aller Patienten mit Lebertumoren eine Tumorablation und nur 37 % eine chirurgische Resektion (11). Zu den relevantesten thermoablativen Verfahren gehören die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA). Dabei wird zurzeit besonders die MWA als neueres thermoablatives Verfahren zunehmend in der Klinik eingesetzt. Aktuelle Studien belegen, dass die MWA kleiner Tumoren eine vergleichbare Überlebensrate wie nach einer chirurgischen Resektion bietet (9, 12, 13). Insbesondere die Hochenergie-MWA soll durch vorhersehbare und sphärische Ablationen einen maximalen Behandlungserfolg herbeiführen (14-18). Allerdings kann der Behandlungserfolg der MWA durch den sogenannten „Kühleffekt“ in der Nähe größerer lebereigener Blutgefäße limitiert werden (19-21). Kühleffekte können eine unvollständige Tumorablation bedingen und somit zu Rezidiven führen (19, 20). Bisher existieren zum Kühleffekt von Lebergefäßen im Rahmen der MWA nur wenige aussagekräftige Studien (22). Aus diesem Grund soll der vaskuläre Kühleffekt in der vorliegenden Arbeit im Ex-vivo-Lebermodell umfassend analysiert werden. Hierbei soll erstmals eine dreidimensionale Quantifizierung des Kühleffektes erfolgen, um eine ganzheitliche Bewertung der Ablationen zu ermöglichen. Zudem sollte die Ablationsgröße, die mit der Hochenergie-MWA zuverlässig erreicht werden kann, ermittelt werden.

1.1 Maligne Lebertumoren

Maligne Lebertumoren lassen sich in primäre und sekundäre Lebertumoren einteilen. In den nachfolgenden Abschnitten wird auf das hepatozelluläre Karzinom (HCC) als häufigsten primären Lebertumor sowie auf die kolorektalen Lebermetastasen eingegangen, welche die häufigsten sekundären Lebertumoren darstellen.

1.1.1 Primäre Lebertumoren

Primäre Lebertumoren gehören zu den sechs häufigsten malignen Tumoren und führen weltweit zu rund 906.000 Neuerkrankungen sowie 830.000 Todesfällen im Jahr (23). Somit haben Lebertumoren die weltweit dritthöchste krebsassoziierte Mortalitätsrate (1, 23). Zu den primären Lebertumoren zählen unter anderem das hepatozelluläre Karzinom (HCC) sowie das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (24). Den größten Anteil an primären Lebertumoren stellt mit 75–85 % das HCC (23, 24). Dabei tritt ein Großteil der bekannten HCC-Erkrankungen im asiatischen Raum auf, was auf eine deutlich höhere Prävalenz chronischer viraler Hepatitiden in dieser Region zurückzuführen ist (25, 26). Weltweit gehören chronische Hepatitis-B- und -C-Infektionen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs (23, 26). Demgegenüber können jedoch auch genetische Erkrankungen eine solche Entstehung begünstigen, wozu unter anderem die Hämochromatose, der Morbus Wilson, Autoimmunhepatitiden, Porphyrinen sowie ein Alpha-1-Antitrypsinmangel zählen (24, 27). Da 85–95 % der HCCs auf Grundlage einer Leberzirrhose entstehen, sind folglich auch deren Ursachen wichtige Einflussgrößen in der Genese des HCCs (28, 29). Hierzu gehören insbesondere ein exzessiver Alkoholkonsum und Fettlebererkrankungen. Letztere sind oftmals durch ein metabolisches Syndrom bzw. einen Diabetes mellitus bedingt (2, 26, 30). Unbehandelt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von HCC-Patienten ca. 15 % (31).

1.1.2 Sekundäre Lebertumoren

Sekundäre maligne Lebertumoren treten im Gegensatz zu primären Lebermalignomen mit einem Anteil von 90 % deutlich häufiger in den westlichen Ländern auf (24). Wegen der hämatogenen Metastasierung vieler Karzinome ist die Leber der häufigste Manifestationsort von Fernmetastasen (32). Lebermetastasen entstehen insbesondere durch die Streuung gastrointestinaler Tumoren, zumeist des kolorektalen Karzinoms (KRK) (25). Das KRK ist mit 1,93 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern weltweit (23). Jährlich versterben ca. 935.000 Patienten an der Tumorerkrankung, womit das KRK die zweithöchste krebsassoziierte Mortalitätsrate aufweist (23, 33). Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines KRKs gehören dessen familiär gehäuftes Auftreten, eine genetische Veranlagung für ein hereditäres kolorektales Karzinom sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (34). Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, ein erhöhter Konsum

von rotem oder verarbeitetem Fleisch, Alkoholkonsum und Rauchen (23, 34, 35). Trotz einer Reihe von bekannten genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren treten die meisten KRKs allerdings spontan auf. Während des Krankheitsverlaufes entwickeln 25–30 % der KRK-Patienten Lebermetastasen. Diese liegen bei 15–19 % der Patienten mit einem KRK bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (4, 5, 36). Unbehandelt versterben 79 % der KRK-Patienten mit Lebermetastasen innerhalb eines Jahres (36).

1.1.3 Diagnostik von Lebertumoren

Zur Diagnose von Lebertumoren werden bildgebende Verfahren wie der Ultraschall (US), die Kontrastmittel-verstärkte Computertomographie (KM-CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) angewandt (2, 24). In Einzelfällen ist eine genaue Diagnosestellung anhand radiologischer Befunde indes nicht möglich. Hier stellt die Biopsie eine Option zur Bestimmung der Tumorentität dar (2, 37). Eine frühzeitige Diagnose der Krebserkrankung ist dabei prognostisch entscheidend (38, 39). Da sich Symptome häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zeigen, wird bei Patienten mit Leberzirrhose oder chronischen Hepatitiden sowie bei Erstdiagnose eines gastrointestinalen Karzinoms eine engmaschige bildgebende Kontrolle der Leber empfohlen (2). Hierzu eignen sich regelmäßige Ultraschallkontrollen zum Ausschluss verdächtiger Herde (2, 3, 40). Entgegen früheren Empfehlungen konnte in aktuellen Studien nachgewiesen werden, dass Tumormarker wie das Alpha-Fetoprotein keinen Vorteil bei der Früherkennung eines HCCs bieten (41, 42). Dagegen gilt bei Lebermetastasen des KRKs der Tumormarker CEA als unabhängiger Prognosefaktor (34).

1.1.4 Therapie von Lebertumoren

Die Therapie des HCCs richtet sich nach dem Tumorstadium (2, 3). In diesem Kontext wird in den europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Stadieneinteilung das Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikationssystem empfohlen (Abbildung 1) (2).

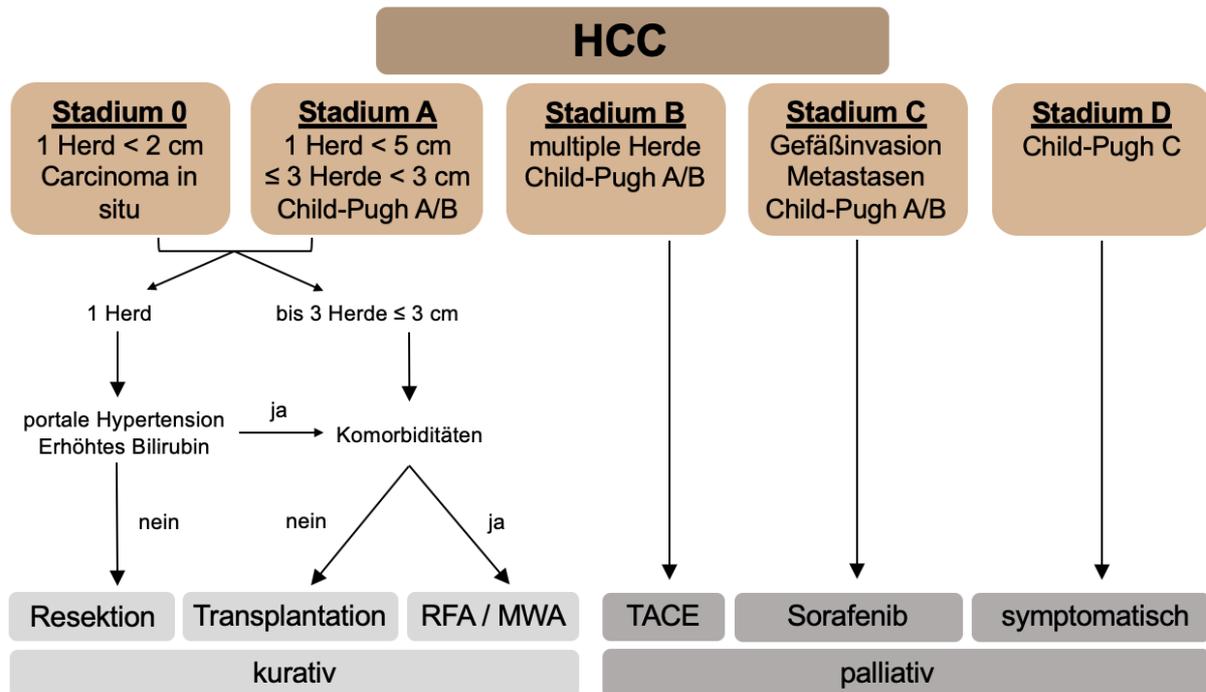


Abbildung 1: Behandlungsschema der BCLC-Klassifikation. Die Graphik wurde auf Basis von Bruix et al. und Forner et al. erstellt (38, 43).

Neben dem Tumorstadium werden im BCLC-Klassifikationssystem zusätzlich die Leberfunktion und der körperliche Leistungszustand des Patienten einbezogen (43). Abhängig von diesen Kriterien wird entschieden, ob für den Patienten ein kurativer oder palliativer Therapieansatz besser geeignet ist (Abbildung 1) (3, 43, 44). Dabei ist ein kurativer Therapieansatz jedoch nur bei 30–40 % der Patienten mit einem HCC möglich (38, 45). In diesen Fällen kann eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 76–83 % erreicht werden (9, 12, 13).

Die chirurgische Resektion stellt den Goldstandard in der kurativen Behandlung primärer Lebertumoren dar (2, 28). Sie wird bei Patienten ohne eine Leberzirrhose und mit gut erhaltener Leberfunktion empfohlen (Abbildung 1) (2, 45). Im Umkehrschluss ist die Operabilität durch Faktoren wie ein hohes Patientenalter, multiple Tumoren, Komorbiditäten, eine ungünstige Lage des Tumors zu den Gefäßen sowie eine zu geringe Leberrestfunktion oft begrenzt (38, 46). Konkret sind nur 10–27 % der Patienten mit Lebertumoren für eine Resektion als Therapieoption geeignet (4, 6–8). Bei einer gesunden Leber ist ein Restparenchym von 20–30 % notwendig, um eine ausreichende postoperative Leberfunktion zu gewährleisten. Besteht demgegenüber bereits eine Leberzirrhose, ist ein Restparenchym von mindestens 40 % erforderlich (2, 47). Eine Verbesserung der Leberfunktion kann vorab durch präoperative Verfahren wie eine Pfortaderembolisation erzielt

werden. Dabei kommt es zu einer Atrophie der homolateralen Leberhälfte und kompensatorischen Hypertrophie des kontralateralen Leberbereiches von bis zu 27 %. Im Laufe von 2–4 Wochen kann durch dieses Verfahren eine chirurgische Resektion ermöglicht werden (48, 49).

Bei Patienten mit einem HCC bis zu 5 cm oder maximal 3 Herden < 3 cm wird unter gleichzeitigem Vorliegen einer Leberzirrhose laut der aktuellen Leitlinie eine Lebertransplantation empfohlen (Abbildung 1) (2). Hierdurch kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75–78 % erreicht werden (50, 51). Bei vielen Patienten ist eine Transplantation aufgrund langer Wartezeiten auf eine Spenderleber unter einem einhergehenden Tumorprogress jedoch nicht realisierbar (45, 52). Sie stellt nach einem Jahr für 25 % bzw. nach zwei Jahren für 44 % aller Patienten keine Therapieoption mehr dar (52).

Infolge der limitierten Durchführbarkeit einer chirurgischen Tumorsektion oder Lebertransplantation in vielen Patientenfällen haben minimalinvasive Therapieverfahren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen (11, 53). Zu den lokoregionären Verfahren gehören unter anderem die Thermoablation, die Kryoablation, die Strahlentherapie, die chemische Ablation sowie die irreversible Elektroporation (47). Gegenwärtig werden im klinischen Alltag insbesondere thermoablative Verfahren wie die RFA und die MWA zur kurativen Behandlung angewandt (2, 37, 53, 54). Gemäß aktueller HCC-Leitlinie können bei Patienten mit einer Leberzirrhose und bis zu drei HCC-Herden, deren Größe < 3 cm ist, thermoablative Verfahren eingesetzt werden. Bei Tumoren von 3–5 cm sollte eine individuelle interdisziplinäre Abwägung zwischen Ablation und Resektion erfolgen (2).

Durch die vollständige Behandlung von Lebermetastasen kann ein kurativer Ansatz bei Patienten mit weiteren Malignomen verfolgt werden (4). Beim KRK ist der Metastasierungsort häufig auf die Leber beschränkt (55). Somit kann durch die erfolgreiche Behandlung von Lebermetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32–70 % erzielt werden (4, 6, 56-59). Die Wahl der Therapie wird von der Lokalisation und der Anzahl der Metastasen sowie durch die Größe der Restleber beeinflusst (4, 43). Als Goldstandard der kurativen Therapie sekundärer Lebertumoren gilt ebenfalls die chirurgische Resektion (28, 57, 60, 61). Aber auch hier ist diese Therapieoption durch ein hohes Patientenalter, multiple Metastasen, Komorbiditäten, einer ungünstigen Lage der Metastase zu den Gefäßen sowie einer zu geringen Leberrestfunktion häufig eingeschränkt (5). Lokoregionäre Verfahren, die zur Behandlung sekundärer Lebertumoren eingesetzt werden können,

sind die Thermoablation, die Strahlentherapie (stereotaktische Bestrahlung, Brachytherapie), die selektive interne Radioembolisation sowie die hepatisch intraarterielle Chemotherapie (34). So sollten Patienten mit Lebertumoren, welche für eine Thermoablation geeignet sind, ein solches Verfahren in Rücksprache mit einem in der Leberchirurgie erfahrenen Chirurgen und einem erfahrenen interventionellen Radiologen angeboten werden (34). Dabei kommen wie bei den primären Tumoren insbesondere die RFA und die MWA zum Einsatz. Diese können auch nach vorangegangener Leberresektion oder in Kombination mit einer Resektion oder Chemotherapie bei Lebermetastasen angewandt werden (62). In den letzten Jahren hat sich insbesondere die MWA als thermoablatives Verfahren durchgesetzt. Gründe dafür sind unter anderem die einfachere Anwendung und die kürzere Ablationszeit im Vergleich zur RFA. Zudem sollen mit der MWA größere Ablationsvolumina, das Vermeiden von Kühleffekten und eine geringere Rezidivrate im Vergleich zur RFA erreicht werden können (53, 63, 64).

1.2 Grundlagen der Mikrowellenablation

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der MWA liegt, wie bei allen thermoablativen Verfahren, in einer Zerstörung des umliegenden Gewebes durch Hitze (65, 66). Es beruht auf der Induktion eines elektromagnetischen Wechselfeldes mit wechselnder Polarität um die Antennenspitze. Darin richten sich Dipole, insbesondere Wassermoleküle, entlang des oszillierenden Wechselfeldes aus und werden somit in Schwingung versetzt (Abbildung 2) (14).

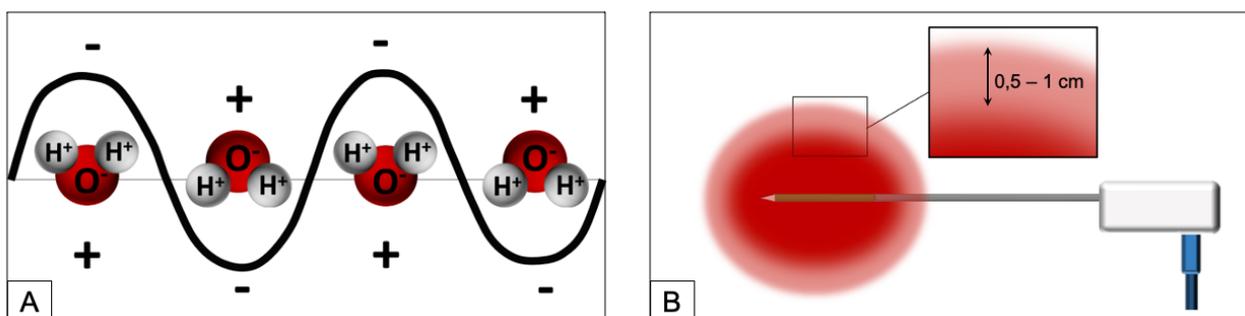


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Funktionsweise von Mikrowellen. Durch die ständige Ausrichtung der Dipole im Wechselfeld kommt es zur Generierung von Wärme durch Reibung (A). Schematische Darstellung der Ablationszone einer MWA. Der Tumor sollte vollständig, inklusive eines Sicherheitsabstandes von 0,5–1,0 cm, von der Ablation umschlossen werden (B).

Durch die ständig wechselnde Ausrichtung der Wassermoleküle entstehen Reibungswiderstände, wodurch elektromagnetische Energie in Wärmeenergie umgewandelt wird. Das umliegende Gewebe erhitzt sich, wobei Temperaturen über 100 °C entstehen (67). Für eine erfolgreiche Ablation sollte eine gleichmäßige Erhitzung des Gewebes über mindestens fünf Minuten stattfinden (66). Bei Temperaturen von 60 bis 100 °C kann eine Koagulation des umliegenden Gewebes erzielt werden, während eine Erhitzung über 110 °C schließlich in einer Vaporisation des Wassers sowie Karbonisation des umliegenden Gewebes resultiert und unmittelbar um die Antennenspitze erfolgen kann (66, 68, 69). Bei Temperaturen unter 60 °C kommt es zu einer unvollständigen Gewebsnekrose. Die MWA beruht schlussendlich auf der Erzeugung einer Koagulationsnekrose, wobei die stärkste Wärmeerzeugung unmittelbar um die Antenne erfolgt. Infolge der Erhitzung tritt eine Denaturierung von Proteinen (60–80 °C) ein sowie eine Schädigung der Mitochondrien und der Zellmembran, wodurch eine Zytolyse der Zellen ausgelöst wird (66, 69, 70). Ziel der MWA ist im Idealfall die vollständige thermische Zerstörung des Tumors einschließlich eines Sicherheitsrandes von 5–10 mm zur Vermeidung von Residuen (Abbildung 2) (66, 71, 72).

1.2.2 Mikrowellenablationssysteme

Ein MWA-System besteht aus drei Hauptkomponenten: dem Mikrowellengenerator, einem Koaxialkabel und einer oder mehreren Mikrowellenantennen (Abbildung 3) (73).

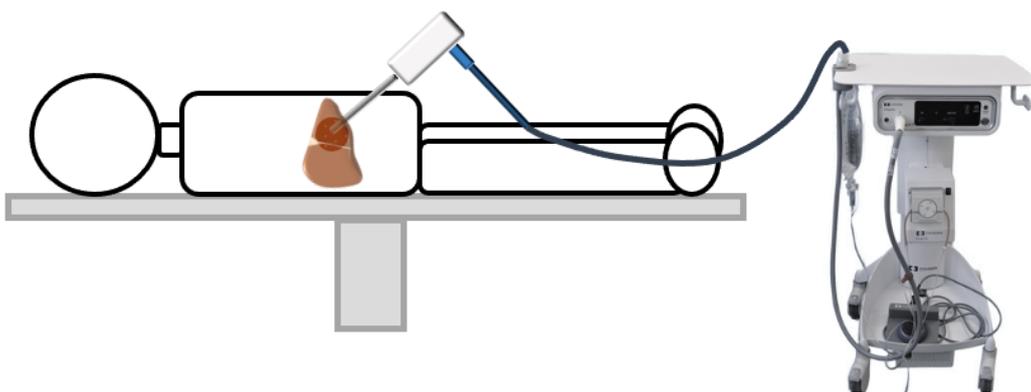


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Mikrowellenablation an einem Patienten mit einem Lebertumor.

Die MWA wurde bereits in den frühen 1990er Jahren zur hepatischen Ablation in der Klinik eingesetzt (74). Im Laufe der Zeit erfolgte eine Weiterentwicklung der MWA-Geräte,

so dass zum jetzigen Zeitpunkt drei relevante Entwicklungsschritte („Generationen“) der MWA-Systeme identifiziert werden können. Dabei unterscheiden sich die MWA-Systeme unter anderem im Antennendesign, der Generatorleistung und der Frequenz der emittierten Mikrowellen (66, 67). Eine Herausforderung der ersten Generation an MWA-Geräten war die Energieübertragung vom Generator zur Antenne. Ein Problem bestand darin, dass es schnell zu einer Erhitzung des Antennenschafes kam, wodurch an der Insertionsstelle Verletzungen an der Haut entstehen konnten (75). Somit konnte nur eine geringe Leistung und Ablationsdauer eingesetzt werden, wodurch die MWA-Geräte in ihrer Effizienz limitiert waren und zu recht kleinen Ablationsgrößen führten (75, 76). Die zweite Generation an MWA-Systemen löste das Problem ihrer Vorgänger durch die Integration eines Kühlungssystems für die Antenne. Allerdings war diese zweite Generation noch immer in der Generatorleistung limitiert (76). Im Rahmen der fortlaufenden Weiterentwicklung setzten sich schließlich die beiden Generatorfrequenzen 915 MHz und 2,45 GHz durch (66, 67). Bei MWA-Systemen mit 915 MHz spricht man von der Niederfrequenzmikrowellenablation und bei jenen mit 2,45 GHz von der Hochfrequenzmikrowellenablation. Studien haben ergeben, dass die Hochfrequenz-MWA im Vergleich zur Niederfrequenz-MWA zu sphärischeren Ablationen und einem größeren Sicherheitsabstand führt (77). Allerdings betont auch eine Studie, dass die Niederfrequenz-MWA durch eine tiefere Penetration der Mikrowellen größere Ablationen erreichen kann (78). Die dritte und aktuelle Geräte-Generation ist insgesamt durch eine optimierte Antennenkühlung und Generatorleistung charakterisiert (76). So können Hochenergie-MWA-Systeme Leistungen bis zu 100 Watt abgeben, ohne sich durch die Erhitzung des Antennenschafes zu limitieren.

Ein Vertreter der dritten Generation von MWA-Geräten ist das in dieser Arbeit verwendete Emprint™-Ablationssystem von Medtronic (Covidien, Boulder, CO, USA). Es handelt sich dabei um ein Hochenergie-MWA-System, das sich zusätzlich durch drei Arten der räumlichen Energiekontrolle auszeichnet, und zwar eine thermale Kontrolle sowie eine Feld- und eine Wellenlängenkontrolle (Thermosphere Technologie (Covidien, Boulder, CO, USA)). Die thermale Kontrolle basiert auf der kontinuierlichen internen Kühlung der Antenne und des Kabels mit einer Natriumchlorid-Lösung. Mit Hilfe dieses Kühlmechanismus wird eine ungewollte Erhitzung des Antennenschafes und des Kabels vermieden, um unbeabsichtigten Gewebeschädigungen sowie Verletzungen des Patienten vorzubeugen (14). Die Feldkontrolle beruht wiederum auf der speziellen Form der Antenne und ihrer Fähigkeit, die Elektronenbewegung so anzupassen, dass das elektromagnetische

Feld die gewünschte Form annimmt und sich auch bei verschiedenen Gewebebedingungen nicht verändert (14, 18). Die Wellenlängenkontrolle sorgt für die Beibehaltung einer konstanten Wellenlänge trotz unterschiedlicher Gewebebedingungen (14, 18). Hierfür sowie für eine konstante Permittivität des umliegenden Gewebes wird schlussendlich wie bei der Wärmekontrolle der interne Kühlungsmechanismus der Antenne genutzt (14). Mit Hilfe dieser drei Arten der Energiekontrolle soll das Emprint-MWA-Gerät regelmäßige und planbare Ablationen gewährleisten (14, 18).

1.2.3 Analyse der Ablationszonen

Da es sich bei der MWA um ein In-situ-Verfahren handelt, stellt die Evaluation des Therapieerfolges eine Herausforderung dar. Durch das Verbleiben des zerstörten Tumors nach der Ablation in situ entfällt im Gegensatz zur chirurgischen Resektion eine histologische Kontrolle der Tumorränder und auch die vollständige Zerstörung des Tumors ist histologisch nicht zu bestätigen. Um eine Ablation zu beurteilen, werden im klinischen Alltag stattdessen bildgebende Verfahren wie eine CT, MRT oder der Ultraschall verwendet (66). Da eine direkte Analyse des Ablationserfolges demzufolge nicht möglich ist, nimmt die Erforschung von Ablationen in Ex- und In-vivo-Studien eine wichtige Rolle ein. Durch die Möglichkeit der Entnahme der Ablation in experimentellen Arbeiten kann sowohl eine makroskopische als auch eine histologische Auswertung der Ablationen erfolgen (79-83). Unterscheiden lassen sich dabei zwei Ablationszonen (65), diese können makroskopisch anhand der unterschiedlichen Farbe des ablatierten Lebergewebes voneinander abgegrenzt werden (Abbildung 4).

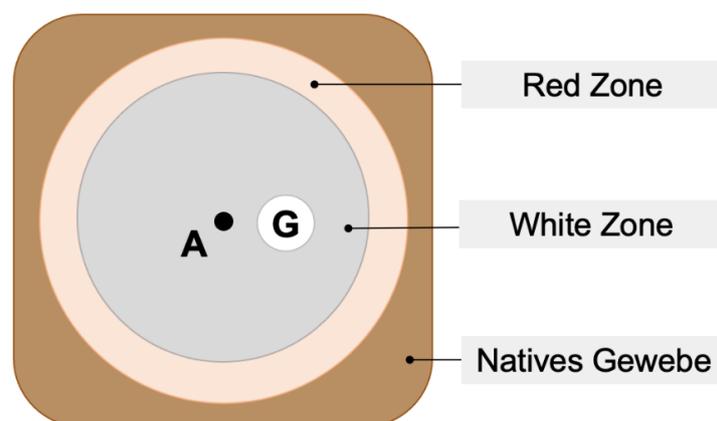


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Ablationszonen. Antenne (A). Gefäß (G).

Die Zone, die sich direkt um die Antenne bildet, wird terminologisch als „White Zone“ (WZ) beschrieben. Sie stellt sich makroskopisch gräulich-bräunlich dar und ist durch einen vollständigen und irreversiblen Zelluntergang charakterisiert (84). Häufig kann unmittelbar um die Antenne zusätzlich eine schwarz-gräuliche Karbonisationszone als Teil der WZ identifiziert werden, die durch eine Karbonisation und Dehydratation des Gewebes entsteht (85). Peripher die WZ umgebend folgt eine Übergangszone, die „Red Zone“ (RZ), welche anschließend in das native Lebergewebe übergeht (84). Die RZ stellt sich makroskopisch rötlich dar und beinhaltet sowohl vitale als auch avitale Zellen. Durch das Vorhandensein vitaler Zellen können Tumorresiduen entstehen, sodass bei der klinischen Anwendung der MWA keine sichere Tumorablation in der RZ gewährleistet werden kann (82, 86).

Bei vielen Ex-vivo-Studien erfolgt die Erfassung der Ablationszonen ausschließlich anhand der Makroskopie (65). Aktuelle Studien zur MWA weisen jedoch darauf hin, dass sich die WZ makroskopisch kleiner präsentiert als histologisch (87, 88). Um sowohl das gesunde Gewebe so gut wie möglich zu schonen als auch Tumorresiduen zu vermeiden, sind für eine präzise klinische Ablationsplanung somit histologische Analysen notwendig. Die histologische Untersuchung der Ablationszonen kann durch verschiedene Färbungen erfolgen. Besonders die Nicotinamidadenindinukleotid(NADH)-Färbung eignet sich für die Beurteilung der Gewebevitalität (82, 86, 87). Bei dieser Färbemethode wird eine Lösung aus reduziertem NADH und Nitroblautetrazoliumchlorid (NTBC) auf das histologische Präparat gegeben (89). Dabei reagiert das reduzierte NADH zunächst mit dem Coenzym NADH-Diaphorase, das sich im Zytoplasma und den Mitochondrien vitaler Zellen befindet (82). Die NADH-Diaphorase wird dabei oxidiert, wodurch Elektronen freigesetzt werden. Diese führen wiederum zur Reduzierung des ebenfalls hinzugegebenen NTBC. Diese Redoxreaktion bewirkt die Bildung von Formazan, wodurch vitale Zellen dunkelviolett bis dunkelblau angefärbt werden (89). Die Intensität der Färbung weist auf das Ausmaß der Zellaktivität hin. Bei fehlender Enzymaktivität, wie nach einer Koagulation der Zellen, verbleiben die avitalen Zellen farblos (82, 89).

1.3 Die Mikrowellenablation als Therapieverfahren

1.3.1 Klinische Anwendung

Die Einsatzgebiete der MWA sind vielfältig. Ihr größtes Anwendungsgebiet findet sich indes bei Leber-, Nieren-, Lungen- und Knochentumoren (67). Die MWA eignet sich zur

Behandlung sowohl von malignen als auch von benignen Tumoren (90). Im klinischen Alltag kann die MWA perkutan, laparoskopisch oder über einen offenen chirurgischen Zugang durchgeführt werden (9). Dabei ist ein CT-, MRT- oder US-gestütztes Einbringen der Antenne in das Gewebe möglich. Nach der Ablation sollte innerhalb von 24 Stunden eine Kontrastmittel(KM)-gestützte CT oder MRT erfolgen, um die Ablation und den Behandlungserfolg zu beurteilen (66).

Die erfolgreiche Tumorbehandlung mit Hilfe der MWA konnte sowohl bei einem HCC als auch bei hepatischen Metastasen durch mehrere Studien nachgewiesen werden (9, 12, 91-96). Dabei wurde bei der Behandlung von HCCs eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70–82 %, vergleichbar mit jener nach einer chirurgischen Resektion (76–81 %), beobachtet (9, 12, 13). Die Rezidivrate nach einer MWA war mit 47–72 % allerdings höher als nach einer chirurgischen Resektion (42–49 %). Durch die Möglichkeit Ablationen mehrfach zu wiederholen, ließen sich aber dennoch vergleichbare Überlebensraten beobachten (9). Auch die MWA von Lebermetastasen des KRKs ergibt vielversprechende Ergebnisse. So zeigten sich in klinischen Studien vergleichbare 3-Jahres-Überlebensraten nach einer MWA und einer Resektion (38–76 % vs. 51–76 %) (10, 92).

1.3.2 Vorteile und Nachteile

Die MWA bietet die Vorteile einer minimalinvasiven Therapie und ermöglicht gleichzeitig eine effektive lokale Behandlung kleinerer chirurgisch nicht-resektabler Lebertumoren (9, 12, 15, 56, 96, 97). Im Vergleich zur chirurgischen Resektion sind bei einer MWA eine postoperativ besser erhaltene Leberfunktion und weniger peri- sowie postoperative Komplikationen zu erwarten. Zu den möglichen Komplikationen der MWA gehören unter anderem Blutungen, Leberhämatome/-abszesse, Verletzungen der Gallengänge bzw. angrenzender Organe sowie die iatrogene Metastasierung des Tumors im Sinne sogenannter „Impfmetastasen“ entlang der Antenneneinstichstelle (56, 98). Die Komplikationsrate bei der MWA liegt bei 3–6 % (10, 97, 99), wobei die periinterventionelle Mortalitätsrate nur < 0,01 % beträgt (98). Somit kann die MWA bei Lebertumoren mit einer ungünstigen Lokalisation für eine Resektion, bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand und bei Patienten mit vorangegangenen Leberresektionen eingesetzt werden (9, 10, 12, 34). Zusätzlich ist bei der MWA aufgrund der Minimalinvasivität eine Allgemeinanästhesie nicht zwingend notwendig (2). Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer ist im Vergleich zur chirurgischen Resektion kürzer (9, 93, 100, 101). So haben Patienten, die

mittels MWA behandelt wurden, durchschnittlich eine Liegedauer von einem Tag, während Patienten nach einer chirurgischen Resektion im Schnitt sieben Tage stationär verbringen (10). Ein weiterer Vorteil der MWA ist, dass durch eine gezielte Zerstörung des Tumors das umliegende, gesunde Gewebe maximal geschont werden kann, wodurch postoperativ ein größerer funktionaler Parenchymanteil verbleibt (66, 102). Deshalb ist mit der MWA sowohl die Behandlung mehrerer Tumoren als auch eine erneute Ablation zu einem späteren Zeitpunkt möglich (9, 13).

Auch im direkten Vergleich zur RFA als meistuntersuchtem, thermoablativem Verfahren weist die MWA einige Vorteile auf. Mit der MWA können höhere Temperaturen und eine schnellere Erhitzung des Gewebes erreicht werden. In den meisten Geweben ist bei der MWA eine Eindringtiefe von 2–4 cm möglich, wodurch der Bereich der Gewebeerhitzung größer ist als bei der RFA (67). Somit kommt es in kürzerer Zeit zur Bildung einer größeren und homogeneren Ablation. Eine besser vorhersagbare Ablation soll folglich eine präzisere Einschätzung des Ablationserfolges gewährleisten (22, 53, 71). Jedoch ist hierbei zu beachten, dass eine größere Koagulationszone auch in einer Verletzung umgebender Gewebestrukturen resultieren kann. Ein weiterer Vorteil gegenüber der RFA ist, dass die Ablationen der MWA weniger vom Kühleffekt beeinflusst werden, weshalb die MWA bevorzugt bei perivaskulären Tumoren eingesetzt wird (53, 97, 98, 103, 104). Die aktuelle Studienlage deutet zudem darauf hin, dass insbesondere bei Tumoren > 3 cm die Rezidivrate nach einer MWA im Vergleich zur RFA geringer ist (53, 63, 64, 104).

1.4 Prognosefaktoren bei der Mikrowellenablation

1.4.1 Tumorgröße

Bei der MWA zählt insbesondere die Tumorgröße zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren für ein Rezidiv (105-107). Die aktuelle Literatur zeigt, dass eine erhöhte Rezidivrate vor allem bei Tumoren auftritt, welche > 3 cm sind (19, 22, 58, 91). In der Studie von Luo et al. konnte für Lebermetastasen des KRKs bei Tumoren ≤ 3 cm ein vergleichbares rezidivfreies Intervall nach einer MWA wie nach einer chirurgischen Resektion festgestellt werden. Dagegen war das rezidivfreie Zeitintervall bei Tumoren > 3 cm nach einer MWA um sechs Monate geringer als nach einer Resektion (58). Bei der MWA von HCCs konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden. So belegten die Studien von Groeschl et al. und Qin et al. nach der MWA von HCC-Herden > 3 cm höhere Rezidivraten als nach einer chirurgischen Resektion (19, 91). Des Weiteren fanden Dou et al. heraus, dass

Patienten nach einer MWA von HCC-Herden > 4 cm eine geringere durchschnittliche Überlebensrate und ein kürzeres krankheitsfreies Intervall als nach einer chirurgischen Resektion aufzeigen (12). HCC-Herde mit kleinerem Durchmesser dagegen wiesen nach einer MWA vergleichbare Rezidiv- und Überlebensraten wie nach einer chirurgischen Resektion auf (12, 19, 91). Der Grund für die schlechtere Prognose war laut Dou et al. und Luo et al. die Tumorgöße (12, 58). Die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Ablation des Tumorgewebes sank mit steigendem Tumolvolumen, wodurch sich folglich das Risiko für Tumorresiduen erhöhte. Passend zu dieser Hypothese konnte die Studie von Wang et al. zeigen, dass Tumoren ≤ 3 cm zu 94 % erfolgreich ablatiert werden können, während bei Tumoren mit 3–5 cm nur zu 86 % eine vollständige Ablation zu erreichen ist (108). Auch die Studien von Zhang et al. und Liu et al. wiesen nach, dass mit der MWA Tumorgößen von 3–5 cm mit einer höheren Wahrscheinlichkeit vollständig ablatiert werden als 5–8 cm große Tumoren (83–94 % vs. 64–75 %) (106, 109). Dementsprechend sind laut aktueller Studienlage kleine Tumoren mit Hilfe der MWA sehr gut behandelbar, während bei einem größeren Tumordurchmesser das Risiko für ein Rezidiv steigt (12, 19, 58, 91, 106, 109). Um das Rezidivrisiko zu senken, wird daher die Ablation mit einem Sicherheitsabstand von 5–10 mm empfohlen (66, 72, 110–112). Dadurch soll die Elimination möglicher Mikrometastasen oder kleiner Resttumorherde ermöglicht und eine sichere Ablation von Lebertumoren mit Hilfe der MWA gewährleistet werden (66, 110, 112). Ein weiterer Grund, weshalb die MWA durch die Tumorgöße limitiert ist, liegt darin, dass die Herstellervorgaben häufig auf Ex-vivo-Tierversuchen mit gesundem Gewebe und ohne Gefäßperfusion basieren (15, 71, 72, 113). Dadurch wird der Ablationsbereich, in dem eine vollständige Zelldestruktion vorliegt, häufig überschätzt, wodurch ab einer bestimmten Tumorgöße Tumorzellen verbleiben können (82). Um Tumorresiduen zu vermeiden, muss eine Ablation den gesamten Tumordurchmesser umfassen. Daher ist für eine präzise Ablationsplanung die Ermittlung der Tumorgößen inklusive Sicherheitsabstand, die mit Sicherheit ablatiert werden können, relevant. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit die zuverlässig erreichbaren Ablationsgrößen für das hier verwendete MWA-System mit und ohne Perfusion ermittelt.

1.4.2 Gefäßkühleffekte

Einen wesentlichen Limitationsfaktor für den Behandlungserfolg der MWA stellen die bereits erwähnten Kühleffekte dar (19, 20). Der Kühleffekt beschreibt den Energieverlust

durch organeigene Gefäße in Ablationsnähe. Aufgrund des Blutflusses in größeren Lebergefäßen wird ein Teil der durch die Antenne induzierten Wärme abtransportiert (114, 115). Dies hat zur Folge, dass die auf einer thermischen Gewebeerstörung beruhende MWA zu einer unzureichenden Koagulation des Tumorgewebes führt. Infolge dieser unvollständigen Tumorkoagulation können Tumorresiduen verbleiben und somit Rezidive entstehen (20, 97, 111).

Zu unterscheiden sind zwei Arten von Kühleffekten: zum einen der sogenannte „diffuse Kühleffekt“, der durch die kapilläre Perfusion der Leber hervorgerufen wird, und zum anderen der „lokale Kühleffekt“, der durch individuelle größere Lebergefäße zustande kommt. Der diffuse Kühleffekt kann zwar eine Veränderung der Ablationsgröße bewirken, jedoch ist eine Abweichung von der Ablationsform nicht zu erwarten, da er von allen Seiten gleichmäßig wirkt (116, 117). Der lokale Kühleffekt dagegen kann nicht nur die Ablationsgröße, sondern auch die Ablationsform erheblich beeinflussen. Durch die patientenindividuelle Lebergefäßanatomie ist er schwerer vorhersehbar und kalkulierbar, wodurch der Ablationserfolg erheblich limitiert werden kann und Tumorresiduen bedingt werden können (Abbildung 5) (68, 118).

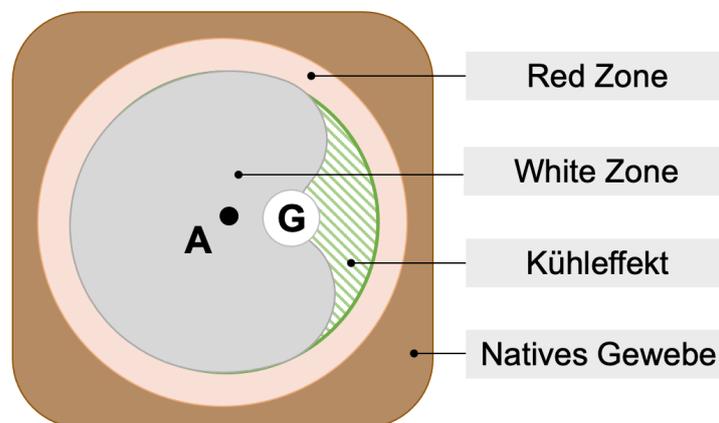


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Ablation mit einem (lokalen) Kühleffekt (grün schraffierte Fläche). Durch den Kühleffekt kann es zu einer Veränderung der Ablationsgröße und -form kommen.

Vaskuläre Kühleffekte sind ein bekanntes Phänomen und wurden vor allem im Rahmen der RFA weitreichend untersucht (85, 111, 116, 119, 120). Dort konnte der Kühleffekt schon bei sehr niedrigen Flussgeschwindigkeiten (1 ml/min) nachgewiesen werden (119). Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Ausprägung des Kühleffektes abhängig vom Abstand des Gefäßes zur Antenne war (111, 120). Eine Vermeidung des Kühleffek-

tes konnte durch eine Unterbrechung des Kühlflusses, beispielweise durch ein chirurgisches Pringle-Manöver, festgestellt werden (114, 115, 121). Durch eine Okklusion des Ligamentum hepatoduodenale kann der Blutfluss und damit auch der Kühleffekt temporär reduziert werden (122, 123). Trotz der Optimierung und Weiterentwicklung der RFA-Systeme konnte der Kühleffekt jedoch bis dato nicht vollständig eliminiert werden. Die MWA als neueres thermisches Ablationsverfahren soll im Vergleich zur RFA deutlich geringer vom Kühleffekt beeinflusst werden (53, 63, 103). Durch die Anwendung elektromagnetischer Energie statt eines kontinuierlichen Stromflusses soll die MWA eine schnellere und gleichmäßigere Penetration des Gewebes erreichen und somit zu größeren Ablationsvolumina und planbareren Ablationszonen als die RFA führen.

Aktuelle Ex-vivo-Studien weisen darauf hin, dass auch bei der MWA Kühleffekte vorhanden sind. Ringe et al. etwa untersuchten die MWA im perfundierten Ex-vivo-Schweinelebermodell. Dabei konnten sie zeigen, dass ein Kühlgefäß mit einem Blutfluss von ≥ 700 ml/min eine Veränderung der Ablationsform hervorrufen kann (124). Geringere Flussraten wurden allerdings nicht untersucht, wodurch ein entsprechender Kühleffekt nicht beurteilbar war. Eingesetzt wurde als MWA-Gerät das Vorläufer-Modell (Evident, Covidien, Boulder, CO, USA) des in dieser Arbeit verwendeten MWA-Systems. Somit können gegenüber der Studie von Ringe et al. deutliche Unterschiede bezüglich der Effektivität bei den neuesten MWA-Geräten auftreten. In den Ex-vivo-MWA-Studien von Siriwardana et al. und Sawicki et al. konnten ebenfalls Kühleffekte beobachtet werden. Dabei kam es bei vorhandener Gefäßperfusion zu einer deutlichen Verminderung des Querdurchmessers der Ablationen bzw. zu einer bis zu dreifachen Volumenminderung und Abnahme der Sphärizität (82, 125). Auch Pillai et al. fanden heraus, dass Ablationen unter Perfusion eine deutliche Volumenverringering aufweisen und zudem eine ellipsoide Form annehmen (111). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde in dieser Studie allerdings ein MWA-Gerät mit einer Generatorfrequenz von 902–928 MHz verwendet. Siriwardana et al. und Sawicki et al. setzten zwar MWA-Geräte mit Generatorfrequenzen von 2,45 GHz oder höher ein, allerdings soll das in dieser Arbeit verwendete MWA-System noch einmal moderner und durch die Thermosphere-Technologie effektiver sein (14, 16, 17, 77).

Auch wenn die Ergebnisse der Ex-vivo-Studien zeigen, dass bei der MWA Kühleffekte hervorgerufen werden können (111, 124, 125), weisen klinische Studien darauf hin, dass mit der MWA sehr gute Erfolge bei der Behandlung von Lebertumoren zu erreichen sind (97, 126). In mehreren Studien konnten bei Patienten mit und ohne Bezug des Tumors

zu größeren Gefäßen keine Unterschiede im Tumorprogress, der Überlebensrate oder der Komplikationsrate gefunden werden. Auch in einer klinischen Studie von De Cobelli et al., in der das gleiche MWA-System wie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, zeigte sich, dass größere Gefäße (Durchmesser > 5 mm) in der Nähe (Abstand < 5 mm) von Tumoren (8–18 mm) keinen Einfluss auf die Ablationsform und -größe nehmen (15). Der Behandlungserfolg der MWA wurde mit einer CT-gestützten Vermessung der Ablationen untersucht, wobei zu beachten ist, dass eine solche Vermessung die klinisch relevante Ablationsgröße mit vollständiger Zerstörung überschätzen kann (80). Im Gegensatz zu Ex-vivo-Studien können Kühleffekte in klinischen Studien nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Somit ist aufgrund der Diskrepanz zwischen den Ex-vivo-Studien und den klinischen Studien zurzeit noch unklar, ob bei den modernen Hochenergie-MWA-Systemen Kühleffekte auftreten. Zugleich sind für die hepatische Tumorbehandlung aufgrund der guten Perfusion der Leber Kenntnisse über Kühleffekte von höchster Relevanz. Aus diesem Grund ist eine umfassende und unabhängige Analyse des Kühleffektes bei der MWA für die klinische Anwendung am Patienten sinnvoll.

1.5 Kühleffekte im dreidimensionalen Raum

Die systematische Analyse des Kühleffektes in Ex-vivo- und In-vivo-Studien erfolgte bisher durch die Vermessung des Ablationsvolumens oder eine zweidimensionale Untersuchung der erreichten Ablationszonen. Dafür wurde die Ablation in der Ablationsmitte orthogonal oder entlang des Einstichkanals der Antenne halbiert und anschließend der größte Quer- bzw. Längsdurchmesser ermittelt (82, 124, 125). Die zweidimensionale Auswertung des Kühleffektes beruhte somit auf der Untersuchung des Kühleffektes im Zentrum der Ablation. Eine Analyse des Kühleffektes distal des Ablationszentrums, also in den äußeren Ablationsbereichen, wurde bisher vernachlässigt. Die vollständige Untersuchung des Kühleffektes ist jedoch von klinischer Relevanz, da auch Kühleffekte in den peripheren Bereichen der Ablationen zu einer Tumorpersistenz führen können. Somit ist eine systematische dreidimensionale Auswertung sinnvoll, um den Kühleffekt vollständig zu erforschen und folglich die zuverlässig erreichbaren Ablationsgrößen zu identifizieren, um eine präzise Ablationsplanung zu gewährleisten.

1.6 Fragestellung

Der Kühleffekt hat einen klinisch relevanten Einfluss auf die Ablationsgröße und -form und folglich auch auf den Ablationserfolg der Mikrowellenablation von Lebertumoren. Im klinischen Alltag ist eine suffiziente direkte Untersuchung der Ablation nicht möglich, vielmehr kann der Ablationserfolg nur indirekt über bildgestützte Kontrollen beurteilt werden. Zur direkten Untersuchung von Ablationen und des Einflusses von Kühleffekten sind Studien am Ex- und In-vivo-Tierversuchsmodell geeignet. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert indes noch keine systematische dreidimensionale Analyse des Kühleffektes und der Ablationsgrößen bei der Hochenergie-MWA. Somit ist unklar, wie der Kühleffekt die peripheren Ablationsbereiche beeinflusst und welche Ablationsgrößen schlussendlich erreicht werden können.

Ziel der Arbeit war daher die dreidimensionale Untersuchung der Ablationen bei der Hochenergie-MWA anhand eines Ex-vivo-Modells der Schweineleber. Folgende Fragestellungen sollten in dieser Arbeit geklärt werden:

1. Gibt es bei der Hochenergie-MWA einen Kühleffekt bei Ablationen in der Nähe größerer Lebergefäße?

- a. Ist der Kühleffekt abhängig von der Flussgeschwindigkeit der Kühlflüssigkeit innerhalb des Gefäßes?
- b. Ist der Kühleffekt abhängig vom Abstand der MWA-Antenne zum Gefäß?

2. Welche Ablationsgrößen können bei der MWA im Lebergewebe zuverlässig erreicht werden?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Zur Evaluierung der Gefäßkühleffekte wurde ein standardisierter Versuchsaufbau verwendet. Dabei wurde der Einfluss des Kühleffektes bei variierenden Antennen-Gefäß-Abständen und Flussraten der Kühlflüssigkeit untersucht (Abbildung 6).

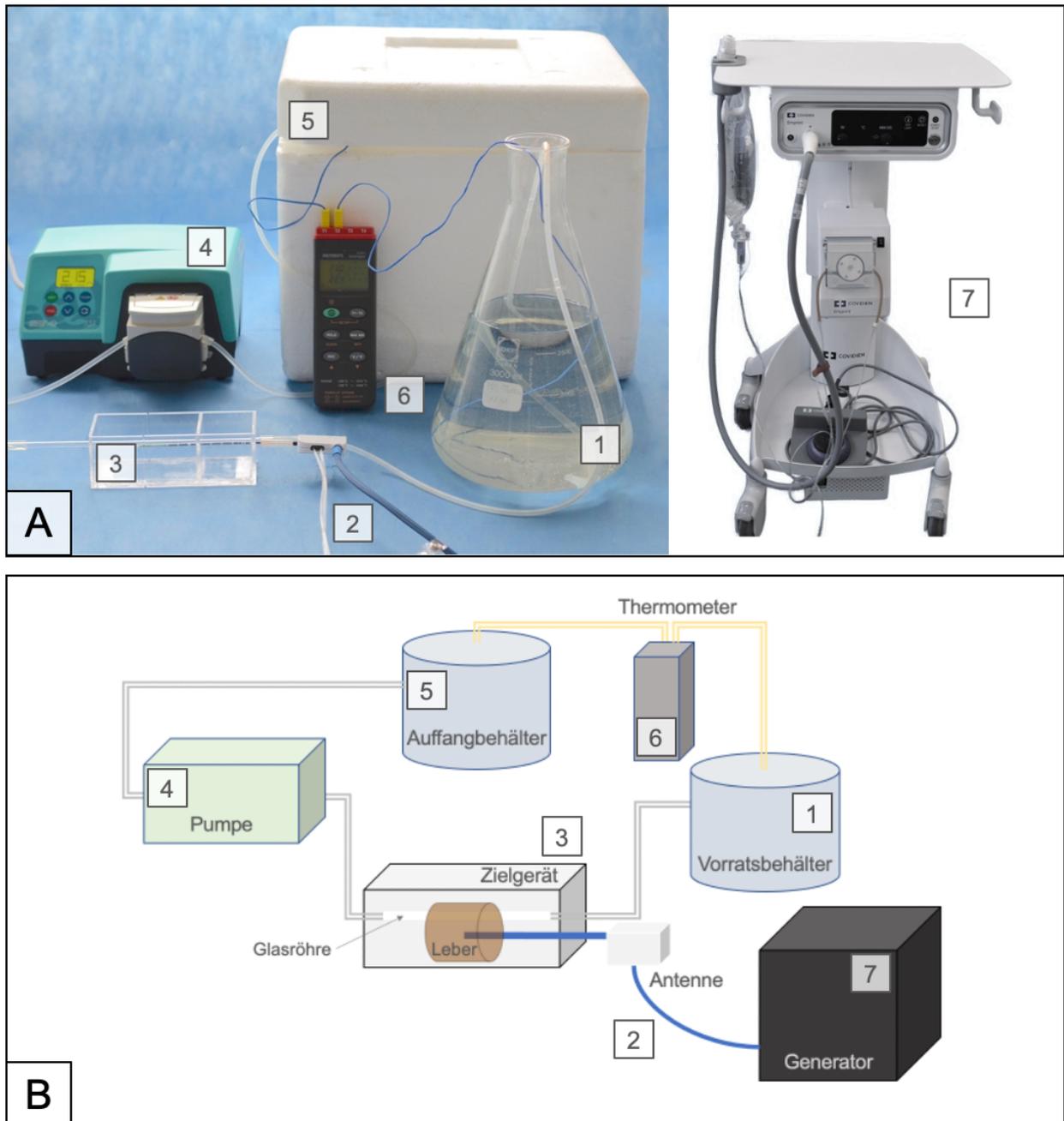


Abbildung 6: Darstellung des verwendeten (A) und schematischen (B) standardisierten Versuchsaufbaus der Vor- und Hauptversuche mit dem Vorratsbehälter (1), der Antenne (2) und deren Generator (7), dem Zielgerät (3), der Pumpe (4), dem Auffangbehälter (5) und dem Temperatur-Messgerät (6).

Zentraler Bestandteil des Versuchsaufbaus war das Zielgerät, in das ein passend zurechtgeschnittenes Lebersegment eingelegt wurde. Über das Zielgerät wurden eine Mikrowellenantenne und eine gläserne Kühlröhre in das Lebersegment eingeführt. Die Kühlröhre war durch Schläuche mit einem Vorrats- und einem Auffangbehälter verbunden. Mit Hilfe einer Schlauchpumpe wurde eine Kühlflüssigkeit vom Vorratsbehälter durch die Kühlröhre transportiert, deren Temperatur durch ein Thermometer vor und nach der Ablation gemessen wurde.

2.1.1 Mikrowellenablationssystem

Für die Versuche wurde das „Emprint™ – Ablationssystem mit Thermosphere™ Technologie“ (Covidien, Boulder, CO, USA) verwendet. Es handelt sich dabei um ein im klinischen Alltag gebräuchliches MWA-System mit einer Frequenz von 2,45 GHz und einer maximalen Leistung von 100 W (16). Die Dauer einer Ablation ist von einer bis zehn Minuten frei wählbar. Die Länge des isolierten Antennenschaftes aus Fiberglas kann je nach eingesetzter Ablationssonde 10, 15 oder 20 cm betragen. Dabei hat die Schaftlänge keine Auswirkung auf die Ablation. Am Ende des Antennenschaftes befindet sich eine aktive Zone mit einer Länge von 2,5 cm, über welche die Mikrowellenenergie in das Gewebe abgegeben wird. In den Versuchen wurden Antennen mit einer Länge von 15 und 20 cm sowie einem Durchmesser von 2,0 mm verwendet (Emprint, Covidien, Boulder, CO, USA) (Abbildung 7).

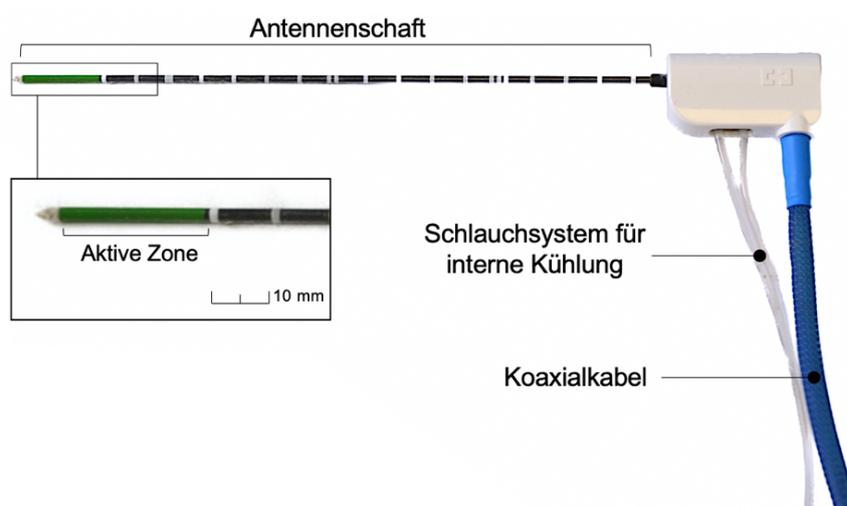


Abbildung 7: Die Mikrowellenantenne besteht aus einem Antennenschaft (hier: 20 cm) mit einer aktiven Zone (2,5 cm), von der aus die Mikrowellen in das Gewebe abgegeben werden. Weiterhin besitzt sie ein Schlauchsystem für die interne Kühlung und ein wiederverwendbares Koaxialkabel, das die Energie vom Generator zur Antenne weiterleitet.

Durch ein wiederverwendbares koaxiales Kabel wurde die Mikrowellenantenne mit dem Mikrowellengenerator verbunden. Das MWA-System verfügt außerdem über die Möglichkeit, die Antenne intern zu kühlen. Dafür wurde in einem geschlossenen System mit Hilfe einer Schlauchpumpe eine Kühlflüssigkeit kontinuierlich von einem Infusionsbeutel in den Antennenschaft hinein- und wieder zurückgepumpt (Flussgeschwindigkeit: 60 ml/min). Als zirkulierende Flüssigkeit wurde isotone Natriumchlorid-Lösung (Fresenius NaCL 0,9 %, 1000 ml, Plastipur[®], Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) bei Raumtemperatur verwendet.

2.1.2 Kühlgefäß

Zur Simulation eines natürlichen Lebergefäßes wurde eine gerade Glasröhre (Duran[®], Borosilikatglas, Fischer Labortechnik GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) mit einem Außendurchmesser von 5 mm und einem Innendurchmesser von 3 mm verwendet. Glas hat vergleichbare thermische Eigenschaften wie Lebergewebe (127). Zudem hat sich die Glasröhre in Ex-vivo-Versuchen als Kühlgefäß zur Induktion standardisierter Kühleffekte bewährt und ihr Einsatz gilt in der Arbeitsgruppe und weiteren Studien als etabliertes Verfahren (85, 116, 124). Die Perfusion der Glasröhre erfolgte durch eine Schlauchpumpe. Zu diesem Zweck wurde die Glasröhre mit Silikonschläuchen verbunden, über welche die Kühlflüssigkeit im Vorratsbehälter in die Glasröhre und weiter zum Auffanggerät geleitet wurde. Als Kühlflüssigkeit diente Leitungswasser bei Raumtemperatur. Für die Sicherstellung verschiedener Flussraten wurden für Flussraten bis zu 5 ml/min die Minipuls-3-Schlauchpumpe (Minipuls 3, Abimed, GILSON, USA) und ab Flussraten von 10 ml/min die Watson-Marlow-323E/D-Schlauchpumpe (Bredel Pumps, Falmouth, Cornwall, England) verwendet. Basierend auf den Erfahrungen der Arbeitsgruppe wurden Flussraten gewählt, bei denen ein Kühleffekt zu erwarten war (119). Konkret wurden sieben Flussraten (0, 1, 2, 5, 10, 100 und 500 ml/min) bestimmt. Die Versuche erfolgten mit einem kontinuierlichen Kühlfluss in der entsprechenden Flussrate. Da auch der Antennen-Gefäß-Abstand den Kühleffekt beeinflussen kann, wurden die Versuche zusätzlich mit drei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen (2,5; 5; 10 mm) durchgeführt (124, 128).

2.1.3 Biologisches Versuchsmaterial

Zur Quantifizierung des Gefäßkühleffektes wurde als biologisches Versuchsmaterial native Schweineleber ex vivo genutzt. Die Schweinelebern wurden direkt nach der Schlachtung bis zu sechs Stunden post mortem verwendet. Auf dem Weg vom Schlachthof ins Labor wurden die Lebern in geschlossenen Beuteln in einer Isoliertasche transportiert, dem folgte eine Lagerung in einer Wärmekammer bei einer Raumtemperatur von 25 °C. Dadurch wurden ein Wärmeverlust und eine Austrocknung des Gewebes minimiert.

2.1.4 Zielgerät

Um eine standardisierte und damit reproduzierbare Versuchsdurchführung zu ermöglichen, wurde für die Versuche ein Zielgerät entworfen (Abbildung 8).

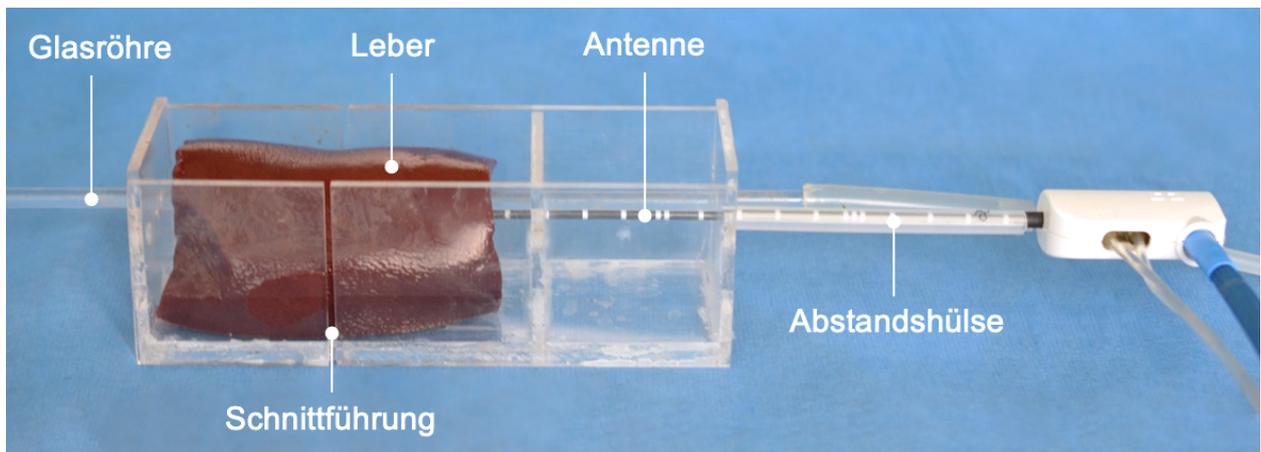


Abbildung 8: Zielgerät mit Lebersegment sowie eingeführter Antenne und Glasröhre. Die Abstandshülse stellte sicher, dass sich die Schnittführung in der Mitte der Ablation befand.

Das Zielgerät bestand aus Acrylplatten mit Aussparungen für die Antenne und das Kühlgefäß. Zudem verfügte es über eine Schnittführung orthogonal zur Mikrowellenantenne zum standardisierten Halbieren der Ablationen. Die Aussparungen für die Glasröhren wurden in einem Abstand von 2,5; 5 und 10 mm zur Antenne gebohrt (Abbildung 9). Dabei waren die Abstände von der Antennenmitte zum Gefäßrand relevant.

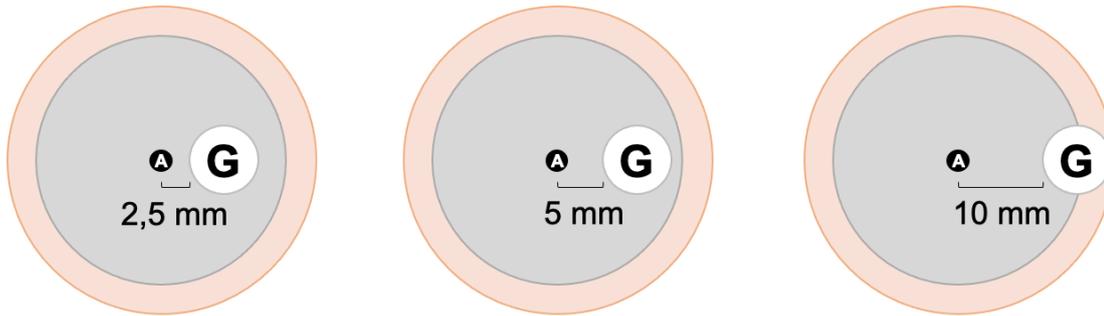


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Gefäßabstände (G) zur Antenne (A). Für die Versuche wurden drei verschiedene Gefäßabstände gewählt. Die White Zone stellt die innere, graue Fläche und die Red Zone die äußere, beige Fläche dar.

Mit Hilfe einer Abstandshülse, die auf den Antennenschaft zwischen Zielgerät und Antennengriff aufgeschoben wurde, erfolgte die Regulierung des Vorschubs der Antenne im Zielgerät. Die Länge der Abstandshülse wurde so gewählt, dass die Ablationen mit Hilfe der Schnittführung am maximalen Ablationsdurchmesser halbiert werden konnten.

2.1.5 Temperaturmessung

Direkt vor und nach den Ablationen der Versuchsreihen mit Flussraten von 100 und 500 ml/min wurde die Temperatur der Kühlflüssigkeit im Vorrats- und im Auffangbehälter gemessen, um die Erwärmung der Kühlflüssigkeit durch die Ablation zu erheben. Über den Temperaturgradienten zwischen Vorrats- und Auffangbehälter sollte der Energieverlust durch das Kühlgefäß ermittelt werden. Verwendet wurde das Temperatur-Messgerät „Voltcraft K204“ (Voltcraft, Conrad Electronic AG, Wollerau, Schweiz), an das zwei Sonden vom K-Typ (Messbereich von -200 bis 1370 °C) angeschlossen wurden. Die vom Mikrowellengenerator abgegebene Energie, die zur Entstehung der Ablationen führte, wurde aus der eingestellten Leistung und der Ablationszeit ermittelt. Die Wärmemenge (Q), welche durch die Kühlflüssigkeit aus der Ablation abgeführt wurde, berechnete sich aus der spezifischen Wärmekapazität von Wasser ($c = 4,1826 \frac{\text{kJ}}{\text{kg} \times \text{K}}$) der Masse der Kühlflüssigkeit (m) und der Temperaturdifferenz (ΔT) zwischen der Kühlflüssigkeit im Vorrats- und im Auffangbehälter (129). Die Berechnung des Energieverlustes erfolgte mit folgender Formel: $Q = c \times m \times \Delta T$.

2.2 Experimenteller Ablauf

Die nachfolgend beschriebenen Vor- und Hauptversuche fanden unter Laborbedingungen bei Raumtemperatur statt. Alle Versuche wurden nach einem standardisierten Versuchsablauf durchgeführt (Abbildung 10).

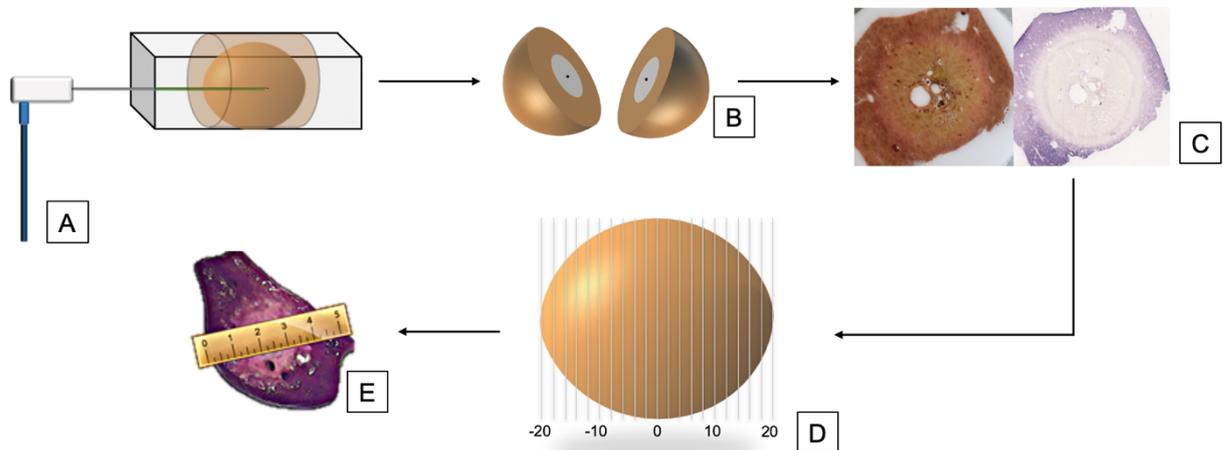


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes. A) Durchführung der MWA. B) Teilung der Ablationen in der Mitte und Einfrieren bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. C) Schneiden der Ablationshälften am Kryostat und Anfertigung histologischer Schnitte. D) Weiterschneiden der Ablation und Fotodokumentation in 2-mm-Schritten. E) Digitale Vermessung und Analyse der Fotos.

Zunächst erfolgten die MWAs der verschiedenen Versuchsreihen. Direkt im Anschluss wurden die Ablationen halbiert und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren. Die tiefgefrorenen Ablationen wurden mit Hilfe eines Kryostats geschnitten und die Schnittebene alle 2 mm fotografiert. Die Analyse der Ablationen erfolgte anschließend mit Hilfe einer speziell entwickelten Software. Im Folgenden werden die jeweiligen Arbeitsschritte genau beschrieben.

2.2.1 Ablationsdurchführung

Um die Schweinelebern optimal im Zielgerät zu platzieren, wurden sie in circa $5 \times 5 \times 7$ cm große Stücke unterteilt. Anschließend wurden die Antenne und das Kühlgefäß in die Leber eingebracht (Kapitel 2.1.4). Die Ablationen fanden für fünf Minuten bei 100 W statt (Kapitel 2.4). Daraufhin wurden die Leberstücke entlang der vorgegebenen Schnittführung im Zielgerät senkrecht zur Antenne im Ablationszentrum geteilt. Die entstandenen Leberhälften wurden in Tissue-Tek[®] O.C.T.[™] (Sakura Finetek Germany GmbH, Staufen, Deutschland) eingebettet, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

2.2.2 Dreidimensionale Aufbereitung der Ablationen

Für die dreidimensionale Darstellung der gesamten Ablation wurde diese entlang des Ablationslängsschnitts in mehrere Schichten geschnitten (Abbildung 11).

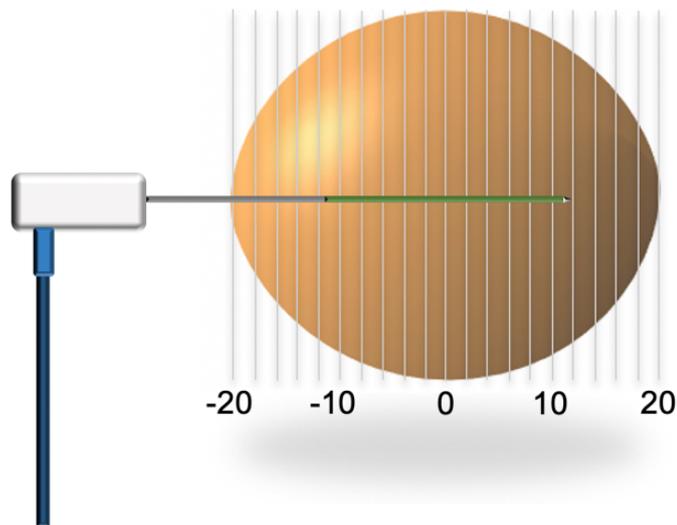


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Ablationsschichten. Nach Halbierung der Ablation (Ellipsoid) erfolgte mittels eines Kryostats die Trimmung der Ablation von ihrem Zentrum (0) zur Peripherie (-20/+20). Alle 2 mm fand die Fotodokumentation der Ablation zur Erfassung der Ablationsschichten statt.

Hierzu wurden zunächst die in Tissue-Tek® eingebetteten Ablationshälften für 30 Minuten bei -25 °C in einem Kryostat (CryoStar™ NX70 Kryostat, ThermoFischer Scientific, USA) akklimatisiert und anschließend an einem Probenhalter mit Cryomatrix (Epredia™ 6769006, Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland) befestigt (Abbildung 12).

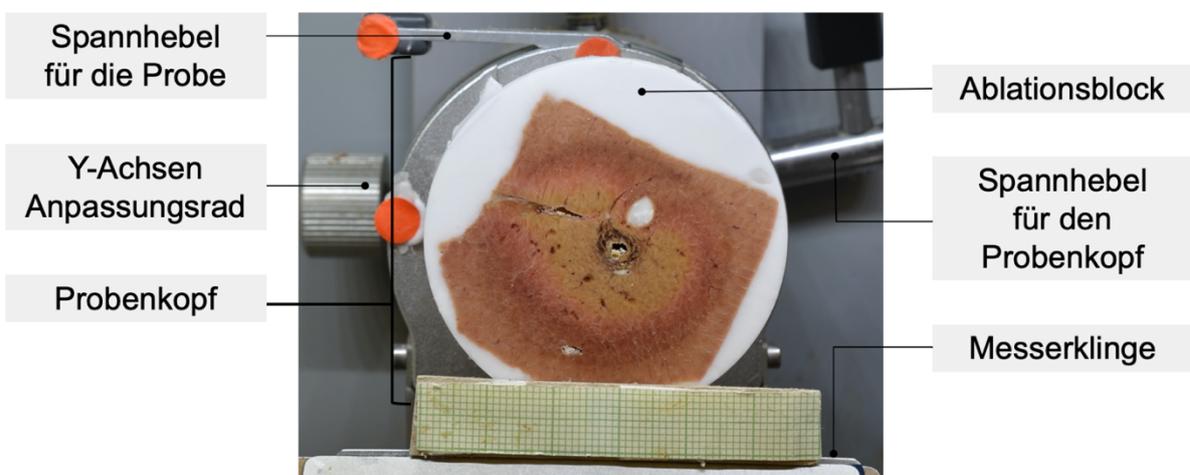


Abbildung 12: Eingespannter Ablationsblock im Kryostat mit einer Ablation im Querschnitt.

Daraufhin erfolgte mittels des Kryostats die Trimmung des Ablationsblocks bei -12 °C in $50\text{-}\mu\text{m}$ -Schritten. Alle 2 mm wurde die Ablation neben Millimeterpapier zur späteren Kalibrierung und Vermessung der Ablationszonen mit einer Spiegelreflexkamera (Modell D5100, Nikon Corporation, Tokio, Japan) fotografiert. Die beschriebene Trimmung und Fotodokumentation erfolgte dabei stets für beide Hälften einer Ablation. Insgesamt ergaben sich für jede Ablationshälfte maximal zehn Schichten, so dass eine Ablation in maximal 20 Schichten aufgeteilt wurde.

2.3 Vorversuche

2.3.1 Validierung des biologischen Materials

Um eine Nutzung der Lebern post mortem zu validieren, wurde die Vitalität des Lebergewebes untersucht. Dies erfolgte durch eine Vitalfärbung histologischer Schnitte der nativen Leber (ohne Ablationen) ($n = 18$). Hierfür wurden native Leberteilstücke in verschiedenen Zeitabständen (1, 4, 6 h) nach der Schlachtung tiefgefroren. Im Anschluss folgte die Anfertigung von $10\text{ }\mu\text{m}$ dünnen histologischen Schnitten (drei Schnitte für jede Ablation). Diese wurden dann auf $51 \times 75 \times 1\text{ mm}$ große Objektträger (Thermo Scientific, Menzel-Gläser Superfrost Plus, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland) aufgezogen und bei -80 °C aufbewahrt.

Die Färbung der histologischen Schnitte erfolgte mit reduziertem NADH und NTBC basierend auf dem Färbeschema von Neumann et al. (Tabelle 1) (89).

Tabelle 1: Färbeprotokoll zur Vitalfärbung des Lebergewebes (89).

	Durchführungsschritte
Vorbe- reitung	1) Akklimatisierung der bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefrorenen Schnitte in einer Feuchtkammer für 1 h
	2) Umranden des Präparats mit einem Pap Pen (Kisker Biotech GmbH & Co. KG, Dutcher Group, Steinfurt, Deutschland), um das Verlaufen der Färbelösung zu verhindern
Färbe- prozess	3) Anmischung der Färbelösung <ul style="list-style-type: none"> I. Vermischung von $333,3\text{ }\mu\text{l}$ reduziertem α-NADH (N6879, Sigma Aldrich, Darmstadt, Deutschland) mit $333,3\text{ }\mu\text{l}$ phosphatgepufferter Salzlösung (PBS, $\text{pH} = 7,4$) II. Vermischung von $833,3\text{ }\mu\text{l}$ NTBC (N6876, Sigma Aldrich, Darmstadt, Deutschland) mit $166,6\text{ }\mu\text{l}$ Ringer-Lösung (Spüllösung, 1000 ml Plastipur®, Fresenius Kabi, Homburg, Deutschland) III. Zusammenführen beider Lösungen
	4) Pipettieren von ca. $150\text{ }\mu\text{l}$ der Lösung auf das Präparat
	5) Inkubation der Präparate in der Feuchtkammer für 15 min
	6) Abspülen der Präparate mit destilliertem Wasser
Konser- vierung	7) Trocknen der Präparate bei Raumtemperatur für mindestens 4 h
	8) Eindeckelung der Präparate mit Deckgläsern ($40 \times 55\text{ mm}$, Glasdicke: $0,13\text{--}0,17\text{ mm}$, R. Langenbrinck GmbH, Emmendingen, Deutschland) und Aquatex (Merck KG, Darmstadt, Deutschland)

Durch die Reaktion der NADH-Diaphorase in den Mitochondrien verfärbten sich vitale Zellen violett bis bläulich und avitale Zellen verblieben farblos (79, 130). Nach dem Färbeprozess wurden die Präparate zur weiteren Analyse neben Millimeterpapier mit einem Flachbettscanner (CanoScan, 9000F, Mark II, Canon Europa N.V., Niederlande) eingescannt und makroskopisch ausgewertet.

2.3.2 Validierung der makroskopischen Analyse anhand histologischer Schnitte

Die Auswertung der Hauptversuche sollte anhand makroskopischer Bilder erfolgen. Zur initialen Identifikation der verschiedenen Ablationszonen (Kapitel 3.1.2) erfolgte eine

makroskopische und histologische Auswertung der Ablationen anhand einer Leerversuchsreihe. Diese umfasste Ablationen ohne ein Kühlgefäß ($n = 6$). Zur Vermessung und Auswertung der makroskopischen und histologischen Zonen wurde die Software „MWA-NecrosisMeasurement“ (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) verwendet (Kapitel 2.4.3). Dafür wurden die verschiedenen Zonen anhand der unterschiedlichen Färbung des Gewebes umfahren (Abbildung 13). Um die Gültigkeit der makroskopischen Auswertung der Ablationszonen zu validieren, wurden im Anschluss die Flächen der makroskopisch und histologisch umrandeten Zonen miteinander verglichen.

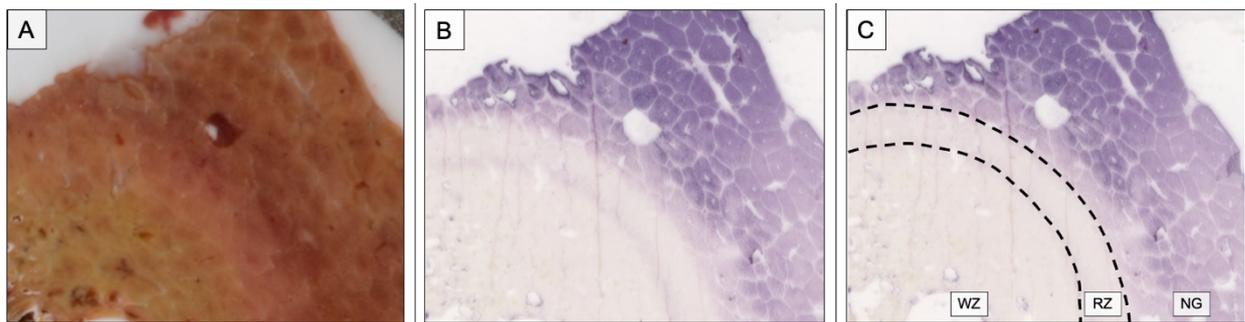


Abbildung 13: A) Makroskopische Darstellung einer Ablation. B) Histologische Darstellung einer Ablation. C) Histologische Zoneneinteilung. White Zone (WZ): vollständiger Zelluntergang. Red Zone (RZ): partieller Zelluntergang. Natives Gewebe (NG): vitale Zellen.

2.3.3 Evaluation des Einflusses der Glasröhre auf die Ablation

Um einen Einfluss der Glasröhre auf die Ablationen auszuschließen, erfolgten Vorversuche. Dabei wurde eine Leerversuchsreihe (ohne Kühlgefäß) ($n = 6$) mit Versuchsreihen ohne eine Perfusion, aber mit eingeführtem Kühlgefäß und Kühlflüssigkeit (0 ml/min) ($n = 18$) verglichen. Diese „0-ml/min-Versuchsreihe“ wurde für jeden Antennen-Gefäß-Abstand durchgeführt (je $n = 6$). Durch den Vergleich der absoluten Ablationsvolumina und des Regularitätsindex (Kapitel 2.4.3.2) zwischen den Versuchsreihen sollte der Einfluss der Glasröhre selbst auf die Ausdehnung der Ablation untersucht werden. Somit wurde die Auswirkung der Glasröhre sowohl auf das Volumen als auch auf die Ablationsform (Regularitätsindex) berücksichtigt.

2.4 Hauptversuche

In den bisherigen Versuchen der Arbeitsgruppe hatte sich gezeigt, dass bei thermoablativen Verfahren bereits bei geringen Kühlflüssen ein Kühleffekt zu erwarten ist (119). Dieser war außerdem abhängig vom Gefäßabstand zur Antenne unterschiedlich stark ausgeprägt (119, 124). Basierend auf den Erfahrungen in der Arbeitsgruppe und publizierten Ergebnissen wurden für die Hauptversuche die in der Tabelle 2 aufgeführten Versuchsreihen geplant. Aufgrund der geringen Breite der Schweinelebern wurden die Ablationen bei 100 W für fünf Minuten durchgeführt. Unter diesen Ablationsparametern sind laut Hersteller des MWA-Systems Ablationsdurchmesser von 3,6 x 3,2 cm zu erwarten, die in die schmale Schweineleber passen. Auch in einer klinischen Studie mit dem hier verwendeten MWA-System wurden Ablationen mit einer Ablationszeit von 3–5 min für Tumoren von 16–35 mm erfolgreich durchgeführt (16). Jede Versuchsreihe umfasste sechs Versuche (n = 6).

Tabelle 2: Übersicht der Versuchsreihen der Hauptversuche. Eingerichtet wurden drei Gefäßabstände zur Antenne sowie jeweils sieben verschiedene Flussraten. (* Leerversuche mit Glasröhre, aber ohne Perfusion für Referenzwerte zur Erfassung der Kühleffekte).

Gefäßabstand	2,5 mm	5 mm	10 mm
Flussrate	0 ml/min*	0 ml/min*	0 ml/min*
	1 ml/min	1 ml/min	1 ml/min
	2 ml/min	2 ml/min	2 ml/min
	5 ml/min	5 ml/min	5 ml/min
	10 ml/min	10 ml/min	10 ml/min
	100 ml/min	100 ml/min	100 ml/min
	500 ml/min	500 ml/min	500 ml/min

2.4.1 Qualitative Auswertung

Den ersten Schritt bildete eine deskriptive Auswertung der Ablationen. Dafür wurde die Größe und Form der White Zone der Ablationen makroskopisch bewertet und zwischen den verschiedenen Versuchsreihen verglichen. Zunächst erfolgte die Auswertung des zentralen Ablationsquerschnitts in Abhängigkeit von der Flussrate und dem Antennen-Gefäß-Abstand. Anschließend wurden die Ablationen entlang ihres Längsschnittes ausgewertet. Dazu wurden alle Ablationsquerschnitte bzw. -schichten der Ablationen betrachtet und innerhalb der jeweiligen Ablation verglichen.

2.4.2 Semiquantitative Auswertung

Zur morphologischen Einteilung von Kühleffekten bei der MWA erfolgte weiterhin eine semiquantitative Auswertung. Dafür wurden die zuvor qualitativ bewerteten Ablationsformen der White Zone in ein bereits publiziertes Klassifikationsschema zur semiquantitativen Analyse von Thermoablationen eingeordnet (Abbildung 14) (128). Je nach Ausprägung des Kühleffektes (kein, gering, mittelgradig, stark ausgeprägt) erfolgte die Einteilung der einzelnen Ablationsformen in vier Typen. Aufgrund der unterschiedlichen Gefäßabstände zur Antenne wurde das Klassifikationsschema zusätzlich in zwei Kategorien eingeteilt, deren Kriterien lagen mithin in der Lokalisation des Kühlgefäßes. Ein geringer Kühleffekt zeigte sich durch eine verminderte Ablationsfläche, ohne eine nierenförmige Ablation aufzuweisen. Beim mittelgradig ausgeprägten Kühleffekt dagegen bildete sich eine nierenförmige Ablation, wobei der Ablationsrand durch bzw. am Kühlgefäß entlang verlief. Bei einem stark ausgeprägtem Kühleffekt war die Nierenform verstärkt ausgebildet, so dass der Ablationsrand nur noch am Kühlgefäßrand verlief bzw. das Kühlgefäß von der Ablation ausgespart wurde. Die Einordnung der Ablationsform in das Klassifikationsschema wurde für jede Ablationsschicht aller Ablationen durchgeführt.

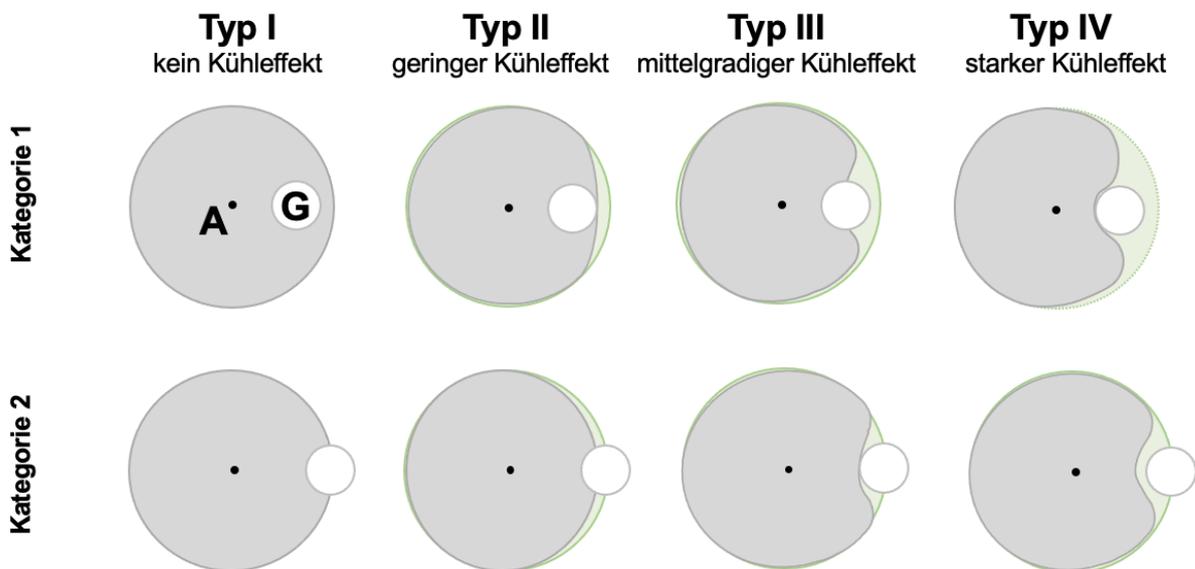


Abbildung 14: Klassifikationsschema zur semiquantitativen Analyse von Kühleffekten innerhalb von Ablationsquerschnitten. Morphologische Einteilung der Kühleffekte (grüne Fläche) in vier Typen und zwei Kategorien in Abhängigkeit von der Lokalisation des Kühlgefäßes (G) zur Antenne (A). Kategorie 1: das Kühlgefäß lag innerhalb des Ablationsradius, Kategorie 2: das Kühlgefäß befand sich am Rand des Ablationsradius.

2.4.3 Quantitative Auswertung

2.4.3.1 Planimetrie- und Auswertungssoftware

Zur quantitativen Auswertung wurde eine eigens für diese Versuche weiterentwickelte Planimetrie- und Auswertungssoftware (MWANecrosisMeasurement, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) verwendet. Die Auswertung erfolgte dabei in mehreren Schritten (Abbildung 15).

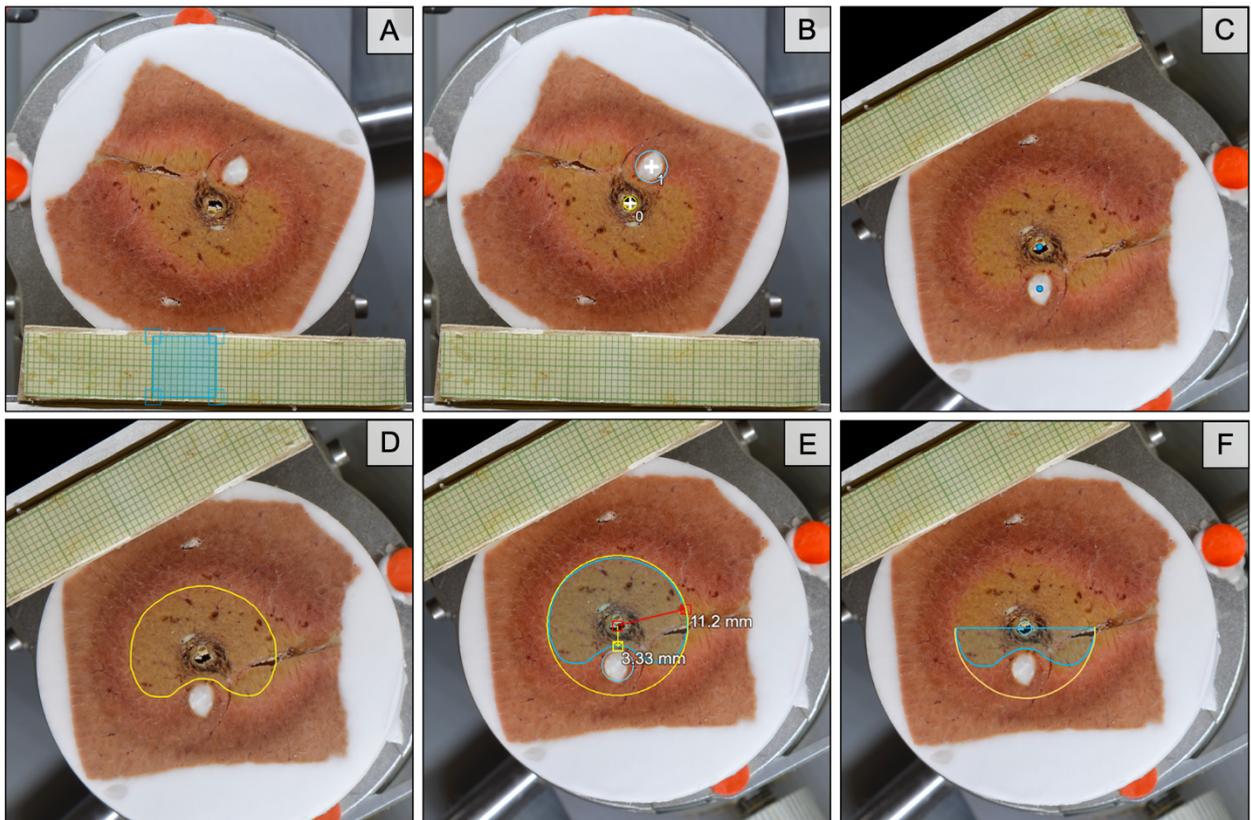


Abbildung 15: Arbeitsschritte mit dem „Measurement-Tool“ der Software. A) Kalibrierung mit Hilfe des Millimeterpapiers. B) Markierung von Antenne und Kühlgefäß. C) Standardisierte Drehung des Bildes. D) Manuelle Umfahrung der White Zone zur Läsionsidentifikation (gelbe Umrandung). E) Berechnung des minimalen (gelber Strich), maximalen Radius [mm] (roter Strich), der Fläche [mm²] (blaue Umrandung) und der Idealläsion (gelbe Umrandung). F) Berechnung des Kühleffektes [%] im Halbkreismodell aus der Differenz der Ablationsläsion (blaue Umrandung) und der Idealläsion (gelbe Umrandung).

Zuerst wurde die Größe der Ablationsbilder anhand des mitfotografierten Millimeterpapiers kalibriert. Anschließend erfolgte eine manuelle Markierung der Antenne und des Kühlgefäßes. Anhand dieser Markierungen führte die Software eine Drehung des gesamten Bildes durch, um eine standardisierte Ausrichtung von Antenne und Kühlgefäß zu

gewährleisten. Dies war für das Halbkreismodell (Kapitel 2.4.4) notwendig. Alle Ablationen wurden anschließend entlang der White Zone manuell umfahren, woraus die Software Läsionsmasken erstellte. Aus deren Daten wurden für jede Ablationsschicht die Ablationsfläche, der minimale, mittlere und maximale Radius, die Idealläsion (Kapitel 2.4.4) und die Werte für das weiter unten beschriebene Halbkreismodell (Kapitel 2.4.4) berechnet.

Die manuelle Umfahrung der Ablationszonen erfolgte anhand der makroskopisch erkennbaren Farbunterschiede der Ablationszonen im Vergleich zum nativen Lebergewebe. Sollte die White Zone einer Ablation bis an den Rand des Gefäßes reichen, so war zuvor ein standardisiertes Vorgehen festgelegt worden (Abbildung 16).

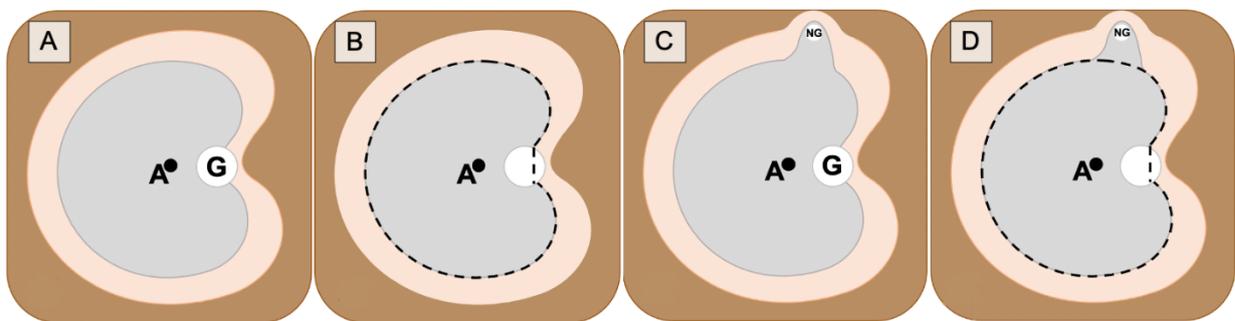


Abbildung 16: Schematische Darstellung der manuellen Umrandung von Ablationen. Antenne (A), Kühlgefäß (G) natives Gefäß (NG). A) Schematische Darstellung einer Ablation, die durch das Kühlgefäß verlief. B) Standardisierte Umrandung einer Ablation (gestrichelte Linie), die durch das Kühlgefäß verlief. C) Schematische Darstellung einer Ablation mit Ausziehung durch ein natives Gefäß. D) Standardisierte Umrandung einer Ablation mit Ausziehung durch ein natives Gefäß.

Die Umrandung der Ablationszonen erfolgte wie oben beschrieben entlang der Ablationsgrenze. An der Grenze zum Kühlgefäß wurde dann eine gerade Linie durch das Gefäß bis auf dessen andere Seite gezogen, an der sich die Ablationsgrenze wieder vom Kühlgefäß entfernte. Diese Linie erstreckte sich also zwischen jenen zwei Punkten, an denen die White Zone am Kühlgefäß endete und auf dessen gegenüberliegender Seite wieder begann.

Zudem erfolgte eine standardisierte Umrandung von Ablationszonen, die Ausziehungen im Bereich lebereigener Blutgefäße durch eine Erhitzung der luftgefüllten Lebergefäße aufwiesen, welche die Ablation verfälschten. Diese luftgefüllten Lebergefäße entstanden aufgrund der Bedingungen ex vivo. In vivo wären die Gefäße perfundiert, wodurch es

durch die höhere Wärmekapazität des Blutes gegenüber Luft zu einer geringeren Erhitzung der Lebergefäße käme. Daher erfolgte die manuelle Umrandung der Ablationszonen unter Aussparung der Ausziehungen, wie in Abbildung 16 schematisch dargestellt.

2.4.3.2 Ablationsvermessung

Die Ablationsvermessung geschah anhand des Volumens, Durchmessers, Radius und Regularitätsindex. Im Folgenden wird auf die einzelnen Messgrößen eingegangen.

Volumen: Das Volumen (V) wurde aus den Ablationsflächen der gesamten Ablation errechnet. Dafür wurde für jeweils zwei aufeinanderfolgende Ablationsschichten eine vereinfachte Formel zur Berechnung eines Kegelstumpfes genutzt: $V \approx \frac{G+D}{2} \times h$. Diese setzte sich aus der Hälfte der Summe von Grundfläche (G) und Deckfläche (D) multipliziert mit der Breite der Ablationsschicht (h) zusammen. Die Summe der Volumina der Ablationsschichten entsprach schließlich dem gesamten Ablationsvolumen. Durch den Vergleich der Ablationsvolumina wurde der Einfluss des vaskulären Kühleffektes auf das Volumen untersucht.

Durchmesser: Zur Beurteilung der Ablationsausdehnung orthogonal und longitudinal zur Antenne wurden die Ablationsdurchmesser berechnet. Dabei wurde der orthogonale Ablationsquerdurchmesser anhand der Verdopplung des mittleren Radius ermittelt. Der longitudinale Ablationslängsdurchmesser (d_L) ergab sich wiederum aus der Anzahl und Breite der in der jeweiligen Ablation vorhandenen Ablationsschichten:

$$d_L = \text{Anzahl Ablationsschichten} \times 2 \text{ mm.}$$

Radius: Durch den minimalen (r_{3Dmin}) und maximalen (r_{3Dmax}) dreidimensionalen Ablationsradius konnte die sphärische Ablationsausdehnung im dreidimensionalen Raum analysiert werden. Hierfür wurde der geringste und größte Abstand vom Ablationszentrum zum Ablationsrand bestimmt. Eine Herausforderung bei der Bestimmung der dreidimensionalen Ablationsradien war indes die Unterteilung der Ablation in Schichten. Um von den Ablationsschichten auf den dreidimensionalen Radius schließen zu können, wurde für jede Ablationsschicht der minimale (r_{2Dmin}) und maximale (r_{2Dmax}) zweidimensionale Radius bestimmt. Über den Abstand der jeweiligen Schicht zum Ablationsmittelpunkt und den Satz des Pythagoras ($r_S = \sqrt{a^2 + r_{2D}^2}$) (Abbildung 17) berechnete sich der minimale

(r_{Smin}) und maximale (r_{Smax}) Abstand zwischen dem Ablationszentrum und der jeweiligen Ablationsgrenze. Der minimale und maximale dreidimensionale Radius der Ablation ergab sich aus dem kleinsten bzw. größten Wert aller r_{Smin} bzw. r_{Smax} (Abbildung 17).

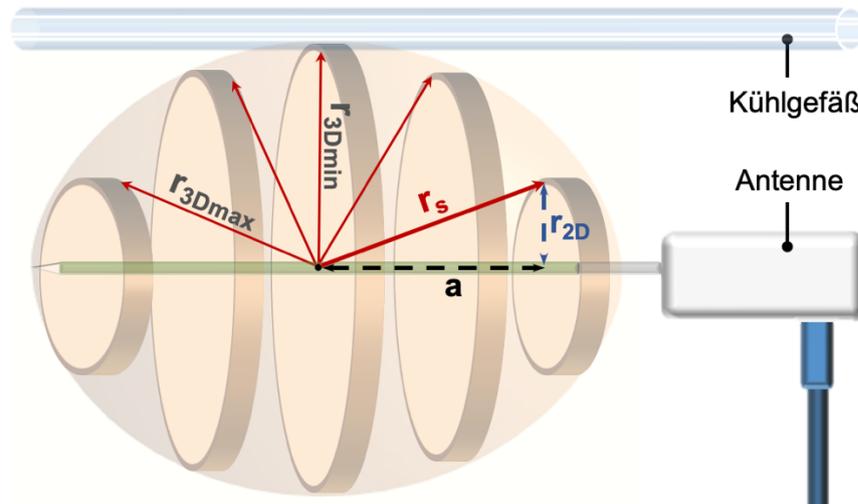


Abbildung 17: Exemplarische Darstellung der Berechnung der Ablationsradien. Die dreidimensionalen Ablationsradien für jede Ablationsschicht (r_s) berechneten sich nach dem Satz des Pythagoras aus dem Abstand (a) der Ablationsschicht zum Ablationszentrum und dem (zweidimensionalen) minimalen bzw. maximalen Radius jeder einzelnen Ablationsschicht (r_{2D}). Der minimale und maximale dreidimensionale Radius (r_{3Dmin} und r_{3Dmax}) wurde schließlich aus dem kleinsten bzw. größten Wert aller minimalen und maximalen dreidimensionalen Ablationsradien aller Ablationsschichten (r_{smin} und r_{smax}) berechnet.

Regularitätsindex: Zum quantitativen Vergleich der Ablationsform wurde der Regularitätsindex (RI) für alle Ablationen berechnet (131). Dieser entspricht dem Quotienten des minimalen (r_{3Dmin}) und maximalen (r_{3Dmax}) dreidimensionalen Radius: $RI = \frac{r_{3Dmin}}{r_{3Dmax}}$. Je stärker der RI-Wert von 1,0 abweicht, desto längsovaler ist die Ablationsform.

2.4.4 Halbkreismodell

In bisherigen Untersuchungen von Kühleffekten bei Thermoablationen zeigte sich, dass der vaskuläre Kühleffekt im Verhältnis zur gesamten Ablationsfläche bzw. zum -volumen relativ gering ausgeprägt ist und daher eine alleinige Auswertung des Ablationsvolumens bzw. der -fläche in Bezug auf vaskuläre Kühleffekte in der Regel nicht aussagekräftig ist (85, 111, 124). Allerdings können schon geringste Kühleffekte Lokalrezidive verursachen. Um die Kühleffekte unmittelbar um Gefäße zielgerichteter untersuchen zu können, wurde für diese Arbeit ein sogenanntes „Halbkreismodell“ entwickelt. Es handelt sich dabei um

ein modifiziertes Modell, das auf dem in der Arbeitsgruppe etablierten „Halbringsegmentmodell“ basiert (132). Im vorliegenden Halbkreismodell wurde eine sogenannte Idealläsion aus der Kreisfläche des maximalen Ablationsradius (r_{2Dmax}) des jeweiligen Ablationsquerschnitts definiert (Abbildung 18). Zur Messung von Kühleffekten benötigt man eine solche Idealläsion, die keine Kühleffekte aufweist und daher als Referenz für Ablationen mit Kühleffekten dienen kann.

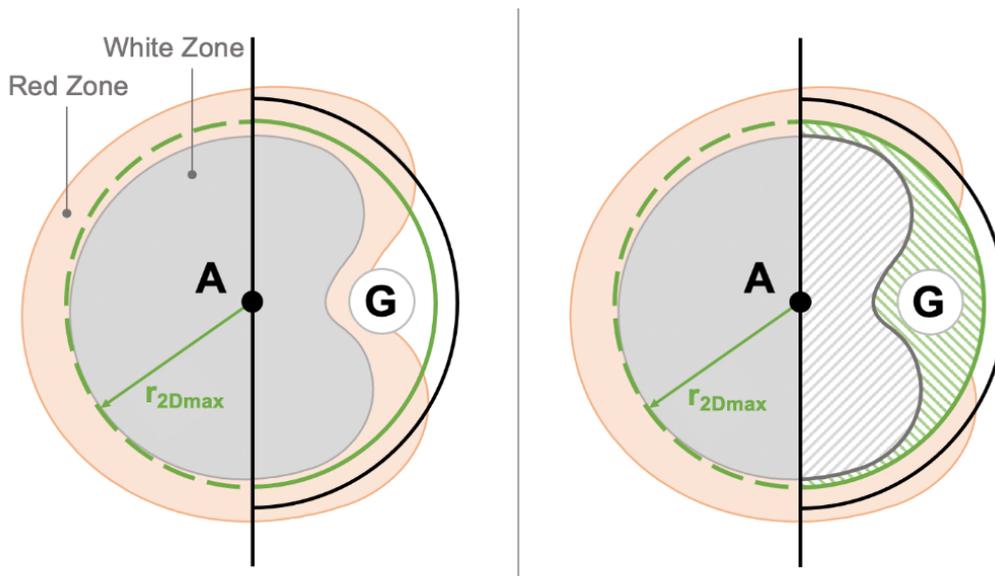


Abbildung 18: Schematische Darstellung des Halbkreismodells. Nach dem Modell wurde die Ablation in zwei Hälften geteilt und nur jene Hälfte, die das Kühlgefäß (G) beinhaltet, berücksichtigt. Anschließend wurde mit einer Software eine Idealläsion (grüner Halbkreis) aus dem maximalen Radius (r_{2Dmax}) ausgehend von der Antenne (A) gebildet. Der Kühleffekt (grün schraffiert) berechnete sich aus der Differenz der Ablationsfläche (grau schraffiert) und der Idealläsion.

Um nun die räumliche Auflösung um das Kühlgefäß zu erhöhen, wurde die Ablationsfläche orthogonal zur Linie zwischen der Antenne und dem Kühlgefäß im Bereich der Antennendurchtrittsstelle in zwei Hälften geteilt (Abbildung 18). Für die Auswertung des Kühleffektes fand ausschließlich die dem Gefäß zugewandte Ablationshälfte Berücksichtigung, da besonders um das Kühlgefäß mit Kühleffekten zu rechnen war. Kühleffekte wurden als Differenz zwischen der Fläche der Idealläsion und der Ablationsfläche definiert (Kühleffekt [%] = $\frac{\text{Idealläsion} - \text{Ablationsfläche}}{\text{Idealläsion}}$). Stimmt die Ablationsfläche vollständig mit der Idealläsion überein, bestand kein Kühleffekt (0 %). Sobald die Ablation jedoch kleiner war als die Idealläsion, wurde von einem Kühleffekt ausgegangen. Die Software gab den Kühleffekt mit einem Wert zwischen 1 und 100 % an. Die Auswertung nach dem Halbkreismodell wurde für sämtliche Ablationsquerschnitte durchgeführt.

2.4.5 Ablationserfolg

MWAs sind dann erfolgreich, wenn der Ablationsbereich den Zieltumor vollständig abdeckt. Da ein Tumor in der Regel sphärisch ist und eine Ablation ellipsoid (69, 78, 133), definiert insbesondere der (dreidimensionale) minimale Ablationsradius jenen Bereich einer Ablation, der einen sphärischen Tumor sicher abladiert (Abbildung 19). Nur wenn ein bestimmter Ablationsradius von allen Ablationen einer Versuchsreihe erreicht wurde, kann von einer zuverlässigen Ablation ausgegangen werden. Anhand des minimalen Ablationsradius der Versuchsreihen konnte somit die Wahrscheinlichkeit der vollständigen Ablation bzw. der Ablationserfolg in Abhängigkeit vom Durchmesser des Zieltumors berechnet werden. Diese Wahrscheinlichkeit wird in dieser Arbeit als „Ablationserfolg“ bezeichnet. Der Ablationserfolg beschreibt den prozentualen Anteil aller Ablationen dieser Arbeit, die einen potenziellen Tumor mit einem Durchmesser von x Millimetern vollständig abdecken würden:

$$\text{Ablationserfolg [\%]} = \frac{\text{Anzahl der Ablationen mit: } r_{3Dmin} > (0,5 \times \text{Tumordurchmesser})}{\text{Anzahl aller Ablationen}} \times 100.$$

Somit ist zu erwarten, dass der Ablationserfolg für kleine Tumoren 100 % beträgt und mit zunehmender Tumorgröße immer weiter abnimmt, bis die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation letztlich bei 0 % liegt.

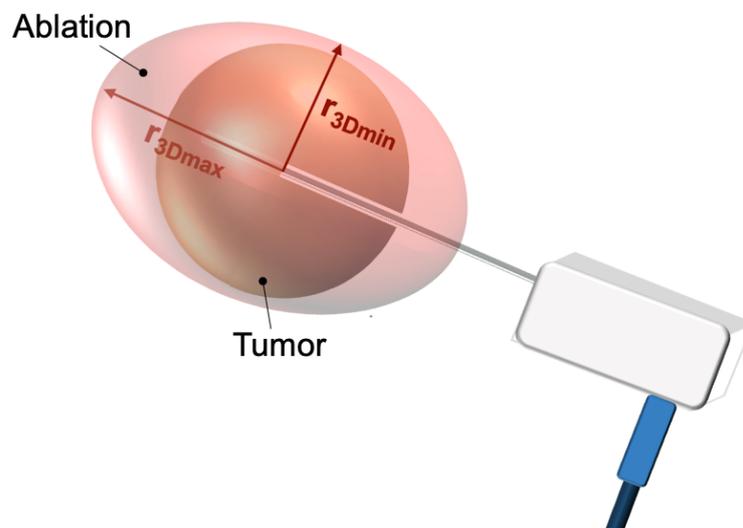


Abbildung 19: Für den Ablationserfolg bei Lebertumoren ist der minimale Radius (r_{3Dmin}) der Ablation relevant. Für eine zuverlässige Tumorablektion muss er den Tumorradius abdecken. Maximaler Radius (r_{3Dmax}).

2.5 Statistik

Zur statistischen Datenanalyse kam die Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 27 für Windows, Armonk, USA) zum Einsatz. Die Ergebnisse wurden als Median (Minimum – Maximum) präsentiert. Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung. Da diese lediglich vier Stufen umfasste, wurde zur anschaulicheren Darstellung der Ergebnisse der Mittelwert genutzt. Für die Vorversuche erfolgte zum Vergleich zweier verbundener Proben der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Bei den Vor- und Hauptversuchen wurde zur statistischen Auswertung mehrerer unverbundener Stichproben der Kruskal-Wallis-Test verwendet und zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben der Mann-Whitney-U-Test.

Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der multiplen Testung (statistischer Vergleich von sechs verschiedenen Flussraten) im Rahmen einer Bonferroni-Korrektur auf $p \leq 0,008$ adjustiert. P-Werte $> 0,008$ und $\leq 0,05$ wurden als statistisch nachweisbare Tendenz gewertet und vereinfacht als „tendenziell (signifikant)“ bezeichnet. P-Werte für verschiedene Versuchsreihen wurden als „ $P_{\text{Flussrate}}$ “ angegeben.

3 Ergebnisse

Insgesamt erfolgten 154 MWAs mit einer Ablationsdauer von fünf Minuten und einer Leistung von 100 Watt. Zur Quantifizierung des Gefäßkühleffektes wurden schlussendlich 132 Ablationen an 42 Schweinelebern ex vivo einbezogen. Die Zahl der Ablationen ergibt sich anteilig aus den Vorversuchen (n = 24) und den Hauptversuchen (n = 108). Verworfen wurden bis an den Leberrand reichende Ablationen (n = 9), durch größere natürliche Lebergefäße deformierte Ablationen (n = 10) und Ablationen, bei denen technische Fehler auftraten (n = 3). Letztere führten durch einen Defekt oder einer Überhitzung der Antenne zu einer Unterbrechung des Ablationsvorgangs.

3.1 Vorversuche

3.1.1 Validierung des biologischen Materials

Die frischen Schlachthoflebern sollten bis zu sechs Stunden post mortem verwendet werden. Um verfälschende autolytische Prozesse des Lebergewebes innerhalb dieser Zeit auszuschließen, wurde eine Vitalitätsfärbung eine, vier und sechs Stunden post mortem durchgeführt, wobei das Lebergewebe auch nach sechs Stunden eine unveränderte Vitalität aufzeigte. Somit konnte davon ausgegangen werden, dass die Verwendung von Lebergewebe zur Analyse der Ablationen bis zu sechs Stunden post mortem valide ist (Abbildung 20).

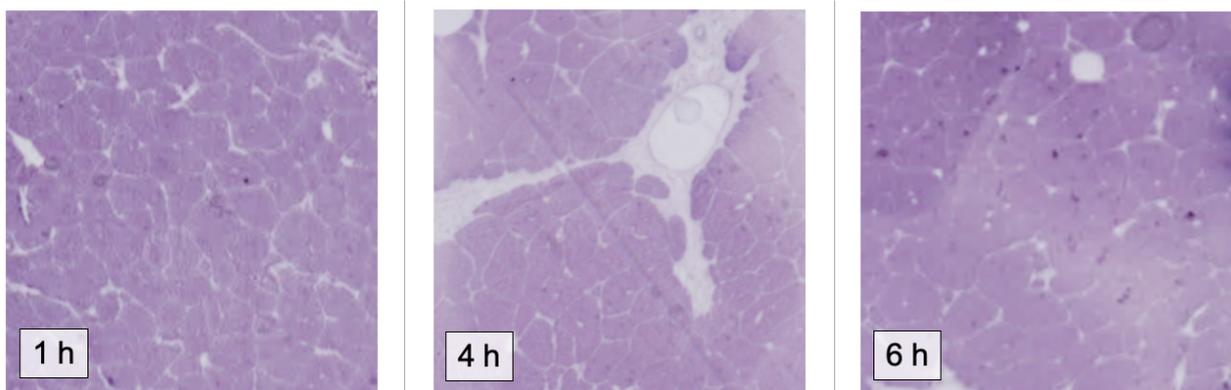


Abbildung 20: Exemplarische histologische Schnitte von nativem Lebergewebe eine, vier und sechs Stunden (h) post mortem. Es war keine Veränderung der Vitalität erkennbar. Das Lebergewebe konnte somit bis zu sechs Stunden post mortem verwendet werden.

3.1.2 Validierung der makroskopischen Analyse

Die spätere Auswertung der Hauptversuche erfolgte anhand der makroskopisch erkennbaren Ablationszonen. Zur Validierung dieser makroskopisch gestützten Analyse wurden in der Vorversuchsreihe makroskopische Ablationen sowohl qualitativ als auch quantitativ mit den korrespondierenden histologischen Schnitten verglichen (n = 6). In allen Versuchen konnten die beiden charakteristischen Zonen einer Ablation, die White Zone (WZ) und die Red Zone (RZ), makroskopisch identifiziert werden (Abbildung 21).

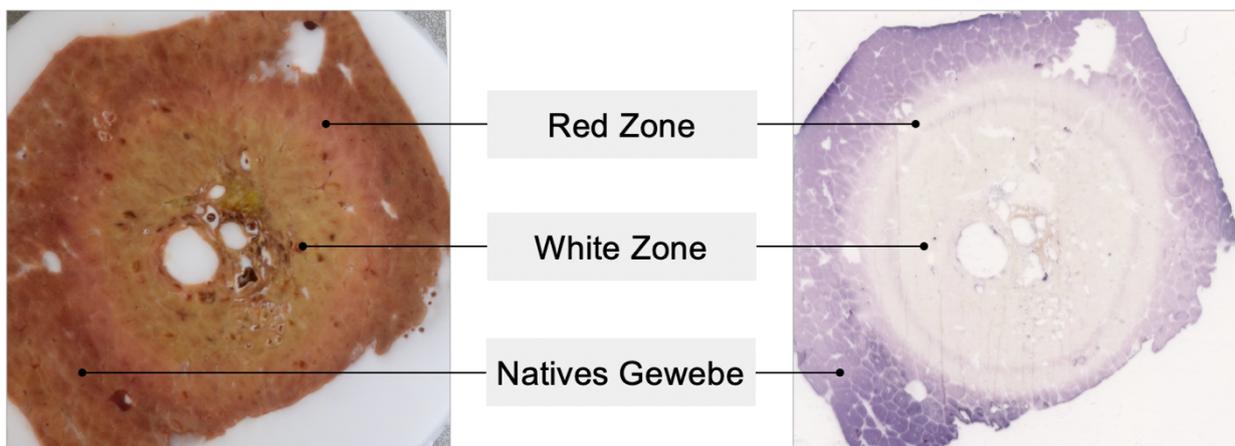


Abbildung 21: Exemplarische Darstellung der verschiedenen Ablationszonen eines makroskopischen (links) und eines entsprechenden histologischen (rechts) zentralen Querschnitts.

Die WZ war histologisch durch eine Destruktion der Zellstrukturen gekennzeichnet und stellte sich makroskopisch beige bis weißlich dar (Abbildung 21). Bei einigen Ablationen zeigte sich zusätzlich eine Karbonisationszone als Teil der WZ unmittelbar um die Antenne. Diese war histologisch ebenfalls durch einen kompletten Untergang der Zellstrukturen gekennzeichnet und präsentierte sich makroskopisch schwärzlich bis dunkelbraun. Auf die WZ folgte die RZ, die sich histologisch durch einen teilweise angefärbten Gewebesaum von der WZ abgrenzte. Durch die partielle Färbung der Zellen zeigte sich in der RZ ein inkompletter Zelluntergang, makroskopisch stellte sie sich als rötliche Übergangszone dar. Natives Lebergewebe war histologisch durch eine komplette Färbung der Leberzellen und den Erhalt der Zellstrukturen (Periportalfelder, Leberläppchen) gekennzeichnet und erschien makroskopisch dunkelbraun (Abbildung 22).

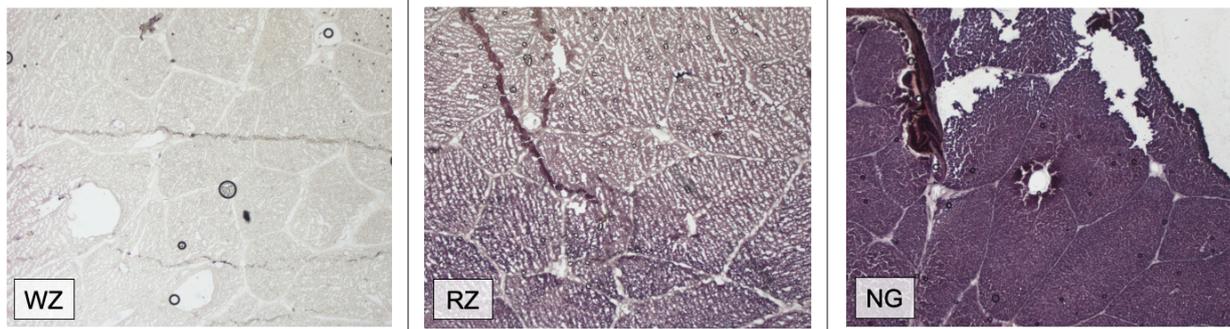


Abbildung 22: Exemplarische histologische Darstellung der verschiedenen Ablationszonen sowie des nativen Lebergewebes nach NADH-Färbung. White Zone (WZ). Red Zone (RZ). Natives Gewebe (NG).

Da nur in der histologischen WZ (einschließlich Karbonisationszone) ein vollständiger Zelluntergang nachgewiesen werden konnte, wurde die WZ als Kriterium für eine erfolgreiche Ablation gewertet. Für die WZ konnte makroskopisch eine Querschnittsfläche von 439 mm^2 ($362\text{--}457 \text{ mm}^2$) und histologisch eine Querschnittsfläche von 449 mm^2 ($422\text{--}455 \text{ mm}^2$) ermittelt werden. Mithin bestand in der Ablationsfläche kein Unterschied zwischen Histologie und Makroskopie für die WZ ($p = 0,753$). Im Gegensatz dazu zeigte sich die RZ in der makroskopischen Auswertung mit 804 mm^2 ($698\text{--}861 \text{ mm}^2$) um 21 % größer als in der histologischen Auswertung mit 639 mm^2 ($572\text{--}659 \text{ mm}^2$, $p = 0,028$). Da die Auswertung der nachfolgenden Hauptversuche ausschließlich anhand der WZ und nicht mittels der RZ erfolgen sollte, wurde eine rein makroskopische Auswertung der WZ als valide angesehen.

3.1.3 Evaluation des Einflusses der Glasröhre auf die Ablation

Um den Einfluss der Glasröhre auf die Ablation zu untersuchen, wurde eine Leerversuchsreihe (ohne Kühlgefäß) mit den „0-ml/min-Versuchsreihen“ (mit flüssigkeitsgefülltem Kühlgefäß, aber ohne Perfusion) verglichen. Qualitativ konnten keine Unterschiede

in Größe und Form der Ablationen beobachtet werden. Auch unmittelbar um die Glasröhre kam es makroskopisch zu einer vollständigen Ablation des Lebergewebes (Abbildung 23).

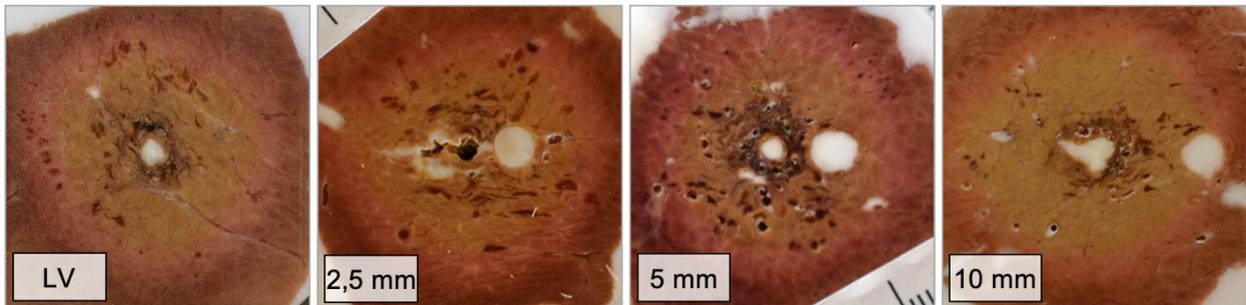


Abbildung 23: Vergleich der Leerversuchsreihe (LV) mit den Ablationen der 0 ml/min-Versuchsreihen bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm; 5 mm und 10 mm. Zwischen den Versuchsreihen war kein Unterschied in der Ablationsausprägung erkennbar.

Zum quantitativen Vergleich von Größe und Form der Ablationen wurden deren Volumen und deren Regularitätsindex berechnet. Beim Vergleich der Volumina konnte zwischen denen der Leerversuche (7,0 ml (6,4–7,4 ml)) und denen der Ablationen ohne Kühlfluss (6,8 ml (4,7–9,0 ml)) kein Unterschied erkannt werden (Abbildung 24). Zwischen dem Regularitätsindex der verschiedenen Versuchsreihen (0,59 (0,52–0,73)) und dem des Leerversuchs (0,53 (0,47–0,65)) gab es ebenfalls keinen Unterschied (Abbildung 24).

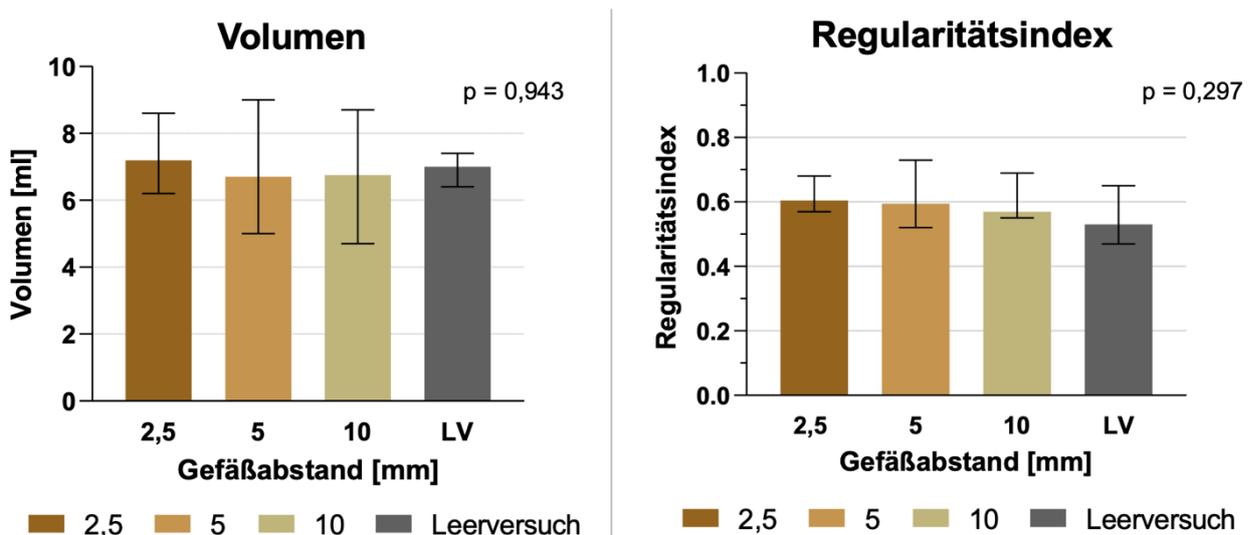


Abbildung 24: Vergleich der Leerversuchsreihe mit den Versuchsreihen ohne Kühlfluss für die drei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abstände. Zwischen den verschiedenen Versuchsreihen war kein Unterschied im Volumen ($p = 0,943$) oder beim Regularitätsindex zu beobachten ($p = 0,297$).

Zusammenfassung der Vorversuche:

- Die Verwendung von Lebergewebe als biologisches Versuchsmaterial konnte bis zu sechs Stunden post mortem als valide angesehen werden.
- Die makroskopische WZ stimmte mit der histologischen überein. Eine rein makroskopische Auswertung der Ablationen entlang der WZ ist somit aussagekräftig.
- Die Glasröhre beeinflusste die Ausdehnung der Mikrowellenablationen nicht und konnte damit zur Simulation einer Gefäßperfusion verwendet werden.

3.2 Hauptversuche

Die Auswertung der Hauptversuche gliederte sich zunächst in eine qualitative und eine semiquantitative (morphologische) Auswertung der Ablationsformen. Anschließend erfolgte eine quantitative Auswertung des Kühleffektes anhand des Ablationsvolumens, des Ablationsdurchmessers, der Ablationsradien und des Halbkreismodells. Dem schloss sich die Auswertung des Zusammenhanges zwischen Kühleffekt und Ablationsrand, des Ablationserfolges und der Temperaturmessung der Kühlflüssigkeit zur Berechnung eines Energieverlustes an.

3.2.1 Qualitative Auswertung der Ablationsformen

Bei allen Ablationen der Hauptversuche konnten die charakteristischen Zonen (WZ und RZ) einer Thermoablation erkannt werden. In der nachfolgenden Auswertung wurden zunächst die Kühleffekte der zentralen Querschnittsflächen aller Versuchsreihen (Kapitel 3.2.1.1) und anschließend die Kühleffekte im Ablationslängsschnitt (Gesamtheit aller Ablationsquerschnitte) miteinander verglichen (Kapitel 3.2.2.2). Eine Übersicht zu exemplarischen Versuchsreihen wird in Abbildung 25 und in Abbildung 26 dargestellt.

Ablationen im zentralen Querschnitt

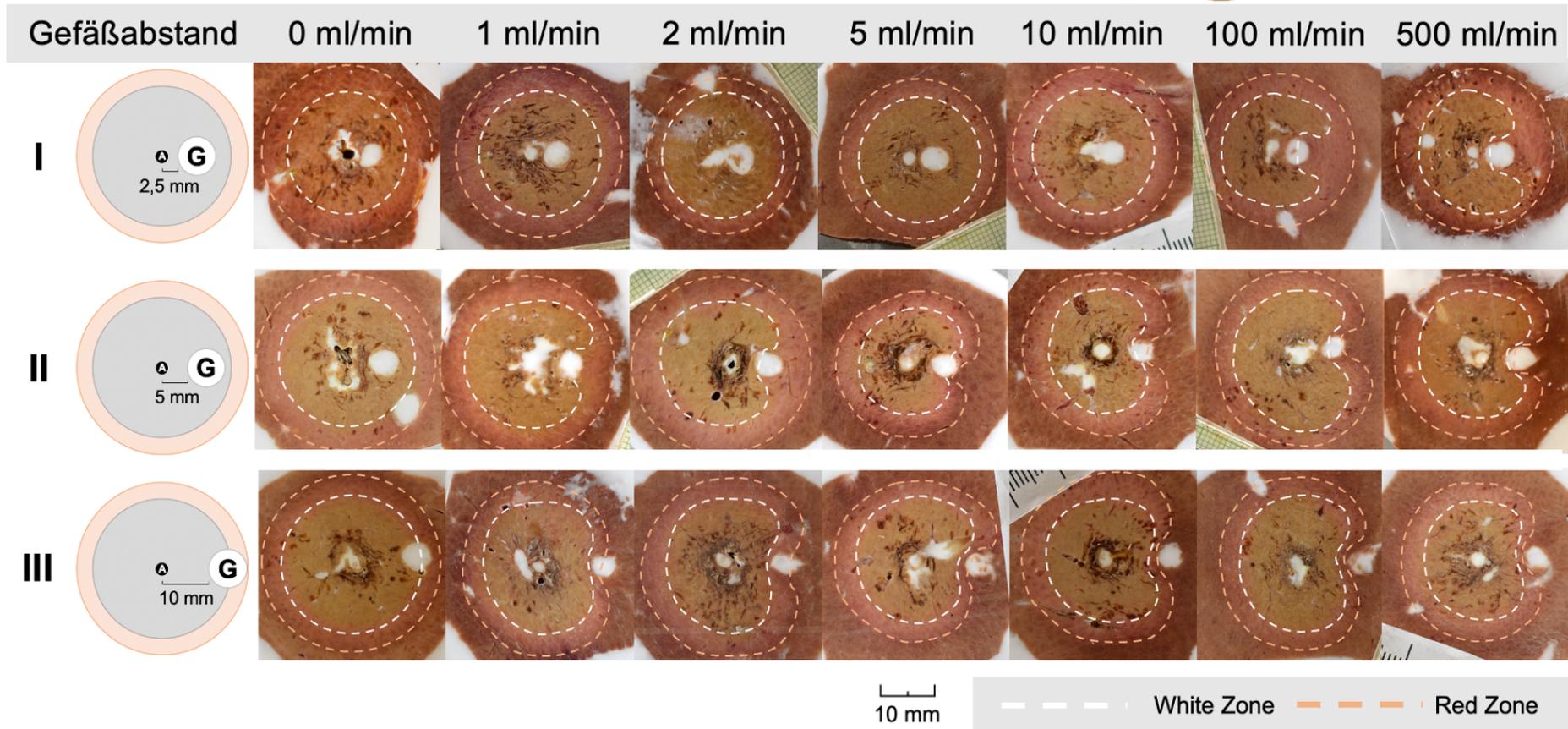
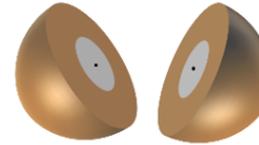


Abbildung 25: Darstellung exemplarischer Ablationen im zentralen Querschnitt für alle drei Gefäßabstände zur Antenne (I) 2,5 mm, II) 5 mm, III) 10 mm) in Abhängigkeit von der Flussrate. Bei einem Gefäßabstand von 2,5 mm zur Antenne ist im zentralen Querschnitt bei Ablationen ab 100 ml/min ein Kühleffekt zu sehen. Bei einem Gefäßabstand von 5 und 10 mm ist ein Kühleffekt bereits bei Ablationen ab 1 ml/min zu erkennen.

Ablationen entlang der Längsachse

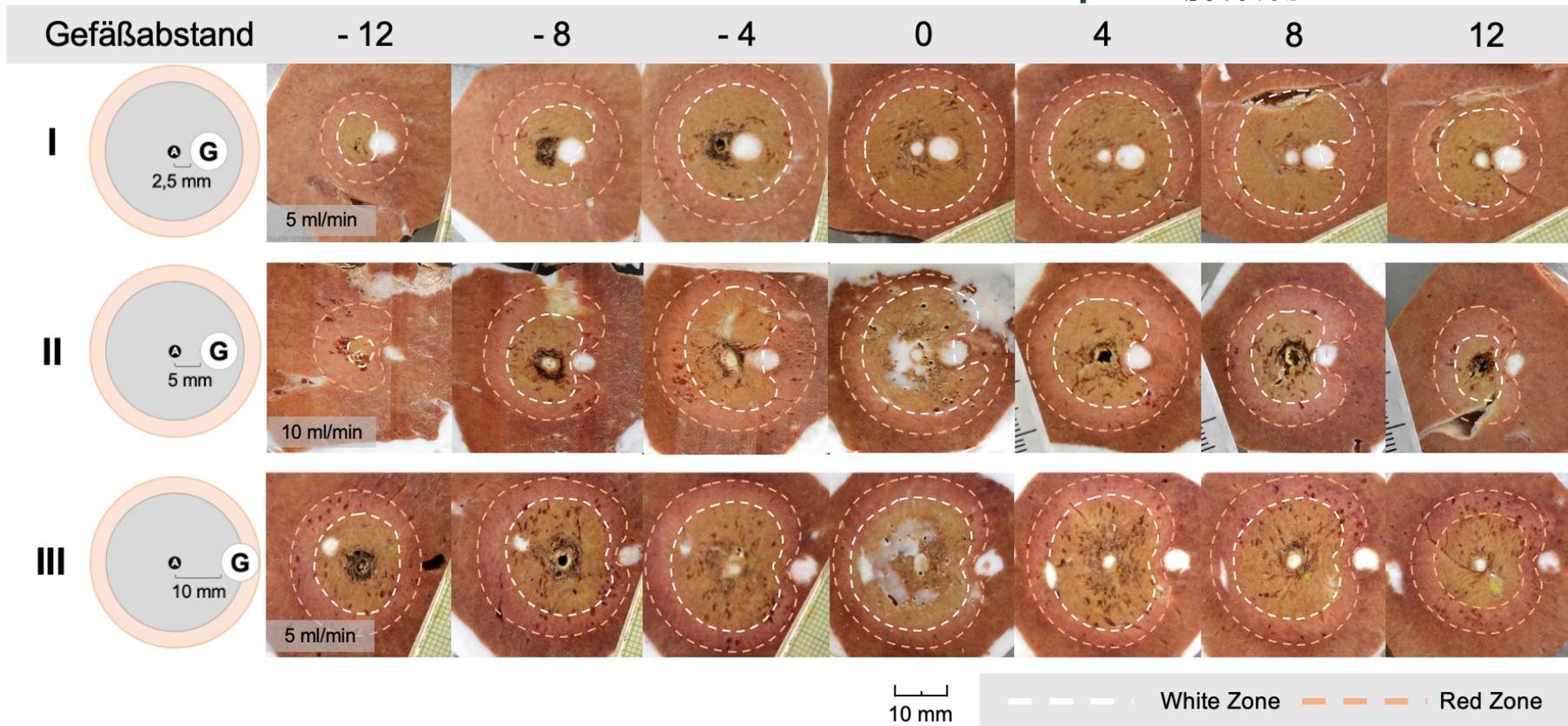
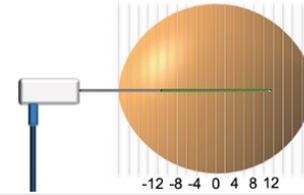


Abbildung 26: Darstellung exemplarischer Ablationen entlang der Längsachse für alle drei Gefäßabstände (I) Antennen-Gefäß-Abstand 2,5 mm, Flussrate 5 ml/min, II) Antennen-Gefäß-Abstand 5 mm, Flussrate 10 ml/min, III) Antennen-Gefäß-Abstand 10 mm, 5 ml/min) in Abhängigkeit von der Entfernung zum zentralen Querschnitt. Gewählt wurden exemplarische Ablationen, bei denen die Ablationszonen gut erkennbar waren. Bei einem Gefäßabstand von 2,5 mm zur Antenne waren nur in den peripheren Schichten Kühleffekte sichtbar. Bei einem Gefäßabstand von 5 und 10 mm fanden sich in der gesamten Ablation Kühleffekte und führten zu einer veränderten Ablationsform.

3.2.1.1 Auswertung des zentralen Ablationsquerschnitts

Bei der folgenden Analyse ist zu berücksichtigen, dass sie sich ausschließlich auf den zentralen Querschnitt der Ablationen und nicht auf deren periphere Anteile bezieht.

Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm erschienen die Ablationen zwischen 1 und 10 ml/min Flussrate im zentralen Querschnitt rund und es konnten keine Kühleffekte erkannt werden. Erst ab einer Flussrate von 100 ml/min waren in der zentralen Querschnittsebene Kühleffekte zu beobachten (Abbildung 25). Durch den Kühleffekt bildete sich anstatt einer zirkulären Ablationsform eine nierenförmige Ablation mit der konkaven Seite in Richtung des Kühlgefäßes. Die Abflachung der Ablation bildete sich mithin am Kühlgefäß, so dass das Gewebe unmittelbar um dieses herum nicht mehr vollständig ablatiert wurde (Abbildung 25, Ablation mit 5 mm und 2 ml/min).

Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm waren in der zentralen Schicht bei allen Ablationen mit Flussraten ≥ 1 ml/min Kühleffekte erkennbar. Diese bildeten sich um das Kühlgefäß, so dass auch hier nierenförmige Ablationen mit der konkaven Seite in Richtung Kühlgefäß entstanden. Dadurch wurde das Gewebe unmittelbar um das Kühlgefäß nicht vollständig ablatiert. Makroskopisch konnte in der Ausdehnung der Kühlfläche kein Unterschied zwischen den einzelnen Flussraten beobachtet werden. Somit schien der Einfluss der Kühleffekte auf die makroskopische Ausdehnung der Ablationen bei niedrigeren Flussraten (wie 1 ml/min) und höheren Flussraten (wie 500 ml/min) vergleichbar (Abbildung 25, Ablation mit 5 mm und 1 bzw. 500 ml/min).

Die Ablationen mit dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm wiesen bei allen Flussraten, ähnlich wie die Versuchsreihen bei einem Gefäßabstand von 5 mm, in der zentralen Schicht Kühleffekte auf. Gegenüber der Versuchsreihe mit einem Gefäßabstand von 5 mm war die Abflachung der Ablationsfläche jedoch weniger stark ausgeprägt, so dass eine geringere Einziehung der Nierenform um das Kühlgefäß sichtbar wurde (Abbildung 25, Ablation mit 5 und 10 mm bei 500 ml/min). Dies könnte auf weniger ausgeprägte Kühleffekte hindeuten.

3.2.1.2 Auswertung entlang der Ablationslängsachse

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Auswertung der Kühleffekte parallel zur Mikrowellenantenne bzw. entlang der Ablationsachse. Hier lag der Fokus der Auswertung auf dem Vergleich der Kühleffekte zwischen dem zentralen Ablationsquerschnitt und der Ablationsperipherie.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und einer Flussgeschwindigkeit von 1 bis 10 ml/min konnten im zentralen Querschnitt (Gebiet der größten Energiedichte) keine Kühleffekte erkannt werden (Kapitel 3.2.1.1). Allerdings zeigten sich Kühleffekte in den peripheren Schichten der Ablation (Abbildung 26, I). Sie waren in den Ablationsschichten ab einer Distanz von 2 mm zum Ablationszentrum erkennbar und insbesondere in jenen Ablationsschichten, die 6 bis 8 mm vom zentralen Querschnitt entfernt waren, besonders stark ausgeprägt. Bei Ablationen mit höheren Flussraten (≥ 100 ml/min) zeigten sich bereits im zentralen Ablationsquerschnitt Kühleffekte (Kapitel 3.2.1.1), wobei diese zur Peripherie hin konstant zu sein schienen.

Unter den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm waren bei jenen Ablationen mit einer Perfusion Kühleffekte insbesondere in den zentralen Ablationsquerschnitten feststellbar. Dabei schienen die Kühleffekte in den Ablationsschichten, die 2 bis 4 mm vom zentralen Querschnitt entfernt lagen, am stärksten ausgeprägt (Abbildung 26, II). Die Ablationen zeigten dabei eine zunehmende Abflachung am Kühlgefäß, wodurch es dort zu einer stärkeren nierenförmigen Einziehung kam. In den weiter peripheren Ablationsschichten (> 4 mm von der zentralen Ablationsschicht entfernt) war dagegen wieder eine Abnahme der Kühleffekte zu beobachten (Abbildung 26, Ablation 5 mm und +/- 8, +/-12 mm). In diesem Bereich befand sich das Kühlgefäß aufgrund der ellipsoiden Ablationsform zunehmend außerhalb der Ablation. Zudem schienen die Kühleffekte der Ablationen mit einer Flussrate von 1 ml/min gegenüber jenen mit höheren Flussraten über die gesamte Ablation etwas schwächer ausgeprägt.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm und einer Flussgeschwindigkeit ab 1 ml/min waren die Kühleffekte im zentralen Ablationsquerschnitt am stärksten ausgeprägt und nahmen in den darauffolgenden Ablationsschichten ab 2 mm Entfernung vom Ablationszentrum kontinuierlich ab (Abbildung 26, III). Auch hier befand sich das Kühlgefäß mit wachsender Entfernung vom Ablationszentrum zunehmend außerhalb der Ablation. Die Kühleffekte waren über die gesamte Ablation in allen Versuchsreihen unabhängig von der Flussrate ähnlich ausgeprägt.

Zusammenfassung:

- Bei der MWA ist rein qualitativ ein Kühleffekt ex vivo erkennbar.
- Bei geringem Antennen-Gefäß-Abstand waren Kühleffekte insbesondere in den peripheren Bereichen der Ablation zu beobachten. Bei größerem Antennen-Gefäß-Abstand lagen die Kühleffekte vor allem in den zentralen Ablationsbereichen.

3.2.2 Semiquantitative Auswertung der Kühleffekte

Zur Quantifizierung der qualitativ erfassten Ablationsformen wurde in der semiquantitativen, morphologischen Auswertung das zuvor beschriebene Klassifikationsschema (Kapitel 2.4.2) verwendet. Dieses erlaubte eine standardisierte Einordnung der Kühleffekte anhand der makroskopisch erfassten Ablationsformen.

3.2.2.1 Auswertung im zentralen Ablationsquerschnitt

Zuerst erfolgte die semiquantitative Auswertung anhand der zentralen Querschnitte aller Ablationen. Damit wurde die Ausprägung des Kühleffektes in der Ablationsmitte betrachtet. Die Abbildung 27 stellt die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung aller zentralen Querschnitte dar (Kapitel 2.4.2).

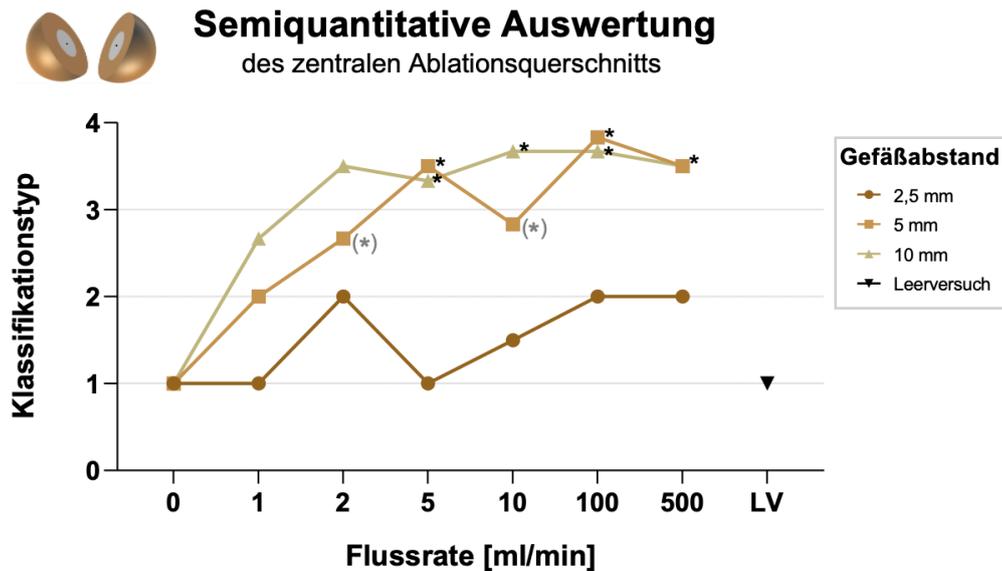


Abbildung 27: Semiquantitative, morphologische Auswertung der Kühleffekte in den zentralen Querschnitten aller Ablationen nach den Klassifikationstypen 1 bis 4 (1 = kein; 2 = geringer; 3 = mittelgradiger; 4 = stark ausgeprägter Kühleffekt) mit Flussraten von 0 bis 500 ml/min. Signifikanzen (* $p < 0,008$) und Tendenzen († $p \leq 0,05$) sind für Ablationen im Vergleich zu einer Flussrate von 0 ml/min angegeben.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und einer Flussrate von 1 bis 500 ml/min konnten im zentralen Ablationsquerschnitt keine Kühleffekte festgestellt werden ($p = 0,381$).

Die Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm und Flussraten von 5 ml/min ($p = 0,002$) und höher (≥ 100 ml/min | $p_{100,500} = 0,002$) wiesen im zentralen Querschnitt mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte auf. Bei den Versuchsreihen mit einer Flussrate von 1 ml/min ($p = 0,18$) zeigten sich hingegen keine Kühleffekte und bei 2 ml/min ($p = 0,065$) sowie 10 ml/min ($p = 0,015$) tendenzielle Kühleffekte.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm konnten in allen Versuchsreihen ab einer Flussrate von 5 ml/min ($p_{5-500} = 0,002$) im zentralen Ablationsquerschnitt mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte beobachtet werden.

3.2.2.2 Auswertung entlang der Ablationslängsachse

Der Auswertung im zentralen Ablationsquerschnitt schloss sich eine Auswertung entlang der Ablationslängsachse an. Dabei wurden, im Gegensatz zur oben durchgeführten Analyse, die ausschließlich den zentralen Querschnitt der Ablationen berücksichtigte, alle Querschnitte vom Beginn bis zum Ende jeder Ablation ausgewertet. Eine Übersicht der

Ergebnisse der semiquantitativen, makromorphologischen Auswertung entlang der mittleren Ablationslängsachse, also parallel zur Mikrowellenantenne, ist in Abbildung 28 dargestellt.

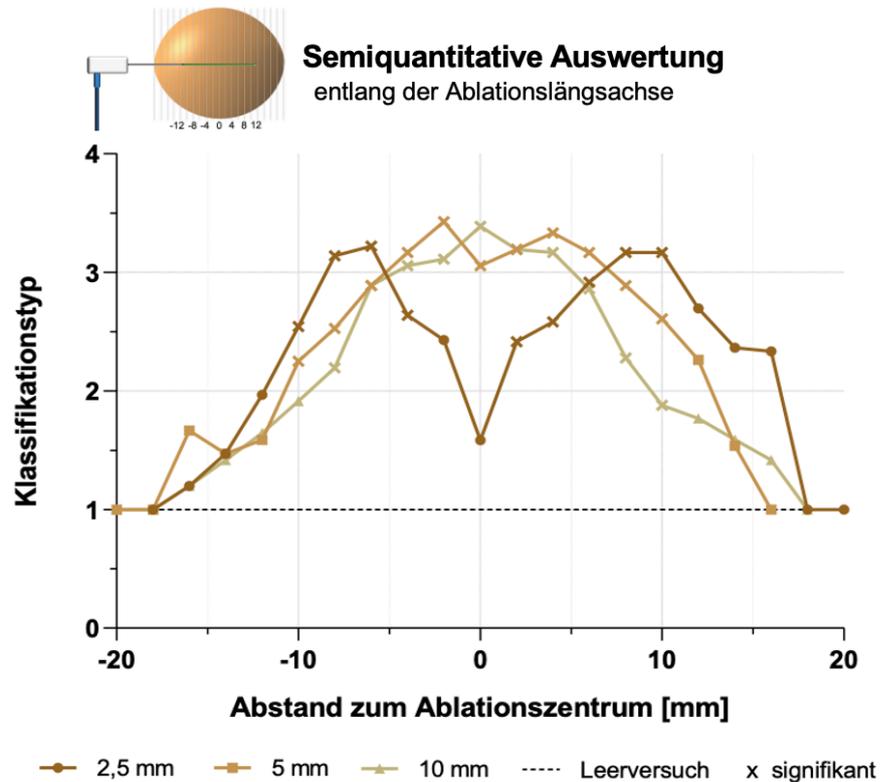


Abbildung 28: Semiquantitative Auswertung der Kühleffekte der Ablationen entlang ihrer Längsachse nach Klassifikationstypen (1 = kein; 2 = geringer; 3 = mittelgradiger; 4 = stark ausgeprägter Kühleffekt) im Vergleich zur „0-ml/min-Versuchsreihe“ (gestrichelte Linie) in Abhängigkeit von der Entfernung zum Ablationszentrum (zentraler Ablationsquerschnitt = „0 mm“). Zusammengefasst wurden alle Flussraten von 1 bis 500 ml/min für jeden Antennen-Gefäß-Abstand. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm konnten im Ablationszentrum keine Kühleffekte beobachtet werden ($p = 0,381$), diese traten erst in den peripheren Ablationsschichten auf. Bei den Versuchsreihen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm zeigten sich Kühleffekte insbesondere perizentral und bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm zentral.

Im Sinne einer Übersichtlichkeit wurden alle Flussraten des jeweiligen Antennen-Gefäß-Abstandes in der Abbildung 28 zusammengefasst. Im Folgenden wird auf die einzelnen Flussraten eingegangen.

In der semiquantitativen Auswertung entlang der Ablationslängsachse zeigten sich bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm erst in den peripheren Ablationsschichten, also am Rande der Ablation, Kühleffekte (Abbildung 28). Im zentralen Querschnitt konnten hingegen keine Kühleffekte festgestellt werden. So wurden die

ersten signifikanten Kühleffekte bei einer Distanz von +2 mm zum Ablationszentrum (Richtung Antennenspitze) in der Versuchsreihe mit einer Flussrate von 500 ml/min ($p = 0,002$) beobachtet. Tendenzielle Kühleffekte zeigten sich bei einer Distanz von -2 mm (Richtung Antennenschaft) in den Versuchsreihen mit Flussraten ab 100 ml/min ($p_{100,500} = 0,015$). Bei einer Entfernung von +10 mm vom Ablationszentrum (entspricht in etwa dem Antennenende) hingegen waren bei fast allen Flussraten mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte zu sehen ($p_{1,2,5,100,500} = 0,004$). Lediglich bei 10 ml/min ($p = 0,017$) zeigten sich nur tendenzielle Kühleffekte. Mit der Distanz von -10 mm waren nur bei den Versuchsreihen mit einer Flussrate von 2 ml/min ($p = 0,015$) Tendenzen zu einem Kühleffekt sichtbar, während in allen Ablationen mit höheren Flussgeschwindigkeiten ($p_{5,100,500} = 0,002$ | $p_{10} = 0,004$) mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte festgestellt werden konnten. So waren in fast allen Versuchsreihen (Ausnahmen: 10 ml/min bei +10 mm Entfernung und 1–2 ml/min bei -10 mm Entfernung) mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm bei einer Distanz von 10 mm zum Ablationszentrum mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte präsent.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm zeigten sich mit Flussraten von 5, 100 und 500 ml/min mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte im zentralen Ablationsquerschnitt (vgl. Kapitel 3.2.2.1). Bei der Betrachtung der Ablationsschichten ab +/-2 mm Distanz zum zentralen Ablationsquerschnitt konnten zusätzlich mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte bei Ablationen mit einer Flussrate von 10 ml/min ($p = 0,002$) sowie tendenzielle Kühleffekte bei 2 ml/min ($p = 0,015$) identifiziert werden. Kühleffekte waren damit bei einer Entfernung von +/-2 mm in allen Versuchsreihen außer in jener mit einer Flussrate von 1 ml/min präsent. Ab einer Distanz von +/-10 mm hingegen fanden sich nur noch bei Flussraten von 100 ml/min (+10 mm | $p = 0,004$) und 500 ml/min (-10 mm | $p = 0,004$) geringe bis mittelgradige Kühleffekte. Bei Distanzen von +10 mm und Flussraten von 5 und 500 ml/min ($p_5 = 0,016$ | $p_{500} = 0,036$) konnte nur noch eine Tendenz für geringe bis mittelgradige Kühleffekte beobachtet werden. Auch bei Distanzen von -10 mm waren mit Flussraten von 1, 10 und 100 ml/min ($p_{1,100} = 0,015$ | $p_{10} = 0,024$) nur tendenzielle Kühleffekte vorhanden. Dies deutet auf eine Abnahme der Kühleffekte zum Rand der Ablation hin.

Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm konnten in der semi-quantitativen Auswertung ab einer Flussgeschwindigkeit von 5 ml/min mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte nachgewiesen werden. Bei einer +2-mm-Distanz zum Ablationszentrum wurden bei den Ablationen mit Flussraten von 100 und 500 ml/min

($p_{100,500} = 0,002$) Kühleffekte und bei jenen mit 1 bis 10 ml/min ($p_{1-10} = 0,015$) tendenzielle Kühleffekt beobachtet. Unter der gleichen Distanz in Richtung Antennenschaft (-2 mm) konnten sogar in allen Ablationen ab 2 ml/min ($p_2 = 0,015$ | $p_{5-500} = 0,002$) Kühleffekte festgestellt werden. Somit waren auch bei +/-2 mm Entfernung vom Ablationszentrum in fast allen Versuchsreihen ab 2 ml/min mittelgradige bis stark ausgeprägte Kühleffekte präsent. In den Ablationsschichten, die +10 mm vom Ablationszentrum entfernt waren, konnten schließlich nur noch bei einer Flussrate von 500 ml/min ($p = 0,004$) geringe Kühleffekte sowie bei Raten von 2, 5 und 100 ml/min ($p_{2,5} = 0,017$ | $p_{100} = 0,032$) tendenzielle Kühleffekte identifiziert werden. Bei -10 mm ließen sich lediglich bei 5 und 500 ml/min ($p_5 = 0,038$ | $p_{500} = 0,016$) tendenziell geringe Kühleffekte beobachten. Dies verweist wiederum auf eine Abnahme der Kühleffekte hin zum Rand der Ablation.

Zusammenfassung:

- Ein morphologischer Kühleffekt war bei allen Antennen-Gefäß-Abständen bereits bei Flussraten ab 2 ml/min vorhanden.
- Je höher die Flussrate, in desto mehr Schichten waren Kühleffekte vorhanden.
- Kühleffekte bei 2,5 mm bei folgenden Distanzen vom Ablationszentrum:
 - 0 mm : keine
 - +/-2 mm : 500 ml/min | mittelgradig bis stark ausgeprägt
 - +/-10 mm : alle Flussraten | mittelgradig bis stark ausgeprägt
- Kühleffekte bei 5 mm bei folgenden Distanzen vom Ablationszentrum:
 - 0 mm : 5, 100, 500 ml/min | mittelgradig bis stark ausgeprägt
 - +/-2 mm : 2–500 ml/min | mittelgradig bis stark ausgeprägt
 - +/-10 mm : 100–500 ml/min | gering bis mittelgradig
- Kühleffekte bei 10 mm bei folgenden Distanzen vom Ablationszentrum:
 - 0 mm : 5–500 ml/min | mittelgradig bis stark ausgeprägt
 - +/-2 mm : 2–500 ml/min | mittelgradig bis stark ausgeprägt
 - +/-10 mm : 500 ml/min | gering
- Das Kühlgefäß verursachte somit insbesondere dann einen Kühleffekt, wenn es im Bereich des Ablationsrandes verlief. Das Ausmaß des Kühleffektes war in diesem Bereich von der Flussrate abhängig. Mit zunehmendem Abstand des Kühlgefäßes zur Ablation nahm der Einfluss des Gefäßes wieder ab.

3.2.3 Quantitative Ablationsvermessung

Zur Beurteilung des Einflusses des Kühleffektes auf die Ablationsgröße diente eine quantitative Auswertung. Dazu wurden zunächst das Ablationsvolumen, die Ablationsdurchmesser und die Ablationsradien untersucht. Abschließend wurde der Kühleffekt im Halbkreismodell beurteilt.

3.2.3.1 Ablationsvolumen

In der Abbildung 29 sind die Ablationsvolumina aller Versuchsreihen dargestellt.

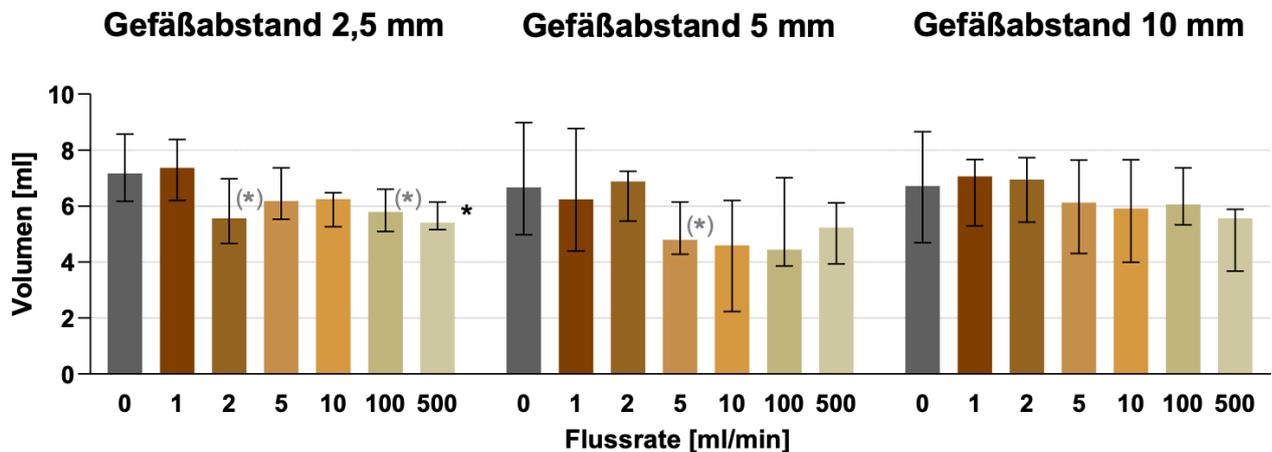


Abbildung 29: Ablationsvolumina aller Versuchsreihen in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Flussrate. Signifikanzen (* $p < 0,008$) und Tendenzen (** $p \leq 0,05$) sind für Ablationen im Vergleich zu 0 ml/min angegeben.

Das größte Ablationsvolumen mit einem Kühlfluss betrug 7,4 ml und wurde in der Versuchsreihe mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und einer Flussrate von 1 ml/min gemessen. Das geringste Volumen mit 4,4 ml fand sich in der Versuchsreihe mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm und einer Flussrate von 100 ml/min. Ausschließlich bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und einem Kühlfluss von 500 ml/min konnte eine Volumenminderung durch den Kühleffekt festgestellt werden. Eine tendenzielle Volumenminderung zeigte sich wiederum bei drei Versuchsreihen (2,5 mm und 2 ml/min | 2,5 mm und 100 ml/min | 5 mm und 5 ml/min). Bei allen anderen Versuchsreihen der drei gewählten Antennen-Gefäß-Abstände gab es keinen Volumenunterschied. Daraus lässt sich schließen, dass eine alleinige Betrachtung des Volumens nicht ausreichend ist, um den Kühleffekt zu quantifizieren.

Zusammenfassung:

- Trotz makroskopisch erkennbarer Kühleffekte in allen Versuchsreihen mit Perfusion war ausschließlich bei einer Versuchsreihe eine Volumenminderung nachzuweisen.
- Das absolute Kühlvolumen war im Vergleich zum gesamten Ablationsvolumen sehr gering.
- Das Ablationsvolumen gibt keinen Hinweis auf die Form des Kühleffektes.
- Das Volumen scheint zur Quantifizierung des Kühleffektes nicht ausreichend zu sein.

3.2.3.2 Quer- und Längsdurchmesser der Ablation

Über den größten radialen Querdurchmesser und axialen Längsdurchmesser der Ablationen ließ sich deren Ausdehnung entlang der Längs- und Querachse erfassen (Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3: Medianer Querdurchmesser der Ablationen. Signifikanzen (*p < 0,008) und Tendenzen (^(*)p ≤ 0,05) sind für Ablationen im Vergleich zu 0 ml/min angegeben.

Flussrate [ml/min]	0	1	2	5	10	100	500	P
Querdurchmesser [mm]	2,5 mm Abstand							
	23,6 (23,0–24,1)	23,6 (21,6–24,7)	22,7 (20,3–23,6)	22,9 (21,3–24,5)	23,7 (22,9–24,8)	23,4 (20,0–25,5)	22,4 (20,6–24,3)	0,115
	5 mm Abstand							
	23,7 (22,5–25,0)	22,3 (19,7–24,9)	22,8 (20,8–25,1)	19,5* (17,6–22,4)	22,0* (19,2–23,6)	19,2* (18,2–23,6)	21,1* (20,7–22,6)	0,004
	10 mm Abstand							
	23,2 (22,1–24,4)	23,5 (20,6–24,8)	22,0* (21,5–22,8)	21,4* (18,0–23,6)	22,5 (20,5–25,2)	21,3* (19,5–23,3)	21,0* (20,2–21,9)	0,023

Ergebnisse

Tabelle 4: Medianer Längsdurchmesser der Ablationen. Signifikanzen (* $p < 0,008$) und Tendenzen (^(*) $p \leq 0,05$) sind für Ablationen im Vergleich zu 0 ml/min angegeben.

Flussrate [ml/min]	0	1	2	5	10	100	500	P
Längsdurchmesser [mm]	2,5 mm Abstand							
	29 (28–34)	33 (30–34)	29 (26–30)	28 (26–36)	30 (28–32)	28 (28–30)	29 (28–30)	0,085
	5 mm Abstand							
	30 (22–36)	30 (23–32)	32 (32–38)	27 (26–30)	25 (20–32)	28 (24–36)	29 (20–30)	0,03
	10 mm Abstand							
	31 (18–36)	30 (28–34)	32 (32–36)	32 (28–36)	32 (22–36)	31 (30–34)	30 (22–32)	0,4

Der größte gemessene Ablationsquerdurchmesser der White Zone senkrecht zur Antenne befand sich bei allen Ablationen im Ablationszentrum und somit im Bereich der größten Energiedichte. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm war bei allen Versuchsreihen gegenüber jener ohne Kühlfluss kein Unterschied gegeben. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm konnte bei den Ablationen mit einem Kühlfluss von 5 bis 500 ml/min ($p_5 = 0,002$ | $p_{10,100} = 0,015$ | $p_{500} = 0,009$) eine Verringerung oder eine Tendenz zur Verringerung des Querdurchmessers gesehen werden. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm wurde eine Verminderung des Querdurchmessers bei 500 ml/min ($p = 0,002$) identifiziert, wobei bei 2, 5 und 100 ml/min ($p_{2,100} = 0,026$ | $p_5 = 0,04$) Tendenzen zu einer Verringerung des Durchmessers beobachtet werden konnten.

Der maximale Längsdurchmesser war bei allen Versuchsreihen im Vergleich mit jenen ohne Kühlfluss gleich groß. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass der Kühleffekt, induziert durch eine zur Antenne parallel liegende Glasröhre, zwar die Ausdehnung der Ablation orthogonal zur Antenne beeinflusste, jedoch nicht die longitudinale Länge der Ablation.

Ohne Kühlgefäß erreichten die Ablationen bei einer Dauer von fünf Minuten und einer Leistung von 100 W eine mediane Größe von 23,5 x 30,0 mm (Abbildung 30).

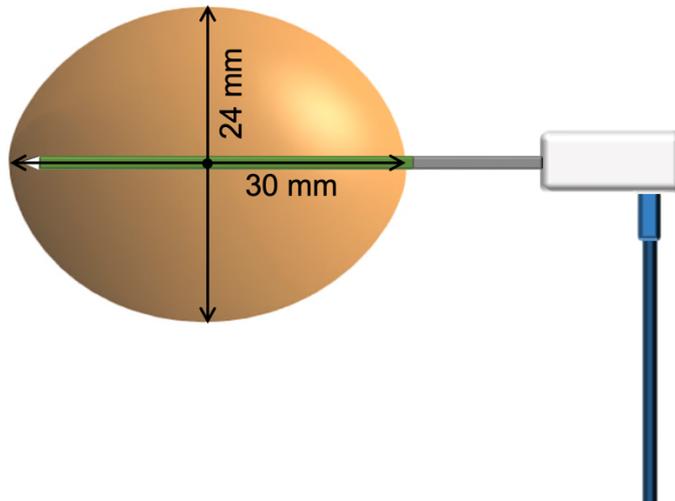


Abbildung 30: Bei Ablationen ohne Kühlgefäß war bei fünf Minuten Dauer und einer Leistung von 100 W im Median mit einem Ablationsquerdurchmesser von 24 mm und einer Ablationslänge von 30 mm zu rechnen.

Zusammenfassung:

- Der Kühleffekt, ausgehend von einem Kühlgefäß parallel zur Mikrowellenantenne, führte zu einer Verringerung des Ablationsquerdurchmessers, während die Länge der Ablationen konstant blieb.
- Der Ablationsdurchmesser gibt keinen Hinweis auf die Ausprägung des Kühleffektes in den peripheren Ablationsbereichen, womit der Durchmesser zur Quantifizierung des Kühleffektes nicht ausreichend erscheint.

3.2.3.3 Minimaler und maximaler Radius des gesamten Ablationsvolumens

Aus Sicht der behandelnden Ärztinnen und Ärzte scheint der (dreidimensionale) minimale und maximale Radius einer Ablation von entscheidender Bedeutung, da über den minimalen Radius definiert werden kann, welche maximale Tumorgroße sicher zu abladieren ist. Zusätzlich gibt der maximale Radius Aufschluss darüber, in welcher Entfernung vom Ablationsmittelpunkt mit thermischen Schäden und somit Verletzungen benachbarter Strukturen gerechnet werden muss.

Tabelle 5 stellt die minimalen und maximalen Radien aller Versuchsreihen, ausgehend vom Ablationsmittelpunkt, im dreidimensionalen Raum dar.

Ergebnisse

Tabelle 5: Darstellung des (dreidimensionalen) minimalen (r_{3Dmin}) und maximalen (r_{3Dmax}) Radius ausgehend vom Ablationszentrum für alle Versuchsreihen in Abhängigkeit von der Flussrate. Signifikanzen ($*p < 0,008$) und Tendenzen ($(**)p \leq 0,05$) sind für die Versuchsreihen im Vergleich zu 0 ml/min angegeben.

Flussrate [ml/min]	0	1	2	5	10	100	500
2,5 mm Abstand							
r_{3Dmin} [mm]	9,3 (8,7–10,4)	9,3 (7,5–9,9)	8,2(*) (5,6–9,5)	7,6(*) (7,1–8,9)	6,7* (4,8–8,3)	5,8* (4,3–6,9)	5,3* (4,8–6,0)
r_{3Dmax} [mm]	15,4 (13,5–16,9)	16,0 (14,5–18,1)	14,3 (12,8–14,5)	14,2 (13,4–16,2)	14,9 (14,2–20,2)	14,5 (13,5–15,3)	14,4 (13,5–16,2)
5 mm Abstand							
r_{3Dmin} [mm]	9,2 (8,4–10,7)	8,3 (6,6–9,8)	5,9(*) (5,0–9,6)	5,4* (3,5–5,7)	4,9* (4,6–5,9)	4,2* (3,9–4,9)	4,8* (3,7–6,9)
r_{3Dmax} [mm]	14,7 (12,8–18,4)	15,3 (12,9–16,1)	16,4 (14,9–20,2)	14,3 (12,4–15,6)	13,4 (11,4–16,9)	14,5 (12,1–16,8)	14,6 (12,6–17,5)
10 mm Abstand							
r_{3Dmin} [mm]	8,8 (8,7–10,5)	8,5 (6,9–9,6)	7,0* (6,5–7,5)	7,0* (6,6–8,4)	7,0* (5,7–7,9)	6,6* (6,2–7,5)	6,4* (5,5–7,2)
r_{3Dmax} [mm]	15,8 (12,8–18,3)	15,6 (13,7–16,8)	16,2 (14,8–16,8)	16,4 (13,1–18,3)	16,3 (12,0–20,1)	16,9 (14,4–18,8)	14,6 (12,2–18,1)

In den Versuchsreihen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm zeigte sich bei Flussgeschwindigkeiten von 1 ml/min keine Verminderung des minimalen Ablationsradius gegenüber den Ablationen ohne Perfusion. Bei 2 und 5 ml/min ($p_2 = 0,026$ | $p_5 = 0,009$) war eine Tendenz zur Radiusverringering sichtbar. Eine signifikante Radiusreduktion trat erst bei den Versuchsreihen mit Flussraten ab 10 ml/min auf ($p_{10-500} = 0,002$). Dabei konnte eine Radiusreduktion um bis zu 4,0 mm (500 ml/min) im Vergleich zur identischen Versuchsreihe ohne Perfusion festgestellt werden. Die Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm wiesen bei 2 ml/min ($p = 0,015$) eine Tendenz zur Radiusverringering auf und ab Flussgeschwindigkeiten von 5 ml/min signifikante Radiusreduktionen ($p_{5-500} = 0,002$). Dabei kam es zu einer Radiusminderung um bis zu 5,0 mm (100 ml/min). Bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Hier konnte bereits in den Ablationen ab 2 ml/min ($p_{2-500} = 0,002$) eine Verminderung des Radius gemessen werden, wobei eine Radiusverringering bis zu 2,4 mm (500 ml/min) beobachtet wurde.

Der maximale Radius der Ablationsvolumina blieb bei allen Antennen-Gefäß-Abständen und Flussgeschwindigkeiten gegenüber den Ablationen ohne Kühlfluss gleich und betrug 14,9 mm (11,4–20,2 mm) (Abbildung 31).

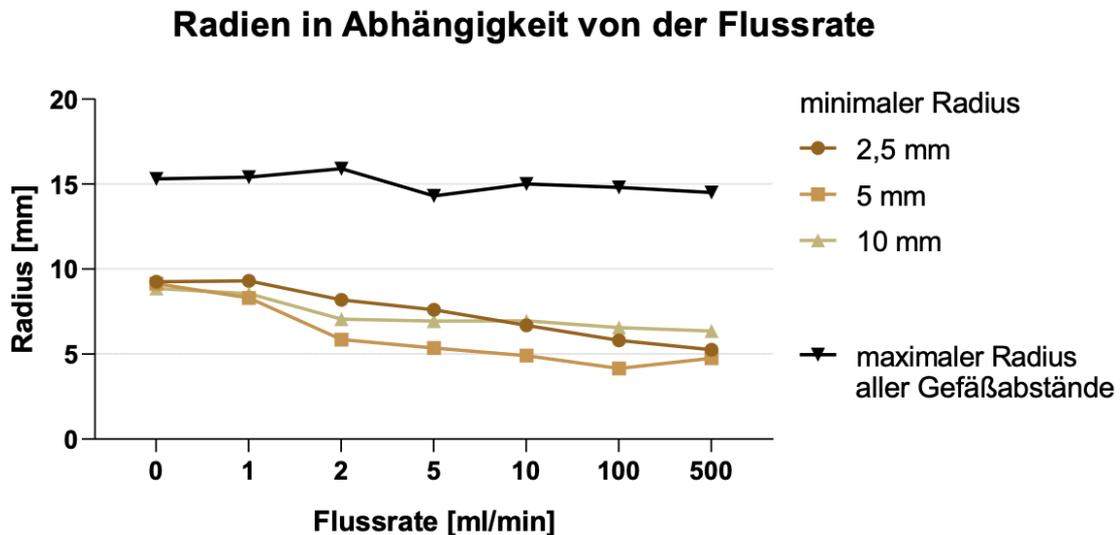


Abbildung 31: Darstellung der (dreidimensionalen) minimalen Radien in Abhängigkeit von der Flussrate für alle drei Antennen-Gefäß-Abstände sowie des maximalen Radius. Letzterer war über alle Versuchsreihen hinweg konstant, so dass er für die vorliegende Grafik zu einer Datenreihe zusammengefasst wurde.

Eine Radiusverringerung könnte auf eine Abflachung der Ablationsform und somit auf einen Kühleffekt hindeuten. Je größer die Differenz zwischen dem maximalen und minimalen Radius ist, desto ellipsoider zeigt sich die Ablation. Die Ablationsform kann somit anhand des Regularitätsindex (RI) beurteilt werden, wobei ein $RI = 1$ für eine zirkuläre und entsprechend kugelähnliche Form sprechen würde. Auffallend war, dass der RI bei den Ablationen ohne Kühlfluss 0,6 betrug. Dies deutet darauf hin, dass auch Ablationen ohne Beeinflussung durch Kühleffekte bereits eine ellipsoide Form annehmen (Abbildung 32).

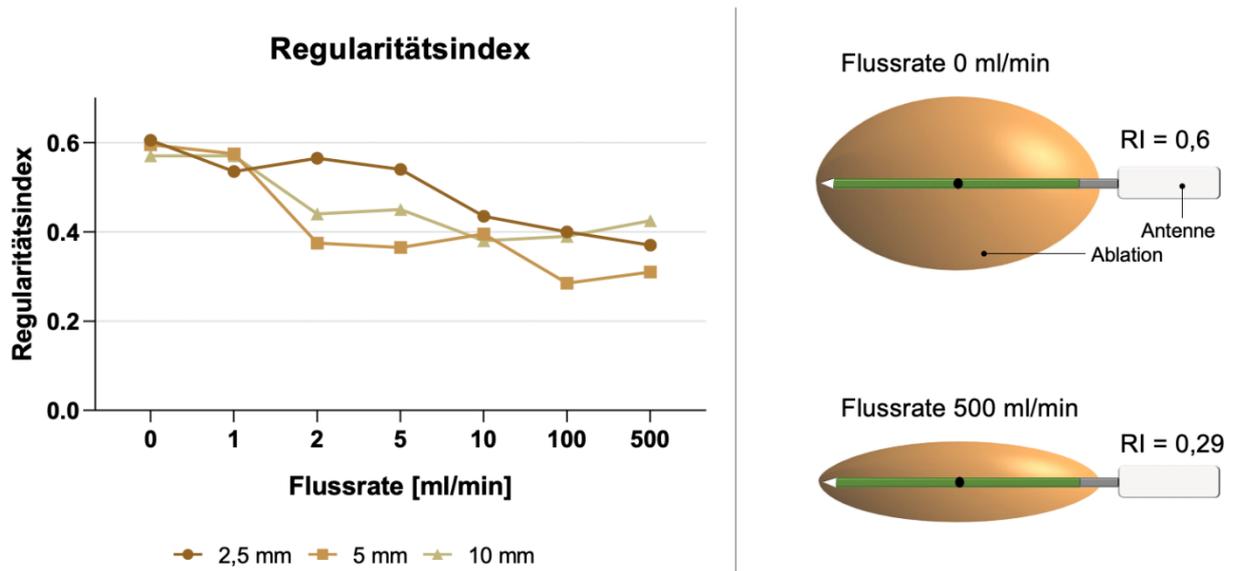


Abbildung 32: Darstellung des Regularitätsindex ausgehend vom Ablationszentrum in Abhängigkeit von der Flussrate für alle drei Gefäßabstände (links). Schematische Darstellung der Ablationen abhängig vom Regularitätsindex, wobei die Extremwerte (RI = 0,6 und RI = 0,29) dargestellt werden (rechts).

Zusammenfassung:

- Bei allen Antennen-Gefäß-Abständen konnten eine Radiusreduktion und eine Minimierung des Regularitätsindex festgestellt werden.
- Der Kühleffekt hatte einen Einfluss auf den minimalen Ablationsradius ab Flussgeschwindigkeiten von 2 ml/min.
- Der Kühleffekt hatte keinen Einfluss auf den maximalen Ablationsradius.
- Über den minimalen Radius lassen sich Kühleffekte frühzeitig erkennen. Allerdings lassen die Ablationsradien nur eine beschränkte Aussage (RI) über die Form des Kühleffektes zu.
- Die MWA führt zu ellipsoiden Ablationsformen.

3.2.4 Quantitative Auswertung der Kühleffekte im Halbkreismodell

Bei der bisherigen quantitativen Auswertung wurde das gesamte Ablationsvolumen betrachtet. Im Vergleich zur Größe der gesamten Ablation war der Kühleffekt jedoch sehr gering ausgeprägt. Zur präziseren Betrachtung des Kühleffektes und des Kühlvolumens wurde daher das im Kapitel 2.4.4 beschriebene Halbkreismodell verwendet. Dabei wird der Kühleffekt ausschließlich in der dem Kühlgefäß zugewandten Ablationshälfte bewertet. Somit konnte eine höhere räumliche Auflösung des Kühleffektes erreicht werden. Eine Übersicht zum Kühleffekt im Ablationslängsschnitt sowie zum entsprechenden Kühlvolumen ist in Abbildung 33 dargestellt.

Ergebnisse

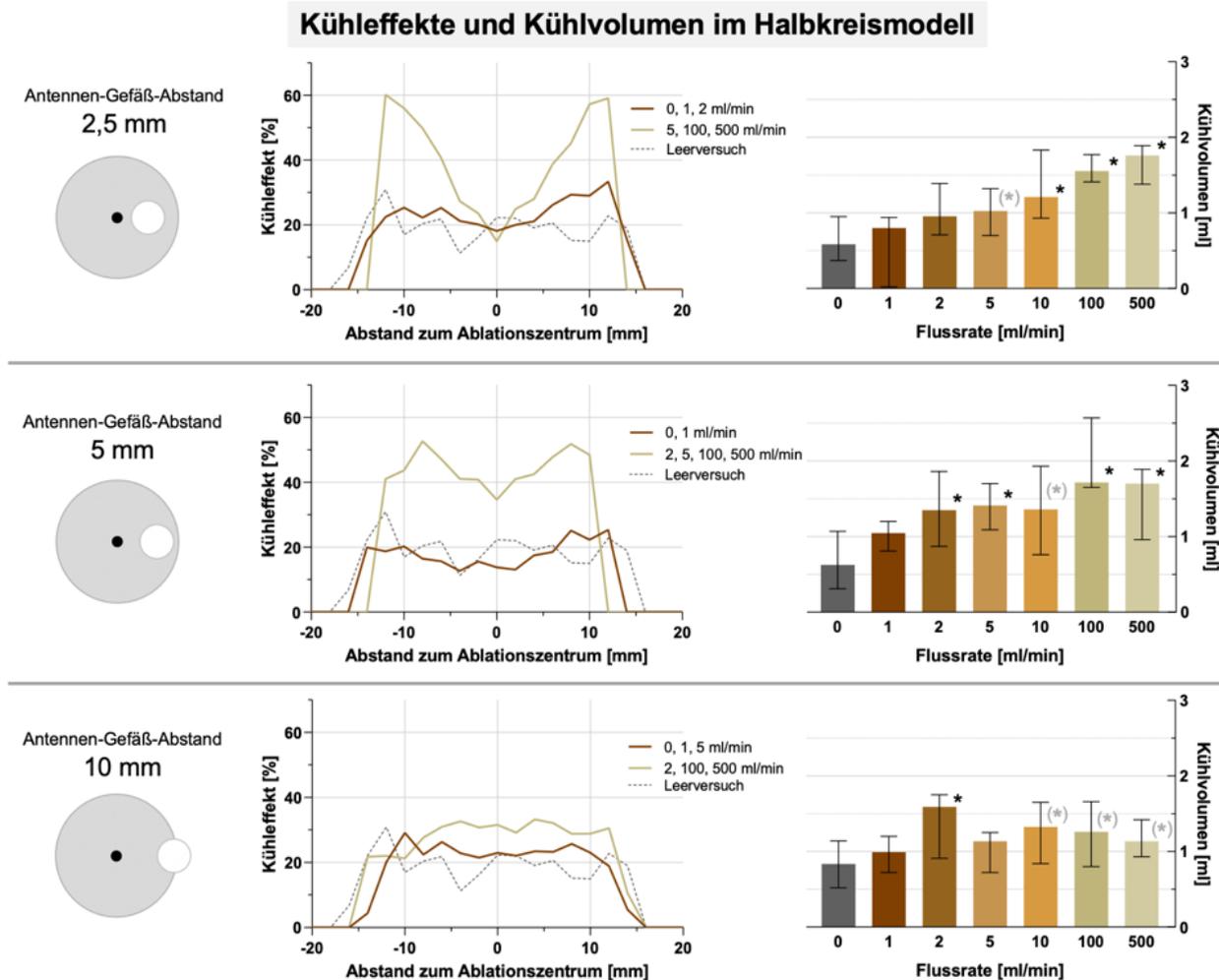


Abbildung 33: Darstellung der Kühleffekte im Halbkreismodell (Mitte) und Darstellung der Kühlvolumina (rechts). Die Kühleffekte über die gesamte Ablation wurden im Halbkreismodell in Abhängigkeit von der Flussrate für alle drei Antennen-Gefäß-Abstände und in Abhängigkeit von der Entfernung zum Ablationszentrum (0 mm) dargestellt. Zur besseren Übersicht sind Flussraten mit ähnlichen Kühleffekten (keiner, signifikanter und tendenzieller) zusammengefasst. Das Kühlvolumen wurde in Abhängigkeit von der Flussrate für alle drei Antennen-Gefäß-Abstände abgebildet. Signifikanz ($*p < 0,008$) und Tendenzen ($(*)p \leq 0,05$) sind für die Versuchsreihen im Vergleich zu 0 ml/min angegeben.

Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm konnten in den Versuchsreihen mit einer Flussrate von 5 ml/min tendenzielle Kühleffekte ($p = 0,041$) und in allen Versuchsreihen ab 10 ml/min ($p_{10} = 0,004$ | $p_{100,500} = 0,002$) signifikante Kühleffekte identifiziert werden. Betrachtet man ausschließlich den zentralen Ablationsquerschnitt, war jedoch bei keiner Ablation ein Kühleffekt zu erkennen ($p = 0,402$). Erst in den peripheren Schichten kam es zu einer Zunahme der Kühleffekte bis zum Rand der Ablation hin, wobei der maximale Kühleffekt in der Ablationsschicht mit +12 mm Entfernung zum Ablationszentrum festgestellt werden konnte. Dieser war um bis zu 59 % (100 ml/min) größer als ohne Kühlfluss. Das größte Kühlvolumen war um 1,2 ml größer als bei den Ablationen ohne Kühlfluss (0,6 ml) und wurde in den Versuchsreihen von 500 ml/min gemessen. Auch bei Ablationen ohne Kühlfluss konnten Kühleffekte und Kühlvolumina festgestellt werden, da sie aufgrund der biologischen Varianz geringe Abweichungen zur Idealläsion aufwiesen. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm konnten (tendenzielle) Kühleffekte in den Versuchsreihen ab einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml/min ($p_{2,500} = 0,004$ | $p_{5,100} = 0,002$ | $p_{10} = 0,015$) festgestellt werden. Diese waren bereits im Ablationszentrum sichtbar. Trotzdem kam es ähnlich wie beim 2,5-mm-Gefäßabstand noch zu einer Zunahme der Kühleffekte in den peripheren Schichten. Somit konnte der größte Kühleffekt in der Ablationsschicht mit einem +10-mm-Abstand zum Ablationszentrum festgestellt werden und war um 58 % (100 ml/min) größer als ohne Kühlfluss. Das größte Kühlvolumen zeigte sich um 1,1 ml größer als in der Versuchsreihe ohne Kühlfluss (0,6 ml) und wurde bei einer Flussrate von 100 ml/min festgestellt. In den weiter entfernten Schichten zum Rand hin schienen die Kühleffekte wieder etwas abzunehmen.

Bei 10 mm Antennen-Gefäß-Abstand wiesen die Ablationen mit einer Flussrate von 2 ml/min ($p = 0,004$) Kühleffekte und die Versuchsreihen ab 10 ml/min ($p_{10,500} = 0,015$ | $p_{100} = 0,041$) tendenzielle Kühleffekte auf. Dabei waren (tendenzielle) Kühleffekte bereits im Ablationszentrum präsent und schienen bis zu einer Distanz von 10 mm vergleichbar. Der maximale Kühleffekt war um bis zu 21 % (500 ml/min) größer als ohne Kühlfluss und befand sich -2 mm vom Ablationszentrum entfernt. Das größte Kühlvolumen war um 0,8 ml größer als ohne Kühlfluss (0,8 ml) und wurde bei Ablationen mit einer Flussrate von 2 ml/min festgestellt.

Zusammenfassung:

- Eine ausschließliche Betrachtung des Ablationszentrums im Querschnitt ist nicht ausreichend, da auch in der Ablationsperipherie relevante Kühleffekte auftreten.
- Je geringer der Antennenabstand zum Kühlgefäß, desto eher befanden sich die quantitativ gemessenen Kühleffekte am Rand der Ablation.
- Der Kühleffekt führte trotz unterschiedlich starker Ausprägung entlang der Ablationslängsachse bei allen drei Gefäßabständen in der Summe zu vergleichbaren Kühlvolumina.

3.2.5 Zusammenhang zwischen Kühleffekt und Ablationsrand

Die bisherigen Analysen legten die Vermutung nahe, dass der Kühleffekt insbesondere vom Abstand des Kühlgefäßes zum Ablationsrand abhängig ist (Kapitel 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.4). Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Kühleffekt und Ablationsrand wurde die Lokalisation des maximalen Kühleffektes innerhalb der Ablationen untersucht (Abbildung 34).

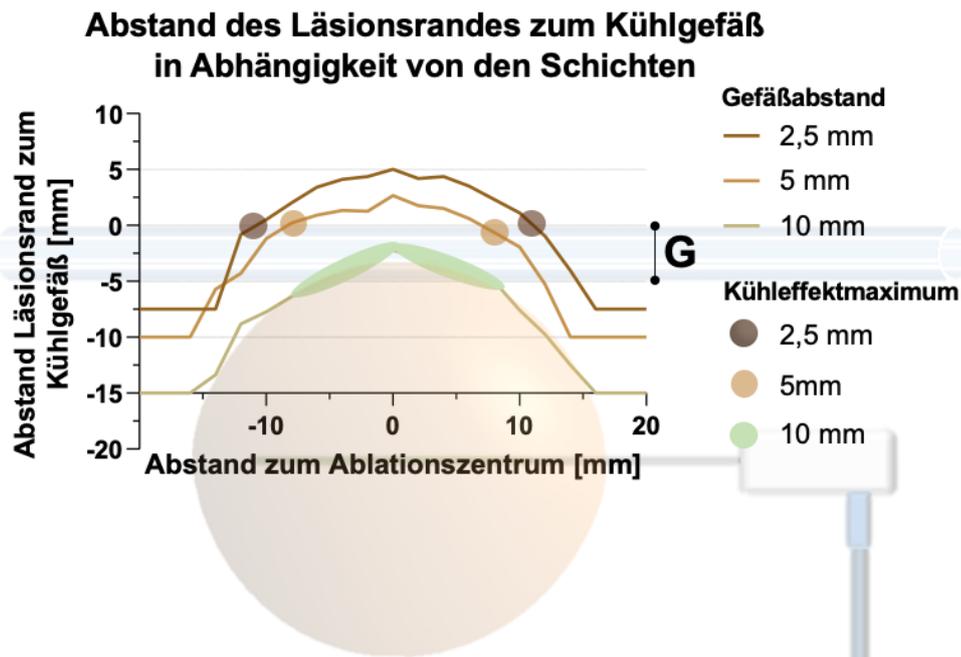


Abbildung 34: Darstellung der Entfernung des Ablationsrandes (von Ablationen ohne Kühlfluss) zum Kühlgefäß (G) bei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen. Das Kühlgefäß nahm Abstände zwischen 0 und –5 mm ein. Zusätzlich wurden die Ablationsbereiche, in denen die maximalen Kühleffekte auftraten, markiert (farbige Kreise bzw. Fläche). Dies waren jene Ablationsbereiche, in denen die Ablationsränder unmittelbar am oder durch das Kühlgefäß verliefen.

Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen dem maximalen Kühleffekt und dem Abstand zwischen Ablationsrand und Kühlgefäß beobachtet werden. Es zeigte sich, dass die Kühleffekte in jenen Ablationsschichten am stärksten ausgeprägt waren, in denen sich der Ablationsrand (bei Ablationen ohne Kühleffekt) direkt am Kühlgefäß befand. Je geringer die Distanz des Kühlgefäßes zum Ablationsrand also war, desto stärker zeigte sich der Kühleffekt.

Zusammenfassung:

- Maximale Kühleffekte wurden durch das Kühlgefäß induziert, wenn dieses im Bereich des Ablationsrandes verlief.

3.2.6 Ablationserfolg

In der Klinik gilt eine MWA als erfolgreich, wenn sie den gesamten Zieltumor mit Sicherheitsabstand umfasst. In der bisherigen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Ablationen eher ellipsoid sind (Kapitel 3.2.3.2, 3.2.3.3). Da sich Tumoren in der Regel sphärisch gestalten, definiert der minimale Radius einer Ablation den theoretischen Tumorradius, der mit Sicherheit ablatiert werden kann. Eine Übersicht zum Ablationserfolg in Abhängigkeit von der Ablationsgröße (Ablationsdurchmesser) wird in Abbildung 35 dargestellt.

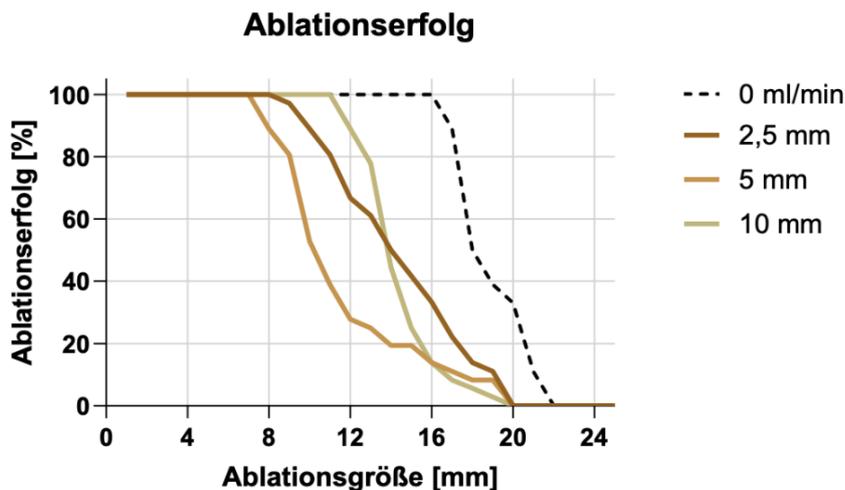


Abbildung 35: Dargestellt ist der Ablationserfolg bei Ablationen mit einem Kühlfluss (1 bis 500 ml/min) in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Ablationsgröße im Vergleich zum Ablationserfolg bei Ablationen ohne Kühlfluss (0 ml/min). Bei MWA in Gefäßnähe sind unabhängig vom Antennen-Gefäß-Abstand deutlich geringere Ablationsgrößen zuverlässig erreichbar.

Bei Ablationen mit 100 Watt Leistung und fünf Minuten Dauer ohne einen Kühlfluss konnten alle Ablationen eine Größe von 16 mm erreichen. Befand sich ein Kühlgefäß mit einer Flussgeschwindigkeit zwischen 1 und 500 ml/min in einem Abstand von 2,5 mm zur Antenne, betrug die maximale Ablationsgröße, die noch sicher ablatiert werden konnte, 8 mm. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm konnten Ablationen mit einer Größe von 7 mm zuverlässig erreicht werden und bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm Ablationsgrößen von 11 mm.

Im klinischen Alltag ist zur Vermeidung einer Tumorpersistenz die Ablation eines Sicherheitsabstandes empfohlen. Die Abbildung 36 stellt die hypothetische Wahrscheinlichkeit einer sicheren Tumorablation mit und ohne Sicherheitsabstand dar.

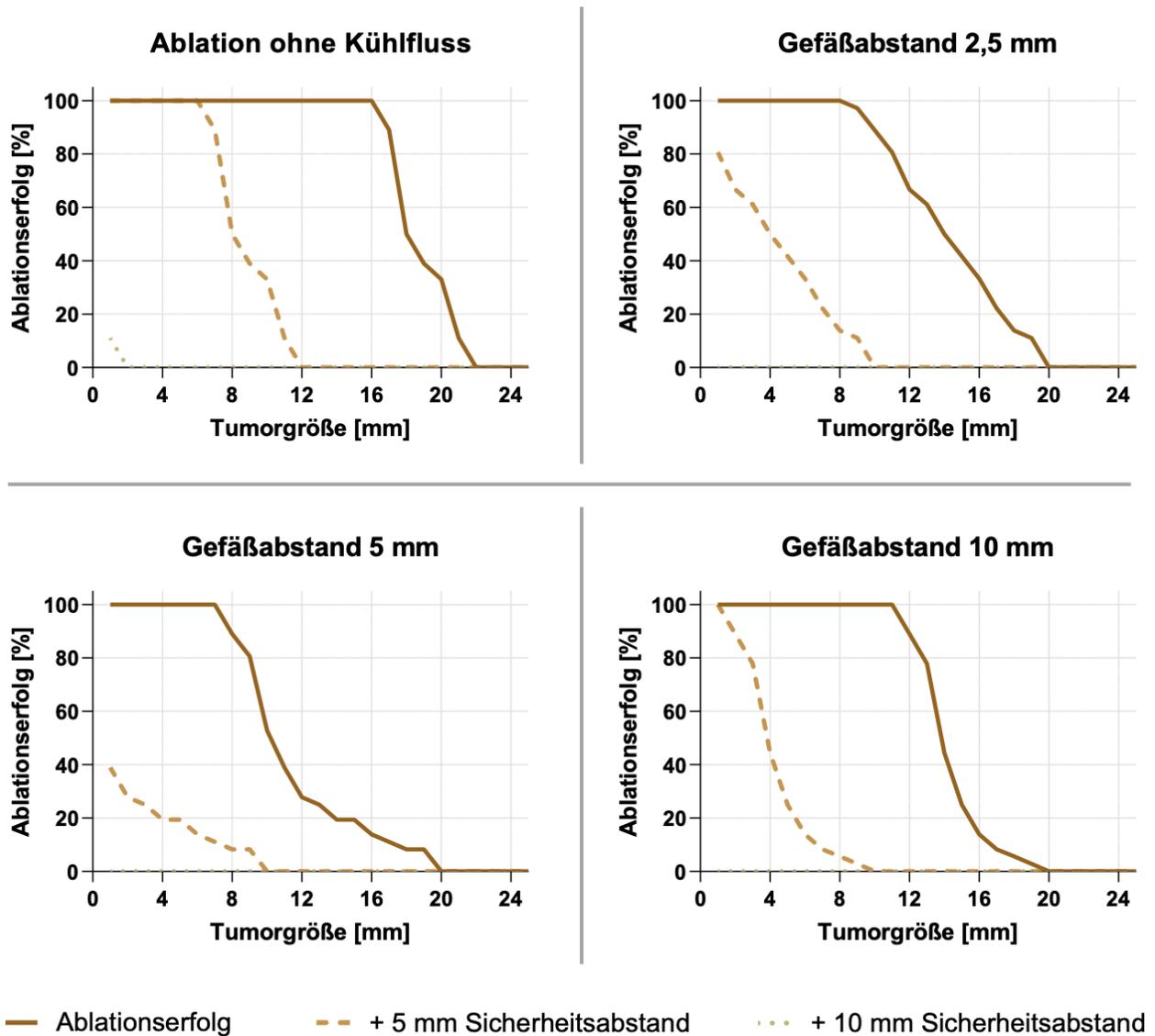


Abbildung 36: Dargestellt ist der Ablationserfolg bei Ablationen ohne (0 ml/min) und mit einem Kühlfluss (1 bis 500 ml/min) in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand und der Ablationsgröße ausgehend von den Ex-vivo-Ver-suchen an nativer Schweineleber. Zusätzlich wird der Ablationserfolg der Ablationen mit Sicherheitsabständen von 5 und 10 mm dargestellt. Bei Ablationen ohne Kühlfluss ist ein Sicherheitsabstand von 5 und 10 mm hypothetisch reali-sierbar. Im Vergleich dazu ist bei Ablationen mit Kühlfluss unabhängig vom Antennen-Gefäß-Abstand nur ein 5 mm großer Sicherheitsabstand bei einem Teil der Ablationen hypothetisch möglich.

Ein Sicherheitsabstand von 5 mm wäre bei Ablationen ohne Kühlfluss bis zu einer Ablationsgröße von 6 mm möglich. Bei vorhandener Gefäßperfusion wäre dieser Abstand nur bei einer Gefäßentfernung von 10 mm und einer Ablationsgröße von 1 mm sicher reali-sierbar. Ein Sicherheitsabstand von 10 mm wäre bei wenigen Ablationen ohne Kühlfluss möglich, mit Kühlfluss könnte er nicht erreicht werden.

Zusammenfassung:

- Bei Vorhandensein eines Gefäßes muss bis zu einem Abstand von 10 mm zur Antenne mit einer Verringerung der zuverlässig erreichbaren Ablationsgrößen gerechnet werden.
- Ein Sicherheitsabstand von 5 mm ist nur bei Ablationen ohne Gefäßnähe oder bei kleinsten Tumoren (1 mm) hypothetisch möglich. Ein Sicherheitsabstand von 10 mm ist bei den vorliegenden Ex-vivo-Ablationen mit einem Kühlfluss nicht erreichbar.

3.2.7 Temperaturmessung

Zur Bestimmung des Energieverlustes durch Abgabe von Wärmeenergie an das Kühlgefäß wurde die Wassertemperatur in den Versuchsreihen mit einer Flussgeschwindigkeit von 100 und 500 ml/min vor den Ablationen im Vorratsbehälter und nach den Ablationen im Auffangbehälter gemessen. Vor den Ablationen betrug die durchschnittliche Temperatur der Kühlflüssigkeit 21,8 °C (18,8–23,0 °C). Nach allen Ablationen konnte eine mediane Temperaturerhöhung der Kühlflüssigkeit um 0,6 Kelvin im Auffangbehälter gemessen werden. Der Kühlfluss führte somit zu einem Energieverlust von bis zu 5,8 kJ (2,5 mm | 500 ml/min). Dies entspräche bei der Generatorleistung von 100 Watt und einer Ablationszeit von 5 min 19,2 % der eingestellten Zielenergie (30 kJ) (Abbildung 37).

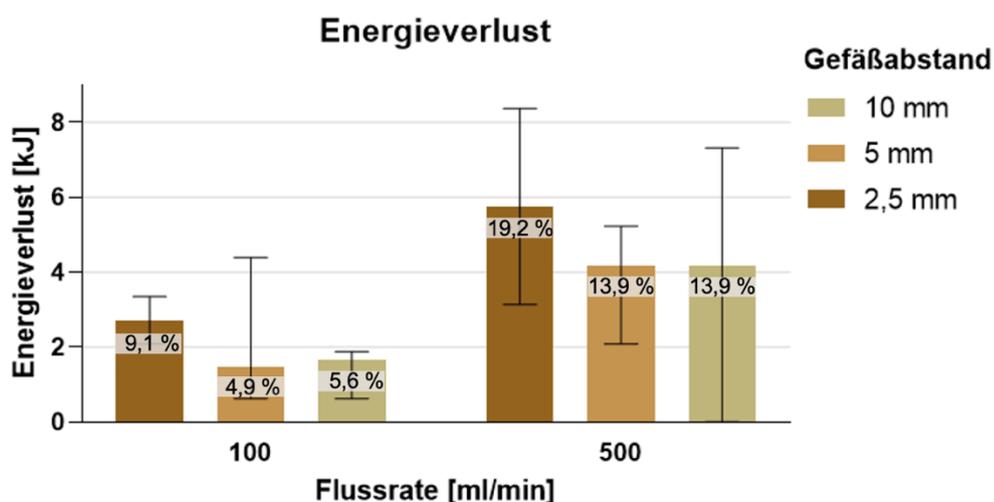


Abbildung 37: Energieverlust und prozentualer Verlust der eingebrachten Energie (30 kJ) bei Ablationen mit Flussraten von 100 und 500 ml/min. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und einer Flussrate von 500 ml/min entstand der größte Energieverlust mit 19,2 %.

In den Versuchsreihen mit einer Flussrate von 500 ml/min konnte ein größerer Energieverlust im Vergleich zu den Versuchsreihen mit 100 ml/min festgestellt werden. Des Weiteren war bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm gegenüber den größeren Gefäßabständen ebenfalls ein größerer Energieverlust zu beobachten. Im Gegensatz dazu fand sich zwischen den Ablationen mit Antennen-Gefäß-Abständen von 5 und 10 mm kein Unterschied. Zusammenfassend deutete dies auf einen höheren Energieverlust bei einer höheren Flussrate und einem geringeren Gefäßabstand hin. Somit konnte nachgewiesen werden, dass durch einen Wärmeabtransport mittels der Kühlflüssigkeit ein Energieverlust hervorgerufen wird, der schlussendlich zu einem Kühleffekt führen könnte.

Zusammenfassung:

- Bei Ablationen mit einem Kühlfluss konnte ein Energieverlust durch die Kühlflüssigkeit nachgewiesen werden.
- Je geringer der Gefäßabstand zur Antenne, desto größer der Energieverlust.
- Je höher die Flussrate, desto größer der Energieverlust.

4 Diskussion

4.1 Die hepatische MWA zur Behandlung von Lebertumoren

In den letzten Jahren haben sich thermoablative Verfahren als kurative Therapiemethode von Lebertumoren etabliert (11, 12). Aufgrund der geringen Komplikationsrate und der Minimalinvasivität bieten sie eine gute Behandlungsalternative zur chirurgischen Resektion für ein selektiertes Patientenkollektiv (11). Allerdings können vaskuläre Kühleffekte, die durch die natürliche Leberperfusion zustande kommen, den Behandlungserfolg von thermoablativen Verfahren limitieren (19, 20). Durch die fehlende Entnahme des ablatierten Tumors im klinischen Alltag ist indes die direkte Untersuchung der Ablationen und der Ausschluss von Tumorresiduen nicht möglich. Auch über bildgebende Verfahren kann der unmittelbare Therapieerfolg nicht sicher nachgewiesen werden (15, 97, 126). Aktuell sind Kühleffekte bei der MWA als neuem thermoablativem Verfahren noch nicht abschließend untersucht (22).

Insbesondere durch die Weiterentwicklung der MWA-Geräte sollen die aktuellen Systeme sphärische Ablationen ermöglichen, die nicht vom Kühleffekt beeinflusst werden. Dabei stellt die Hochenergie-MWA mit Thermosphere-Technologie ein vielversprechendes modernes MWA-System dar. Aktuell existieren dazu bereits klinische Studien (15, 16, 18), doch darunter finden sich keine Arbeiten, welche die Ablationen und den Kühleffekt direkt untersuchen. Für die direkte Untersuchung der Ablationen neuerer MWA-Systeme auf Kühleffekte und die Ermittlung der zuverlässig erreichbaren Ablationsgrößen stellen Ex-situ-Versuche eine geeignete Methode dar. In den bisherigen Ex-vivo-Studien erfolgte die Untersuchung des Kühleffektes weitgehend durch zweidimensionale Analysen, wie durch die Ermittlung des Quer- bzw. Längsdurchmessers oder der Radien nach Halbierung der Ablation in der Ablationsmitte orthogonal zum oder entlang des Einstichkanals der Antenne (82, 85, 111, 116, 119, 124, 125). Somit wurde die Ablation bislang nur in zwei Ebenen betrachtet, wodurch Kühleffekte in den peripheren Bereichen der Ablationen vernachlässigt wurden. Da eine Ablation kugelförmig ist bzw. je nach verwendetem System eine ellipsoide Form annehmen kann sollte idealerweise eine dreidimensionale Auswertung unter Berücksichtigung des gesamten Ablationsvolumens durchgeführt werden (65, 69, 78, 133). Dies ist insofern von besonderer klinischer Bedeutung, da in der Tumorbehandlung bereits der Verbleib weniger Tumorzellen ein Lokalrezidiv hervorrufen kann (20, 97, 111). Bisher existiert noch keine dreidimensionale Analyse von MWAs anhand histologischer und makroskopischer Ex-situ-Versuche. Eine dreidimensionale

Quantifizierung von Ablationen wurde bisher nur mittels CT-Bildern durchgeführt (110, 134).

Die vorliegende Arbeit sollte daher den vaskulären Kühleffekt bei der MWA in einem Ex-vivo-Modell untersuchen. Hauptziel war dabei die Analyse des Einflusses des Kühleffektes auf eine Ablation im dreidimensionalen Raum. Dazu wurden die Ablationen unter verschiedenen Antennen-Gefäß-Konstellationen auf Kühleffekte in einem dreidimensionalen Modell untersucht. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit stellte die Ermittlung der maximalen Tumorgrößen, bei denen eine vollständige Ablation zuverlässig gewährleistet werden kann, dar. Mit den Ergebnissen sollte die therapeutische Effizienz eines Hochenergie-MWA-Systems evaluiert werden, um das mögliche Risiko von Tumorresiduen und folglich Tumorrezidiven einordnen zu können und eine präzisere Planbarkeit von MWAs zu gewährleisten.

4.2 Makroskopische und histologische Übereinstimmung der Ablationszonen

Bei einer MWA kommt es zur thermischen Zerstörung von Zellen. Dabei entstehen zwei Ablationszonen – die White Zone und die Red Zone. Die Red Zone ist eine Übergangszone die sowohl vitale als auch avitale Zellen enthält und an die White Zone grenzt. Von klinischer Relevanz ist bei der Ablation von Tumoren jedoch insbesondere jener Bereich der Ablation, in dem es zu einer vollständigen Zerstörung aller Zellen kommt. Diese Zone wird als White Zone bezeichnet und kann nur histologisch sicher bestimmt werden. Eine Untersuchung experimenteller Ablationen erfolgt allerdings in der Regel anhand einer makroskopischen Auswertung (116, 119, 124, 125, 135, 136). Essenziell ist somit die Überprüfung der histologischen und makroskopischen Übereinstimmung der Ablationszonen vorab (65). Bisher sind für das in dieser Arbeit verwendete MWA-Gerät keine Studien bekannt, in denen die Ablationszonen histologisch untersucht wurden. Deshalb erfolgte in dieser Arbeit erstmals der Vergleich der makroskopischen und histologischen Ablationszonen für das verwendete Emprint-MWA-System.

Die dazu durchgeführten Versuche ergaben, dass histopathologisch in der WZ von einem vollständigen Zelluntergang ausgegangen werden kann und eine gute Übereinstimmung zwischen der Makroskopie und Histologie der WZ vorliegt. Somit konnte geschlussfolgert werden, dass für dieses MWA-System eine alleinige makroskopische Auswertung der

WZ aller Ablationen vertretbar ist. Die Übereinstimmung der histologischen und makroskopischen WZ ist mit den Ergebnissen der RFA-Studie von Gemeinhardt et al. vereinbar. Darin konnte ebenfalls eine gute Korrelation zwischen der histologischen und makroskopischen WZ und RZ bezüglich der Fläche und des minimalen Radius gezeigt werden (86). Allerdings handelte es sich dabei um eine RFA-Studie in vivo, wodurch die Ergebnisse nur bedingt auf die MWA ex vivo übertragen werden können. Auch Geyer et al. untersuchten die Korrelation der histologisch und makroskopisch sichtbaren Ablationszonen bezüglich der Fläche und des minimalen Radius bei der MWA (87). Dabei wurde histologisch eine größere WZ als in der Makroskopie identifiziert (87). Die RZ dagegen zeigte histologisch und makroskopisch eine gute Übereinstimmung. Diese Ergebnisse widersprechen denen der vorliegenden Arbeit, in der eine gute Übereinstimmung der WZ, aber histologisch eine größere RZ als makroskopisch gesehen wurde. Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit wurden die MWAs bei Geyer et al. an einem Ex-vivo-Schweinmodell durchgeführt. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der Verwendung eines anderen MWA-Systems liegen. Es handelte sich in der Studie von Geyer et al. um das MedWaves-AveCure-MWA-System, das im Bereich zwischen 902 und 928 MHz arbeitet. Zudem besaß das MWA-System eine deutlich geringere Generatorleistung als das hiesige MWA-System (32 vs. 100 W). Diese Betrachtung legt nahe, dass MWA-Systeme mit einer niedrigeren Frequenz und Leistung sowie auch MWA-Systeme von anderen Herstellern zu verschiedenen histologischen und makroskopischen Ergebnissen führen können. Folglich sollte eine makroskopische Auswertung der Ablationszonen stets mit Hilfe der histologischen Analyse validiert werden.

Ein weiterer Unterschied zu vorherigen Studien ist das Erscheinungsbild der RZ nach der histochemischen Anfärbung mittels NADH-Färbung (80, 82, 83, 86, 87, 137). In früheren Studien kam es stets zu einer bläulich-violetten Anfärbung der gesamten RZ, was für eine gewisse Zellaktivität und demnach ein Vorhandensein vitaler Zellen in der RZ sprach (81-83, 86, 87, 137-139). In der RZ der vorliegenden Arbeit dagegen kam es zu einem bläulich-violett angefärbten Randsaum an der Grenze zur WZ, wobei der übrige Anteil der RZ eher farblos verblieb, was auf eine weitgehende Avitalität der restlichen Zone hindeutete (Abbildung 21). Es ist ungeklärt, warum die RZ als Übergangszone bei der Hochenergie-MWA mit Thermosphere-Technologie histologisch eine geringere Farbintensität – die auf eine geringere Vitalität der Zellen hindeutete – aufwies als in vorherigen Studien. In mehreren In-vivo-Studien wurde berichtet, dass es im Verlauf mehrerer Stunden oder Tage postablativ zu einem kompletten Vitalitätsverlust der Zellen innerhalb der RZ und somit

zu einer Vergrößerung der WZ kam (81, 83). Als Gründe dafür wurden ein verlangsamter Enzymfunktionsverlust aufgrund mikrovaskulärer und arterieller Verschlüsse oder auch das Vorkommen postablative Energieresiduen angeführt (79, 81). Beispielsweise berichteten Shi et al. von einem nachträglichen Zelluntergang bei einer MWA nach zwei Stunden in Rattenlebern (81). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch bei einer RFA in Rattenlebern in einer In-vivo-Studie von Wu et al. feststellen, in der eine Verdoppelung der WZ nach zwei Tagen beobachtet wurde (83). Da die hiesigen MWAs an der Schweineleber ex vivo erfolgten, war es nicht möglich, länger andauernde postablative Vorgänge in den Versuchen dieser Arbeit zu beobachten. Allerdings muss in Zusammenhang mit der aktuellen Literatur davon ausgegangen werden, dass es im weiteren zeitlichen Verlauf innerhalb der RZ zu weiteren Zelluntergängen kommt. Somit bedarf es künftiger In-vivo-Studien, um postablative Zellvorgänge wie einen verlangsamten Enzymfunktionsverlust oder Energieresiduen zu untersuchen. Die weitere Abklärung der Veränderung der RZ im zeitlichen Verlauf hat dabei eine hohe klinische Relevanz, da durch einen daraus resultierenden größeren Ablationsradius die therapeutische Effizienz der Ablation deutlich gesteigert wäre. Zudem könnte durch das Wissen über die tatsächliche Ablationsgröße die übermäßige Ablation gesunden Gewebes vermieden werden.

4.3 Der Einfluss vaskulärer Kühleffekte auf die MWA

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die MWA bei der Behandlung kleiner Lebertumoren trotz der Nähe zu größeren Gefäßen ähnliche therapeutische Erfolge wie die chirurgische Resektion erzielt (15, 97, 126). Jedoch ist im klinischen Alltag eine vollständige Ablation aller Tumorzellen nicht sicher nachweisbar (80, 140). Ursächlich dafür ist, dass der abladierte Tumor in situ verbleibt und eine Untersuchung auf Resttumorzellen somit nicht erfolgen kann. Postablative bildgebende Verfahren können zwar Hinweise darauf geben, dass eine Ablation erfolgreich war, jedoch ist es durch solche Verfahren nicht möglich, zwischen vollständig und teilweise abladierten Arealen zu unterscheiden (80, 140). Eine unzureichende Ablation aufgrund eines Kühleffektes könnte somit unentdeckt bleiben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aktueller klinischer Studien zeigen Ex-vivo-Studien allerdings, dass Kühleffekte bei der MWA tatsächlich auftreten können (12, 15, 82, 124-126). Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Studien könnte durch die unterschiedliche Analyse der Ablationen (klinisch vs. pathologisch) erklärt werden. So konnte nachgewiesen werden, dass postablative CTs oder MRTs die

tumorfremde Zone nicht sicher darstellen können und dass die RZ bei der Identifizierung der Ablationsgrenzen einbezogen wird (80). Folglich könnte die bildmorphologisch identifizierte Ablationszone vitale Tumorzellen beinhalten, die später Tumorresiduen bedingen. In Ex-vivo-Studien kann im Gegensatz zu klinischen Studien eine histologische Vermessung der Ablationszonen erfolgen (80, 82, 111, 119, 124, 125). Dadurch ist eine genauere Identifizierung der WZ möglich und somit die Zone der vollständigen Tumordestruktion feststellbar. Ein weiterer Grund für die abweichenden Studienergebnisse bezüglich des Kühleffektes kann die Verwendung unterschiedlicher MWA-Geräte sein. Vogl et al. verglichen die Ablationen verschiedener MWA-Geräte und konnten nachweisen, dass Geräte neuerer Generationen sphärischere und größere Ablationszonen erreichen können, wodurch folglich auch ein größerer Sicherheitsabstand ermöglicht werden kann (77). Dies führt zu der Frage, ob bei modernen MWA-Systemen ebenfalls ein vaskulärer Kühleffekt auftreten kann, der unerkannt den Behandlungserfolg im klinischen Alltag erheblich reduzieren würde (20, 97, 111).

Eine systematische dreidimensionale Auswertung des Kühleffektes in der gesamten Ablation ist bisher noch nicht etabliert und war daher Ziel der vorliegenden Arbeit. Somit wurde der Kühleffekt nicht nur zweidimensional im zentralen Querschnitt betrachtet, sondern innerhalb der gesamten Ablation analysiert. Zur Auswertung wurde neben einer quantitativen auch eine qualitative Analyse durchgeführt. Da der Kühleffekt zu einer zwar sehr kleinen, aber dennoch relevanten Veränderung der Ablation führen kann, erfolgten zur quantitativen Analyse neben einer Volumenbestimmung auch der Vergleich des minimalen Radius und des Regularitätsindex sowie die Auswertung im Halbkreismodell. Mit Hilfe der qualitativen Auswertung war es zusätzlich möglich, kleinste Veränderungen innerhalb der Ablationsform zu erkennen, auch wenn diese zu keiner statistisch relevanten Größenveränderung der Ablationszone führen würden. Da bei einem Kühleffekt eine Veränderung der Ablationsgröße und -form nicht zwingend simultan auftreten muss, wurde sowohl eine qualitative als auch eine quantitative Auswertung als sinnvoll erachtet.

4.3.1 Dreidimensionale Analyse der Kühleffekte

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass der Kühleffekt das Ablationsvolumen nur minimal beeinflusst. So konnte lediglich in einer Versuchsreihe eine signifikante Volumenminderung (Versuchsreihe mit 2,5 mm und 500 ml/min) beobachtet werden. Dabei handelte es sich um die Versuchsreihe mit dem geringsten Antennen-Gefäß-Abstand und

der maximalen Flussrate. Diese Beobachtungen sind mit der aktuellen Literatur vergleichbar (85, 111, 124). Der Grund dafür, dass es nur in einer Versuchsreihe zu einer Volumenminderung kam, liegt darin, dass der Kühleffekt im Vergleich zur gesamten Ablationsquerfläche oder dem gesamten Ablationsvolumen sehr klein ist (85, 111, 124). Doch auch sehr geringe Volumenänderungen sind klinisch relevant, da bei einem Tumorzellverbleib ein Rezidiv hervorgerufen werden kann (20, 97, 111). Da trotz der Ergebnisse zur Volumenminderung in der qualitativen Auswertung ein Kühleffekt identifiziert wurde, konnte auch in dieser Arbeit geschlussfolgert werden, dass eine ausschließliche Auswertung des Volumens nicht ausreicht. Somit erfolgte zusätzlich zur reinen Analyse des Volumens eine quantitative Auswertung anhand des Halbkreismodells. Durch die selektive Betrachtung der dem Gefäß zugewandten Ablationshälfte war eine genauere quantitative Analyse durchführbar.

Mit Hilfe der qualitativen und der quantitativen Auswertung konnte in der vorliegenden Arbeit in mehreren Versuchsreihen ein Kühleffekt beobachtet werden. Unabhängig vom Abstand der Mikrowellenantenne zum Kühlgefäß wurden in allen Versuchsreihen bereits bei geringen Flussraten ab 2 ml/min Kühleffekte gemessen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie von Lehmann et al., in der ein Kühleffekt bei der RFA ebenfalls bei sehr niedrigen Flussraten (≥ 1 ml/min) auftrat (109). Qualitativ zeigten sich vorliegend ähnliche Ergebnisse wie in der RFA-Studie von Lehmann et al. und der MWA-Studie von Ringe et al. (85, 116, 119, 124). Die genannten Studien werteten die Ablationen allerdings zweidimensional statt dreidimensional aus. Durch den Kühleffekt entstand im Ablationsquerschnitt eine charakteristische „nierenförmige“ Ablationsform. Deren Einziehung bildete sich um das Kühlgefäß, was zu einer verminderten Ablation in diesem Bereich führte. Ebenfalls konnte qualitativ nur in der gefäßzugewandten Ablationshälfte eine Veränderung der Ablationsform beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass der Kühleffekt nur den Ablationsbereich unmittelbar um das Gefäß beeinflusst.

Im Unterschied zu vorherigen standardisierten Ex-vivo-Studien konnte außerdem erstmals ein Kühleffekt bei Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm identifiziert werden. Ein qualitativer Kühleffekt, identifiziert durch eine Veränderung der Ablationsform, trat in Versuchsreihen mit niedrigeren Flussraten (< 100 ml/min) ausschließlich in den peripheren Ablationsbereichen, also am Rande der Ablation, auf und war auch bei höheren Flussraten peripher stärker ausgeprägt als in den zentralen Ablationsbereichen. Ein Grund für die stärker ausgeprägten Kühleffekte in der Peripherie könnte sein, dass sich das Kühlgefäß aufgrund der ellipsoiden Ablationsform bei einem Antennen-Gefäß-

Abstand von 2,5 mm erst in der Ablationsperipherie am äußeren Ablationsrand befindet. Der äußere Ablationsrand ist der Bereich der geringsten Energiedichte, wodurch er anfälliger für einen Kühleffekt ist (Kapitel 4.3.2). Dieses Ergebnis ist hervorzuheben, da bisher ausschließlich zentrale Ablationsquerschnitte untersucht wurden und diese neuen Erkenntnisse für den klinischen Alltag relevant sind, da auch Kühleffekte in der Peripherie zu Tumorresiduen führen können. Zusätzlich konnte mit dem Ergebnis gezeigt werden, dass eine zweidimensionale Auswertung wie in den bisherigen Studien unzureichend ist und den Kühleffekt nicht vollumfänglich untersuchen kann. Auch quantitativ zeigten sich mit Hilfe des Halbkreismodells ähnliche Kühleffekte. Im Gegensatz zur qualitativen Auswertung konnten im Halbkreismodell jedoch bei Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm und sehr geringen Flussraten (< 5 ml/min) keine Kühleffekte gemessen werden. Diese waren somit für die Versuchsreihen ausschließlich anhand einer qualitativen Ablationsformänderung zu identifizieren. Dieses Ergebnis ist insofern relevant, als damit gezeigt werden konnte, dass Kühleffekte durch eine alleinige Analyse der Ablationsgröße nicht zuverlässig erkannt werden können. Darüber hinaus konnte in der Auswertung im Halbkreismodell ein Trend zur stärkeren Größenabnahme der Ablationen mit höherer Flussrate beobachtet werden. Ein Grund für stärkere Kühleffekte bei höheren Flussraten könnte der größere Energieverlust sein. Bei einer Kühlröhre mit 3 mm Innendurchmesser und einem Ablationsbereich von 30 mm wird die Kühlflüssigkeit im Bereich der Ablation bei einer Flussrate von 500 ml/min alle 0,25 s ausgetauscht, während sie bei 100 ml/min alle 1,3 s; bei 10 ml/min alle 13 s und bei 2 ml/min alle 1,3 min einmal erneuert wird. Durch den Wechsel der Kühlflüssigkeit in der Kühlröhre im Ablationsbereich kommt es ständig zu einer neuen Temperaturdifferenz zwischen (abladiertem) Gewebe und Kühlflüssigkeit, wodurch erneut Wärme abgeführt wird. So können höhere Flussraten zu stärkeren Kühleffekten führen. Allerdings wird bei noch höheren Flussgeschwindigkeiten die Kühlflüssigkeit derart häufig ausgetauscht, dass der thermale Gradient gleich bleibt und somit auch der Kühleffekt (119). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein größerer Energieverlust bei höheren Flussraten belegt werden (Kapitel 3.2.7). Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 und 10 mm wurden qualitativ ähnlich wie in der RFA-Studie von Lehmann et al. insbesondere in den zentralen Bereichen der Ablation Kühleffekte beobachtet (119). Zusätzlich zeigte sich bei den Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm in der dreidimensionalen semiquantitativen Auswertung, dass es bei hohen Gefäßflussraten (≥ 100 ml/min) in der gesamten Ablation und bei geringeren Gefäßflussraten (< 100 ml/min) nur in den zentralen Ablationsbereichen zu einer

Veränderung der Ablationsform kam. Der Grund dafür könnte sein, dass sich das Kühlgefäß mit wachsendem Abstand zum Ablationszentrum aufgrund der ellipsoiden Form zunehmend außerhalb der Ablation befindet, wodurch der Einfluss der Kühleffekte auf die Ablationsform abnimmt. Im Gegensatz dazu konnten bei der quantitativen Auswertung im Halbkreismodell Kühleffekte am stärksten in den perizentralen und auch peripheren Ablationsbereichen festgestellt werden. Somit wäre auch hier eine alleinige qualitative oder quantitative Analyse unzureichend gewesen. Die Auswertung der Ablationen mit einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm im Halbkreismodell wies dagegen eine sehr gute Übereinstimmung mit der qualitativen Auswertung auf. Eine Ausnahme bildete die Versuchsreihe mit einer Flussrate von 5 ml/min, bei der im Halbkreismodell kein Kühleffekt nachgewiesen werden konnte. Dies könnte auf die geringe Fallzahl ($n = 6$) und die natürlichen Schwankungen der Ablationsgrößen zurückzuführen sein.

Der minimale Radius und der Regularitätsindex ermöglichten eine zusätzliche objektive Beurteilung der Ablationsform. Beide konnten Hinweise darauf geben, dass es in bestimmten Bereichen der Ablation zu einer Abweichung von der Ablationsform (von rund zu nierenförmig) und demzufolge zu einem Kühleffekt kam. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass der minimale Radius bei allen Ablationen mit einem Gefäßfluss von mindestens 2 ml/min (tendenziell) reduziert war. Dies ist mit den Ergebnissen der RFA-Studie von Lehmann et al. und der MWA-Studie von Ringe et al. vergleichbar, in denen ebenfalls eine Verminderung des minimalen Radius aufgrund des Kühleffektes festgestellt werden konnte (119, 124). Des Weiteren zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass der maximale Radius im Gegensatz zum minimalen keine Veränderung aufgrund von Kühleffekten aufwies. Ähnliche Beobachtungen ergaben sich in der Studie von Siriwardana et al. (82). Darin wurde herausgefunden, dass der Kühleffekt zu einer Verminderung des Querdurchmessers führt, die Länge der Ablation jedoch nicht beeinflusst. Dies deutet wiederum darauf hin, dass der Kühleffekt die Ablationsausbreitung nur lokal am Gefäß beeinflusst.

Mit Hilfe des Regularitätsindex konnte gezeigt werden, dass die Ablationen bereits ohne einen Kühleffekt eine ellipsoide Form annehmen ($RI = 0,6$). In klinischen Studien zum Emprint-Ablationssystem wurden dagegen radiologisch nahezu kugelförmige Ablationen und damit eine gute Übereinstimmung mit den Herstellerangaben nachgewiesen ($RI = 0,77$ bis $0,94$) (15, 16, 18, 77). Zudem stellte eine der klinischen Studien fest, dass der RI nicht vom Kühleffekt beeinflusst wird (15). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des RI s ist, dass dessen Ermittlung in den klinischen Studien

anhand der Vermessung der Ablationen im CT- oder MRT-Bild erfolgte. Im CT erscheinen Ablationen homogen hypodens, wodurch keine Differenzierung zwischen vollständig und teilweise ablatiertem Gewebe stattfinden kann (80, 140). Folglich ist das Ausmaß der Tumordestruktion bildmorphologisch nicht präzise identifizierbar. Diese Hypothese kann durch eine Studie von Poch et al. gestützt werden (80). Darin wurde geschlussfolgert, dass die Beurteilung von Ablationen durch postablative CTs zur Überschätzung führt, da die im CT identifizierten Ablationsgrenzen der RZ entsprechen. Es ist zu vermuten, dass die Ablationen unter Einbezug der RZ sphärischer erscheinen. Demnach kann sich der RI im CT größer als ex vivo darstellen und so auf rundere Ablationen hindeuten. Im klinischen Alltag sollte somit berücksichtigt werden, dass die Ablationen bildmorphologisch größer erscheinen können, wodurch Fehlkalkulationen und folglich Tumorresiduen möglich sind. Und auch wenn die Ablationen bildmorphologisch sphärisch erscheinen, so sollte bei Tumoren in der Nähe größerer Gefäße dennoch ein Kühleffekt bedacht werden. Um die Effektivität der MWA zu erhöhen und den Kühleffekt zu minimieren, sind daher zusätzliche Verfahren wie das Pringle-Manöver oder die Kombination mit einer TACE sowie längere Ablationszeiten in Betracht zu ziehen.

Ähnliche Studien, die den Kühleffekt dreidimensional in mehreren Ebenen einer Ablation untersuchen, existieren zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Daher besteht hier weiterhin Forschungsbedarf. Anhand dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass eine sowohl quantitative als auch qualitative Auswertung des Kühleffektes für zukünftige Studien sinnvoll ist.

4.3.2 Lokalisation des Kühleffektes

In bisherigen Arbeiten wurde, wie bereits beschrieben, der Kühleffekt ausschließlich zweidimensional ausgewertet, wodurch er nur in einer Ebene beurteilt werden konnte. Dabei wurde in den meisten Studien davon ausgegangen, dass der Kühleffekt im Ablationszentrum am stärksten vorhanden ist (82, 85, 116, 119, 124, 125). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass der Kühleffekt nicht nur das Ablationszentrum, sondern auch die peripheren Ablationsbereiche wesentlich beeinflussen kann. Es stellte sich heraus, dass die maximale Ausprägung des Kühleffektes in jenem Ablationsbereich lokalisiert ist, in dem sich der Ablationsrand direkt am Gefäß befindet (Kapitel 3.2.5). So lassen sich auch die in Abhängigkeit vom Antennen-Gefäß-Abstand unterschiedlich ausgeprägten Kühleffekte erklären. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 2,5 mm befindet sich

das Gefäß im zentralen Ablationsquerschnitt mitten in der Ablationszone, wodurch es zentral nur zu einem geringen oder keinem Kühleffekt kommt. Erst in den peripheren Ablationsbereichen, in denen der Ablationsquerdurchmesser kleiner wird und sich der Ablationsrand direkt am Gefäß befindet, kommt es zu einem deutlichen Kühleffekt. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm dagegen befindet sich der Ablationsrand im zentralen Querschnitt bereits am Gefäß, wodurch der Kühleffekt dort auch maximal ausgeprägt ist. Zur Peripherie hin wird der Ablationsquerschnitt immer kleiner, so dass sich das Gefäß schließlich außerhalb der Ablation befindet und zu einem geringeren Kühleffekt führt (Abbildung 38).

	Zentraler Querschnitt	Ablationsrand am äußeren Gefäßrand	Ablationsrand am inneren Gefäßrand	Bereich des stärksten Kühleffekts
2,5 mm				
5 mm				
10 mm				

Abbildung 38: Schematische Darstellung der Schichtebenen mit dem maximalen Kühleffekt. Der Kühleffekt ist vom Antennen-Gefäß-Abstand abhängig. Dabei ist er in den Schichtebenen, in denen sich der Ablationsrand am oder innerhalb des Kühlgefäßes befindet, am stärksten ausgeprägt.

Dieser Effekt ist auf die geringere Energiedichte am Rande der Ablation zurückzuführen. So muss am Ablationsrand nur wenig Energie durch ein Kühlgefäß abtransportiert werden, um die kritische Temperaturschwelle von 60 °C nicht mehr zu erreichen, wodurch ein Kühleffekt entsteht. Es kann somit angenommen werden, dass der Rand der Ablation am anfälligsten für Kühleffekte ist.

4.3.3 Analyse des Ablationserfolges

Entscheidend für den Therapieerfolg einer MWA ist die vollständige thermische Zerstörung des Tumors. Im klinischen Alltag ist postablativ jedoch kein sicherer Ausschluss (vergleichbar der pathologischen Aufarbeitung des Präparats nach einer Resektion) von Resttumorgewebe möglich, wodurch neben einer präzisen Ablationsplanung auch ein Sicherheitsabstand von 5–10 mm um den Tumor für den Ablationserfolg entscheidend ist (66, 71, 72). Die Leber ist ein stark perfundiertes Organ, wodurch ein Kühleffekt bei einer hepatischen Tumorablation mit hoher Wahrscheinlichkeit auftritt. Daher ist es von klinischer Wichtigkeit, die mit Sicherheit erreichbaren Ablationsgrößen zu kennen.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Ablationen bei 100 Watt Leistung und fünf Minuten Dauer eine mediane Größe von 3,0 x 2,4 cm erreichen. Eine vollständige Zerstörung aller Zellen innerhalb einer Ablation konnte in dieser Arbeit jedoch nur für eine deutlich geringere Ablationsgröße ($\leq 1,6$ cm) gewährleistet werden. Da der ellipsoiden Ablationsform ein sphärischer Zieltumor gegenübersteht, wurde über den minimalen Ablationsradius der zuverlässig erreichbare Ablationsdurchmesser ermittelt. Ein zusätzlicher Sicherheitsabstand von 5 oder 10 mm wäre mit den Ablationsparametern (100 Watt und fünf Minuten) theoretisch nur bei sehr geringen Tumordurchmessern ($\leq 0,6$ cm und ≤ 1 mm) umsetzbar. Laut Hersteller sollten die in dieser Arbeit erzeugten Ablationen bei 100 Watt und fünf Minuten einen Durchmesser von 3,6 x 3,2 cm ex vivo erreichen. Für die tatsächlich entstandene deutlich kleinere Ablationszone kann es verschiedene Gründe geben. Einer kann darin liegen, dass die MWAs in der vorliegenden Arbeit an Schweinelebern statt an Rinderlebern, wie vom Hersteller angegeben, durchgeführt wurden. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die WZ als äußere Grenze der Ablation gewertet. Vom Hersteller wurden dagegen keine Angaben bezüglich der Ablationsgrenzen gemacht. Somit muss in Betracht gezogen werden, dass auch die RZ mit zur Ablation gezählt wurde. In diesem Falle würde in der Klinik die Orientierung an den Herstellervorgaben zum Verbleib von Tumorzellen und somit zu Rezidiven führen, da die RZ nachweislich vitale Zellen enthält. Auch vorherige Studien konnten zeigen, dass die Herstellerangaben überwiegend auf Ex-vivo- und In-vivo-Versuchen mit nicht-perfundierten Geweben basieren und die Ablationen überschätzen können (15, 71, 72, 113). Somit muss beachtet werden, dass die ausschließliche Orientierung an den Herstellervorgaben bezüglich der Wahl der Ablationsdauer und der Energieeinstellung bei einer Tumorablation mit einem Risiko für Tumorresiduen verbunden ist (82).

Darüber hinaus konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass der sicher abladierbare Tumordurchmesser bei Ablationen in Gefäßnähe enorm sinkt (Reduktion um bis zu 56 %). Somit sollte im klinischen Alltag bei der Tumorablation in der Nähe größerer Gefäße mit einer deutlichen Verminderung der Ablationsgröße gerechnet werden. Daher empfiehlt sich die zukünftige Untersuchung von Methoden zur Optimierung der Ablationen zur Vermeidung von Tumorresiduen und Rezidiven. Dabei kann beispielsweise das Pringle-Manöver in Betracht gezogen werden. Bei dem Manöver wird durch Okklusion des Ligamentum hepatoduodenale der Blutfluss und damit auch der Kühleffekt temporär reduziert (122, 123). In In-vivo- und klinischen Studien zeigte sich, dass das Pringle-Manöver regelmäßiger und größere Ablationszonen ermöglichen kann (123, 141). Auch die Ergebnisse des Vorversuches dieser Arbeit zeigten, dass Ablationen mit einem Gefäß ohne Perfusion in der Nähe in Größe oder Form keinen Unterschied zu Ablationen ohne Gefäßnähe aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass bei der MWA mit Hilfe eines Pringle-Manövers der Kühleffekt umgangen werden könnte. Für die Bestätigung dieser Hypothese und der Ergebnisse dieser Arbeit sollten zukünftig weitere klinische und In-vivo-Studien durchgeführt werden.

Zusammenfassend fällt die Ablationsgröße im Vergleich zu den Herstellervorgaben deutlich kleiner aus. Zudem kommt es in Anwesenheit eines größeren Gefäßes in Ablationsnähe zu einer Verringerung der mit Sicherheit erreichbaren Ablationsgröße, was insbesondere für die Tumorbehandlung relevant ist. Daher sollte vor der klinischen Anwendung ein Kühleffekt einberechnet und ggf. zusätzliche Maßnahmen zur Optimierung der Ablationen angewendet werden.

4.4 Limitationen

4.4.1 Schweineleber als Versuchsmaterial

Native Schweinelebern unterscheiden sich von humanen Lebern durch flachere Lebersegmente und einen größeren Anteil an Bindegewebe (71, 82, 142). Dennoch weisen sie ähnliche strukturelle und physiologische Eigenschaften wie menschliche Lebern auf und werden daher häufig in experimentellen Studien verwendet (71, 143, 144). Zusätzlich besitzen sie eine ähnliche Größe wie humane Lebern, weshalb sie sich auch bei der Untersuchung der MWA in sowohl In-vivo- als auch Ex-vivo-Studien bewährt haben (71, 80, 82, 124, 125, 145). Des Weiteren sind Schweinelebern für die Erforschung humaner Erkrankungen oder Therapien wegen ihrer stetigen Verfügbarkeit und unkomplizierten

Anschaffung von Vorteil (146). In der vorliegenden Arbeit wurden die Versuche daher an nativen Schweinelebern durchgeführt.

Allerdings müssen bei der Verwendung von Schweinelebern post mortem autolytische Prozesse beachtet werden, welche die Ablationen beeinflussen können. Daher wurde ein Vorversuch durchgeführt, in dem keine Veränderung der Vitalität nach sechs Stunden beobachtet werden konnte (Kapitel 2.3.1). Um Verfälschungen der Ergebnisse durch autolytische Prozesse zu minimieren, wurde insofern von einer längeren Nutzung des Lebergewebes als sechs Stunden post mortem abgesehen (116).

Eine weitere Limitation besteht darin, dass postablative Prozesse, die normalerweise in situ stattfinden würden, in Ex-vivo-Schweineleberversuchen nicht berücksichtigt und analysiert werden können. So können postablative Energieresiduen oder ein verlangsamter Enzymfunktionsverlust nach einer Ablation weitere Zellvorgänge, wie eine nachträgliche Zerstörung oder Regeneration von Zellen, bewirken (79, 81). Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass postablative Prozesse in vivo und über die Zeit hinweg eine Expansion und folglich Volumenzunahme der Ablationen bedingen können (81, 83). Durch eine nachträgliche Zerstörung von Zellen kann der Anteil der RZ kleiner werden und die Größe der WZ zunehmen. Dieser Vorgang ist jedoch noch nicht abschließend geklärt und bislang nicht in humanen Lebern nachgewiesen. Somit sollte bedacht werden, dass es im klinischen Alltag zu einer größeren Ablation und einer Veränderung der Ausprägung des lokalen Kühleffektes kommen könnte. Ein Einfluss auf die Entstehung eines lokalen Kühleffektes an sich ist jedoch nicht zu erwarten, weshalb Ex-vivo-Versuche zur prinzipiellen Untersuchung des Kühleffektes vertretbar sind.

4.4.2 Versuche im Ex-vivo-Modell

Die Durchführung der Experimente im Ex-vivo-Modell bei Raumtemperatur stellt eine weitere Limitation dar. Durch den größeren thermalen Gradienten zwischen der Ablationszone und der Kühlflüssigkeit ex vivo gegenüber in vivo ist es möglich, dass der Kühleffekt im Ex-vivo-Versuch stärker ausgeprägt ist. Diese Annahme wurde in der RFA-Studie von Lehmann et al. überprüft (119). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass der Kühleffekt bei Ablationen, durchgeführt bei Körpertemperatur, kleiner ausfällt als bei Raumtemperatur. Allerdings blieb die Ablationsform makroskopisch identisch.

Darüber hinaus stellt einen weiteren Limitationsfaktor die Verwendung gesunden Lebergewebes dar, das andere strukturelle und physikalische Eigenschaften aufweist als Tumorgewebe (71, 82). Zurzeit sind einige Tumormodelle des HCCs an Schweinelebern bekannt (147-149). Die bisherigen Studien zeigen jedoch, dass für die allgemeine Untersuchung des lokalen Kühleffektes Tumorgewebe nicht zwingend notwendig ist (85, 111, 119, 124, 125). Auch am gesunden Schweinelebergewebe konnte ein Kühleffekt demonstriert und untersucht werden (85, 119, 124, 125). Somit wurde in dieser Arbeit aus ethischen Gründen von der Gewinnung und Nutzung von Tumorgewebe abgesehen. Jedoch muss beachtet werden, dass das Tumorgewebe die Größe der Ablationen und folglich die Ausprägung des Kühleffektes beeinflussen könnte. Die Studie von Heerink et al. konnte zeigen, dass bei der MWA von HCCs größere Ablationen entstehen als bei Metastasen des KRKs. Dabei wurde angenommen, dass nicht nur die unterschiedlichen Eigenschaften des Tumorgewebes, sondern vor allem auch die Eigenschaften des umliegenden Lebergewebes maßgeblich für die variierenden Ablationsgrößen sind (147). In der Studie beruhten alle HCCs auf einer Leberzirrhose, während bei den Lebermetastasen das umliegende Gewebe unverändert war. Auch Deshazer et al. kamen zu dem Schluss, dass insbesondere die geringere Perfusion von zirrhotischem Gewebe gegenüber gesundem die Ablationsgröße positiv beeinflusst (72). Im Gegensatz dazu stellten De Cobelli et al. einen Trend hin zu kleineren Ablationsvolumina in zirrhotischen Lebern fest (15). Der Erklärungsansatz hierzu beruhte auf der erhöhten Resistenz von fibrotischem Gewebe gegen Hitze. Auch in der Studie von Amabile et al. zeigte sich, dass Ablationen von HCCs kleinere Ablationsdurchmesser aufwiesen als jene von Metastasen (150). Maßgeblich dafür war am ehesten der geringere Wasseranteil in zirrhotischem Gewebe, woraus eine geringere Absorption von Mikrowellen resultierte. Somit ist die Studienlage zurzeit unklar, inwiefern zirrhotisches Gewebe die Größe der MWA beeinflusst. Durch die Simulation thermischer und elektrischer Eigenschaften von Tumorgewebe ist es jedoch möglich, von den MWAs ex vivo auf Ablationen von Tumoren zu schließen (72). Dies ist auch durchaus sinnvoll, um die Auswirkung des Kühleffektes noch genauer zu erforschen und die Erkenntnisse in der Klinik anwenden zu können.

4.4.3 Perfusion im Ex-vivo-Modell

In dieser Arbeit wurde eine Gefäßperfusion mit Hilfe einer Glasröhre und von Wasser als Kühlflüssigkeit dargestellt. Damit konnte ein reproduzierbarer Versuchsaufbau gewährleistet werden, um den Kühleffekt bei der MWA systematisch zu analysieren. Allerdings war dadurch keine allgemeine (Kapillar-)Perfusion darstellbar, wodurch der diffuse Kühleffekt vernachlässigt wurde. Aufgrund der Komplexität der Aufgabe, sowohl eine standardisierte Vorgehensweise zu finden als auch die natürlich vorkommenden Lebergefäße einzubeziehen, konzentrierte sich die Arbeit auf die Untersuchung des lokalen Kühleffektes, und zwar exemplarisch anhand eines Gefäßes. Dazu war in Anbetracht der aktuellen Studienlage die Nutzung einer Glasröhre und von Wasser zur Simulation einer Gefäßperfusion die bestmögliche Wahl. In mehreren Studien hat sich ein solcher Versuchsaufbau zur systematischen Untersuchung des Kühleffektes als geeignet erwiesen (85, 116, 119, 124). Glas hat aufgrund ähnlicher thermischer Eigenschaften wie Lebergewebe keinen Einfluss auf die Ablation (116, 127). Wasser unterscheidet sich von Blut zwar in der Wärmeleitfähigkeit und Dichte, dennoch kann damit das Prinzip des Kühleffektes veranschaulicht werden (111). Zudem wurde im Vorversuch dieser Arbeit bestätigt, dass die Glasröhre und das stillstehende Wasser an sich keinen Einfluss auf die Ablationsgröße und -form haben (Kapitel 2.3.3). Zusätzlich erfolgte stets der statistische Vergleich der Versuchsreihen in den Hauptversuchen mit der „0-ml/min-Versuchsreihe“ (mit wassergefüllter Glasröhre, aber ohne Kühlfluss). Damit sollten die gleichen Ausgangsbedingungen geschaffen werden, um potenzielle Verfälschungen durch die Glasröhre vollständig zu eliminieren. Kühleffekte beruhten in dieser Arbeit daher ausschließlich auf der Perfusion der Glasröhre.

Mit Hilfe einer Schlauchpumpe wurden verschiedene Blutflussgeschwindigkeiten demonstriert. In RFA-Studien konnte bereits bei sehr niedrigen Flussgeschwindigkeiten wie 1 ml/min ein Kühleffekt festgestellt werden (119). Somit war zu erwarten, dass auch bei der MWA bei niedrigen Flussraten ein Kühleffekt auftreten wird. Mit dem Versuchsaufbau in dieser Arbeit war es möglich, sowohl niedrige Flussraten, die eher in peripheren Gefäßen vorkommen, als auch höhere Geschwindigkeiten, wie in den Ästen der Portalvene oder Lebervene, darzustellen (119, 151). Dabei wurde ein fortlaufender Fluss erzeugt, der einen kontinuierlichen Blutfluss imitierte und so am ehesten dem venösen Blutfluss entsprach – als Gegensatz zum pulsatilen Fluss einer Arterie. Die Versuche erfolgten mittels einer einzelnen Glasröhre mit einem Außendurchmesser von 5 mm. Dieser wurde

gewählt, da die Mehrheit der Lebergefäße einen Durchmesser zwischen 3 und 6 mm hat (152). In der In-vivo-Studie von Poch et al. zeigte sich, dass der Kühleffekt zwar von der Gefäßart, nicht jedoch vom Gefäßdurchmesser beeinflusst wird (145). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Periportalfelder (Arteria interlobularis, Vena interlobularis, Ductus biliferi interlobularis) einen größeren Kühleffekt hervorriefen als Lebervenen. Der Vergleich des Kühleffektes zwischen unterschiedlichen Gefäßarten konnte in dieser Arbeit nicht durchgeführt werden. Er sollte deshalb zukünftig in weiteren klinischen oder In-vivo-Versuchen erfolgen.

4.4.4 Halbkreismodell

Zur genaueren Analyse des Kühleffektes in den Ablationen wurde in der vorliegenden Arbeit das Halbkreismodell verwendet. Dieses basiert auf dem in der Arbeitsgruppe etablierten „Halbringsegmentmodell“ (132), nach welchem die Analyse des Kühleffektes in mehreren Segmenten in der Ablationshälfte, die dem Gefäß zugewandt ist, erfolgt. Dieses Modell ist allerdings für die zweidimensionale Auswertung in einer Ebene ausgelegt, sodass die Übertragung auf die angedachte dreidimensionale Auswertung in der vorliegenden Arbeit nicht möglich war. Für die dreidimensionale Auswertung war eine Idealläsion als Referenz für jede Ablationsschicht notwendig. Zur Erstellung solcher Idealläsionen wurde daher der maximale Radius jeder Ablationsschicht verwendet. Dies hat den Nachteil, dass bei einer hypothetischen Verringerung des maximalen Radius die Idealläsion kleiner geraten würde. Dadurch würde auch ein aus der Differenz zwischen Idealläsion und Ablation berechneter Kühleffekt geringer als tatsächlich ausfallen und könnte als nicht relevant eingestuft werden. Trotzdem war aufgrund der umfangreichen dreidimensionalen Auswertung der Ablationen und der dafür notwendigen großen Menge an Querschnitten die Bildung von Idealläsionen aus dem maximalen Radius für jede einzelne Ablationsschicht die bestmögliche Methode.

Darüber hinaus war die Analyse des Kühleffektes auf jene Ablationshälfte beschränkt, in der sich das Gefäß befand. Durch die genauere Betrachtung des Bereiches um das Kühlgefäß konnte dort eine höhere Sensitivität erreicht und somit selbst kleinste Veränderungen durch den Kühleffekt quantifiziert werden. Jedoch ist zu bedenken, dass dadurch die vom Gefäß abgewandte Ablationshälfte nicht beurteilt werden konnte. Allerdings deuten die bisherigen Studien darauf hin, dass der lokale Kühleffekt nur den Ablationsbereich

unmittelbar um das Gefäß beeinflusst und dass die vom Gefäß abgewandte Ablationshälfte unverändert bleibt (116, 119).

4.5 Schlussfolgerung

Die Mikrowellenablation als thermoablatives Verfahren stellt eine gute Möglichkeit zur kurativen Behandlung von Lebertumoren dar. Allerdings kann der Therapieerfolg bei Tumoren in der Nähe größerer Gefäße durch den vaskulären Kühleffekt limitiert werden. Während bei den ersten Generationen der MWA-Systeme ein Kühleffekt nachgewiesen werden konnte, ist nach der stetigen technischen Entwicklung und Optimierung der MWA-Geräte das Auftreten eines Kühleffektes bei den neueren Systemen noch nicht erforscht. Somit war das Hauptziel dieser Arbeit die Quantifizierung des hepatischen Gefäßkühleffektes bei der Hochenergie-Mikrowellenablation. Dazu wurde der vaskuläre Kühleffekt erstmals systematisch im dreidimensionalen Raum ex vivo untersucht. Neben einem Leerversuch wurden Versuchsreihen mit drei verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen und jeweils sechs verschiedenen Gefäß-Flussraten mit einer Versuchsreihe ohne Kühlfluss verglichen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Ablationsgrößen zu ermitteln, die mit der MWA zuverlässig erreicht werden können. Zudem erfolgte vorab die histologische Analyse der Ablationszonen zur Validierung der Auswertungsmethodik in einem Vorversuch. Dabei konnte festgestellt werden, dass nur in der WZ ein vollständiger Zelluntergang nachgewiesen werden konnte. Somit kann festhalten werden, dass die Bestimmung der WZ essenziell für die adäquate Analyse von MWA-Ablationen erscheint. Schlussendlich sind folgende Ergebnisse aus dieser Arbeit hervorzuheben:

Es konnte gezeigt werden, dass bei der MWA ein Kühleffekt vorhanden ist. Dabei ist bei geringen Flussraten ab 2 ml/min unabhängig vom Antennen-Gefäß-Abstand mit einem Kühleffekt zu rechnen. Nachgewiesen wurde zudem, dass Kühleffekte eine Veränderung sowohl der Ablationsform als auch der Ablationsgröße bewirken können, wodurch eine sowohl qualitative als auch quantitative Auswertung essenziell ist und auch in weiterführenden Studien zur Analyse des Kühleffektes angewandt werden sollte. Des Weiteren zeigte sich mit Hilfe der dreidimensionalen Auswertung, dass bei einem geringen Antennen-Gefäß-Abstand der Kühleffekt insbesondere in den peripheren Bereichen der Ablation lokalisiert war, während er bei größeren Antennen-Gefäß-Abständen vor allem in den zentralen Bereichen auftrat. Somit können Kühleffekte nicht nur im Ablationszentrum,

sondern auch in der Ablationsperipherie auftreten und zu klinisch relevanten Veränderungen der Ablationen führen. In der Arbeit konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass die Ausprägung des Kühleffektes abhängig vom Abstand des Ablationsrandes zum Gefäß ist. Konkret traten Kühleffekte in jenem Bereich verstärkt auf, in dem sich der Ablationsrand direkt am Gefäß befand. Folglich hat sich für die suffiziente Analyse des Kühleffektes eine pathologische Auswertung im dreidimensionalen Modell als sinnvoll erwiesen und ist für zukünftige Studien empfehlenswert. Es wurde außerdem gezeigt, dass ohne den Einfluss eines Kühleffektes sichere Ablationen bis zu 16 mm erreicht werden können, was deutlich kleiner als vom Hersteller angegeben ist. Ein Gefäß in der unmittelbaren Umgebung würde diese sicher erreichbare Ablationsgröße gravierend verringern, sodass das Tumorzidivrisiko stiege. Mikrowellenablationen können somit nur bei kleinen Tumordurchmessern zuverlässig angewandt werden.

Da schlussendlich bei der Tumorablation in Gefäßnähe mit einem Kühleffekt und folglich einer verminderten Ablationsgröße gerechnet werden muss, sollten zukünftig weitere Experimente zur Optimierung der Ablationen durchgeführt werden. Dabei könnten beispielsweise längere Ablationszeiten oder zusätzliche Verfahren wie das Pringle-Manöver oder die TACE zu einer Verringerung des Kühleffektes und größeren Ablationen führen (114, 115, 121). In der Zwischenzeit sollte im klinischen Alltag bei einer MWA von Tumoren in der Nähe größerer Gefäße ein Kühleffekt einkalkuliert werden, damit eine sichere und verlässliche Tumorablation gewährleistet werden kann.

Abschließend sollte für die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit beachtet werden, dass die Versuche am Ex-vivo-Schweinelebergewebe und mit dem Emprint-MWA-Modell durchgeführt wurden. Somit sind die Erkenntnisse nur bedingt auf die klinische Situation am Patienten und auf andere MWA-Systeme übertragbar. Zugleich handelt es sich hierbei um die erste Studie zur systematischen dreidimensionalen pathologischen Auswertung des Kühleffektes. Daher erlauben ihre Erkenntnisse eine wichtige Annäherung an die Untersuchung vaskulärer Kühleffekte bei der hepatischen MWA für die klinische Anwendung und können als Grundlage für zukünftige In-vivo-Versuche angesehen werden.

Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL 2013 [26.04.2021]. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
3. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
4. 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.
5. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(4):465-74.
6. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, Cottier B, Poston G. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2010;97(7):1110-8.
7. 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.
8. Schlag PM, Benhidjeb T, Stroszczyński C. Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):299-317.
9. Feng H, Yang C, Xu F, Zhao Y, Jin T, Wei Z, Wang D, Dai C. Therapeutic efficacy of microwave coagulation versus liver resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A propensity score matching analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021.
10. Tinguely P, Dal G, Bottai M, Nilsson H, Freedman J, Engstrand J. Microwave ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases - A propensity score analysis from a population-based nationwide registry. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(3):476-85.
11. Cassinotto C, Nogue E, Morell M, Panaro F, Molinari N, Guiu B. Changing trends in hepatocellular carcinoma management: Results from a nationwide database in the last decade. *Eur J Cancer*. 2021;146:48-55.
12. Dou J, Cheng Z, Han Z, Liu F, Wang Z, Yu X, Yu J, Liang P. Microwave ablation vs. surgical resection for treatment naive hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a follow-up of at least 5 years. *Cancer Biol Med*. 2021.
13. Liu W, Zou R, Wang C, Qiu J, Shen J, Liao Y, Yang Z, Zhang Y, Wang Y, Yuan Y, Li K, Zuo D, He W, Zheng Y, Li B, Yuan Y. Microwave ablation versus resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity-score analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919874652.
14. Alonzo M, Bos A, Bennett S, Ferral H. The Emprint Ablation System with Thermosphere Technology: One of the Newer Next-Generation Microwave Ablation Technologies. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(4):335-8.
15. De Cobelli F, Marra P, Ratti F, Ambrosi A, Colombo M, Damascelli A, Sallemi C, Gusmini S, Salvioni M, Diana P, Cipriani F, Venturini M, Aldrighetti L, Del Maschio A. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver

- conditions : New advances in interventional oncology: state of the art. *Med Oncol.* 2017;34(4):49.
16. Ierardi AM, Mangano A, Floridi C, Dionigi G, Biondi A, Duka E, Lucchina N, Lianos GD, Carrafiello G. A new system of microwave ablation at 2450 MHz: preliminary experience. *Updates Surg.* 2015;67(1):39-45.
 17. Imajo K, Ogawa Y, Yoneda M, Saito S, Nakajima A. A review of conventional and newer generation microwave ablation systems for hepatocellular carcinoma. *J Med Ultrason* (2001). 2020.
 18. Imajo K, Tomeno W, Kanezaki M, Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, Yoshida K, Yoneda M, Kirikoshi H, Ono M, Kaneta T, Inoue T, Teratani T, Saito S, Nakajima A. New microwave ablation system for unresectable liver tumors that forms large, spherical ablation zones. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(12):2007-14.
 19. Qin S, Liu GJ, Huang M, Huang J, Luo Y, Wen Y, Wang Y, Chen L. The local efficacy and influencing factors of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in colorectal liver metastases: a review of a 4-year experience at a single center. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):36-43.
 20. Urbonas T, Anderson EM, Gordon-Weeks AN, Kabir SI, Soonawalla Z, Silva MA, Gleeson FV, Reddy S. Factors predicting ablation site recurrence following percutaneous microwave ablation of colorectal hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2019.
 21. Zorbas G, Samaras T. A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation. *Comput Biol Med.* 2015;57:182-6.
 22. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrie N, Seror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol.* 2018;68(4):783-97.
 23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
 24. Layer G, Bohrer M. [Diagnostic radiology of liver tumors. Part 1: General disease aspects and radiological procedures]. *Radiologe.* 2007;47(9):819-29; quiz 30-1.
 25. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol.* 2006;23(1):47-63.
 26. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, Ferlay J, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer.* 2020;147(2):317-30.
 27. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
 28. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358-80.
 29. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4614-28.
 30. Ladep NG, Khan SA, Crossey MM, Thillainayagam AV, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Incidence and mortality of primary liver cancer in England and Wales: changing patterns and ethnic variations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1544-53.
 31. Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten [28.04.21]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html.

32. Dou JP, Liang P, Yu J. Microwave ablation for liver tumors. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(4):650-8.
33. International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets [28.04.21]. Available from: https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL 2019 [23.04.2021]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
35. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
36. 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.
37. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752-63.
38. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(3):519-24.
39. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J, HCC EPoEo. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-30.
40. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
41. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Group H-CT. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138(2):493-502.
42. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37-47.
43. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):61-74.
44. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
45. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
46. Benson AB, 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, Covey A, Curley SA, D'Angelica MI, Davila R, Ensminger WD, Gibbs JF, Laheru D, Malafa MP, Marrero J, Meranze SG, Mulvihill SJ, Park JO, Posey JA, Sachdev J, Salem R, Sigurdson ER, Sofocleous C, Vauthey JN, Venook AP, Goff LW, Yen Y, Zhu AX. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(4):350-91.
47. Venkat SR, Mohan PP, Gandhi RT. Colorectal Liver Metastasis: Overview of Treatment Paradigm Highlighting the Role of Ablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(4):883-90.
48. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, Brouquet A, Adams RB, American Hepato-Pancreato-Biliary A, Society of Surgical O, Society

- for Surgery of the Alimentary T. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010;12(5):289-99.
49. Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer*. 2002;38(7):1023-33.
 50. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
 51. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattral MS, Marquez M, Selzner M, Renner E, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, Grant DR. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077-88.
 52. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*. 2002;8(10):873-83.
 53. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4278-83.
 54. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, Lurje G. Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma (-) a Multidisciplinary Approach. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
 55. Song TJ, Adusumilli P, Fong Y. [Prognostic factors in the evaluation of colorectal liver metastases]. *Chirurg*. 2005;76(6):535-6, 8-42.
 56. Hu Y, Yang Z, Sun Y. Analysis of the feasibility of microwave ablation for colorectal liver metastases: a preliminary report. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020;15(1):30-5.
 57. John SK, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, Jaques BC, Charnley RM, Manas DM, White SA. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2013;30(4-6):293-301.
 58. Luo M, Chen SL, Chen J, Yan H, Qiu Z, Chen G, Lu L, Zhang F. Resection vs. ablation for lesions characterized as resectable-ablative within the colorectal liver oligometastases criteria: a propensity score matching from retrospective study. *PeerJ*. 2020;8:e8398.
 59. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Folprecht G, Van Cutsem E, Ducreux M, Nordlinger B, European Organisation for R, Treatment of C, Gastro-Intestinal Tract Cancer G, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft O, National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study G. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
 60. Dupre A, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Curative-intent treatment of recurrent colorectal liver metastases: A comparison between ablation and resection. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(10):1901-7.
 61. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*. 2006;55 Suppl 3:iii1-8.

62. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg.* 2015;102(1):85-91.
63. Gaia S, Ciruolo M, Ribaldone DG, Rolle E, Migliore E, Mosso E, Vola S, Risso A, Fagoonee S, Saracco GM, Carucci P. Higher Efficiency of Percutaneous Microwave (MWA) Than Radiofrequency Ablation (RFA) in Achieving Complete Response in Cirrhotic Patients with Early Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol.* 2021;28(2):1034-44.
64. Liu W, Zheng Y, He W, Zou R, Qiu J, Shen J, Yang Z, Zhang Y, Wang C, Wang Y, Zuo D, Li B, Yuan Y. Microwave vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(6):671-81.
65. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, Chen MH, Choi BI, de Baere T, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, Gervais DA, Gianfelice D, Gillams AR, Lee FT, Jr., Leen E, Lencioni R, Littrup PJ, Livraghi T, Lu DS, McGahan JP, Meloni MF, Nikolic B, Pereira PL, Liang P, Rhim H, Rose SC, Salem R, Sofocleous CT, Solomon SB, Soulen MC, Tanaka M, Vogl TJ, Wood BJ, Goldberg SN, International Working Group on Image-Guided Tumor A, Interventional Oncology Sans Frontieres Expert P, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional R, Standard of Practice Committee of the C, Interventional Radiological Society of E. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(11):1691-705 e4.
66. Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. *Rofo.* 2017;189(11):1055-66.
67. Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010;38(1):65-78.
68. 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.
69. Lopresto V, Pinto R, Cavagnaro M. Experimental characterisation of the thermal lesion induced by microwave ablation. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(2):110-8.
70. P. Wiggermann LB, A. Schicho. *Perkutane Tumorablation der Leber: Breitenseher Publisher; 2019.*
71. Kim C. Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment. *Future Oncol.* 2018;14(17):1755-64.
72. 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.
73. Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, van der Weide DW, Lee FT, Jr. Microwave ablation with multiple simultaneously powered small-gauge triaxial antennas: results from an in vivo swine liver model. *Radiology.* 2007;244(1):151-6.
74. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Itho T, Shiro T, Kunieda K, Sato M, Uchiyama S, Inoue K. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1994;74(3):817-25.
75. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, Takawa M, Nagamatsu H, Imai Y. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:4756147.

76. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Jr., Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics*. 2014;34(5):1344-62.
77. Vogl TJ, Basten LM, Nour-Eldin NA, Kaltenbach B, Bodelle B, Wichmann JL, Ackermann H, Naguib NNN. Evaluation of microwave ablation of liver malignancy with enabled constant spatial energy control to achieve a predictable spherical ablation zone. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(4):492-500.
78. Sun Y, Wang Y, Ni X, Gao Y, Shao Q, Liu L, Liang P. 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.
79. Anderson JK, Baker M, Jaffers O, Pearle MS, Lindberg GL, Cadeddu JA. Time course of nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase staining after renal radiofrequency ablation influences viability assessment. *J Endourol*. 2007;21(2):223-7.
80. 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):463-9.
81. Shi X, Pan H, Ge H, Li L, Xu Y, Wang C, Xie H, Liu X, Zhou W, Wang S. Subsequent cooling-circulation after radiofrequency and microwave ablation avoids secondary indirect damage induced by residual thermal energy. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(4):291-7.
82. Siriwardana PN, Singh S, Johnston EW, Watkins J, Bandula S, Illing RO, Davidson BR. Effect of Hepatic Perfusion on Microwave Ablation Zones in an Ex Vivo Porcine Liver Model. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(5):732-9.
83. Wu H, Wilkins LR, Ziats NP, Haaga JR, Exner AA. Real-time monitoring of radiofrequency ablation and postablation assessment: accuracy of contrast-enhanced US in experimental rat liver model. *Radiology*. 2014;270(1):107-16.
84. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, Kane RA, Lee FT, Jr., Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, Rhim H, Silverman SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ, Vedantham S, Sacks D, Society of Interventional Radiology Technology Assessment C, the International Working Group on Image-guided Tumor A. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(7 Suppl):S377-90.
85. Poch FG, Rieder C, Ballhausen H, Knappe V, Ritz JP, Gemeinhardt O, Kreis ME, Lehmann KS. The vascular cooling effect in hepatic multipolar radiofrequency ablation leads to incomplete ablation ex vivo. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):749-56.
86. Gemeinhardt O, Poch FG, Hiebl B, Kunz-Zurbuchen U, Corte GM, Thieme SF, Vahldiek JL, Niehues SM, Kreis ME, Klopffleisch R, Lehmann KS. 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.
87. 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):371-8.
88. Poch FGM, Neizert CA, Geyer B, Gemeinhardt O, Bruder L, Niehues SM, Vahldiek JL, Bressemer KK, Kreis ME, Lehmann KS. 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.
89. Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 1):991-8.
 90. Wang Z, Tang XY, Qi XX, Shi YP, Chi JC, Li P, Zhai B. Feasibility, safety, and efficacy of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for giant hepatic hemangioma. *Int J Hyperthermia.* 2019;35(1):246-52.
 91. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg.* 2014;259(6):1195-200.
 92. Ryu T, Takami Y, Wada Y, Tateishi M, Matsushima H, Yoshitomi M, Saitsu H. Oncological outcomes after hepatic resection and/or surgical microwave ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Asian J Surg.* 2019;42(1):100-5.
 93. Song P, Sheng L, Sun Y, An Y, Guo Y, Zhang Y. The clinical utility and outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases. *Oncotarget.* 2017;8(31):51792-9.
 94. Stattner S, Jones RP, Yip VS, Buchanan K, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(8):844-9.
 95. Tsuda M, Rikimaru Y, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Miyachi H, Yamada S. [Radiofrequency ablation of rabbit liver: correlation between dual CT findings and pathological findings]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 2002;62(14):816-21.
 96. Zhuo S, Zhou J, Ruan G, Zeng S, Ma H, Xie C, An C. Percutaneous microwave ablation versus surgical resection for ovarian cancer liver metastasis. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):28-36.
 97. Dou JP, Yu J, Yang XH, Cheng ZG, Han ZY, Liu FY, Yu XL, Liang P. Outcomes of microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a propensity score analysis. *Oncotarget.* 2017;8(17):28758-68.
 98. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1054-63.
 99. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G, Collaborative Italian Group using As. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):868-74.
 100. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 2000;89(2):276-84.
 101. Bhardwaj N, Dormer J, Ahmad F, Strickland AD, Gravante G, West K, Dennison AR, Lloyd DM. Microwave ablation of the liver: a description of lesion evolution over time and an investigation of the heat sink effect. *Pathology.* 2011;43(7):725-31.
 102. Woldu SL, Thoreson GR, Okhunov Z, Ghandour R, Rothberg MB, RoyChoudhury A, Kim HH, Bozoghlanian M, Newhouse JH, Helmy MA, Badani KK, Landman J, Cadeddu JA, McKiernan JM. Comparison of Renal Parenchymal Volume Preservation Between Partial Nephrectomy, Cryoablation, and Radiofrequency Ablation Using 3D Volume Measurements. *J Endourol.* 2015;29(8):948-55.
 103. 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.

104. Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2018;20(12):1157-62.
105. Lam VW, Ng KK, Chok KS, Cheung TT, Yuen J, Tung H, Tso WK, Fan ST, Poon RT. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2008;207(1):20-9.
106. Liu Y, Zheng Y, Li S, Li B, Zhang Y, Yuan Y. Percutaneous microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2013;68(1):21-6.
107. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):432-41.
108. Wang T, Zhang XY, Lu X, Zhai B. Laparoscopic Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma at Liver Surface: Technique Effectiveness and Long-Term Outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1533033818824338.
109. Zhang NN, Lu W, Cheng XJ, Liu JY, Zhou YH, Li F. High-powered microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol*. 2015;70(11):1237-43.
110. Kim YS, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (> 2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):758-65.
111. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I, Morris DL. 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.
112. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Petre EN, Gonen M, Do KG, Brown KT, Covey AM, Brody LA, Alago W, Thornton RH, Kemeny NE, Solomon SB. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):166-75.
113. Winokur RS, Du JY, Pua BB, Talenfeld AD, Sista AK, Schiffman MA, Trost DW, Madoff DC. 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.
114. Chinn SB, Lee FT, Jr., Kennedy GD, Chinn C, Johnson CD, Winter TC, 3rd, Warner TF, Mahvi DM. Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(3):789-95.
115. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9(1 Pt 1):101-11.
116. Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, Zurbuchen U, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(3):475-81.
117. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, Michel L. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(10):867-78.
118. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, Lehmann K. 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.
119. Lehmann KS, Poch FG, Rieder C, Schenk A, Stroux A, Frericks BB, Gemeinhardt O, Holmer C, Kreis ME, Ritz JP, Zurbuchen U. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(8):508-16.
 120. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(1):47-51.
 121. Shibata T, Murakami T, Ogata N. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with primary and metastatic hepatic tumors during interruption of hepatic blood flow. *Cancer.* 2000;88(2):302-11.
 122. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.* 1908;48(4):541-9.
 123. Rhaiem R, Kianmanesh R, Minon M, Tashkandi A, Aghaei A, Ledoux G, Hoeffel C, Bouche O, Sommacale D, Piardi T. 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.
 124. 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.
 125. Sawicki JF, Luyen H, Mohtashami Y, Shea JD, Behdad N, Hagness SC. The Performance of Higher Frequency Microwave Ablation in the Presence of Perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(1):257-62.
 126. Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Li Q. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol.* 2014;83(3):552-8.
 127. 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.
 128. Poch FGM, Eminger KJ, Neizert CA, Geyer B, Rieder C, Ballhausen H, Niehues SM, Vahldiek JL, Lehmann KS. Cooling Effects Occur in Hepatic Microwave Ablation At Low Vascular Flow Rates and in Close Proximity to Liver Vessels - Ex Vivo. *Surg Innov.* 2022;29(6):705-15.
 129. Carvill J. *Mechanical engineer's data handbook.* Boca Raton, Fl.: CRC Press; 1993. x, 342 p. p.
 130. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(1):13-7.
 131. Mulier S, Ni Y, Frich L, Burdio F, Denys AL, De Wispelaere JF, Dupas B, Habib N, Hoey M, Jansen MC, Lacrosse M, Leveillee R, Miao Y, Mulier P, Mutter D, Ng KK, Santambrogio R, Stippel D, Tamaki K, van Gulik TM, Marchal G, Michel L. Experimental and clinical radiofrequency ablation: proposal for standardized description of coagulation size and geometry. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(4):1381-96.
 132. Eminger K. Quantifizierung des lokalen Gefäßkühleffekts bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren ex vivo 2021 [Available from: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/29238>].
 133. Li X, Zhang L, Fan W, Zhao M, Wang L, Tang T, Jiang H, Zhang J, Liu Y. Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation, both using a pair of internally cooled interstitial applicators: results in ex vivo porcine livers. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(3):240-8.

134. Iyer RS, Timm BA, Mitsumori LM, Kolokythas O. Image fusion as a new postprocessing method to evaluate the radiofrequency ablation zone after treatment of malignant liver tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(2):226-8.
135. Hoffmann R, Rempp H, Erhard L, Blumenstock G, Pereira PL, Claussen CD, Clasen S. Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver. *Radiology.* 2013;268(1):89-97.
136. Zhou W, Liang M, Pan H, Liu X, Jiang Y, Wang Y, Ling L, Ding Q, Wang S. Comparison of ablation zones among different tissues using 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine models. *PLoS One.* 2013;8(8):e71873.
137. Singh S, Siriwardana PN, Johnston EW, Watkins J, Bandula S, Illing R, Davidson BR. Perivascular extension of microwave ablation zone: demonstrated using an ex vivo porcine perfusion liver model(). *Int J Hyperthermia.* 2017:1-7.
138. Poch FGM, Neizert CA, Geyer B, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, Bressemer KK, Lehmann KS. Perivascular vital cells in the ablation center after multibipolar radiofrequency ablation in an in vivo porcine model. *Sci Rep.* 2021;11(1):13886.
139. van Breugel JMM, de Greef M, Wijlemans JW, Schubert G, van den Bosch M, Moonen CTW, Ries MG. Thermal ablation of a confluent lesion in the porcine kidney with a clinically available MR-HIFU system. *Phys Med Biol.* 2017;62(13):5312-26.
140. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):184-93.
141. Vahldiek JL, Erxleben C, Bressemer KK, Gemeinhardt O, Poch F, Hiebl B, Lehmann KS, Hamm B, Niehues SM. Multipolar RFA of the liver: Influence of intrahepatic vessels on ablation zones and appropriateness of CECT in detecting ablation dimensions - Results of an in-vivo porcine liver model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;70(4):467-76.
142. Mik P, Tonar Z, Maleckova A, Eberlova L, Liska V, Palek R, Rosendorf J, Jirik M, Mirka H, Kralickova M, Witter K. Distribution of Connective Tissue in the Male and Female Porcine Liver: Histological Mapping and Recommendations for Sampling. *J Comp Pathol.* 2018;162:1-13.
143. Martins AC, Machado MA, Ferraz AA. Porcine liver: experimental model for the intra-hepatic glissonian approach. *Acta Cir Bras.* 2008;23(2):204-7.
144. Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ. Swine as models in experimental surgery. *J Invest Surg.* 1988;1(1):65-79.
145. Poch FG, 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;62(3):322-8.
146. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, Teague BD, Laws PE, Kew J, Dennison AR, Maddern GJ. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg.* 2003;90(4):440-4.
147. Heerink WJ, Solouki AM, Vliegenthart R, Ruiters SJS, Sieders E, Oudkerk M, de Jong KP. The relationship between applied energy and ablation zone volume in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3228-36.
148. Schachtschneider KM, Schwind RM, Darfour-Oduro KA, De AK, Rund LA, Singh K, Principe DR, Guzman G, Ray CE, Jr., Ozer H, Gaba RC, Schook LB. A validated, transitional and translational porcine model of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(38):63620-34.

-
149. Yasmin A, Regan DP, Schook LB, Gaba RC, Schachtschneider KM. Transcriptional regulation of alcohol induced liver fibrosis in a translational porcine hepatocellular carcinoma model. *Biochimie*. 2021;182:73-84.
 150. Amabile C, Ahmed M, Solbiati L, Meloni MF, Solbiati M, Cassarino S, Tosoratti N, Nissenbaum Y, Ierace T, Goldberg SN. Microwave ablation of primary and secondary liver tumours: ex vivo, in vivo, and clinical characterisation. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(1):34-42.
 151. Brown HS, Halliwell M, Qamar M, Read AE, Evans JM, Wells PN. Measurement of normal portal venous blood flow by Doppler ultrasound. *Gut*. 1989;30(4):503-9.
 152. 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.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hoang Ngoc Chau Do, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dreidimensionale Quantifizierung des Gefäßkühleffektes von Lebergefäßen bei der Hochenergiemikrowellenablation ex vivo“ | „Three-dimensional quantification of the vascular cooling effect of hepatic vessels during high-energy microwave ablation ex vivo“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

Eidesstattliche Versicherung

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Hoang Ngoc Chau Do hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

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

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. doi: 10.1038/s41598-022-21437-4.

Beitrag im Einzelnen:

Planung: Planung der Versuchsreihen, Literaturrecherche

Methodische Durchführung: Durchführung der Mikrowellenablationen am Schweinelebergewebe, Erstellung von Schnitten am Kryostat und Erhebung von digitalen Bildern, Ablationsvermessung mittels digitaler Software

Datenerhebung: Konzepterstellung der Datenerhebung; qualitative, semiquantitative und quantitative Auswertung der Ablationen

Datenauswertung: Durchführung der statistischen Auswertung mit anschließender Interpretation

Publikation: Die Abbildung 1 basiert auf Abbildung 26 der vorliegenden Dissertation. Die Tabelle 1 basiert auf den präsentierten Daten der Abbildung 29 der vorliegenden Dissertation.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/-in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

Publikation 1:

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

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. doi: 10.1038/s41598-022-21437-4.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich während der Erstellung der Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Kai Lehmann für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Überlassung des Promotionsthemas. Durch seine strukturierte Herangehensweise und die stets konstruktive Kritik habe ich sehr viel lernen können.

Als Nächstes danke ich Herrn Dr. Franz Poch für sein großes Engagement. Insbesondere die engmaschige Betreuung, das konstruktive Feedback, die Entwicklung neuer Ideen und die motivierenden Worte haben einen sehr großen Anteil an der Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Zudem gilt mein Dank Frau Dr. Miriam Zibell und Frau Dr. Christina Neizert, die rund um die Uhr für meine Fragen und Probleme verfügbar waren und sehr viel Zeit in die Korrektur meiner Doktorarbeit investiert haben.

Auch bedanke ich mich bei Frau Dr. Beatrice Geyer, die mich am Anfang in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt hat. Herrn PhD Dr. Christian Rieder danke ich für die Entwicklung und Anpassung der Planungssoftware und den Mitarbeitern des chirurgischen Forschungslabors für die schöne gemeinsame Zeit.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die durch ihre Unterstützung und den Glauben an mich die Doktorarbeit überhaupt ermöglicht hat.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 56216
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Do, Hoang Ngoc Chau
Emailadresse: ngoc-chau.do@charite.de
Matrikelnummer: 222554
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Kai Lehmann
Promotionsinstitution / Klinik: CC08 Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Gefäßchirurgie CBF

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Hoang Do innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.07.2020
- Termin 2: 12.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärhypothesen
- Multiples Testen berücksichtigen
- Aussage von Omnibus-Tests beachten
- Relevanz versus statistische Signifikanz

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.08.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Carolin Herrmann

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

