

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

DISSERTATION

Quantifizierung des lokalen Gefäßkühleffekts bei der Mikrowellenablation von
Lebertumoren ex vivo

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Julia Annemarie Eminger

aus Espoo

Datum der Promotion:

04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstrakt	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Maligne Lebertumore	1
1.2. Kurative Therapieverfahren	3
1.2.1. Resektion und Transplantation	4
1.2.2. Lokalablativ Therapieverfahren	6
1.3. Die Mikrowellenablation	10
1.3.1. Funktionsprinzip	10
1.3.2. Morphologische Veränderungen in den Ablationszonen	14
1.3.3. Klinische Anwendung der Mikrowellenablation	15
1.3.4. Kontraindikationen und Komplikationen	18
1.4. Gefäßkühleffekte	19
1.4.1. Therapeutische Optionen zur Minimierung des Kühleffektes	23
1.5. Fragestellung	24
2. Material und Methoden	26
2.1. Versuchsaufbau	26
2.1.1. Mikrowellensystem	26
2.1.2. Kühlgefäßsimulation	28
2.1.3. Zielgerät	29
2.1.4. Probenmaterial	31
2.1.5. Wasserbad	32

Inhalt

2.1.6. Fotografische Dokumentation	32
2.1.7. Übersicht.....	33
2.2. Versuchsdurchführung	34
2.2.1. Vorversuche	34
2.2.1.1. Längsschnitte.....	34
2.2.1.2. Wasserbad.....	34
2.2.2. Hauptversuche	34
2.2.3. Ergänzungsversuche	35
2.2.4. Ausschlusskriterien	35
2.3. Auswertung	36
2.3.1. Planimetriesoftware.....	36
2.3.2. Makroskopie.....	37
2.3.3. Kühleffektberechnung	38
2.3.4. Flächenauswertung.....	38
2.3.4.1. Halbringsegmentmodell	40
2.3.5. Statistische Auswertung.....	42
2.4. Terminologie der Versuchsreihen.....	43
3. Ergebnisse.....	44
3.1. Vorversuche	44
3.1.1. Längsschnitte.....	44
3.1.2. Wasserbad.....	46
3.2. Hauptversuche	47
3.2.1. Makroskopische Auswertung der Ablationszonen.....	47
3.2.2. Quantitative Auswertung anhand der Flächenauswertung.....	50
3.2.2.1. Minimaler und maximaler Radius der White Zone	51
3.2.2.2. Flächenveränderungen der Ablationsläsionen.....	55
3.2.3. Quantitative Auswertung anhand des Halbringsegmentmodells	60

Inhalt

3.2.3.1. Kühlgefäßdurchmesser von 3 mm	61
3.2.3.2. Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm	65
3.2.3.3. Kühlgefäßdurchmesser von 8 mm	69
3.2.4. Zusammenfassung der Hauptversuche	72
3.3. Ergänzungsversuche.....	73
3.3.1. Makroskopische Auswertung der Ablationszonen.....	73
3.3.2. Quantitative Auswertung anhand der Flächenauswertung.....	74
3.3.2.1. Minimaler und maximaler Radius der White Zone	74
3.3.2.2. Flächenveränderungen der Ablationsläsionen	75
3.3.3. Quantitative Auswertung anhand des Halbringsegmentmodells	76
4. Diskussion	78
4.1. Ergebnisse dieser Arbeit	80
4.2. Bisherige Studien über Kühleffekte bei Anwendung des hier verwendeten MWA-Systems	87
4.3. Limitationen	92
4.4. Schlussfolgerung.....	95
5. Zusammenfassung	96
Literaturverzeichnis	98
Eidesstattliche Versicherung	CXII
Lebenslauf.....	CXIII
Danksagung	CXIV

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionsprinzip der Mikrowellenablation	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Gewebeerwärmung bei der RFA und der MWA.....	13
Abbildung 3: Perkutane Mikrowellenablation unter sonografischer Kontrolle	17
Abbildung 4: Schematische Darstellung von Ablationszonen in Abhängigkeit von Gefäßflüssen	20
Abbildung 5: AveCure™ Mikrowellenablationsgenerator MWG881 der Firma MedWaves (MedWaves Incorporated, San Diego, USA)	26
Abbildung 6: 14-G-Medium-Mikrowellenantenne (MedWaves Inc.).....	27
Abbildung 7: Zielgerät.....	30
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Zielgeräte	31
Abbildung 9: Versuchsaufbau.....	33
Abbildung 10: Exemplarische Darstellung ausgeschlossener Ablationszonen.....	36
Abbildung 11: Klassifikationsschema	37
Abbildung 12: Exemplarische Darstellung einer Ablationsläsion in der Software MWANecrosis-Measurement (Fraunhofer MEVIS) mit Vermessungen	39
Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Kühleffektsberechnung	40
Abbildung 14: Ringmodell für die Kühleffektsberechnung	41
Abbildung 15: Auswertungssoftware mit Halbringsegmentmodell	42
Abbildung 16: Beispielhafter Längsschnitt durch eine Ablationszone.....	45
Abbildung 17: Läsionsausdehnung mit und ohne Wasserbad im Vergleich	46
Abbildung 18: Morphologische Darstellung einer Ablationsläsion im Längs- und Querschnitt	48
Abbildung 19: Veränderungen der Ablationszonen bei zunehmender Flussrate bei unterschiedlichen Antennen-Gefäß-Abständen	49
Abbildung 20: Makroskopische Beurteilung des Kühleffekts	50
Abbildung 21: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 3 mm	52
Abbildung 22: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm	53

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 23: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 8 mm	54
Abbildung 24: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D3	56
Abbildung 25: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D5	57
Abbildung 26: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D8	59
Abbildung 27: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A5.....	61
Abbildung 28: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A10.....	63
Abbildung 29: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A20.....	64
Abbildung 30: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A5.....	66
Abbildung 31: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A10.....	67
Abbildung 32: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A20.....	68
Abbildung 33: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D8 A10.....	70
Abbildung 34: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D8 A20.....	71
Abbildung 35: Makroskopische Beurteilung des Kühleffekts bei Flussraten ≤ 10 ml/min	73
Abbildung 36: Minimale und maximale Radien bei Flussraten < 10 ml/min.....	74
Abbildung 37: Flächenausdehnung bei zunehmender Flussgeschwindigkeit < 10 ml/min	75
Abbildung 38: Kühleffekte bei D5 A10 bei geringen Flussgeschwindigkeiten.....	76
Abbildung 39: Schematische Darstellung des makroskopischen Kühleffekts.	80

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht lokalablativer Therapieverfahren.....	7
Tabelle 2: Ablationsparameter für die 14-Gauge-Medium Mikrowellenantenne (MedWaves Inc.)	28
Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Kühlgefäßdurchmesser, Antennen-Gefäß-Abstände und Flussgeschwindigkeiten.....	29
Tabelle 4: Kennzeichnung des Signifikanzniveaus in Tabellen und Abbildungen.....	43
Tabelle 5: Kennzeichnung des Signifikanzniveaus in Kurvendiagrammen.....	43
Tabelle 6: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 3 mm	65
Tabelle 7: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm	69
Tabelle 8: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 8 mm	72
Tabelle 9: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm und Flussraten < 10 ml/min	77

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	=	Fünfjahresüberlebensrate
CT	=	Computertomographie
FAP	=	Familiäre adenomatöse Polyposis
GHz	=	Gigahertz
HBV	=	Hepatitis-B-Virus
HCC	=	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	=	Hepatitis-C-Virus
HIFU	=	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
IRE	=	Irreversible Elektroporation
HNPCC	=	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
kJ	=	Kilojoule
kHz	=	Kilohertz
KRK	=	Kolorektales Karzinom
MHz	=	Megahertz
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MWA	=	Mikrowellenablation
PEI	=	Perkutane Ethanolinjektion
RFA	=	Radiofrequenzablation
W	=	Watt (Joule/Sekunde)

Abstrakt

Einleitung: Lokalablative thermische Therapieverfahren wie die Mikrowellenablation stellen in der Behandlung von Lebertumoren Alternativen zur Resektion oder Lebertransplantation dar. Lebergefäße können jedoch Wärme aus der thermischen Destruktionszone der Mikrowellenablation ableiten und damit die Wirksamkeit der Ablation verringern. Vaskuläre Kühleffekte stellen somit einen wesentlichen Faktor für eine erhöhte Lokalrezidivrate bei der Ablation von Lebertumoren in der Nähe intrahepatischer Gefäße dar. Ziel dieser Arbeit war eine systematische Evaluierung des vaskulären Kühleffekts bei der Mikrowellenablation mit einem feedback-gesteuerten Generator.

Material und Methoden: Mikrowellenablationen erfolgten an frischen Schweinelebern ex vivo mithilfe eines feedback-gesteuerten Mikrowellensystems und einer ungekühlten 14-G-Antenne bis zu einer eingebrachten Energie von 9,0 kJ. Lebergefäße wurden durch Glasröhren unterschiedlicher Durchmesser (3,0 mm, 5,0 mm und 8,0 mm (Außendurchmesser)) simuliert, die in verschiedenen Abständen zur Mikrowellenantenne eingebracht wurden (5, 10 und 20 mm, bezogen auf den Gefäß- und Antennenmittelpunkt). Es erfolgte eine Perfusion mit 0, 10, 100 und 500 ml H₂O/min (Hauptversuche), zusätzlich wurden bei dem Gefäßdurchmesser von 5 mm Versuche mit Flussraten von 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 / 6,0 und 8,0 ml H₂O/min durchgeführt (Ergänzungsversuche). Die Ablationsläsionen wurden auf Höhe des größten Querschnitts geteilt und makroskopisch mit einer für die Versuche erstellten Vermessungssoftware evaluiert. Ablationen ohne Kühlgefäß dienten als Referenz. Die Versuche erfolgten im Wasserbad (isotonische Kochsalzlösung). Das Signifikanzniveau für statistische Vergleiche wurde aufgrund multipler Testungen auf $p \leq 0,01$ festgelegt (zweiseitig).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 240 Ablationen durchgeführt. Bei Antennen-Gefäß-Abständen von bis zu 10 mm konnten schon bei Gefäßdurchmessern von 3 mm und ab Flussraten von 0,5 ml/min Kühleffekte festgestellt werden ($p < 0,01$). Eine Zunahme der Flussrate hatte keinen Einfluss auf die Ausprägung des Kühleffektes ($p > 0,01$). Bei Abständen von 20 mm zeigte sich in allen Versuchsreihen kein Kühleffekt ($p > 0,05$).

Zusammenfassung: Lebergefäße in weniger als 10 mm Abstand zu einer Mikrowellenablation führen ab einer Flussrate von 0,5 ml/min ex vivo zu einem vaskulären Kühleffekt, wobei sich mit zunehmender Flussrate kein weiterer Anstieg der Ausprägung des

Abstract

Kühleffektes zeigt. Damit müssen auch bei der Mikrowellenablation Kühleffekte bereits bei sehr geringen Flussraten in der klinischen Praxis Beachtung finden.

Abstract

Abstract

Introduction: Local ablative therapies such as microwave ablation are alternatives to surgical resection or transplantation in the treatment of liver tumours. However, tumours in close vicinity of blood vessels treated with local ablation may demonstrate a high local recurrence rate due to the cooling effect of the blood circulation. This study systematically evaluates the cooling effect of the microwave liver ablation performed by a feedback-regulated microwave generator.

Material and Methods: Microwave ablations were performed in ex vivo porcine livers with a feedback-regulated microwave system and an uncooled 14-G-antenna up to an energy input of 9.0 kJ. Liver vessels were simulated using glass tubes with varying diameters (3.0, 5.0 and 8.0 mm (outer diameter)) and inserted into the liver tissue at varying distances to the microwave antenna (5, 10 and 20 mm, relating to the respective centres of vessel and antenna). Vessel perfusion with 0, 10, 100 and 500 ml H₂O/min was performed using a pump. In addition, flow rates of 0.5 / 1.0 / 2.0 / 4.0 / 6.0 and 8.0 ml H₂O/min were used at an outer vessel diameter of 5 mm and a vessel-to-antenna-distance of 10 mm. The resulting ablation zones were divided at the largest transversal diameter and evaluated macroscopically as well as with a custom-made measuring software. Ablation zones obtained without cooling vessels were used as reference points. All experiments were conducted in a water bath with saline solution. Based on multiple tests, the level of significance for statistical comparisons was set to $p \leq 0,01$ (two-sided).

Results: In total, 240 ablations were performed. Cooling effects were observed in vessel diameters of 3 mm (outer diameter) and flow rates as low as 0.5 ml/min, up to an antenna-to-vessel-distance of 10 mm ($p < 0.01$). Increasing flow rates did not result in a linear increase of the cooling effect ($p > 0.01$). No significant cooling effects were observed at antenna-to-vessel-distances of 20 mm ($p > 0.05$).

Conclusion: Hepatic blood vessels located ≤ 10 mm from the microwave antenna cause vascular cooling effects ex vivo, starting at a minimal flow rate of 0.5 ml/min. However, increasing flow rates do not result in a corresponding increase of the cooling effect. Thus, the cooling effect of blood vessels needs to be taken into account when performing microwave ablations.

1. Einleitung

Lebertumore zählen weltweit zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen (1). Zusätzlich zu der operativen Resektion und der Lebertransplantation haben sich in den vergangenen Jahren thermoablative Therapieverfahren etabliert (2-4). Dabei erfolgt eine lokale Destruktion des Tumorgewebes durch die Applikation zelltötender Temperaturen. Bei der Anwendung dieser Verfahren ist zu beachten, dass durch den Blutfluss sowohl der Kapillarperfusion als auch benachbarte größerer Lebergefäße ein Teil der eingebrachten Wärme abtransportiert wird. Dadurch wird das Erreichen der notwendigen Temperaturen erschwert und Lokalrezidive werden begünstigt (5-10). Im Vergleich zu anderen thermischen Ablationsverfahren, wie der Radiofrequenzablation, scheint die Mikrowellenablation bei jedoch bis dato uneinheitlicher Studienlage von vaskulären Kühleffekten weniger beeinträchtigt (6, 9, 11-20). Für eine planbare und sichere Therapie ist eine möglichst genaue Kenntnis über die zu erwartenden vaskulären Kühleffekte wichtig (9, 14, 16). Ziel dieser Arbeit war die systematische Evaluation des Kühleffekts von Lebergefäßen bei der Mikrowellenablation in einem ex-vivo-Lebermodell bei Verwendung eines feedback-gesteuerten Mikrowellensystems.

1.1. Maligne Lebertumore

Maligne Tumorerkrankungen weisen weltweit eine steigende Inzidenz auf (21) und verursachen Schätzungen der WHO zufolge mittlerweile mehr Todesfälle als Schlaganfälle oder ischämische Herzerkrankungen (22). Primäre Lebertumore stellen mit einer globalen Inzidenz von etwa 841.000 Fällen im Jahr 2018 die fünfthäufigste Tumorerkrankung bei Männern (6,3 % aller malignen Krebserkrankungen) und die elfthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen (2,8 %) dar (1). Bei etwa 781.600 Todesfällen (1) machen die Lebertumore mit einem Mortalitäts- zu Inzidenzverhältnis von 0,93 nach dem Lungenkarzinom weltweit die vierthäufigste Todesursache an malignen Tumorerkrankungen aus (8,2 %) (1, 21). 83 % der Neuerkrankungen treten in weniger entwickelten Regionen auf. Zu den Regionen mit den höchsten Inzidenzraten zählen Nord- und Westafrika und Süd- und Südostasien (1). Männer sind weltweit etwas mehr als doppelt so häufig wie Frauen betroffen (21).

Mit einem Anteil von etwa 75 - 90 % ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) die häufigste Ursache primärer Lebertumore, gefolgt vom cholangiozellulären Karzinom mit et-

Einleitung

wa 10 - 15 % (3, 21, 23-25). Die Mehrzahl der HCC geht auf bekannte Risikofaktoren zurück (26). Dazu zählen eine Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus (HBV bzw. HCV), chronischer Alkoholabusus, Tabakkonsum, Diabetes mellitus und Adipositas sowie nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD), Exposition gegenüber Aflatoxin B1 in der Nahrung, sowie seltenere Faktoren wie eine Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson und Autoimmunerkrankungen wie eine primäre biliäre Cholangitis oder eine Autoimmunhepatitis (3, 23, 26-30). Die meisten Risikofaktoren führen zur Bildung einer Leberzirrhose (25, 30), auch wenn bei bis zu 40 % der HCC-Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion keine Leberzirrhose vorliegt (26). Das kumulative 5-Jahres-Risiko von Patienten mit einer Leberzirrhose, an einem HCC zu erkranken, variiert je nach deren Genese und Herkunft des Patienten zwischen vier und 30 % (31). Bei einer viral, autoimmun oder metabolisch bedingten Leberzirrhose beträgt das relative Risiko für ein HCC das Zwei- bis Dreifache des Risikos einer alkoholassoziierten Leberzirrhose (29). In Ländern mit einer hohen Erkrankungsrate sind eine chronische Hepatitis-B-Infektion und Aflatoxin-B1-Exposition die häufigsten Risikofaktoren, in Ländern mit niedrigeren Inzidenzraten sind es chronischer Alkoholabusus, eine Hepatitis-C-Infektion sowie Diabetes mellitus, Adipositas und das metabolische Syndrom (23, 24). Symptome treten beim HCC typischerweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf, wodurch eine kurative Therapie meist nicht mehr möglich ist. Auch für lebensverlängernde Therapiemaßnahmen kann die Leberfunktion schon zu beeinträchtigt sein (26). Die Prognose bei Diagnosestellung nach aufgetretenen Symptomen wie Schmerzen, Ikterus, Hepatomegalie, Leberversagen, Fieber und Aszites beträgt lediglich wenige Wochen bis Monate (26, 32). Wird ein HCC dagegen frühzeitig entdeckt und therapiert, können sehr gute Ergebnisse erzielt werden (s. 1.2) (3, 25, 33, 34).

Sekundäre Lebertumoren entstehen durch eine Metastasierung anderer maligner Tumorerkrankungen, begünstigt durch die hohe Vaskularisation und Filterfunktion der Leber (35). Hierzu zählen beispielsweise Mammakarzinome, Lungenkarzinome, Schilddrüsentumore und Tumoren des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts (36). Hervorzuheben ist aufgrund seiner hohen Inzidenzrate von weltweit geschätzt 1,8 Millionen für das Jahr 2018 (21) das kolorektale Karzinom (KRK), welches damit die dritthäufigste Tumorerkrankung (10,2 % aller Tumorerkrankungen) mit der zweithöchsten Mortalität (9,2 %) darstellt (1, 21). Die Inzidenzraten betragen in entwickelten Regionen etwa das Dreifache gegenüber weniger entwickelten Regionen (21). Das weltweite Mortalitäts- zu

Einleitung

Inzidenzverhältnis beträgt 0,48 (1). Als Risikofaktoren gelten ein höheres Lebensalter, Polypen bzw. hereditäre polypomatöse Erkrankungen wie FAP und HNPCC, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), eine positive Familienanamnese und ein „westlicher“ Lebensstil mit hohem Alkohol- und Tabakkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel sowie ballaststoffarme Ernährung mit einem hohen Anteil roten oder verarbeiteten Fleisches (22, 37-39). Prognosebestimmend ist die Anwesenheit von Lebermetastasen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei bis zu 15 - 25 % der Patienten feststellen lassen (40, 41). Im weiteren Verlauf treten sie bei etwa 50 % aller Patienten auf (42). Ohne eine adäquate Behandlung ist die Überlebenszeit mit einer Einjahresüberlebensrate (1-JÜR) von etwa 30 % und einer Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR) von weniger als 5 % auf wenige Monate limitiert (40, 41). Wie auch beim HCC kann eine Therapie einen deutlichen Überlebensvorteil bieten (43).

Die Diagnose eines HCCs erfolgt durch den Nachweis eines typischen Kontrastmittelverhaltens in einer kontrastmittelverstärkten Bildgebung (Ultraschall, CT oder MRT). Bei suspekten Rundherden ohne charakteristischem Kontrastmittelverhalten sollte abhängig von deren Größe eine weitere Abklärung mittels eines zweiten bildgebenden Verfahrens oder einer histologischen Untersuchung erfolgen (3, 25, 44, 45). Durch einen negativen histologischen Befund kann ein Tumor jedoch nicht ausgeschlossen werden (25). Beim KRK wird zur Detektion möglicher Lebermetastasen eine Ausbreitungsdiagnostik mit Ultraschall und gegebenenfalls einem Abdomen-CT empfohlen (46).

Zur Planung der operativen oder interventionellen Therapie sollte eine kontrastmittelgestützte CT- oder MRT-Untersuchung der Leber durchgeführt werden, durch die die genaue Größe und Anzahl der Lebertumoren sowie die genaue Lokalisation und Lagebeziehung zu anderen Organstrukturen wie beispielsweise zu größeren Blutgefäßen, zur Gallenblase oder zum Zwerchfell ersichtlich sind (47-49). Zur Abklärung möglicher extrahepatischer Metastasen ist ein kontrastmittelgestütztes CT-Thorax/Abdomen notwendig (45).

1.2. Kurative Therapieverfahren

Für einen optimalen Therapieerfolg sollte die Behandlung möglichst frühzeitig durch ein multidisziplinäres Team aus Chirurgie, Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Radiologie, Radioonkologie und Pathologie erfolgen (50, 51). Prognostische Faktoren, die besondere Berücksichtigung bei der Therapieentscheidung finden, sind Anzahl, Größe

Einleitung

und Lokalisation der Tumoren, ihr Bezug zu Gefäßen bzw. eine Gefäßinvasion, die Tumordifferenzierung (Grading), der Lymphknotenstatus, extrahepatische Metastasen, tumorassoziierte Symptome, die Leberfunktion und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten (3, 32, 43, 44, 50, 52, 53). Als kurative Verfahren gelten die chirurgische Leberteilektomie, die orthotope Lebertransplantation sowie lokalablativ Therapieverfahren (3, 25, 45). Zu den palliativen Therapien zählen die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Therapie mit Zytostatika und Chemotherapeutika sowie Best Supportive Care (3, 25, 46, 51).

1.2.1. Resektion und Transplantation

Die Leberteilektomie gilt insbesondere beim HCC aufgrund guter Langzeitergebnisse als bevorzugte Therapie und auch bei primär resektablen Lebermetastasen des KRKs als potentiell kurative Therapieoption (34, 46, 52). Grundsätzlich wird eine komplette Resektion (R0-Resektion) mit zusätzlichem Sicherheitsabstand von 1 cm angestrebt (42). Der limitierende Faktor ist die Restfunktion und Größe der verbleibenden Leber (50, 54). Letztere sollte präoperativ anhand einer radiologischen Lebervolumetrie abgeschätzt werden (55). Als ausreichend große Restleber wird bei Patienten mit einer normalen Leberfunktion ein verbleibendes Lebervolumen von mindestens 20 % empfohlen, wenn zuvor eine systemische Chemotherapie erfolgte $\geq 30 - 40 \%$ und bei zirrhotischen Lebern je nach Ausmaß der Leberfunktionsbeeinträchtigung $\geq 40 - 70 \%$ (56, 57). Wichtig ist auch eine adäquate Gefäßversorgung und Gallendrainage der verbleibenden Leber, da andernfalls das Risiko einer postoperativen hepatischen Insuffizienz mit entsprechender Mortalität besteht (50). Bei einer Leberzirrhose ist abhängig von deren Schweregrad die perioperative Mortalität erhöht (32). Daher wird die Resektion bevorzugt bei Patienten ohne Leberzirrhose durchgeführt (58). Wird dennoch eine Resektion bei Patienten mit Leberzirrhose angestrebt, können bei Tumoren < 3 cm Durchmesser, normwertigem Bilirubin und nicht erhöhtem portalvenösen Druck die besten Ergebnisse erzielt werden (59). Bei primär resektablen kolorektalen Metastasen kann bei prognostisch ungünstigen Kriterien wie einem kurzen krankheitsfreien Intervall oder synchroner Metastasierung primär eine systemische Therapie indiziert sein. Nach einer Krankheitsstabilisierung sollte die Resektion zeitnah angestrebt werden (46). Allerdings sind nach der Resektion kolorektaler Lebermetastasen Rezidivraten von bis zu 70 % zu beachten (43), ebenso nach der Resektion des HCCs. Neben intrahepatischen Metastasen können sich beim HCC aus dem durch die Grunderkrankung geschädigten Lebergewebe

Einleitung

auch de novo Tumoren bilden. Zudem ist die Regenerationsfähigkeit der Restleber oft eingeschränkt (3, 52, 59-62). Intrahepatische Metastasen machen etwa 60 - 70 % der Rezidive aus (52), treten typischerweise innerhalb von zwei Jahren nach der Resektion auf (63) und können ihren Ursprung in zum Zeitpunkt der Resektion noch nicht erkennbaren Satellitenherden haben (64). Bei Leberzirrhose und Tumoren, die sich innerhalb der sogenannten Mailand-Kriterien (maximal 3 Herde \leq 3 cm oder 1 Herd \leq 5 cm) befinden, nicht-resektablen HCCs oder bei Rezidiven nach einer Teilresektion ist daher eine Lebertransplantation eine weitere Behandlungsstrategie des HCCs und gleichzeitig diejenige mit dem geringsten Rezidivrisiko (3, 30, 65, 66). Aufgrund langer Wartezeiten auf ein Spenderorgan kommt jedoch ein Teil der primär für eine Transplantation geeigneten Patienten wegen einer Krankheitsprogression letztlich für eine Transplantation nicht mehr infrage (59).

Durch die chirurgische Resektion und die Lebertransplantation können in der Therapie des HCCs 5-JÜR von bis zu 60 - 80 % erreicht werden (52, 67). Bei der Resektion von HCCs in sehr frühen Stadien wurden zudem 5-JÜR von 93 % beschrieben (68). Die perioperative Mortalität liegt typischerweise bei etwa 5 % (3, 66). Bei einem Vergleich von 14 Verlaufsstudien zur Therapie des HCCs bei unterschiedlichen Tumorgrößen und Child-Pugh-Stadien fanden sich 5-JÜR von 27 - 70 % mit rezidivfreien 5-JÜR von 18 - 57 % bei der Leberteilresektion und 5-JÜR von 41 - 78 % mit rezidivfreien 5-JÜR von 46 - 98 % bei der Lebertransplantation (58). Weitere Studien zu der Leberteilresektion zeigten 5-JÜR von etwa 40 - 70 % (52, 53, 61) und zur Transplantation 60 - 80 % (52). Bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen können 5-JÜR von 16 - 74 % und 10-JÜR von 9 - 69 % erreicht werden (43).

Jedoch kommt ein Großteil der Patienten aufgrund der Tumorausdehnung, extrahepatischer Tumormanifestation, eingeschränkter Restleberfunktion und Komorbiditäten nicht für eine Leberteilresektion oder -transplantation infrage (32, 34, 41, 52, 53, 69-72). Der Anteil der tatsächlich für eine Operation geeigneten Patienten mit HCC wird in der Literatur mit zwischen 5 - 10 und bis zu 40 % angegeben (32, 51, 52). Bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen kommen etwa 20 % der Patienten für eine Operation in Betracht (36, 41, 54).

1.2.2. Lokalablative Therapieverfahren

Für Patienten, die aufgrund der Tumorausdehnung oder Komorbiditäten nicht für eine Resektion oder Lebertransplantation infrage kommen, können lokale Ablationsverfahren eine weitere potenziell kurative Therapieoption darstellen (2-4, 45). Dabei erfolgt eine lokale Destruktion des Tumorgewebes (73). Ebenfalls sollten diese Verfahren auch für Patienten mit primär resektablen und von Lokalisation und Größe dafür geeigneten Lebermetastasen des KRKs im Tumorboard diskutiert und angeboten werden (46).

Grundvoraussetzung für die Anwendung dieser Therapieverfahren ist, dass die Tumore über einen laparoskopischen, perkutanen oder offen-chirurgischen Zugangsweg erreicht werden können und im ausreichenden Abstand von anderen Organstrukturen, großen Blutgefäßen oder Gallengängen lokalisiert sind. Ein Sicherheitsaum von mindestens 0,5 - 1 cm um den Tumor sollte eingehalten werden (5, 48, 64, 74-78), um die Tumorränder sicher abladieren und eventuelle mikroskopische Satellitenherde miterfassen zu können (64, 75). Zugleich kann mehr gesundes Gewebe als bei der Resektion erhalten und die Therapie bei Bedarf wiederholt werden (32, 79). Neben der kurativen Intention sind bei fortgeschrittenen Erkrankungen eine Symptomkontrolle, Überlebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität möglich (80). Weitere Indikationen sind das „Downstaging“ von Patienten mit HCC, deren Tumorausdehnung sich außerhalb der Mailand-Kriterien befindet (65), sowie die Reduzierung der Tumorprogression während der Wartezeit auf eine Spenderleber vor eine Transplantation („Bridging“) (4, 25, 59, 81). Geringere Komplikationsraten und insbesondere bei perkutaner Durchführung ein kürzerer Krankenhausaufenthalt als nach einer Resektion sind bekannt (2, 34, 61, 81).

Die lokalablativen Therapieverfahren werden in chemische Ablationsverfahren wie die perkutane Ethanolinjektion (PEI) und in energiebasierte Ablationsverfahren eingeteilt (71, 73). Zu den letzteren zählen thermische Ablationsmethoden wie die Mikrowellenablation (MWA), die Radiofrequenzablation (RFA), der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU), die Kryoablation und die Laserablation (auch: laserinduzierte Thermotherapie, LITT), sowie nichtthermische Verfahren wie die irreversible Elektroporation (IRE) (Tabelle 1) (3, 73, 74, 82, 83).

Bei den chemischen Ablationsverfahren erfolgt eine intratumorale Injektion von Alkohol oder Essigsäure, wodurch es über eine Zelldehydratation und Proteindenaturierung zu

Einleitung

einer Tumorzellnekrose kommt. Zusätzlich entsteht aufgrund einer Endothelnekrose durch Thrombozytenaggregation eine vaskuläre Thrombose mit ischämischer Nekrose (79, 84, 85).

Tabelle 1: Übersicht lokalablativer Therapieverfahren

Grau: chemische Ablationsverfahren, blau: hypotherme Ablationsverfahren, rot: hypertherme Ablationsverfahren, grün: biomechanische Ablationsverfahren.

Therapieverfahren	Vorteile	Nachteile
Perkutane Ethanolinjektion (PEI), Essigsäureinjektion (79, 84, 85)	<ul style="list-style-type: none"> • kostengünstig • Ultraschallkontrolle möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • inkomplette Ablation durch inhomogene Verteilung des injizierten Agens möglich (intratumorale fibrotische Septen bei Tumoren > 2 cm) • vergleichsweise hohe Lokalrezidivrate • niedrige Wirksamkeit bei Metastasen
Kryoablation (48, 73, 82, 85, 86)	<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Verwendung mehrerer Applikatoren möglich • bildgebende Kontrolle möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungsrisiko, da keine Koagulation • „Kryoschock“ durch Zytokinfreisetzung möglich • kleine Ablationszonen, dadurch häufig Einsatz multipler Applikatoren nötig • „cool-sink effect“ in Gefäßnähe möglich
Radiofrequenzablation (RFA) (7, 8, 48, 79, 82, 87, 88)	<ul style="list-style-type: none"> • gute lokale Tumorkontrolle bei Tumoren < 3 cm • hohe Verfügbarkeit • gute Studienlage • Limitationen bekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • häufig inkomplette Ablation bei Tumoren > 3 cm • „heat-sink effect“ in gut durchbluteten Organen und/oder perivaskulärer Tumorumlage • thermische Schäden an umliegenden Organstrukturen möglich • geschlossener Stromkreis notwendig • reduzierte Wärmeweiterleitung durch Karbonisation, Dehydrierung und Wasserdampf • Variabilität in RFA-Systemen
Mikrowellenablation (MWA) (6, 48, 88, 89)	<ul style="list-style-type: none"> • effektivere Therapie von Tumoren > 3 cm möglich • simultane Verwendung multipler Antennen möglich • größere Zone aktiver Gewebeerhitzung als RFA • geringere Beeinflussung durch den „heat-sink effect“ • karbonisiertes Gewebe und Wasserdampf wird durchdrungen • Temperaturen > 100 °C möglich • kürzere Behandlungsdauer als RFA 	<ul style="list-style-type: none"> • limitierte Studienlage • thermische Schäden an umliegenden Organstrukturen möglich • Variabilität in Mikrowellensystemen

Einleitung

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) (79, 82, 84)	<ul style="list-style-type: none"> • transkutane Anwendung möglich • präzise Gewebeerhitzung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • kleine Ablationsareale • lange Therapiedauer bei größeren Tumoren • Verletzungsrisiko durch Streuung und Reflektion der Schallwellen • eingeschränkte Anwendung bei karbonisiertem oder dehydriertem Gewebe, Wasserdampf, atembeweglichen Organen und bei unter luftgefüllten Organen oder Knochen gelegenen Tumorlokalisation
Laserablation (LITT) (79, 82, 84)	<ul style="list-style-type: none"> • präzise steuerbar • MRT-Kontrolle der Ablationsausdehnung möglich • simultane Verwendung multipler Applikatoren möglich • kurze Ablationsdauer 	<ul style="list-style-type: none"> • kleine Ablationsareale durch Streuung und schnelle Absorption der Laserstrahlen • keine Durchdringung von karbonisiertem oder dehydriertem Gewebe • höhere Kosten und höhere Invasivität durch multiple Applikatoren • „heat-sink effect“ bei perivaskulärer Tumorumlage • eingeschränkte Verfügbarkeit
Irreversible Elektroporation (IRE) (79, 84, 86, 90-92)	<ul style="list-style-type: none"> • kein „heat-sink effect“ • kurze Ablationsdauer • gut definierte Ablationsränder • gute Korrelation der histologischen Ablationszonen mit Sonografie 	<ul style="list-style-type: none"> • limitierte Studienlage • Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxation notwendig • Blutungen möglich • limitiert auf Tumoren ≤ 4 cm

Durch kurze Stromstöße wird bei der biomechanischen IRE die Zellmembran zerstört und eine Apoptose induziert (82, 84, 92). Ziel der thermischen Ablationsverfahren ist die lokale Destruktion von Gewebe durch dessen Erhitzung oder Abkühlung ohne Verletzung benachbarter Organstrukturen (73, 75, 79). Bei der Kryoablation erfolgt eine Zerstörung durch Abkühlen des Gewebes auf weniger als -40 °C (82). Hypertherme Ablationsverfahren wie die RFA, MWA, HIFU und Laserablation induzieren Koagulationsnekrosen durch Erhitzen des Gewebes auf über 60 °C (48, 82, 83, 88). Dabei kommt es binnen weniger Sekunden zu einer Proteindenaturierung mit konsekutiver Zellnekrose (82, 83). Durch Temperaturen $> 100 - 105$ °C verdampft die Gewebeflüssigkeit, es entstehen kondensationsbedingte Vakuolen im Gewebe sowie eine Karbonisationszone (75, 83, 93).

In den vergangenen Jahren hat sich bei den hyperthermen Ablationsverfahren vor allem die RFA etabliert, die bei Tumoren mit einer Größe von ≤ 3 cm, idealerweise ≤ 2 cm, mit der Resektion vergleichbare Ergebnisse ermöglicht (94). Daher kann die RFA einigen Patienten als Erstlinientherapie für HCC im sehr frühen Stadium angeboten werden, wenn eine Lebertransplantation nicht infrage kommt (25, 95). Bei Tumoren > 3 cm ist die RFA der Resektion jedoch schon ab einer Zunahme der Tumorgröße von wenigen

Einleitung

Millimetern sowohl im Gesamt- als auch rezidivfreien Überleben unterlegen (94). Die Gewebeerhitzung erfolgt bei der RFA durch einen hochfrequenten Wechselstrom im Bereich von 375 - 500 kHz, der in dem die Elektrode unmittelbar umgebenden Gewebe Ionen in Schwingung versetzt und zu einem Aufbau von Reibungswärme führt („Joule-Effekt“) (73, 79, 87, 88). Die Weiterleitung erfolgt durch Konduktion (79, 88) und hängt von der elektrischen und thermischen Leitfähigkeit des Gewebes ab (88). Bei steigenden Temperaturen wird diese Weiterleitung durch die dabei auftretende Karbonisation und Dehydrierung des Gewebes herabgesetzt (87, 88, 96). Durch die Bildung von Wasserdampf entweicht das für den Ionenfluss benötigte Wasser, die elektrische Leitfähigkeit verringert sich (88) und die Größe der Ablationsläsionen wird limitiert (87, 96). Die Gewebetemperaturen sollten bei der RFA daher 100 °C nicht überschreiten (75, 88). Es ist zudem ein geschlossener Stromkreis notwendig, der entweder durch eine zusätzliche auf der Haut aufgebrachten Neutralelektrode oder durch Verwendung zweier oder multipler interstitieller Elektroden erzeugt werden kann (79, 88).

Einige dieser Limitationen können durch die MWA überwunden werden (Tabelle 1, s. 1.3), weswegen diese ein weiteres vielversprechendes lokales Ablationsverfahren darstellt (6, 48, 79, 97). Eine Metastudie analysierte 16 Vergleichsstudien zwischen der RFA und der MWA mit insgesamt 2062 Patienten (98). Dabei zeigten sich vergleichbare 1- und 5-JÜR. Bei der MWA konnte jedoch sowohl bei der Therapie von HCCs als auch Lebermetastasen eine bessere 6-JÜR festgestellt werden. Bei Lebermetastasen allein konnte die MWA signifikant geringere lokale Rezidivraten erzielen. Weitere Vergleichsstudien fanden bei der MWA geringere Lokalrezidiv-/ Progressionsraten (99, 100). Auch die technische Erfolgsrate der MWA zeigte sich als mit derjenigen der RFA vergleichbar (101, 102).

Die Verwendung der anderen Therapieverfahren wird nach derzeitigen Kenntnisstand nicht (45) oder aufgrund der geringen Evidenz nur im Rahmen von Studien empfohlen (46).

1.3. Die Mikrowellenablation

Die hepatische Mikrowellenablation (MWA) wurde Ende der 1970er Jahre ursprünglich als Hilfsmittel zur Blutstillung bei Leberresektionen entwickelt (103). Ab 1986 wurde in Japan die perkutane MWA erstmals bei Leberbiopsien eingesetzt, um das Blutungsrisiko und die Streuung von Tumorzellen zu minimieren (104). Seit den frühen 1990er Jahren kommt die MWA bei der Ablation von Lebertumoren zur Anwendung (105).

1.3.1. Funktionsprinzip

Mikrowellen sind elektromagnetische Wellen, die einen Frequenzbereich von 300 MHz bis 300 GHz umfassen (79, 89). Im klinischen Alltag sind die Frequenzbereiche von 915 MHz sowie 2.45 GHz gebräuchlich (73, 106). Die Grundbestandteile eines Mikrowellensystems sind ein Mikrowellengenerator, ein flexibles, koaxiales Kabel und eine Mikrowellenantenne mit einer aktiven Zone am distalen Schaftende (89, 106). Die gängigen Generatoren basieren auf einem Magnetron (Magnetfeldröhre) oder einem Halbleiter (89). In der Magnetfeldröhre befinden sich Resonanzhohlräume, die in einem abgestimmten Schwingkreis elektrische Felder erzeugen und gleichzeitig deren Frequenz bestimmen. Der Generator wird über ein koaxiales Kabel mit der Mikrowellenantenne verbunden, die die Energie über eine aktive Zone am distalen Ende des Antennenschafts in das Gewebe fortleitet (89, 106). Durch die Mikrowellen wird um die Mikrowellenantenne ein elektromagnetisches Feld mit schnell wechselnder Polarität aufgebaut. Dipole Moleküle (insbesondere Wassermoleküle) werden durch den kontinuierlichen Versuch, sich entlang dieses Feldes auszurichten, in Resonanzschwingung gebracht (Abbildung 1). Über Reibungskräfte wird ein Teil der Rotationsenergie durch das Gewebe aufgenommen und in Wärme umgewandelt. Dies resultiert in einer lokalen Wärmeentwicklung (76, 79, 107, 108). Die Gewebeerhitzung erfolgt über die Weitergabe der durch die Wassermoleküle erzeugten Wärme (88, 89).

Einleitung

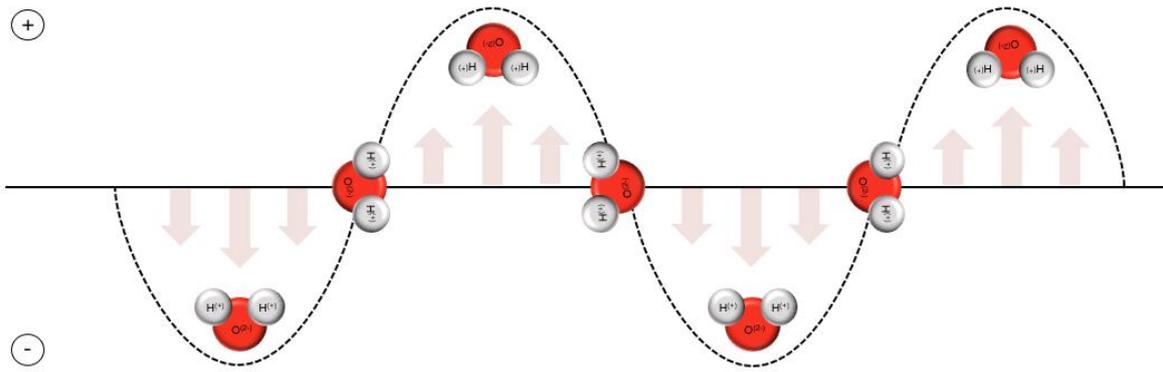


Abbildung 1: Funktionsprinzip der Mikrowellenablation

Infolge des Aufbaus eines elektromagnetischen Felds mit schnell wechselnder Polarität werden dipole Moleküle in Schwingung versetzt, wodurch es zu einer Wärmeentwicklung kommt. Modifiziert nach Brace et al und Hoffmann et al (108, 109).

Die Effizienz eines Mikrowellensystems hängt davon ab, wie gut die Mikrowellenenergie das Gewebe durchdringen kann (relative Permittivität) und wie gut das Gewebe sie absorbiert (effektive Leitfähigkeit) (88, 110). In Gewebe mit hohem Wassergehalt werden Mikrowellen gut absorbiert (88, 111), Gewebe mit niedrigem Wassergehalt kann von ihnen ebenfalls durchdrungen werden (88). Mikrowellen sind daher in der Lage, Wasserdampf sowie karbonisiertes und dehydriertes Gewebe mit einer niedrigen Leitfähigkeit zu durchdringen (88, 89). Anders als bei der RFA können Temperaturen über 100 °C erzielt werden, ohne dass die Hitzeentwicklung und -ausbreitung beeinträchtigt wird (6). Es sind zudem keine Neutralelektroden notwendig (108). Neben der Ablation von Lebergewebe zeigt die MWA auch in der Ablation von anderem Gewebe wie Lunge, Knochen und Nieren vielversprechende Resultate (88, 89).

Durch die hohen Temperaturen während der Ablation können Veränderungen der Permittivitätseigenschaften in malignem und normalem Gewebe auftreten (56, 112), was die Effizienz der Antenne beeinflussen kann (88). Nimmt die Permittivität ab, kann weniger Energie in das Gewebe eingebracht werden. Stattdessen wird sie zurück zur Antenne reflektiert (110, 112). Neben einer Reduktion der Gewebeerhitzung bedingt ein hohes Maß an reflektierter Energie eine Erhitzung des Antennenschafts, was zu thermischen Verletzungen des Gewebes entlang des Antennenschafts und somit ungewollter Ablation gesunden Gewebes führen kann (10, 89, 106, 109, 110). Dies geschieht auch bei Erhöhung der Leistung, durch die sich der Antennenschaft ebenfalls erhitzt (108). Um diesbezügliche Verletzungsrisiken zu minimieren und um mehr Leistung verwenden

Einleitung

zu können, wurden mit Wasser, Luft oder Gas gekühlte Antennensysteme entwickelt (89, 106, 108, 113-115). Damit konnten in einigen Studien größere Ablationsläsionen erzielt werden (113, 114). Auch für die aktive Zone der Antennen wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Designs entwickelt, um eine niedrige reflektierte Energie und eine fokussierte Energieabgabe zu erreichen (76, 89, 110, 116, 117). Durch die Kühlsysteme und manche Antennendesigns erhöht sich neben der anwendbaren Leistung jedoch auch der Antennendurchmesser, was für eine perkutane Anwendung von Nachteil ist (89). Ein ähnliches Problem stellt sich bei der Übertragung der Mikrowellenenergie vom Generator zur Antenne. Die Fähigkeit koaxialer Kabel zur Energieübertragung ist mit dem Durchmesser verbunden (108, 111). Bei einem für die verwendete Leistung zu geringen Durchmesser kann das Kabel aufgrund eines hohen Energieverlusts überhitzen (89), sodass entweder die Leistung reduziert oder auf Kosten der Flexibilität der Kabeldurchmesser erhöht werden muss (89, 108, 109). Die Energieverluste können bis zu 50 % der Ausgangsleistung des Generators betragen (49, 111). In den letzten Jahren wurde ein Mikrowellensystem ohne Kühlsystem entwickelt, das über einen Feedback-Mechanismus stetig die Temperatur, die eingebrachte sowie die reflektierte Leistung im Gewebe und die verwendete Frequenz im Bereich von 902 - 928 MHz in Echtzeit registriert und den Ablationsvorgang daraufhin an die aktuellen Bedingungen anpassen kann (s. 2.1.1) (56, 107, 110, 112, 118).

Bei allen thermischen Ablationsverfahren wird die Größe der Ablationszonen durch die Leberperfusion limitiert, weil in der Peripherie ein perfusionsbedingter Wärmeabtransport stattfindet (s. 1.3.4) (88, 119). Gleichzeitig besteht dort ein niedrigerer Temperaturgradient als im Ablationszentrum (20, 120). Mit zunehmender Ablationsdauer stellt sich am peripheren Rand der Ablationszone ein Gleichgewicht zwischen der zugeführten und von dem Blutfluss abtransportierten Energie ein und es erfolgt keine weitere Größenzunahme der Ablationsläsion (20, 88, 119). Diesem Effekt kann durch eine Erhöhung des Bereichs der aktiven Gewebeerwärmung oder durch einen größeren Temperaturgradienten entgegen gewirkt werden (88). Bei Frequenzen von 915 MHz und 2.45 GHz ist in den meisten biologischen Geweben eine Eindringtiefe der Mikrowellen von etwa 2 - 4 cm zu erwarten (89). Der Bereich aktiver Gewebeerwärmung ist damit bei der MWA größer als bei der RFA, bei der diese nur wenige Millimeter um den Applikator herum erfolgt (Abbildung 2) (9, 12, 18, 88, 97, 109). Die RFA ist daher vor allem für die Ablation von Tumoren ≤ 3 cm geeignet, da sie bei der Ablation von Tumoren

Einleitung

> 3 cm eine Verschlechterung des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens aufweist (94). Lokalrezidive können durch aufgrund eines insuffizienten Sicherheitsabstands verbleibende Mikrometastasen im Sinne einer mikrovaskulären Invasion und Satellitenmetastasen bedingt sein (121, 122). Die Prävalenz von Mikrometastasen ist von der Tumorgröße abhängig. Beim HCC können sie bei einer Tumorgröße von ≤ 3 cm in 5 % der Fälle in einer Entfernung von mehr als 1 cm von dem Haupttumor auftreten, bei Tumoren > 3 cm dagegen in rund 23 % (121, 122). Daher erscheint für Tumoren > 3 cm eine Vergrößerung des Sicherheitsabstandes auf > 1 cm sinnvoll (121, 122). Dies geht jedoch mit einer deutlichen Vergrößerung des notwendigen Ablationsvolumens einher (121).

Bei der MWA können dagegen höhere Temperaturen und größere Ablationsläsionen in kürzerer Behandlungsdauer, meist < 10 min, erzielt werden (6, 12, 97). Ebenfalls können Ablationszonen mit einem Querdurchmesser von > 5 cm erreicht werden (119).

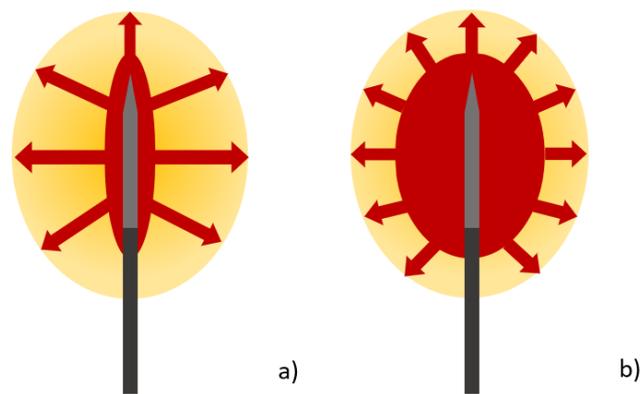


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Gewebeerwärmung bei der RFA und der MWA

Bei der RFA (a) erfolgt die Wärmeerzeugung in dem Gewebe, welches den Applikator direkt umgibt. Die Weiterleitung und Ausbildung der Ablationszone erfolgt durch Wärmeleitung (Konduktion, Pfeile). Mikrowellen (b) bewirken eine größere Zone aktiver Gewebeerwärmung, wodurch ein geringerer Anteil der Ablationsläsion durch Konduktion entsteht. Modifiziert nach Hoffmann et al. (109).

Durch den Einsatz multipler Antennen lässt sich die Größe der Ablationszonen weiter erhöhen (113, 116, 117, 123-125). Die Antennen können simultan und phasensynchron gesteuert werden (86, 88, 113). Bei Verwendung multipler RFA-Elektroden ist dagegen eine sequentielle Aktivierung der Elektroden nötig (88). Bei simultaner Steuerung der Antennen entstehen deutlich größere Läsionen, als wenn sie sequentiell aktiviert werden, was auf eine synergistische Wirkungsweise hindeutet (123). Dadurch kann sowohl

Einleitung

eine größere Abdeckung der Tumorläsionen als auch die gleichzeitige Ablation mehrerer einzelner Läsionen erfolgen. Größere Tumoren können behandelt, die Zahl der benötigten Ablationen und die Behandlungsdauer verringert und die damit assoziierte Komplikationsrate gesenkt werden (123). Der optimale Abstand zwischen den eingesetzten Antennen variiert je nach Leistung und Ablationsdauer (113, 116, 123). Allerdings ist das Platzieren multipler Antennen technisch anspruchsvoller und geht mit höheren Kosten, einem höheren Zeitaufwand für die Planung und gegebenenfalls Komplikationen durch zusätzliche Punktionen einher (56, 125). Eine weitere Strategie zur Ablation großer Tumoren ist die Durchführung von mehrfachen, einander überlappenden Ablationen (76, 126).

1.3.2. Morphologische Veränderungen in den Ablationszonen

Die bei hyperthermen Ablationsverfahren verursachte Ablationszone teilt sich in verschiedene Bereiche auf. Rund um die Antenne, wo die Temperaturen auf $> 100\text{ °C}$ ansteigen, zeigt sich häufig ein kleines Areal karbonisierten Gewebes (120). Daran schließt sich eine Koagulationszone („White Zone“) an (6, 127). Diese wird von einem hyperämischen Randsaum („Red Zone“) umgeben (6, 73, 127), welcher histologisch in eine Red Zone 1 und Red Zone 2 unterteilt werden kann (127). Die Red Zone geht in natives Lebergewebe über (127). In der White Zone kommt es durch die Hitzeeinwirkung zum vollständigen Untergang der Zellen mit Verlust der Zellmembranen und amorphem Zytoplasma bei erhaltenem Zellkern sowie einer Lyse der Erythrozyten (6, 128). In diesem Bereich werden Temperaturen zwischen $62 - 98\text{ °C}$ erzielt (120). Dagegen kommt es in der Red Zone bei erreichten Temperaturen von $53 - 62\text{ °C}$ nur zu einer unvollständigen Nekrose der Zellen (6, 120, 127). In der Red Zone 1 wurden sowohl vitale als auch avitale Zellen nachgewiesen, die Red Zone 2 zeigte eine reduzierte Vitalität der Zellen und intrazelluläre Ödeme (127). In diesem Areal besteht bei der Ablation von Tumoren somit das Risiko von verbleibenden Tumorzellen mit konsekutivem Rezidivrisiko. Onkologisch relevant ist daher die White Zone (6, 73, 127, 128).

Die meisten Tumoren besitzen eine rundliche Form, sodass mit einer korrespondierenden Form der Ablationszone eine bessere Tumorabdeckung erreicht werden kann (129). Vielfach ergeben sich jedoch keine runden, sondern ellipsoide Ablationszonen (s. Abbildung 2) (6, 19, 89, 119, 130-132). Dies kann in der Therapie sehr kleiner oder in der Nähe vulnerabler Strukturen gelegener Tumore problematisch sein (115). Vor allem

Einleitung

bei ungekühlten Antennen kann eine schweifartige Ausziehung ablatierten Gewebes entlang des Antennenschafts beobachtet werden (108, 114). Durch den Einsatz mehrerer oder gekühlter Antennen lassen sich rundere Ablationszonen erzielen (89, 116, 117).

Durch die hitzebedingte Dehydratation, Proteindenaturierung und Kontraktion von Kollagenen tritt eine Gewebekontraktion auf, was zu einer Unterschätzung der Größe der Ablationsläsion führen kann (131, 133, 134). Das Volumen des ablatierten Gewebes kann sich um zwischen 30 - 74 % kleiner als präinterventionell darstellen (131, 134-136). Für eine korrekte Evaluation der Ablationsläsionsgröße muss daher ebenfalls das mögliche Ausmaß einer Gewebeschrumpfung bedacht werden (137). Bevor es zu der Gewebeschrumpfung kommt, erfolgt eine zeitweilige Expansion des Gewebes aufgrund der Wasserdampfbildung bei Temperaturen von $> 100\text{ °C}$ (s. 1.2.2) (49, 75, 83, 93, 136). Eine Vakuolenbildung in der zentralen Ablationszone tritt auf (6, 83, 126). Der Wasserdampf breitet sich ausgehend von dem Ablationszentrum durch eine passive Weiterleitung entlang der Blutgefäße oder im Leberparenchym in Richtung kühleres Gewebe aus (49, 136-138). Sowohl in In-vivo- als auch Ex-vivo-Studien wurde entlang der Außenseiten mehrerer Blutgefäße koaguliertes Gewebe nachgewiesen (9, 123, 126, 139). Zusätzlich wurde in Blutgefäßen selbst thrombotisches Material beobachtet (9, 18, 123). Dieses Phänomen könnte zu einer Reduzierung von Tumorrezidiven entlang der Blutgefäße beitragen, allerdings besteht hierbei gleichzeitig die Gefahr einer Gefäßthrombose mit nachfolgendem Organinfarkt (9, 18, 123).

1.3.3. Klinische Anwendung der Mikrowellenablation

In den letzten Jahren konnten bei der klinischen Anwendung der MWA in der Behandlung von Lebertumoren vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Eine MWA mit kurativer Zielsetzung erfolgt hauptsächlich bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose, für die eine Resektion zu risikobehaftet wäre, Patienten mit ausgeprägtem bilobulären Tumorbefall ohne Möglichkeit zur R0-Resektion oder bereits stattgefundenen Teilresektion mit ungünstiger Rezidivausbreitung in der Restleber sowie bei Patienten mit Komorbiditäten, die eine Operation ausschließen (2, 140). Eisele et al. stellten bei einer Übersicht asiatischer Studien zur MWA aus dem Zeitraum von 1994 - 2005 Lokalrezidivraten von 0 – 24 % und 5-JÜR von 29 - 78 % fest (107). Eine Meta-Analyse neuerer Studien zeigte 5-JÜR zwischen 37 - 68 % sowie Lokalrezidivraten von 4 - 24 % (98). In einer multi-

Einleitung

zentrischen Studie aus China wurden im Zeitraum von 2005 bis 2010 insgesamt 1007 Patienten mit 1363 primären Lebertumoren therapiert. Die mittlere Tumorgöße betrug $2,9 \pm 1,8$ cm (1,0 - 18,5 cm), wobei 66,3 % der Tumoren ≤ 3 cm waren. Die 1-, 3- und 5-JÜR betragen insgesamt respektive 91,2 %, 72,5 % und 59,8 %, bei einer technischen Erfolgsrate von 97 % und einer lokalen Tumorprogressionsrate von 5,9 % (141). Eine weitere Studie an 137 Patienten mit 441 kolorektalen Metastasen zeigte 1-, 2- und 3-JÜR von 98,1 %, 90,6 % und 85,9 % bei einer vergleichbaren lokalen Tumorprogressionsrate (142). Während die Effektivität der RFA bei größeren Tumoren abnimmt (94), zeigt sich die MWA in der Therapie von Tumoren mit einer Größe von > 3 cm vielversprechend (48, 143, 144). In der Therapie mittelgroßer, solitärer HCC mit (> 3 cm und < 5 cm, im Mittel $3,72 \pm 0,54$ cm) wurden 1-, 2-, und 3a-ÜLR von 89 %, 74 % und 60 % gezeigt (144). Zhang et al. (143) konnten in der Therapie großer HCC > 3 cm gute Kurzzeitergebnisse erzielen. Läsionen mit 5 - 8 cm Größe mussten jedoch häufiger mit einer zweiten Therapiesitzung behandelt werden als Läsionen zwischen 3 - 5 cm, außerdem traten öfter milde Komplikationen wie Schmerzen, Fieber, asymptomatische Pleuraergüsse und passagere Transaminasenerhöhungen auf.

Es konnten überdies ähnliche 5-JÜR nach MWA oder Resektion kleiner HCCs (≤ 3 cm) gezeigt werden, wobei die geringste Komplikationsrate bei der MWA beobachtet wurde. Allerdings zeigte die MWA eine höhere lokale Rezidivrate (33). Die 5-JÜR bei der MWA betrug 66,7 %. Auch Wang et al. fanden keinen signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben, die Lokalrezidivrate bei der MWA betrug 13,2 % (145). Allerdings muss bei Vergleichsstudien zwischen Resektion und Ablation bedacht werden, dass das Patientenkollektiv in der Regel vorselektioniert ist und in der Patientengruppe mit einer Ablation oftmals Komorbiditäten bestehen (137).

Die Ablation erfolgt bevorzugt über einen perkutanen bzw. nichtinvasiven Zugangsweg (Abbildung 3) (35). Bei perkutan schwierig zugänglichen Tumoren hat sich die operative bzw. laparoskopische Durchführung lokalablativer Therapien etabliert (4, 13, 74, 81, 107). Dabei können angrenzende Strukturen durch Mobilisation der Leber oder dem Einbringen von Bauchtüchern, Schwämmen (4) oder Ballonsystemen (107) von der Ablationszone ferngehalten werden. Dadurch bietet sich dieses Vorgehen insbesondere bei Tumoren mit oberflächlicher Lage oder direkter Nachbarschaft zu hitzevulnerablen Strukturen oder Organen an (74, 107).

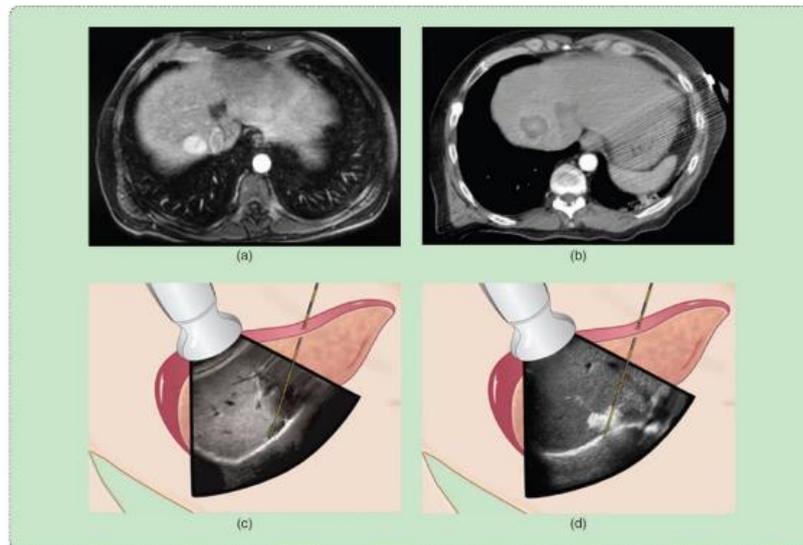


Abbildung 3: Perkutane Mikrowellenablation unter sonografischer Kontrolle

Reproduziert aus: Brace et al.: „Thermal Tumor Ablation in Clinical Use“, *IEEE Pulse* (35) © 2011 IEEE. Reproduktion mit Genehmigung des Verlages via Copyright Clearance Center (Februar 2018). a) Diagnose, b) Follow-up, c) präinterventionell, d) postinterventionell.

Üblicherweise erfolgt die MWA in Narkose (86, 106). Für eine adäquate Therapie mit Vermeidung von Über- und Untertherapie ist eine zuverlässige Einschätzung des Ablationsverlaufes wichtig (75). Zur Lagekontrolle der Antenne sowie der unmittelbaren Kontrolle des Ablationsvorgangs und zur Vermeidung von Verletzungen benachbarter Organstrukturen werden bildgebende Verfahren eingesetzt (48, 99, 102, 146, 147). Dafür werden je nach Verfügbarkeit und Sichtbarkeit der Tumoren üblicherweise die Sonografie, CT oder MRT verwendet (48, 86, 102, 148), wobei die Sonografie Vorteile der Flexibilität, Echtzeittechnik, hohen Verfügbarkeit und Kosteneffizienz bietet (75, 86, 137, 147, 149) und am häufigsten eingesetzt wird (75). Allerdings können die Sichtverhältnisse aufgrund anatomischer Bedingungen oder der Lokalisation der Tumoren (insbesondere bei Tumoren < 1 cm und subphrenischer Lage) eingeschränkt sein (75, 150-152). Zudem zeigen sich bei der Sonografie bei dem Vergleich der Größe des Ablationsareals in den bildgebenden Verfahren und der tatsächlichen Ablationszone Divergenzen (75, 153-155). Während des Ablationsprozesses bilden sich echoreiche Gasbläschen, die nicht das exakte Ausmaß der Koagulationszone wiedergeben und dadurch die Beurteilung der Ablationszone erschweren. Dadurch erscheinen die in der Sonografie sichtbaren echoreichen Areale größer oder kleiner als die tatsächlich histologisch nachweisbaren Ablationszonen (75, 153-156). Durch das zumeist unregelmäßige echoreiche Areal können zudem die Antennenspitze und der Tumor selbst verdeckt

Einleitung

werden. Dies ist besonders bei mehrfachen Ablationen mit Re-Insertionen der Antenne problematisch (48, 75, 81). Bei einem solchen Vorgehen wird daher empfohlen, zuerst den am tiefsten gelegenen Läsionsrand zu abladieren, um danach die Ablationen sukzessive Richtung Bauchoberfläche vorzunehmen (81). Ein CT ermöglicht eine genaue Darstellung der Ablationsränder und ist insbesondere bei schlecht visualisierbaren Tumoren von Vorteil (86, 154). Mithilfe einer CT-Fluoroskopie ist eine Antennenplatzierung in Echtzeit möglich, jedoch ist das CT mit höheren Kosten und einer Strahlenexposition verbunden (49, 75). Das MRT bietet ebenfalls eine hohe Auflösung und die Möglichkeit zur multiplanaren Orientierung, ist aber mit hohen Kosten verbunden und nicht flächendeckend vorhanden. Außerdem muss das verwendete Ablationssystem MR-kompatibel sein (49, 75). Die Wahl des bildgebenden Verfahrens ist nicht zuletzt von der vorhandenen technischen Ausstattung und dem behandelnden Arzt abhängig (48, 75).

Nach der Ablation sollte innerhalb eines Monats der Therapieerfolg anhand eines bildgebenden Verfahrens (meist CT) kontrolliert werden (49, 106, 137, 147), gefolgt von Kontrolluntersuchungen in 3-Monatsintervallen im ersten Jahr und anschließend im Abstand von sechs Monaten (106).

1.3.4. Kontraindikationen und Komplikationen

Zu den Kontraindikationen für lokalablativem Therapieverfahren zählen unter anderem eine nicht therapierbare extrahepatische Krankheitsmanifestation, eine Leberdekomensation, vor allem in Verbindung mit Aszites sowie eine aktive Infektion. Des Weiteren gelten beim HCC das Vorliegen von mehr als vier Läsionen oder Läsionen > 5 cm, schwere pulmonale oder kardiale Beeinträchtigungen sowie refraktäre Koagulopathien als relative Kontraindikationen (85). Die häufigsten Komplikationen umfassen Schmerzen im oberen Abdominalbereich, Fieber, Erhöhung der Leberenzyme, Aszites, Portalvenenthrombose, Leberdekomensation, Leberabszesse, Fistelbildungen, Verletzung des Zwerchfells, der Bauchwand oder biliärer sowie gastrointestinaler Strukturen, Blutungen, Pleuraergüsse, Hautverbrennungen, Wundinfektionen, Nierenversagen, hypotensive Episoden, subkutane Emphyseme und Dissemination maligner Zellen im Punktionkanal (81, 130, 143, 145, 157-159). Weiterhin wird ein sogenanntes Postablations-syndrom beschrieben, dessen Ausprägung von der Größe des abladierten Areals sowie der körperlichen Verfassung des Patienten abhängig und selbstlimitierend ist. Zu dem Symptomkomplex gehören leichtes Fieber, Übelkeit, Erbrechen und generelles Unwohl-

Einleitung

sein (73). Schwere Komplikationen, die chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen bedürfen, treten in etwa < 5 % der Fälle auf (4, 13, 33, 141, 144, 158), wobei einzelne Studien höhere Komplikationsraten nennen (81, 101). Nach der Ablation größerer Tumoren (> 5 cm) ist die Wahrscheinlichkeit, milde Komplikationen wie leichtes Fieber, eine asymptomatischen Pleuraerguss oder Schmerzen zu bekommen, etwas höher als bei kleineren Tumoren (143).

1.4. Gefäßkühleffekte

Generell ist der Therapieerfolg lokalablativer Verfahren von der Größe und der Lokalisation des Tumors abhängig. Insbesondere für Tumoren > 3 cm ist das Rezidivrisiko erhöht (76, 160). Neben der Tumorgöße und weiteren Faktoren (76, 141, 143, 144, 161) wurde eine Tumorage in der Nähe von vulnerablen Strukturen wie Blutgefäßen oder Gallengängen als unabhängiger Prädiktor für ein Lokalrezidiv und so als Risikofaktor für eine unvollständige Ablation identifiziert (8, 142, 143, 160, 161). Mit zunehmender Tumorgöße wird eine solche Tumorkonlokalisierung wahrscheinlicher (8). Dadurch wird zum einen die Einhaltung des nötigen Sicherheitsabstandes erschwert, zum anderen kann die Ausdehnung der Ablationszone durch einen perfusionsbedingten Kühleffekt mit konsekutivem Wärmeverlust beeinflusst werden (7, 138, 143, 162). Dieser sogenannte Gefäßkühleffekt („heat-sink effect“) stellt bei thermischen Ablationsverfahren eine grundlegende Problematik dar und wurde besonders bei der RFA umfangreich beschrieben (5-8, 11, 77, 162-166). Dort wurde etwa bei einer perivaskulären Tumorage (Gefäße ≥ 3 mm) eine Lokalrezidivrate von 48 % festgestellt, bei nicht-perivaskulärer Lage betrug diese lediglich 7 % (7).

Für die vollständige Zerstörung des Tumorgewebes inklusive einer den Tumor umgebenden Sicherheitszone von 10 mm (5, 78, 79, 167) ist eine zuverlässige Erhitzung des Zielgewebes auf mindestens 50 °C über einen Zeitraum von mehreren Minuten erforderlich (75, 79). Aufgrund der Unterschiede zwischen der Gewebetemperatur und den von der Energiequelle erzeugten Temperaturen kann durch die Kapillarperfusion und angrenzende größere Gefäße (> 1 mm) ein konvektiver Wärmeverlust auftreten. Durch den Blutfluss findet ein Wärmeabtransport statt, der protektiv auf die Blutgefäße und die perivaskulären Regionen wirkt. Die Temperaturschwelle für die Entstehung einer vollständigen Koagulation wird als Folge nicht zuverlässig überschritten. Als Konsequenz verringert sich das Ablationsvolumen, vitales Tumorgewebe zwischen der Ablationszo-

Einleitung

ne und der Gefäßwand verbleibt und Lokalrezidive können entstehen (5-10, 73, 162, 165). In gut vaskularisiertem Gewebe muss mit einem Temperaturabfall von bis zu 5 - 8 °C/mm gerechnet werden (76). Es kann dabei zwischen einem diffusen und einem lokalen Kühleffekt unterschieden werden (Abbildung 4) (5, 79, 162). Der diffuse Kühleffekt ist durch die Kapillarperfusion bedingt und beeinflusst die Größe, aber nicht die Form der Ablationszonen. Der lokale Kühleffekt wird durch angrenzende Gefäße von einem Durchmesser ≥ 3 mm verursacht und beeinflusst sowohl Größe als auch Form der Ablationszonen. Je nach Gefäßdurchmesser, Antennen-Gefäß-Abstand, Flussgeschwindigkeit und -volumen, Flussprofil und Gefäßtyp kann dieser variieren (5-11, 15, 73, 77, 78, 162, 165, 166, 168). In einer Studie zur Laserablation konnte bereits ab einem Gefäßdurchmesser von 1 mm ein Kühleffekt beobachtet werden (165).

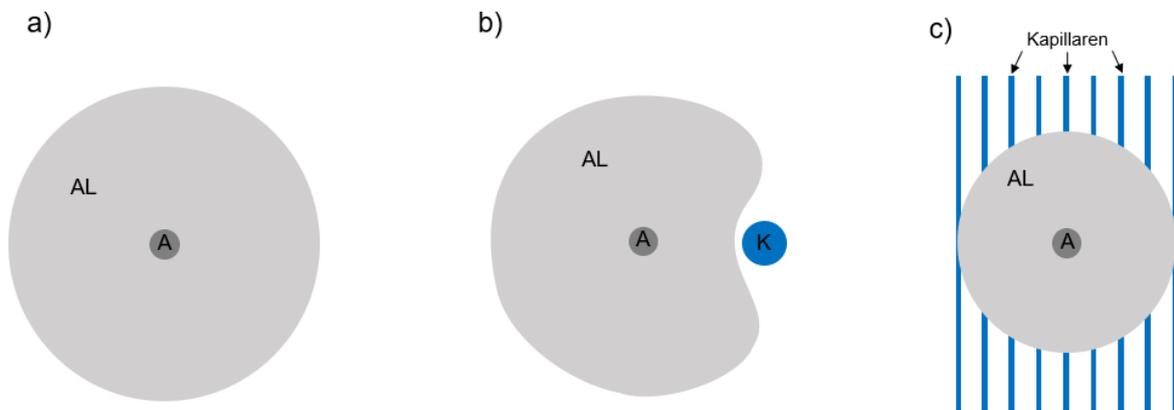


Abbildung 4: Schematische Darstellung von Ablationszonen in Abhängigkeit von Gefäßflüssen

a) Ausdehnung einer Ablationszone ohne Einfluss von Gefäßen, b) Lokaler Kühleffekt mit kühlgefäßnaher Verringerung der Ablationszone, c) Diffuser Kühleffekt durch Kapillarperfusion. AL: Ablationsläsion, A: Antenne, K: Kühlgefäß,

Gefäßkühleffekte gelten im Bereich der konduktiven Wärmeleitung als stärker ausgeprägt als im Bereich aktiver Gewebeerhitzung. Daher wird allgemein angenommen, dass die MWA mit einer im Vergleich zur RFA größeren Zone aktiver Gewebeerhitzung (Abbildung 2) und höheren Temperaturen hierfür weniger anfällig ist (6, 9, 11, 12, 88). Bei einem Vergleich zwischen der MWA und der RFA kam es in einer Studie von Wright et al. (2005) bei der MWA zu deutlich geringeren Kühleffekten (6). Im klinischen Alltag konnten in Gefäßnähe bei der RFA mehr Lokalrezidive beobachtet werden als bei der MWA (13). Gleichwohl wurde auch bei der MWA eine vermehrte Lokalrezidivrate bei in Gefäßnähe lokalisierten Tumoren festgestellt (143, 168). Fand eine temporäre Unterbrechung oder Reduktion des hepatischen Blutflusses statt, zeigte sich sechs Monate

Einleitung

nach der Ablation eine signifikant geringere Lokalrezidivrate (45 % ohne Okklusion gegenüber 7 % mit Okklusion) (10). Durch eine komplette oder partielle Gefäßokklusion vergrößerten sich die Ablationszonen (10, 18, 19, 78, 169), in einer Studie um bis zu 70 % (18). Eine alleinige Okklusion der Portalvene bewirkte größere Ablationszonen als eine alleinige Okklusion der Arteria hepatica (10, 78). Dies kann durch den größeren Blutfluss in der Portalvene bedingt sein (156). Etwa 70 % der hepatischen Blutversorgung erfolgt über die Portalvene, 30 % über die Arterie (72). Durch eine arterielle Okklusion reduziert sich der venöse Abfluss der Leber auf 80 % des Ausgangswertes, durch eine Portalvenenokklusion dagegen auf 13 %, womit die Portalvenenokklusion eine größere Reduktion der Organperfusion bewirkt (5, 170). Befanden sich ohne Okklusion nach der Ablation durchgängige, nicht-thrombosierte Arterien im Ablationsgebiet, wurde eine höhere Lokalrezidivrate beschrieben (168). Portalfelder, bestehend aus einer Portalvene, Arterie und Gallengang, scheinen einen stärker ausgeprägten Kühleffekt als hepatische Venen zu bewirken (165). Dagegen wurden bei Portalvenen höhere Thromboseraten als bei hepatischen Venen oder Arterien festgestellt (168, 171, 172). Diese Unterschiede werden in dem unterschiedlichen Flussprofil der verschiedenen Gefäßtypen vermutet: Während Arterien ein pulsatile Flussprofil und höhere Flussgeschwindigkeiten besitzen, was sich protektiv auf das perivaskuläre Gewebe auswirken könnte, existiert in Portalvenen ein konstanter, aber langsamerer Fluss und damit eine geringere Energieverteilung (165, 168, 173). Hepatische Venen besitzen im Vergleich zu Portalvenen einen etwas pulsatileren Fluss (168, 173). Auch scheinen sich die verschiedenen Gefäßarten in der Expressierung thromboseassoziiierter Gene zu unterscheiden (171). Andererseits konnte in anderen Studien bei einer alleinigen Okklusion der Portalvene größere Ablationszonen als bei alleiniger Okklusion der Arterie beobachtet werden (10, 78).

Bei Betrachtung des lokalen Kühleffekts wurden dagegen bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm mit zunehmenden Flussraten signifikante Reduktionen der Ablationsflächen und der maximalen Temperaturen während der Ablationen festgestellt (15). Bei einer Flussrate von 700 ml/min verringerte sich die Läsionsfläche gegenüber derjenigen bei einer Flussrate von 0 ml/min um 35 %, bei einer Flussgeschwindigkeit von 1400 ml/min um 49 %. Bei einem Abstand von 15 mm waren diese Veränderungen geringer ausgeprägt, bei einem Abstand von 20 mm konnten keine signifikanten Alterationen beobachtet werden (15). Ebenso konnte bei gefäßnaher Lage eine Verringerung

Einleitung

der Masse um 34 %, des Volumens um 22 % und der Dichte um 18 % gegenüber einer gefäßfernen Lage der Antenne gezeigt werden (11). Bei Ablationen in der Nähe hepatischer Venen (9) wurde bei Gefäßen ≤ 3 mm in 22 % der Fälle ein Kühleffekt festgestellt, bei Gefäßen zwischen 3 - 6 mm in 44 %, bei Gefäßen > 6 mm in 61 %. Die Kühleffekte waren meist gering ausgeprägt, wobei mit zunehmendem Gefäßdurchmesser der Anteil moderat ausgeprägter Kühleffekte stieg. Andere Forschungsgruppen beschrieben lediglich eine minimale Beeinflussung der Ablationszone (17, 20) oder keinen Kühleffekt (16, 18, 19). Zentral durchgeführte Ablationen (Antenne ≤ 1 cm von einem Gefäß entfernt) zeigten in Form und Größe vergleichbare Ablationszonen wie peripher durchgeführte Ablationen (19). Eine Antennenposition von maximal 2 cm von einem Gefäß entfernt ergab bei manchen Läsionen makroskopisch eine „Eindellung“ (18). In der mikroskopischen Betrachtung zeigte sich jedoch perivaskulär sowohl um Venen als auch um Arterien eine Koagulationsnekrose. Auch eine weitere Studie konnte perivaskulär keine vitalen Hepatozyten nachweisen (16).

Damit zeigt sich die bisherige Studienlage zum lokalen Kühleffekt sehr heterogen. Für eine erfolgreiche klinische Anwendung ist allerdings eine möglichst genaue Abschätzung der zu erwartenden Kühleffekte erforderlich, um sowohl eine inkomplette Ablation als auch eine Übertherapie zu vermeiden (9, 14, 16). Eine Unterschätzung oder gar Vernachlässigung des Kühleffektes kann Rezidive bedingen, was zu einem verringerten Überleben der Patienten führen kann. Genauso kann jedoch eine Überschätzung des Kühleffektes zu Lasten der Gesundheit des Patienten gehen, wenn aufgrund dessen bei geringen Antennen-Gefäß-Abständen längere Ablationszeiten gewählt werden, die ihrerseits zu Gefäßverletzungen, Blutungen oder Thrombosen führen können ((7, 9, 14, 161), vgl. 1.2.2 sowie 1.4). Durch etwa eine Portalvenenthrombose und dem damit verbundenem erhöhten portalvenösen Druck steigt das Risiko einer verminderten Leberperfusion sowie einer Varizenblutung, mit entsprechendem Risiko für die Patienten (173). Genauso besteht das Risiko, dass der Ablationserfolg aufgrund vermuteter Kühleffekte als zu gering und damit nicht erfolgsversprechend eingeschätzt wird. Daher ist eine möglichst genaue Kenntnis der Ausprägung des Kühleffektes der verschiedenen Therapieverfahren wichtig, um eine optimale Ablationstherapie planen und durchführen zu können.

1.4.1. Therapeutische Optionen zur Minimierung des Kühleffektes

Es können verschiedene Strategien angewendet werden, um den Einfluss von der Ablationszone durchlaufenden Gefäße zu verringern. Mit einer Mikrowellenantenne können in einer Sitzung mehrere überlappende Ablationen durchgeführt werden (110). Weiterhin können multiple, simultan gesteuerte Mikrowellenantennen verwendet werden (123). Dadurch kann das Zentrum der Ablationsläsion vor vaskulären Einflüssen geschützt werden, während es bei einer mit einer Antenne durchgeführten Ablation rundum zu einer perfusionsbedingten Beeinflussung durch den Blutfluss kommt (123). In einer Studie konnten Gefäße bis zu einem Durchmesser von 1,1 cm koaguliert werden (116). Darüber hinaus wurden in einer retrospektiven Studie bei laparoskopisch durchgeführten Ablationen geringere Rezidivraten beobachtet (107), allerdings müssen bei deren Bewertung die Unterschiede in den Patientenkollektiven beachtet werden. Es konnte aber schon in einem In-Vivo-Schweinmodell gezeigt werden, dass bei zunehmendem intra-peritonealen Druck der portalvenöse Fluss ab- und die Größe laparoskopisch durchgeführter RF-Ablationen zunimmt (174).

Eine weitere Möglichkeit zur Überwindung des Kühleffektes ist eine temporäre Unterbrechung der Leberperfusion. Die im klinischen Alltag derzeit am häufigsten angewendeten Verfahren sind das sogenannte Pringle-Manöver, die Ballonokklusion und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) (10, 71, 175). Bei dem Pringle-Manöver erfolgt eine zeitweilige Unterbrechung des Blutflusses in der Portalvene und der Arteria hepatica durch ein temporäres Abklemmen des Ligamentum hepatoduodenale (5, 32, 175, 176). Dadurch konnten in einigen Studien größere Ablationsläsionen beobachtet werden (10, 175). Dieses Verfahren kann allerdings nicht perkutan durchgeführt werden, was sowohl die Invasivität als auch das Risiko der Intervention steigert (176). Zudem wurden bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Child B-Stadium bei einem Pringle-Manöver von 30 min Dauer deutlich erhöhte Letalitätsraten beobachtet; die Toleranz für chirurgische Traumata ist bei einer Leberzirrhose herabgesetzt (32). Perkutan können die Ballonokklusion und die Chemoembolisation angewendet werden (10, 177). Bei der Ballonokklusion werden über die femoralen Gefäße Ballonkatheter in Lebergefäßen platziert, üblicherweise in der Arteria hepatica bzw. Vena hepatica (10, 78). Auch mit einer alleinigen Okklusion der Vena hepatica kann eine Vergrößerung der Ablationszone erzielt werden (78). Anstelle eines Ballons kann für die Okklusion der Arteria hepatica auch ein kleiner Gelatineschwamm verwendet werden, welcher sich im weiteren Verlauf

Einleitung

spontan resorbiert (10). Die TACE beruht auf dem Prinzip der lokalen Applikation von Chemotherapeutika, kombiniert mit einer ischämischen Nekrose durch arterielle Embolisation (71). Dafür wird über die Arteria femoralis ein Katheter bis in die Lebergefäße vorgebracht, nach Möglichkeit die tumorversorgende Arterie kanüliert und in diese ein Chemotherapeutikum injiziert. Anschließend erfolgt die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße mit einem Gelatineschwamm (177). Diese Maßnahmen sorgen für einen verminderten Blutfluss zum Tumor und tragen somit zur Reduzierung des konvektiven Wärmeverlusts bei (32). Durch die TACE wird die Tumorprogression verlangsamt und die Überlebenszeit verbessert (71). Allerdings wird nur in relativ wenigen Fällen eine komplette Tumornekrose erreicht (71), die Kombination von TACE und MWA gilt hingegen als effektives Verfahren (71, 177, 178).

Allerdings müssen auch bei den perkutan anwendbaren Möglichkeiten zur Gefäßokklusion zusätzlich zu den möglichen Komplikationen der MWA auch diejenigen des gewählten Okklusionsverfahrens bedacht werden (177), so kann es beispielsweise nach einer TACE zu dem aus Fieber, abdominellen Schmerzen und Übelkeit bestehenden Postembolisationssyndrom kommen (177). Bei reduziertem Blutfluss steigt außerdem das Risiko einer Gefäßthrombose. Gefäße, auf die für die Perfusion der Leber nicht verzichtet werden kann, sollten demnach nicht einer Blutflussunterbrechung zugeführt werden (7).

1.5. Fragestellung

Die durch Kapillarperfusion und größere Blutgefäße verursachten Kühleffekte spielen für den Therapieerfolg einer MWA und die Rezidivvermeidung eine wesentliche Rolle (s. 1.3.4). Aufgrund der guten Vaskularisation der Leber ist davon auszugehen, dass sich die Mehrzahl größerer Tumoren in der Nachbarschaft von mindestens einem großen Blutgefäß befindet (6). Der durch größere Blutgefäße bedingte lokale Kühleffekt ist aufgrund der Vielzahl an beeinflussenden Faktoren (s. 1.3.4) schwierig zu prognostizieren und durch die Leberanatomie des jeweiligen Patienten mitbedingt (164). Jedoch erfolgte bislang in keiner Studie eine systematische Untersuchung, die sowohl den Einfluss des Gefäßdurchmessers, der Flussgeschwindigkeit und des Antennen-Gefäß-Abstandes beinhaltete. Vielfach erfolgte lediglich eine grobe Kategorisierung des Antennen-Gefäß-Abstandes und des Durchmessers, auch der Einfluss der Flussgeschwindigkeit wurde bisher nur selten erfasst (s. 1.3.4).

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Parameter Flussgeschwindigkeit, Antennen-Gefäß-Abstand und Gefäßdurchmesser auf den lokalen Kühleffekt bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren unter Laborbedingungen ex vivo systematisch zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit wurde innerhalb eines von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) mit Sachbeihilfe geförderten Projektes (Projektnummer LE 1343/2-1) angefertigt. Im Rahmen dieses Projektes entstand eine weitere, thematisch unabhängige Promotion mit dem Titel „Ex-vivo-Evaluation einer Planungssoftware für die Mikrowellenablation in der Nähe von Lebergefäßen“ (B. Geyer (B.G.)). Aufgrund ähnlicher experimenteller Grundbedingungen, des hohen experimentellen Aufwandes und ökonomischen Gründen erfolgte die Durchführung des experimentellen Teils in Zusammenarbeit zu gleichen Teilen. Die Auswertung der Mikrowellenablationen unter den unterschiedlichen Betrachtungswinkeln und Fragestellungen bilden den Schwerpunkt der jeweiligen Promotionsschrift und erfolgte eigenständig (s. 2.3.1).

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsaufbau

2.1.1. Mikrowellensystem

Für die Versuche wurde der AveCure™ Mikrowellenablationsgenerator MWG881 der Firma MedWaves (MedWaves Incorporated, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet (Abbildung 5).



Abbildung 5: AveCure™ Mikrowellenablationsgenerator MWG881 der Firma MedWaves (MedWaves Incorporated, San Diego, USA)

Mithilfe der grauen Taste „M“ kann zwischen dem „Temperatur“- und dem „Power“-Modus umgeschaltet werden. Über die grünen und blauen Pfeiltasten können manuelle Einstellungen vorgenommen werden. Die Mikrowellenenergie wird durch Druck auf die gelbe I/O-Taste ein- bzw. ausgeschaltet.

Die verwendete Frequenz befindet sich im Spektrum von 902 MHz bis 928 MHz, die maximale Leistung beträgt 32 W. Der Generator verfügt über ein automatisches Kontrollsystem, über das während des Ablationsvorgangs eine ständige Rückmeldung der aktuellen Temperatur, der genutzten Frequenz sowie der zugeführten und reflektierten Leistung stattfindet. Dieser Feedback-Mechanismus ermöglicht eine automatische Modulation der genutzten Frequenz und Leistung durch den Generator. Dadurch sollen möglichst optimale Ablationsbedingungen mit einer hohen Ausgangsleistung und wenig reflektierter Leistung geschaffen werden, um die in das Gewebe eingebrachte Energie zu erhöhen (56). Es kann eine Ablationsdauer zwischen 1 und 995 Sekunden eingestellt werden.

Material und Methoden

Der Generator kann in zwei verschiedenen Modi betrieben werden. Im temperaturgesteuerten Ablationsmodus kann eine Zieltemperatur (60 – 130 °C) eingestellt werden. Anhand dieser vorgewählten Zieltemperatur und der gemessenen Temperatur modifiziert der Generator während der Ablation die Leistung (10 – 32 W), sodass die gewünschte Temperatur erreicht und aufrecht gehalten wird. Im sogenannten „Power-Modus“ erfolgt eine konstante Leistungsabgabe. Wird die Zieltemperatur erreicht, so wird die Energieabgabe unterbrochen, bis das Gewebe unterhalb der Zieltemperatur abgekühlt ist. Danach wird der Ablationsvorgang fortgesetzt (107). In den vorliegenden Versuchen wurde der Temperaturmodus verwendet.

Für die Versuche wurden 14-Gauge-Medium-Mikrowellenantennen (14-15-LH-20, MedWaves Incorporated, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet (Abbildung 6).

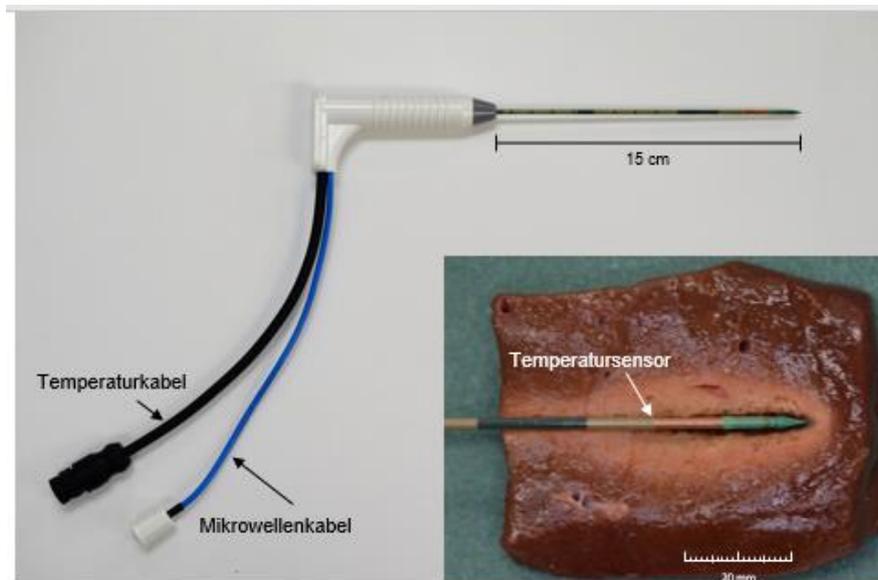


Abbildung 6: 14-G-Medium-Mikrowellenantenne (MedWaves Inc.)

Die Schaftlänge beträgt 15 cm. Am Ende des Antennenschafts befindet sich eine aktive Zone mit einer Länge von 3 cm, von der die Energie abgegeben wird. Proximal der aktiven Zone befindet sich ein Temperatursensor, durch den während des Ablationsvorganges die kontinuierliche Temperaturmessung erfolgt (Genauigkeit ± 3 °C).

Material und Methoden

Tabelle 2: Ablationsparameter für die 14-Gauge-Medium Mikrowellenantenne (MedWaves Inc.)

Bei einer Zieltemperatur von 120 °C, 9,0 kJ eingebrachter Energie und einer Ablationsdauer von 7,5 Minuten ist eine Ausdehnung der Ablationszone von 3,0 x 3,5 cm zu erwarten (Tabelle gemäß Herstellerangaben (179))

Ablationsdauer	Temperatur	Ablationszone (Breite x Länge)	Eingebrachte Energie
5 min	120°C	2,5 x 3,0 cm	6 kJ
7,5 min	120°C	3,0 x 3,5 cm	9 kJ
10 min	120°C	3,5 x 4,0 cm	11 kJ

Die Antenne wird über ein Signalkabel zur Temperaturmessung sowie Generatorsteuerung und ein koaxiales Mikrowellenenergiekabel mit dem Mikrowellengenerator verbunden. Die Antenne besitzt kein internes Kühlungssystem. Die Ablationen wurden im temperaturgesteuerten Ablationsmodus durchgeführt. Die Zieltemperatur betrug von 120 °C. Gemäß Tabelle 2 wurde eine zugeführte Energie von 9,0 kJ als Endpunkt der Ablationen festgelegt. Bei Erreichen der 9,0 kJ erfolgte ein manueller Stopp der Ablation.

2.1.2. Kühlgefäßsimulation

Aufgrund vergleichbarer thermischer Eigenschaften von Glas und Lebergewebe (176) und um eine systematische Evaluierung der Gefäßkühleffekte zu ermöglichen, wurden Lebergefäße durch Glasröhren simuliert. Dies entspricht einem bereits etablierten Versuchsaufbau (15, 162-164). Verwendet wurden Glasröhren mit den Außendurchmessern von 3,0 mm, 5,0 mm und 8,0 mm (Innendurchmesser 1,6 mm, 3,4 mm und 6,0 mm). Mit Wasser wurde bei Flussgeschwindigkeiten von 0 ml/min, 10 ml/min, 100 ml/min und 500 ml/min eine Perfusion des Kühlgefäßes simuliert. Bei dem Gefäßdurchmesser von 5 mm wurden zusätzlich Flussraten von 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 / 6,0 und 8,0 ml/min verwendet. Die konstanten Flussgeschwindigkeiten wurden durch eine Schlauchpumpe (Watson Marlow Pumps 323E, Watson-Marlow Limited, Falmouth, Cornwall, UK sowie Abimed Minipuls 3, Gilson, Inc., Middleton, USA) ermöglicht, die über Infusionsschläuche an die Glasröhren angeschlossen wurde. Die Glasröhren wurden in drei verschiedenen Abständen zur Antenne eingebracht (5, 10 und 20 mm, Bezugspunkt ist jeweils der Antennen- bzw. Gefäßmittelpunkt) (Tabelle 3). Die Versuche

Material und Methoden

wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach Durchfließen des simulierten Lebergefäßes wurde die Kühlflüssigkeit in ein Auffangbecken geleitet.

Tabelle 3: Übersicht über die verwendeten Kühlgefäßdurchmesser, Antennen-Gefäß-Abstände und Flussgeschwindigkeiten

Bei dem Gefäßdurchmesser von 5 mm wurden exemplarisch auch kleinere Flussraten untersucht. Aufgrund der Geometrie waren bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm nur die Abstände von 10 und 20 mm möglich.

		Kühlgefäßdurchmesser		
		3 mm	5 mm	8 mm
Antennen-Gefäß- Abstand / Flussgeschwindig- -keiten	5 mm	0, 10, 100, 500 ml/min	0, 10, 100, 500 ml/min	-
	10 mm	0, 10, 100, 500 ml/min	0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 100, 500 ml/min	0, 10, 100, 500 ml/min
	20 mm	0, 10, 100, 500 ml/min	0, 10, 100, 500 ml/min	0, 10, 100, 500 ml/min

2.1.3. Zielgerät

Um die Einhaltung der standardisierten Antennen-Gefäß-Abstände zu gewährleisten, wurden bei der Versuchsdurchführung zwei eigens für diese Versuche konstruierte Zielvorrichtungen genutzt (Abbildung 7).

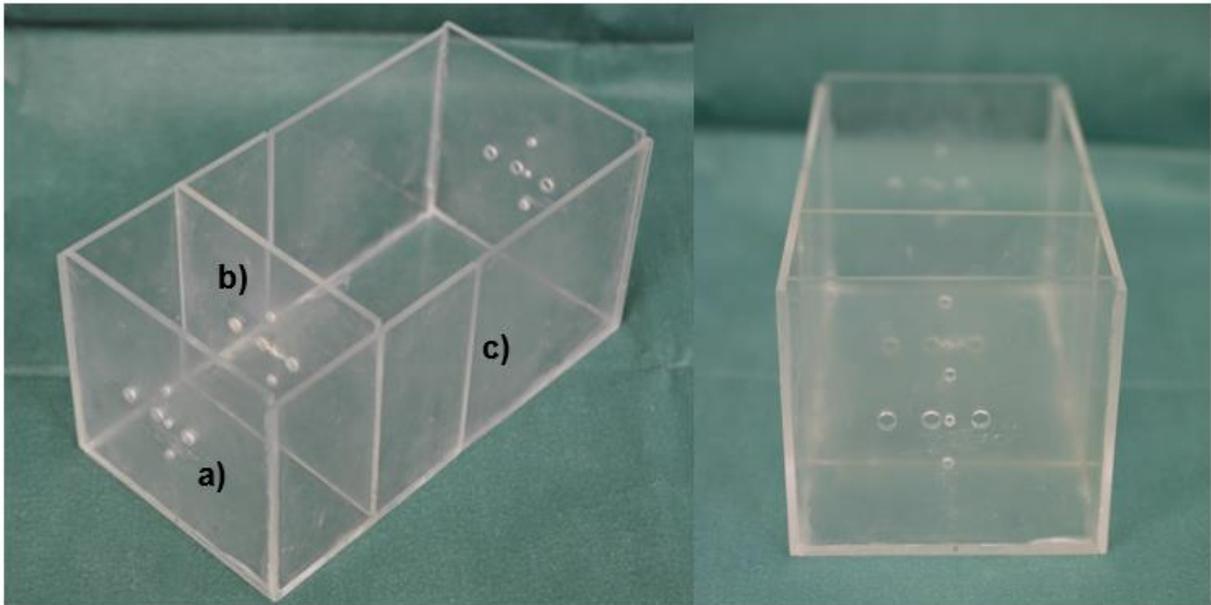


Abbildung 7: Zielgerät

Abgebildet ist das für den Gefäßdurchmesser von 5 mm verwendete Zielgerät. Hierdurch wurden eine standardisierte Antennenposition und eine immer gleichbleibende Schnittebene beim Halbieren des Probengewebes auf Höhe des maximalen Ablationsläsionsdurchmessers ermöglicht. a) Fräsungen für Mikrowellenantenne, Kühlgefäße und Stabilisierungsmarker; b) Zwischenwand zur Stabilisierung der eingebrachten Glasröhren und der Mikrowellenantenne; c) Senkrechte Aussparung in der Seitenwand zur geraden Schnittführung und damit dem standardisierten Halbieren der Ablationsläsionen.

Die Zielgeräte bestehen jeweils aus sechs 3,0 mm dicken Acrylglasplatten, die zusammengeklebt einen Kasten mit den Maßen 20,0 x 10,0 x 10,5 cm ergeben.

In die schmalen Seitenwände wurden Löcher für die Glasröhren zur Kühlgefäßsimulation gefräst (Abbildung 8). Zusätzlich wurde eine Bohrung für die Mikrowellenantenne eingefügt. Eines der Zielgeräte wurde für den Gefäßdurchmesser von 5,0 mm verwendet, hier finden sich entsprechende Fräsungen in einem Abstand von 5,0 mm, 10,0 mm und 20,0 mm von der Antenne. Bei dem zweiten Zielgerät wurden die Bohrungen für die Gefäßdurchmesser von 3,0 und 8,0 mm vorgenommen; für den Durchmesser von 3,0 mm in den Abständen 5,0 mm, 10,0 mm und 20,0 mm, für den Durchmesser von 8,0 mm in den Abständen von 10,0 mm und 20,0 mm. Maßgeblich für den Abstand sind jeweils der Gefäßmittelpunkt bzw. der Mittelpunkt des Antennenkanals. Für eine zusätzliche Stabilisierung des Probengewebes wurden ober- und unterhalb der Antennenposition zwei 3,0 mm breite Glasröhren (Innendurchmesser 1,6 mm) als Stabilisierungsmarker eingebracht.

Material und Methoden

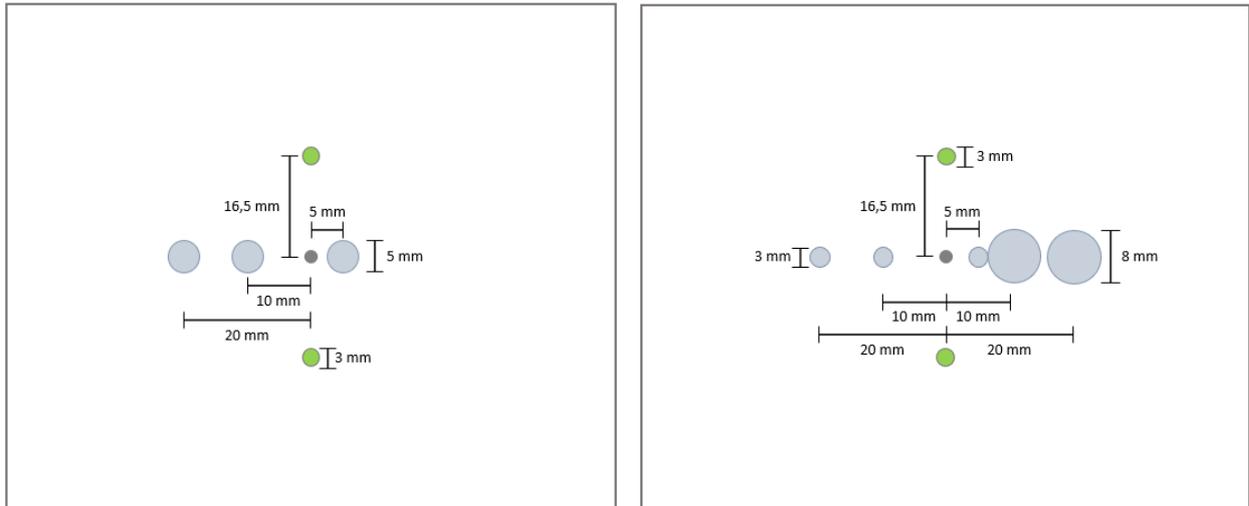


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Zielgeräte

Grau: Bohrung für die Mikrowellenantenne. Blau: Positionen der Kühlgefäße mit Außendurchmesser von 3,0 mm, 5,0 mm und 8,0 mm, im Abstand von 5,0, 10,0 und 20,0 mm von der Antennenposition (jeweils ausgehend vom Mittelpunkt der Fräsungen). Grün: Stabilisierungsmarker.

Eine 5,5 cm von einer der Seitenwänden entfernt eingebrachte Zwischenwand (Abbildung 7) mit identischen Fräsungen dient als zusätzliche Auflagefläche zur Stabilisierung und Führung der Mikrowellenantenne und der Glasröhren. Einerseits wurde hierdurch das Einbringen der Antenne und der Glasröhren erleichtert, und andererseits wurde gewährleistet, dass sich die Mikrowellenantenne immer auf gleicher, gerader Ebene im Lebergewebe befindet.

Das Probengewebe wurde auf gleichbleibender Höhe immer direkt an die Zwischenwand gelegt, sodass die Antenne und das Gefäß möglichst mittig im Leberstück platziert werden konnten. Durch dieses Vorgehen wurde sichergestellt, dass die Ablationszonen immer auf gleicher Höhe transversal zum Antennenkanal verlaufend in zwei Teile geschnitten werden konnten, um einen Querschnitt der Ablation auf Höhe der Mitte der aktiven Zone der Antenne zu erhalten. Die gerade Schnittführung wurde durch zwei je 1,0 mm breite und 100,0 mm lange Schlitze in den langen Seitenwänden ermöglicht.

2.1.4. Probenmaterial

Als Probenmaterial dienten frische Schweinelebern, die unmittelbar nach Schlachtung bezogen und in geschlossenen Polyethylen-tüten in das Versuchslabor transportiert wurden. Um eine Austrocknung des Gewebes zu verhindern, wurden die Lebern mit feuchten Zellulose-tüchern abgedeckt. Um zu vermeiden, dass post mortem einsetzende Veränderungen auf zellulärer Ebene Verfälschungen der Versuchsergebnisse zur Folge

Material und Methoden

haben können, wurde das Lebergewebe nur bis zu sechs Stunden nach Schlachtung verwendet (162, 164, 180). Die Lebern wurden zielgerätgerecht zugeschnitten. Hilusnahe Leberregionen wurden vermieden, um eine Beeinträchtigung der Ablationszonen durch das Vorhandensein größerer Lebergefäße zu verhindern.

2.1.5. Wasserbad

Um ein fest definiertes Volumen innerhalb des Zielgerätes zu gewährleisten, wurden die Versuche im Wasserbad durchgeführt. Hierzu wurde das Zielgerät nach Platzierung des Leberstücks und Einbringung des Kühlgefäßes, der Stabilisierungsmarker sowie der Antenne abgedichtet und mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gefüllt.

2.1.6. Fotografische Dokumentation

Die mithilfe des Zielgerätes erhaltenen Schnitte wurden anschließend mit Maßstab fotografiert. Es wurde immer die zwischenwandnahe (proximale) Schnittfläche des Leberstücks dokumentiert. Die Aufnahmen erfolgten mithilfe einer speziell angefertigten Fotografierschablone, um zu gewährleisten, dass das Millimeterpapier als Maßstab mit der Schnittfläche auf der gleichen Ebene lag. Dadurch sollten perspektivische Verzerrungen im Maßstab vermieden werden.

2.1.7. Übersicht

Daraus ergab sich auf Basis eines in der Arbeitsgruppe bereits etablierten Vorgehens (162-164, 180) der in Abbildung 9 gezeigte Versuchsaufbau.

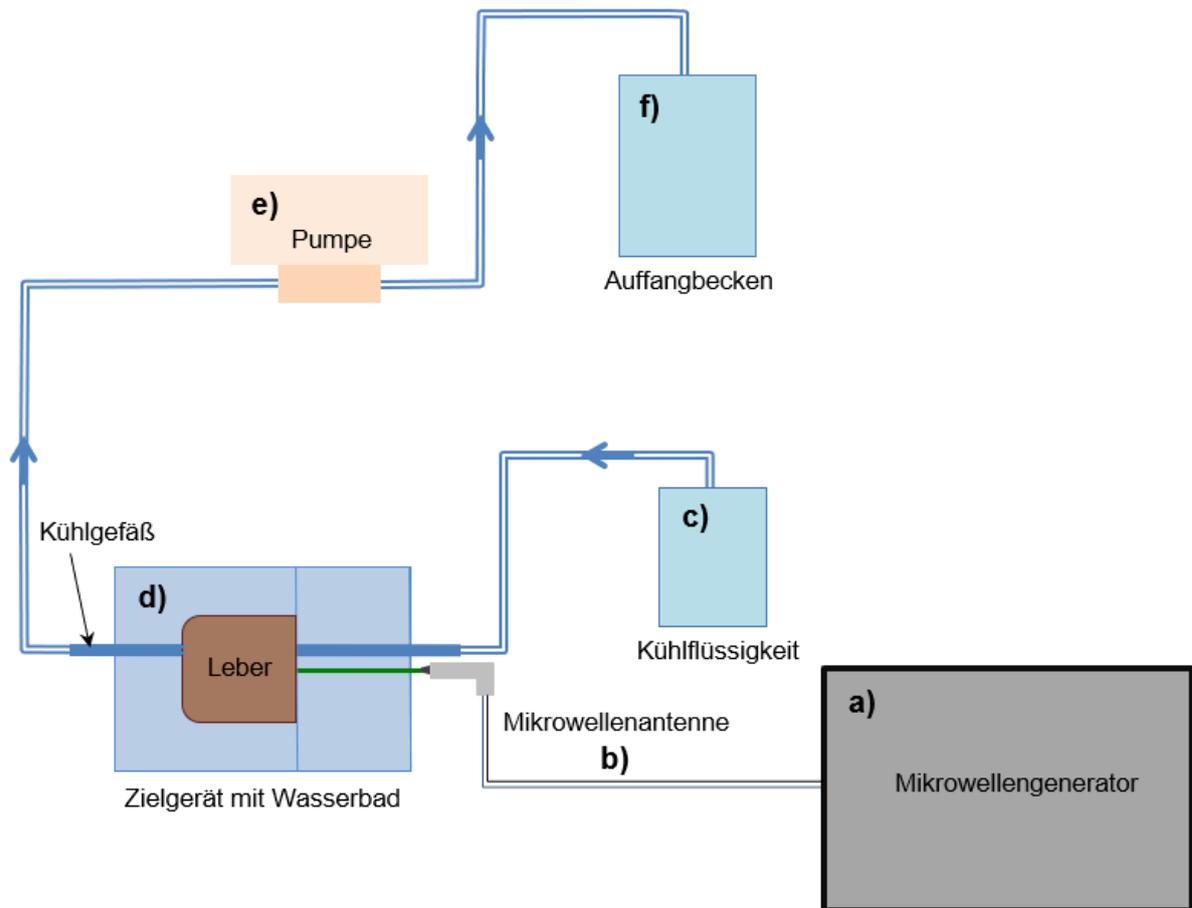


Abbildung 9: Versuchsaufbau

Die Antenne (b) des Mikrowellengenerators (a) wurde in einem Stück Schweineleber positioniert, das zuvor in ein Zielgerät mit Wasserbad platziert wurde (d). Als Lebergefäße dienten Glasröhren, die zunächst in das Probengewebe eingebracht und dann zur Simulation eines Kühlflusses über Infusionsschläuche an eine Schlauchpumpe (e) angeschlossen wurden. Damit wurde die Kühlflüssigkeit von ihrem Speicherbehältnis (c) in ein Auffangbecken (f) gepumpt.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Vorversuche

2.2.1.1. Längsschnitte

Zur Festlegung der Schnittebene für die weiteren Versuche wurden Vorversuche ohne Kühlgefäßsimulation und ohne Wasserbad durchgeführt. Die Ablationen dieser Versuchsreihe wurden dabei längs halbiert, sodass die Schnittführung genau durch den Antennenkanal verlief und dadurch Längsschnitte entstanden. Sowohl Quer- als auch Längsdurchmesser der Ablationen wurden makroskopisch vermessen und die Lokalisation des maximalen Querdurchmessers in Bezug auf die Mitte der aktiven Zone der Antenne evaluiert. Daraus wurde die Schnittebene für die Hauptversuche bestimmt.

2.2.1.2. Wasserbad

Um einen möglichen Einfluss des Wasserbads auf die Ablationsläsionen zu detektieren wurden Versuche sowohl mit als auch ohne Wasserbad durchgeführt. Es erfolgten jeweils sechs Ablationen mit einem Kühlgefäß von 5,0 mm Durchmesser, einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10,0 mm und einer Flussrate von 0,0 ml/min. Für das Wasserbad wurde das Zielgerät abgedichtet und mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllt. Anschließend erfolgte eine Ablation mit 9,0 kJ. Danach wurden die Antenne und die Stabilisierungsmarker zurückgezogen und die Ablationen mithilfe der Führungsschlitze in den Seitenwänden des Zielgerätes senkrecht zum Antennen- und Gefäßkanal durchtrennt und die proximale Ablationshälfte fotografisch dokumentiert.

2.2.2. Hauptversuche

Die Hauptversuche wurden gemäß dem oben geschilderten Versuchsaufbau bei Raumtemperatur durchgeführt. Zugeschnittene Leberstücke wurden in das Zielgerät gelegt und die Mikrowellenantenne, die Stabilisierungsmarker und in einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5,0 mm, 10,0 mm oder 20,0 mm eine Glasröhre mit dem Außendurchmesser von 3,0, 5,0 oder 8,0 mm eingebracht. Bei dem Glasröhrendurchmesser von 8,0 mm konnten aufgrund der Geometrie nur die Abstände von 10,0 und 20,0 mm untersucht werden.

Material und Methoden

Für die Erstellung einer idealisierten Ablationszone („Idealläsion“) ohne Beeinflussung durch Kühleffekte wurden sechs Versuche ohne Glasröhre durchgeführt. Für die Versuche mit einer definierten Flussgeschwindigkeit wurde die jeweilige Glasröhre über Infusionsschläuche mit dem Kühlflüssigkeitsreservoir, der Schlauchpumpe und dem Auffanggefäß verbunden. Das Zielgerät wurde danach mit Kochsalzlösung (NaCl) gefüllt. Für jede Kombination aus Gefäßdurchmesser, Antennen-Gefäß-Abstand und Flussrate wurde eine Versuchsreihe mit sechs Ablationen durchgeführt. Bei der Flussgeschwindigkeit von 0 ml/min waren die Glasröhren mit Wasser gefüllt. Der Energieeintrag betrug 9,0 kJ. Nach erfolgter Ablation wurden die Antenne entfernt und die Stabilisierungsmarker sowie die Glasröhre so weit zurückgezogen, dass durch die Schlitze in den Seitenwänden des Zielgeräts das Durchtrennen der Ablationszone senkrecht zu den Antennen- und Gefäßkanälen ermöglicht wurde, ohne dass sich das Probengewebe verschob. Die Schnittführung erfolgte dabei auf Höhe der Mitte der aktiven Zone der Antenne. Anschließend erfolgte die fotografische Dokumentation der zwischenwandnahen, proximalen Hälfte der Ablationszone. Zur Abgrenzung des Kühlgefäßkanals und der Stabilisierungsmarker von lebereigenen Gefäßen wurden diese zuvor unter Erhalt der Erkennbarkeit ihrer Gefäßränder durch Platzhalter farblich gekennzeichnet.

2.2.3. Ergänzungsversuche

Exemplarisch wurden auf Basis der bereits erlangten Ergebnisse für den Gefäßdurchmesser von 5,0 mm und den Abstand von 10,0 mm weitere Versuchsreihen mit den Flussgeschwindigkeiten 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 / 6,0 und 8,0 ml/min durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine untere Flussrate, ab der mit einem Kühleffekt zu rechnen ist, eingegrenzt werden kann. Die Versuchsdurchführung erfolgte analog zu den Hauptversuchen mit jeweils sechs Einzelversuchen.

2.2.4. Ausschlusskriterien

Kam es aufgrund durch die Ablationszone verlaufenden großen lebereigenen Gefäßen, oder einer Platzierung der Antenne in einem lebereigenen Gefäß oder einem Bindegewebsstrang zu einer Beeinflussung der Ablationszone in ihrer Form oder Ausdehnung, wurde die jeweilige Ablation wiederholt (Abbildung 10). Auch Versuche mit Ablationszonen, die an den Leberrand angrenzten, wurden erneut durchgeführt.

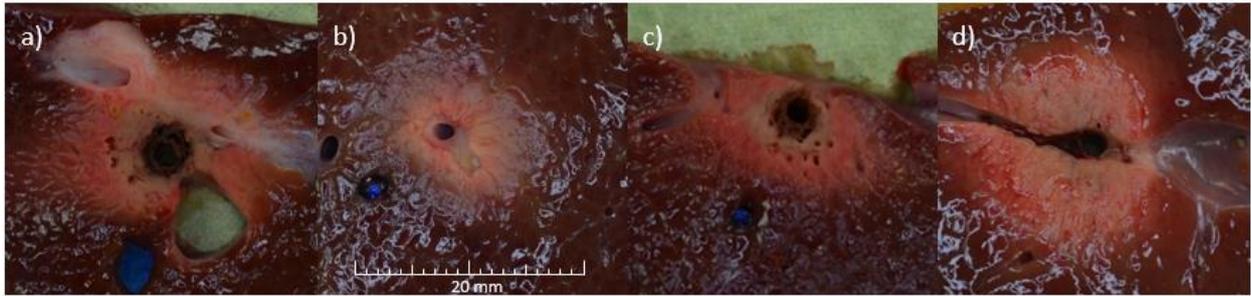


Abbildung 10: Exemplarische Darstellung ausgeschlossener Ablationszonen

In a) wurde die Ablationszone durch einen großen Bindegewebsstrang und ein lebereigenes Gefäß beeinträchtigt, in b) durch eine Antennenpositionierung innerhalb eines Bindegewebsstrangs und c) bildet eine randständige Läsion ab. Das in d) durch die Ablationszone verlaufende lebereigene Gefäß führte ebenfalls zu einer Wiederholung des Versuchs. Blau: Kennzeichnung der Kühlgefäßposition.

2.3. Auswertung

2.3.1. Planimetriesoftware

Die erhaltenen Querschnitte der Ablationszonen wurden mit der spezifisch angefertigten Planimetriesoftware MWANecrosisMeasurement (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) vermessen. Zunächst erfolgte die Umwandlung der mitfotografierten Zentimeterangaben in Pixelmaßstäbe, danach wurden die Positionen des Antennenkanals und des Kühlgefäßes gekennzeichnet. Durch das Halbieren der Ablationsläsionen entstandene mögliche Stauchungen des Gewebes und damit Abweichungen im Antennen-Gefäß-Abstand wurden mithilfe einer „thin-plate spline landmark registration“ bereinigt (163, 180-182) Die Abstände zwischen den markierten Positionen des Antennenkanals und des Kühlgefäßes wurden durch die Software mit den vorgegebenen Abständen des Versuchsaufbaus abgeglichen. Bei Abweichungen wurden die Bezugspunkte in ihren definierten Abstand zurückversetzt.

Im nächsten Schritt wurde die White Zone der Ablationsläsionen (s. 1.3.2) manuell umrandet und als Auswertungsbereich festgelegt. Die manuelle Umrandung der White Zone und damit die Festlegung des Auswertungsbereiches erfolgte durch zwei Untersucher (KE, BG) im gegenseitigen Konsens, um einen Untersucherbias zu verringern. Die über die Festlegung des Auswertungsbereiches hinaus führende, eigentliche Auswertung der Versuche erfolgte unabhängig nach eigenständigen Fragestellungen und bilden den Schwerpunkt der jeweiligen Promotionsarbeiten (s. 1.5).

2.3.2. Makroskopie

Für die Erfassung der makroskopischen Veränderungen der Ablationszonen bei zunehmender Flussrate und zunehmendem Antennen-Gefäß-Abstand wurde auf Basis von Frericks et al. (165), Mulier et al. (77) und Yu et al. (9) ein Klassifikationsschema entwickelt (Abbildung 11).

Die mögliche Ausprägung eines Kühleffekts wurde in vier Typen (nicht vorhanden, gering, deutlich, ausgeprägt) unterteilt. Maßgeblich war jeweils die Veränderung der Ablationszone auf der kühlgefäßzugewandten Seite.

Aufgrund der unterschiedlichen Gefäßdurchmesser und Antennen-Gefäß-Abständen wurden verschiedene Einteilungen gewählt. Hierzu wurde das Klassifikationsschema in drei Kategorien unterteilt. Die Ablationszonen der Versuchsreihen ohne Kühlfluss (0 ml/min) der jeweiligen Versuchsgruppen bestimmten die Kategorie, die zur Beurteilung angewendet wurde.

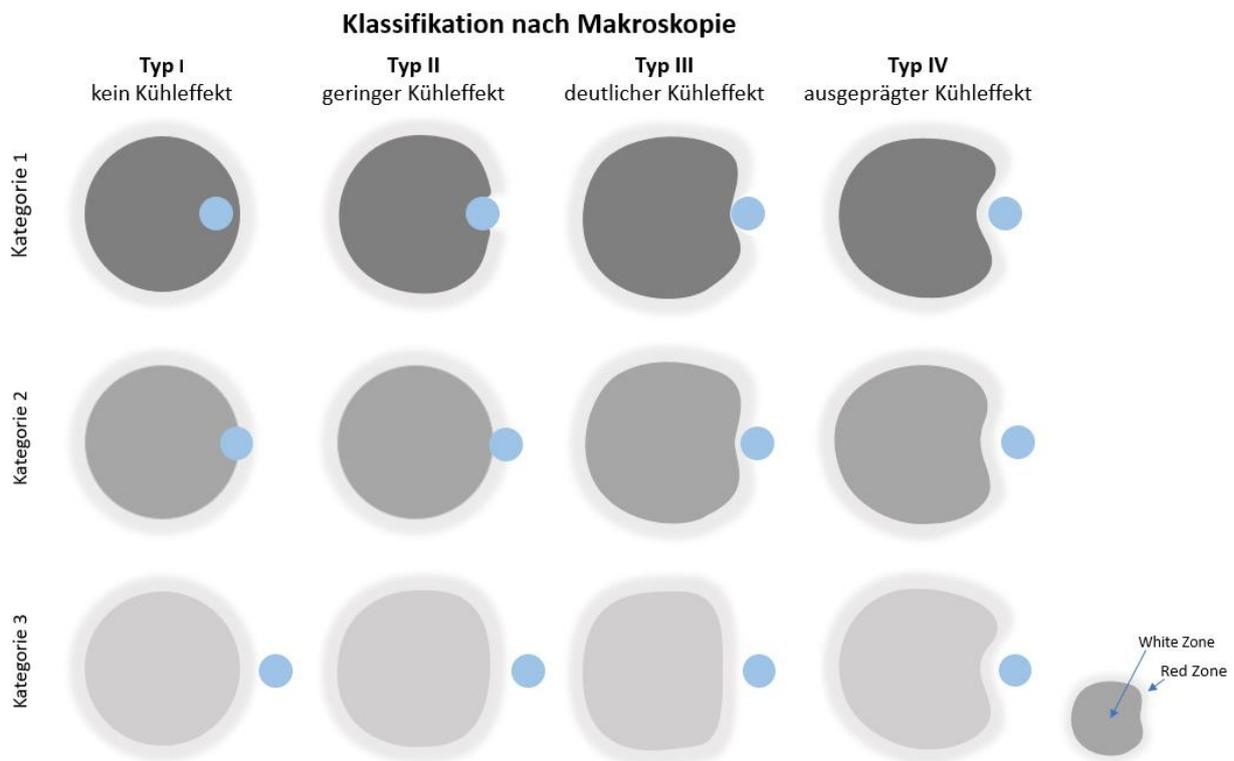


Abbildung 11: Klassifikationsschema

Dunkelgraue Flächen: White Zone, hellgrauer Randsaum: Red Zone, blauer Kreis: Kühlgefäß. Beurteilt wurden Veränderungen in der Ausdehnung der White Zone in Bezug auf das Kühlgefäß.

Material und Methoden

Kategorie 1: Kühlgefäß wird in einer oder mehreren Ablationszonen von ablatierten Gewebe (White Zone) umschlossen

Kategorie 2: Kühlgefäß wird in einer oder mehreren Ablationszonen teilweise umschlossen oder grenzt an Ablationszonen an

Kategorie 3: Kühlgefäß liegt außerhalb der Ablationszonen

Den Typen des Klassifikationsschemas wurden korrespondierende Zahlenwerte zugewiesen. Für jede Versuchsreihe wurde daraus der Mittelwert gebildet und die Veränderungen der Ablationszonen bei zunehmender Flussrate grafisch dargestellt.

2.3.3. Kühleffektberechnung

Für die Auswertung der Kühleffekte wurde ein speziell auf diesen Versuchsaufbau zugeschnittenes Auswertungsmodell entwickelt. Dieses wurde von dem Kooperationspartner Fraunhofer MEVIS technisch umgesetzt und in die oben genannte Software MWANecrosisMeasurement integriert. Dafür wurde ein bereits für die Quantifizierung von Gefäßkühleffekten bei der multipolaren RFA entwickeltes Auswertungsmodell modifiziert und auf Bedürfnisse der Auswertung der hier erfolgten Mikrowellenablationen zugeschnitten (163, 180-182).

Es wird bei den erhobenen Werten jeweils der Median (Minimum - Maximum) angegeben.

2.3.4. Flächenauswertung

Die Software berechnet anhand der manuellen Umrandungen der White Zone für jede Ablationszone den minimalen, maximalen und mittleren Radius sowie deren Fläche. Um die Kühleffekte quantifizieren zu können, wurde aus den Ablationszonen der Versuchsreihen ohne Kühlgefäß eine sogenannte Idealläsion, also eine Ablationsläsion, wie sie ohne den Einfluss eines Kühlgefäßes zu erwarten ist, erstellt. Die Idealläsion berechnete sich aus den mittleren Radien der Versuchsreihen ohne Kühlgefäß gemäß der Formel $Fläche (A) = \pi \cdot r^2$. Mithilfe der Software wurden die umrandeten Ablationszonen der Versuchsreihen mit Kühlgefäß mit der Idealläsion verglichen und die Schnittflächen zwischen der Idealläsion und der Ablationszonen berechnet (Abbildung 12).

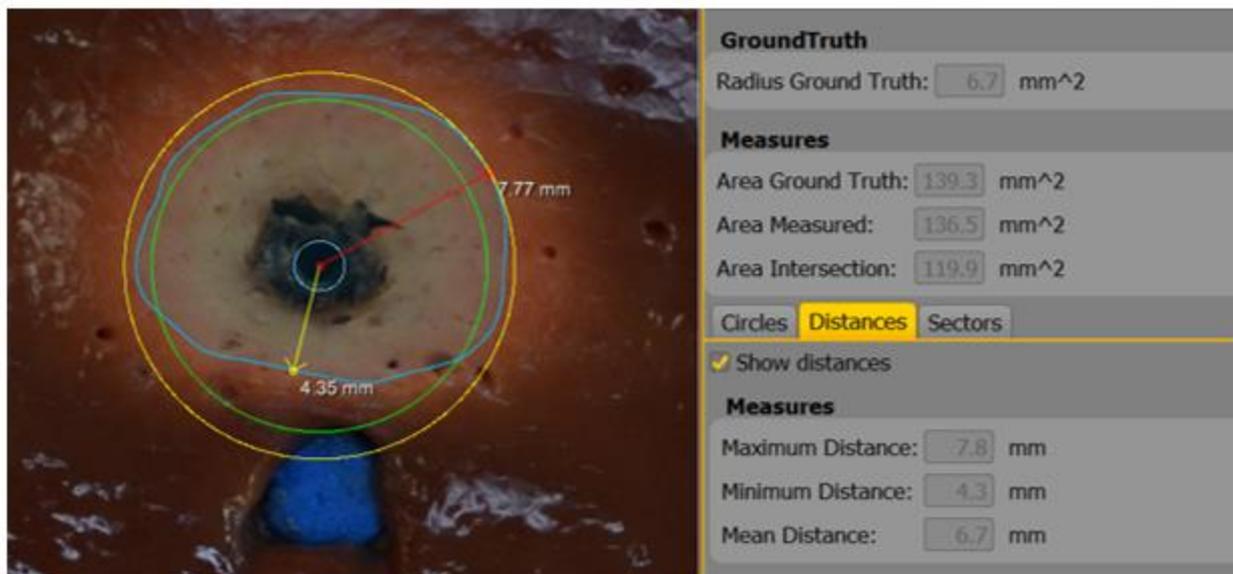


Abbildung 12: Exemplarische Darstellung einer Ablationsläsion in der Software MWANecrosis-Measurement (Fraunhofer MEVIS) mit Vermessungen

Ablationsläsion (große hellblaue Umrandung) mit Idealläsion (grüner Kreis), minimalem (gelber Pfeil) und maximalem (roter Pfeil) Radius. Kleiner hellblauer Kreis: Antennenposition. Gelber Kreis: größtmögliche Ablationsfläche ausgehend vom maximalen Radius. Blauer Punkt: Kennzeichnung des Kühlgefäßes. Angegeben sind die Werte für den Radius der Idealläsion (Radius Ground Truth), die Fläche der Idealläsion (Area Ground Truth), der Ablationsläsion (Area Measured) sowie deren Schnittfläche (Area Intersection) und der minimale, maximale und mittlere Radius der Ablationsläsion (Maximum, Minimum und Mean Distance).

Aus der Differenz zwischen der Idealläsion sowie der Schnittfläche zwischen der Ablationsläsionsfläche und der Idealläsion ließ sich daraufhin die Fläche des Kühleffekts berechnen (Abbildung 13):

Fläche des Kühleffekts (KF) = Fläche der Idealläsion (IL) – Schnittfläche (SF) zwischen Idealläsion und Ablationsläsion

Bei Vorliegen eines Kühleffekts ist zu erwarten, dass die tatsächliche Läsionsfläche kleiner als die Idealläsion ausfällt. Ist die Ablationsläsion größer als die Idealläsion, resultiert dies in einer Flächenzunahme (FZ). Bei deckungsgleichen Läsionen zeigt sich weder ein Kühleffekt noch eine Flächenzunahme.

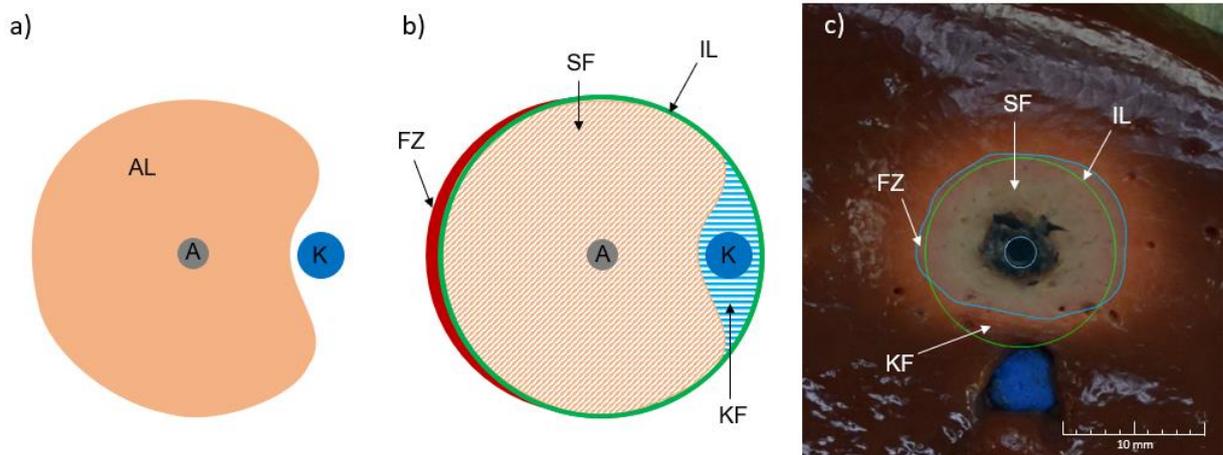


Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Kühleffektberechnung

a) Schematische Darstellung der Ablationsläsion (AL, braun) mit Kühlgefäß (K, blau). A: Antennenposition.
b) Abgleich der Ablationsläsion mit der Idealläsion. Grün: Idealläsion (IL). Braun schraffiert: Schnittfläche (SF) zwischen Ablationsläsion und Idealläsion. Eine Verkleinerung der Ablationsfläche gegenüber der Idealläsion bildet einen Kühleffekt (KF) ab (blau schraffiert). Ist die Ablationsläsion größer als die Idealläsion, zählt dies als Flächenzunahme (FZ, rot).
c) Ablationsläsion in der Software MWANecrosisMeasurement. Dargestellt sind die Idealläsion (grüner Kreis) und die umrandete Ablationszone (hellblaue Fläche). Hellblauer Kreis: Antennenposition. Blauer Punkt: Kühlgefäßposition.

2.3.4.1. Halbringsegmentmodell

Kühleffekte können zu zirkumskripten perivaskulären Flächenminderungen führen. Diese sind optisch zwar deutlich erkennbar, werden jedoch statistisch in Bezug auf die deutlich größere Gesamtfläche nicht suffizient erfasst. Dennoch sind solche Kühleffekte von hoher Bedeutung, da diese in der klinischen Situation eine unvollständige Ablation mit dem Risiko eines Lokalrezidives bedeuten können (vgl. 1.4.). Für die Quantifizierung von Kühleffekten bei der RFA wurden bereits Auswertungsmodelle mit einer genaueren Auflösung beschrieben (163, 164, 180, 182). Diese ließen sich allerdings nicht auf die in dieser Arbeit verwendete Versuchsgeometrie anwenden. Daher wurde auf deren Basis speziell für die vorliegenden Versuche ein neues Auswertungsmodell entwickelt und verfeinert (Abbildung 14). Um die Kühleffekte möglichst isoliert um das Kühlgefäß herum betrachten zu können und eine höhere Auflösung der Auswertung zu ermöglichen, wurde lediglich die gefäßzugewandte Seite der Ablationsläsion berücksichtigt. Dabei wurden in der Auswertungssoftware Halbringsegmente in frei wählbarer, jeweils gleicher Breite um die Antennenposition gelegt. In jedem Halbringsegment erfolgte analog

zur obigen Beschreibung ein Abgleich der Flächen der Idealläsion und der Ablationsläsion (s. 0, Abbildung 13 und Abbildung 14).

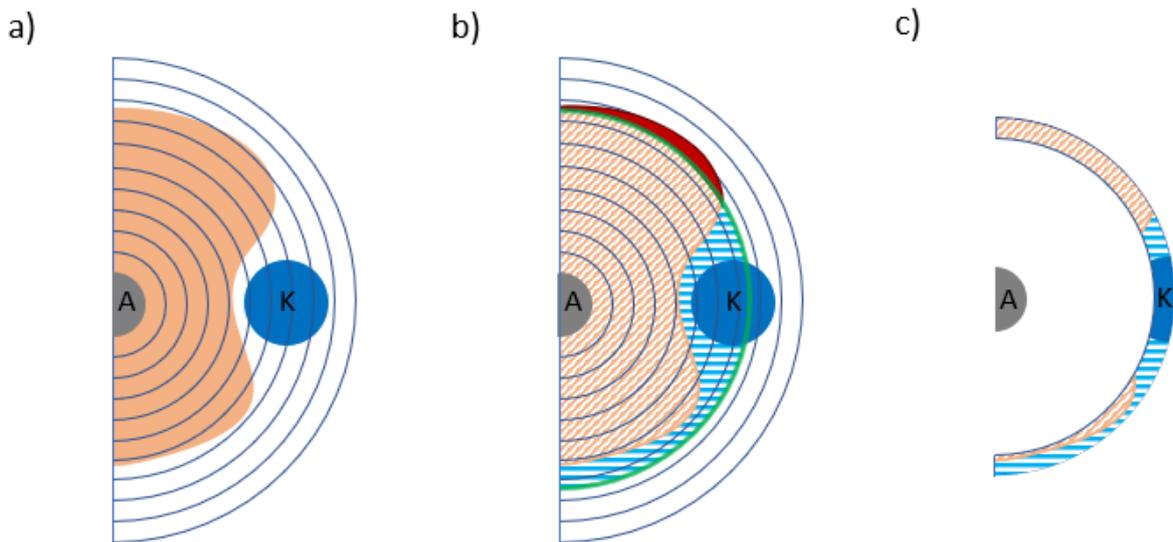


Abbildung 14: Ringmodell für die Kühleffektberechnung

a) Ablationsläsion mit Halbringsegmenten, b) Übersicht des Halbringmodells mit Idealläsion und berechneten Flächenanteilen, c) exemplarische Darstellung eines einzelnen Halbringsegmentes. Ausgehend von der Antennenposition (A, grau) werden Halbringe (blau) in frei wählbarer Breite über das Ablationsgebiet gelegt. Die Ausdehnung der Ablationsläsion (braun) und der Idealläsion (grün) werden miteinander verglichen und es erfolgt die Berechnung des Kühleffektes (blau schraffiert) (oder einer Flächenzunahme, rot) pro Halbringsegment. K: Kühlgefäß. Braun schraffiert: Schnittfläche zwischen Ablationsläsion und Idealläsion.

Die Ergebnisse wurden durch die Software prozentual dargestellt (Kühleffekt: $> 0 - 100 \%$, Flächenzunahme: $< 0 \%$, mit der Idealläsion identische Läsionsausdehnung: 0%) (Abbildung 15).

Die berechneten Werte wurden anschließend in einer Datentabelle zusammengefasst und statistisch ausgewertet. Für eine bessere visuelle Darstellung der Kühleffekte wurde eine Halbringsegmentbreite von 0,5 mm gewählt. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer Halbringsegmentbreite von 1,0 mm. Damit sollte gewährleistet werden, dass kaum vermeidbare minimale Unregelmäßigkeiten bei der manuellen Festlegung des Auswertungsbereiches keine Verfälschungen der Ergebnisse hervorrufen und diese so nicht fehlinterpretiert werden konnten.

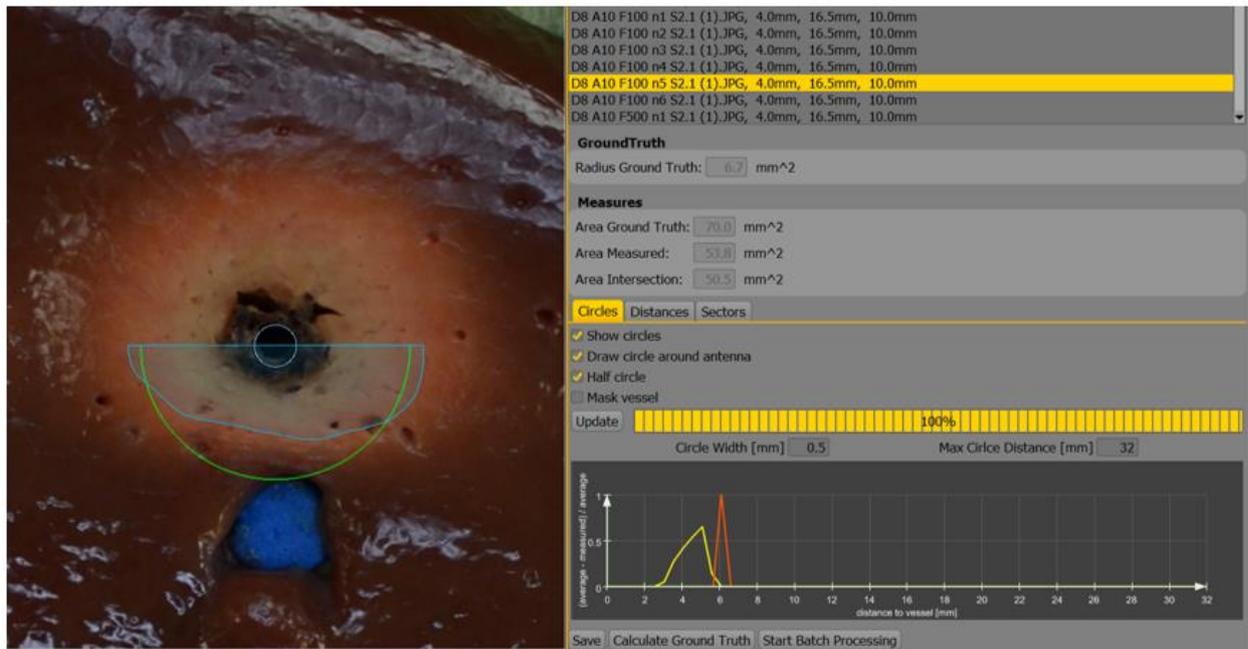


Abbildung 15: Auswertungssoftware mit Halbringsegmentmodell

Hellblaue Fläche: Ablationsläsion, grüner Halbkreis: Idealläsion, blauer Punkt: Kennzeichnung der Kühlgefäßposition, hellblauer Ring: Antennenposition. Die beim Flächenabgleich zwischen Ablationsläsion und Idealläsion erhaltenen Ergebnisse werden in einem Diagramm (rechts unten) grafisch dargestellt (gelbe Kurve: Kühleffekt, orange Kurve: Flächenzunahme). Sowohl Breite als auch Anzahl der Halbringsegmente (Circle width und Max Circle Distance) können manuell verändert werden. Aufgrund der Fokussierung auf die gefäßzugewandte Seite der Ablation halbieren sich die berechneten Flächen der Idealläsion, Ablationsläsion und Schnittfläche im Vergleich zu Abbildung 12.

2.3.5. Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA), Version 24.0, verwendet. Die statistische vergleichende Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund multipler Testungen auf $p \leq 0,01$ festgelegt (zweiseitig). P-Werte $> 0,01$ und $\leq 0,05$ wurden als statistisch nachweisbare Tendenz gewertet und vereinfacht als „tendenziell signifikant“ bezeichnet.

Die statistische Auswertung der Versuche mit Flussraten > 0 ml/min erfolgte immer im Vergleich mit den ohne Kühlfluss (0 ml/min) bei gleichem Antennen-Gefäß-Abstand und Gefäßdurchmesser erhaltenen Ablationsläsionen. Zudem wurde untersucht, ob sich die Ausprägung der Kühleffekte bei steigender Flussrate unterscheidet. Dafür erfolgte ein Vergleich mit der jeweils nächsthöheren Flussrate (10,0 und 100,0 ml/min, 100,0 und

Material und Methoden

500,0 ml/min). In Tabelle 4 wird die jeweilige Kennzeichnung der statistischen Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Tabelle 4: Kennzeichnung des Signifikanzniveaus in Tabellen und Abbildungen

Signifikanzen im Vergleich zur jeweiligen F0-Reihe		Signifikanzen im Vergleich zur nächsthöheren Flussrate	
$p \leq 0,01$	**	$p \leq 0,01$	§§
$p > 0,01 \leq 0,05$	*	$p > 0,01 \leq 0,05$	§
$p > 0,05$	ns.	$p > 0,05$	ns.

Für die Darstellung der mit dem Halbringsegment berechneten Kühleffekte (s. 3.2.3) wurde ein Kurvendiagramm gewählt. Die statistischen Berechnungen werden anhand des Linienmusters der Kurven verdeutlicht (Tabelle 5)

Tabelle 5: Kennzeichnung des Signifikanzniveaus in Kurvendiagrammen

Signifikanzen im Vergleich zur jeweiligen F0-Reihe	
$p \leq 0,01$	*****
$p > 0,01 \leq 0,05$	--
$p > 0,05$	—

2.4. Terminologie der Versuchsreihen

Zur einfacheren Zuordnung und zur besseren Übersicht wurde folgendes Bezeichnungssystem verwendet:

- (1) D3, D5, D8 = Kühlgefäßdurchmesser, Zahlen bezeichnen Durchmesser in mm
- (2) A5, A10, A20 = Antennen-Gefäß-Abstand, Zahlen bezeichnen Abstand in mm
- (3) F0 - F500 = Flussgeschwindigkeit, Zahlen bezeichnen Fluss in ml/min

Eine Versuchsreihe mit einem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm, einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm und einem Fluss von 100 ml/min wird gemäß dieser Nomenklatur also als D5 A10 F100 bezeichnet. Der Ausdruck Versuchsgruppe beschreibt die Kombination aus einem Gefäßdurchmesser und einem Abstand, beispielsweise D5 A10, und schließt alle Versuchsreihen mit den verschiedenen Flussraten (0 - 500 ml/min) ein.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden zur ex vivo Quantifizierung der Gefäßkühleffekte bei der Mikrowellenablation 252 Versuche an schlachtfrischen Schweinelebern durchgeführt. Die Versuchsdurchführung erfolgte dabei unter standardisierten Bedingungen bei Raumtemperatur gemäß dem in 2.2 geschilderten Vorgehen. Verwendet wurden Glasröhren unterschiedlichen Durchmessers, die in definierten Abständen zur Mikrowellenantenne in das Lebergewebe eingebracht und mit festgelegten Flussgeschwindigkeiten perfundiert wurden. Der Energieeintrag betrug 9,0 kJ. Die so erhaltenen Ablationsläsionen wurden auf Höhe der Mitte der aktiven Zone der Antenne halbiert und analysiert.

3.1. Vorversuche

3.1.1. Längsschnitte

In den folgenden Vorversuchen wurden Längsschnitte von Mikrowellenablationen angefertigt, um die weitere Schnittführung für die Hauptversuche festzulegen. Dafür wurden bei einem Energieeintrag von 9,0 kJ sechs Versuche ohne Kühlgefäß durchgeführt, die Ablationsläsionen anschließend senkrecht zur Antenne entlang des Antennenkanals geteilt und die White Zone makroskopisch vermessen. Es zeigten sich zigarrenförmige, elliptische Ablationszonen (Abbildung 16). Sowohl der größte Quer- als auch der größte Längsdurchmesser wurde gemessen. Die mediane Ablationsdauer betrug 395 Sekunden (entsprechend 06:35 min; Min. - Max.: 386 - 420 s), die maximale Lebertemperatur während der Ablation 121 °C (120 - 122 °C) und die mediane Läsionsausdehnung 1,5 (1,4 - 1,8) x 5,2 (4,5 - 5,4) cm (Breite x Länge; Min. - Max.).

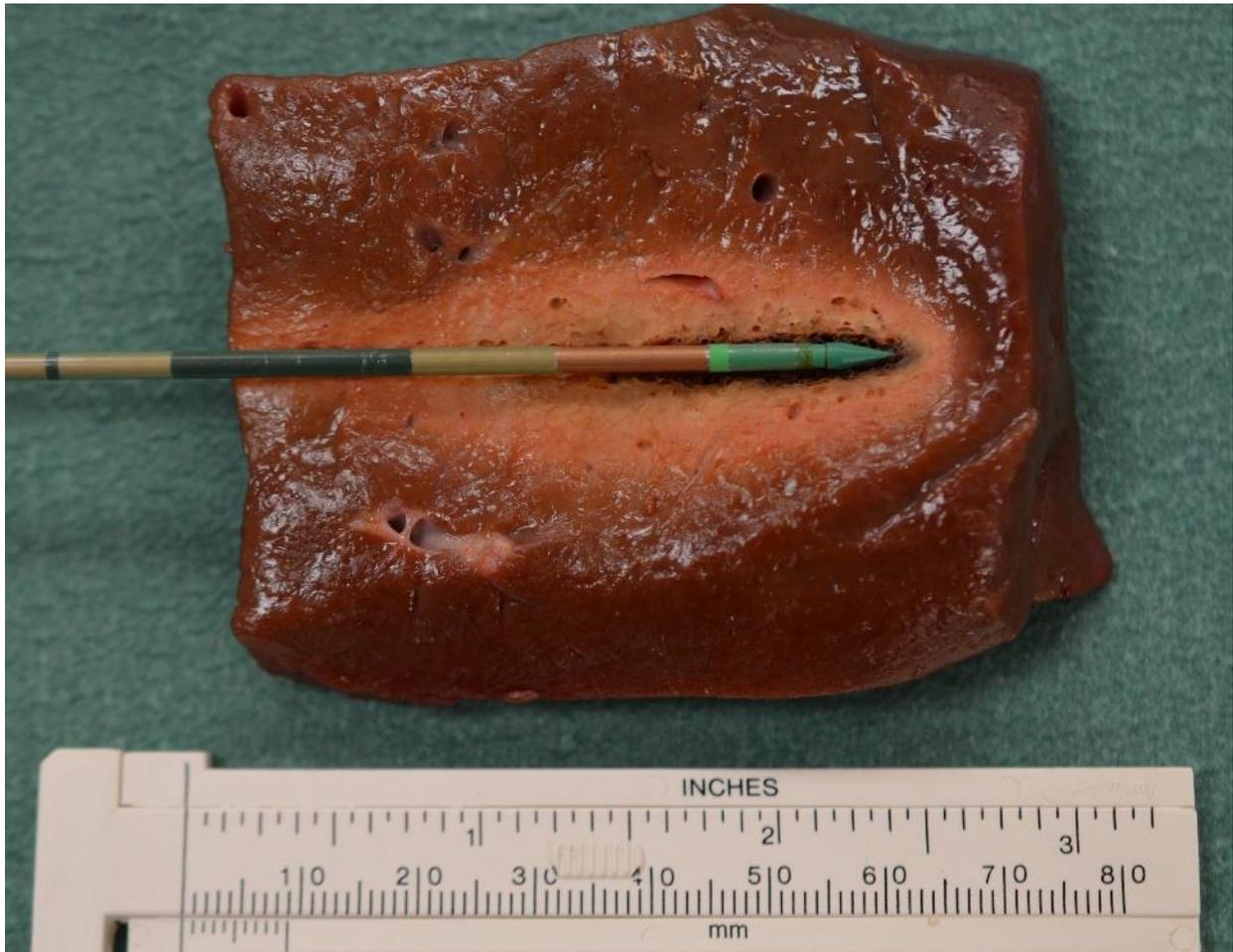


Abbildung 16: Beispielhafter Längsschnitt durch eine Ablationszone

Es zeigte sich eine längsovale Ablationszone mit einer leichten Ausziehung entlang des Antennenschafts.

Die Auswertung der Hauptversuche sollte im Bereich des größten Querdurchmessers erfolgen. Dieser ist auf Höhe der Mitte der aktiven Zone der Antenne zu erwarten. Um zu gewährleisten, dass in den Hauptversuchen alle Ablationen an dieser Stelle geteilt werden, wurde eine entsprechend lang gewählte Kunststoffhülse als Abstandshalter auf den Antennenschaft gezogen, bevor die Antenne in das Zielgerät und das Probenewebe platziert wurde (s. 2.1.3). Dadurch befanden sich die Schnittführungsschlitze des Zielgeräts immer auf Höhe der Mitte der aktiven Zone der Antenne, und die Ablationsläsionen konnten in den Hauptversuchen reproduzierbar auf gleicher Ebene im Querschnitt durchtrennt werden.

Ergebnisse

3.1.2. Wasserbad

Die Hauptversuche sollten im Wasserbad durchgeführt werden, um innerhalb des Zielgerätes ein fest definiertes Volumen zu gewährleisten. Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses des Wasserbades auf die Ablationszone wurden jeweils sechs Versuche mit und ohne Wasserbad jeweils bei Raumtemperatur durchgeführt und anschließend vermessen. Dabei ergab sich für die Versuchsreihe mit Wasserbad eine Ablationsquerschnittsfläche von 151 mm² (137 - 159), ein minimaler Radius von 5,7 mm (5,4 - 6,1) und ein maximaler Radius von 8,1 mm (7,8 - 8,7). Ohne Wasserbad betrug die Ablationsfläche ebenfalls 151 mm² (45 - 229), der minimale Radius 6,2 mm (3,0 - 7,3) und der maximale Radius 7,7 mm (4,9 - 10,0). Zwischen keinem dieser Werte konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$) (Abbildung 17). Auf Basis dieser Ergebnisse wurden die Hauptversuche im Wasserbad durchgeführt, um innerhalb des Zielgerätes ein fest definiertes Volumen zu gewährleisten und die Versuchsbedingungen einer perkutanen Ablation anzunähern.

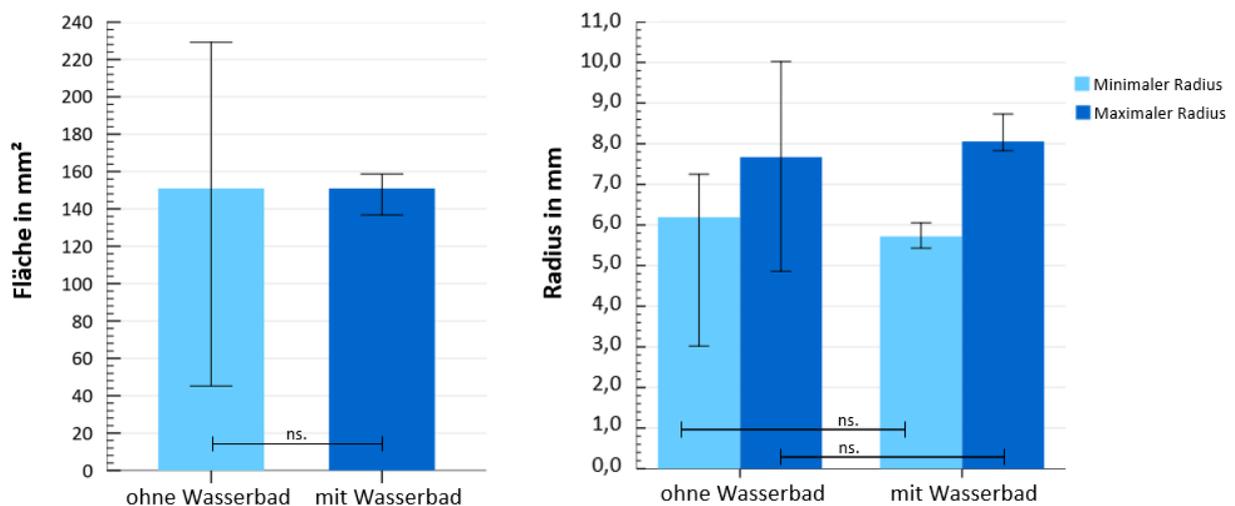


Abbildung 17: Läsionsausdehnung mit und ohne Wasserbad im Vergleich

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen (ns: nicht signifikant). (Median mit 95 % Konfidenzintervall)

3.2. Hauptversuche

Zur Evaluation des Kühleffektes bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren wurden insgesamt 198 Ablationen durchgeführt. Dabei wurden sowohl der Kühlgefäßdurchmesser (D), der Antennen-Gefäß-Abstand (A) und die Flussgeschwindigkeit (F) variiert (Tabelle 3). Pro Kombination aus D, A und F erfolgten sechs Versuche, sodass sich zusammen mit der Versuchsreihe ohne Kühlgefäß insgesamt 33 Versuchsreihen ergaben. Die Ablationsdauer betrug 391 s (345 - 687), der verwendete Energieeintrag betrug bei allen Versuchen 9,0 kJ. Während des Ablationsvorganges konnte eine maximale Temperatur von 114 °C erreicht werden (88 - 123). Damit konnte in jeder Ablation der Schwellenwert von 60 °C überschritten werden, ab dem es zu einer sofortigen Zellnekrose kommt (s. 1.2.2). Die Ausgangstemperatur des Lebergewebes betrug 22 °C (18 - 28).

Die Auswertung der Hauptversuche gliedert sich in zwei Teile. Zuerst erfolgte eine qualitative Evaluation der Ablationszonen anhand der makroskopischen Veränderungen. Im quantitativen Teil der Auswertung wurden die Ablationszonen mit der Idealläsion verglichen und kühlflussbedingte Unterschiede in der Flächenausdehnung analysiert. Dafür wurden zum einen die absoluten Flächen der Läsionen betrachtet, und zum anderen mit einer genaueren Auflösung durch ein Halbringsegmentmodell die prozentualen Flächenanteile des Kühleffekts.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse, soweit sinnvoll, nach Gefäßdurchmessern getrennt dargestellt. Am Ende eines jeden Auswertungsschritts werden die Ergebnisse, die sich bei den einzelnen Durchmessern ergeben haben, zusammengefasst und einander gegenübergestellt.

3.2.1. Makroskopische Auswertung der Ablationszonen

Zunächst erfolgte eine makroskopische Evaluierung der Ablationszonen. In Abbildung 18 werden die in 1.3.2 beschriebenen, durch die Hitzeeinwirkung bedingten morphologischen Veränderungen in den Ablationszonen beispielhaft im Längs- und Querschnitt gezeigt.

Ergebnisse

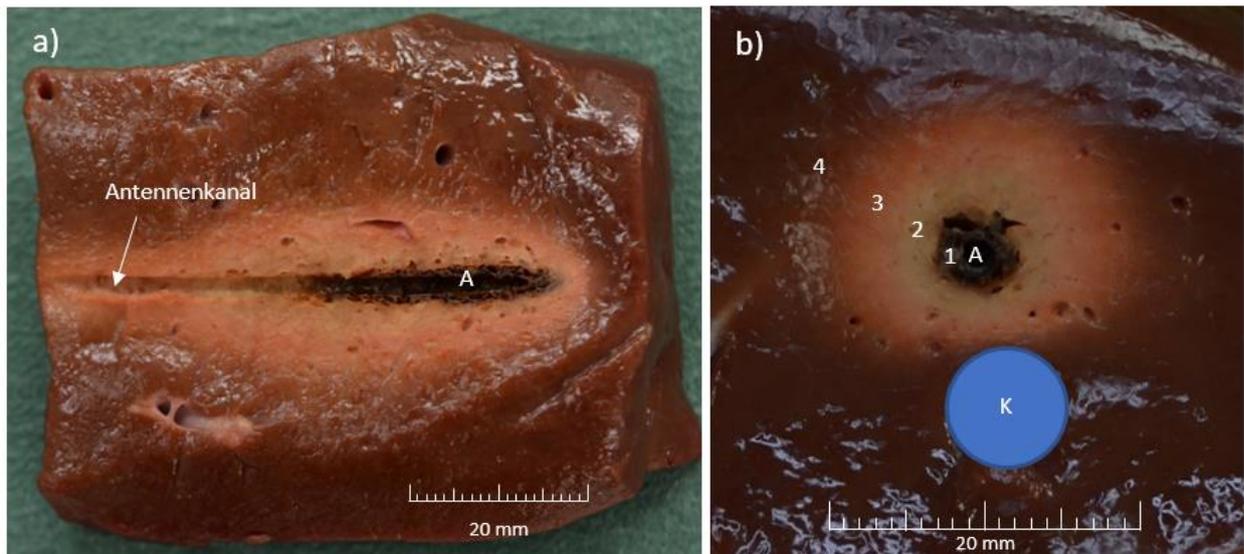


Abbildung 18: Morphologische Darstellung einer Ablationsläsion im Längs- und Querschnitt

a) Exemplarischer Längsschnitt: Zu erkennen ist eine längsovale Ablationszone mit Ausziehungen entlang des Antennenschafths. b) Exemplarischer Querschnitt (Versuchsreihe D8 A10 F100): Rund um die Antenne befindet sich mit der Karbonisationszone (schwarz-braun) der Bereich der größten Hitzeentwicklung (75). Daran schließt sich die Koagulationszone (White Zone) an. In diesem Bereich wird eine vollständige Zellnekrose erreicht. In dem hyperämischen Randsaum (Red Zone) können dagegen noch vitale Zellen nachgewiesen werden. A: Antennenposition, 1: Karbonisationszone, 2: White Zone, 3: Red Zone, 4: natives Lebergewebe, K: Kennzeichnung der Kühlgefäßposition.

Bei der makroskopischen Beurteilung fiel in den Versuchsreihen mit einem geringen Antennen-Gefäß-Abstand bei zunehmender Flussgeschwindigkeit eine Veränderung der Ablationszonen rund um das Kühlgefäß auf. Während das Kühlgefäß in der Versuchsreihe mit einem Gefäßdurchmesser von 3 mm, einem Gefäßabstand von 5 mm und ohne Gefäßfluss (= D3 A5 F0) noch vollständig von abladiertem Gewebe umschlossen wurde, grenzte die Ablationszone bei den Versuchen mit Fluss nur noch an die antennen zugewandte Seite des Gefäßes an. Auf der antennenabgewandten Seite sowie seitlich zeigte sich natives Lebergewebe. Bei einem Abstand von 20 mm erschien die Ablationszone dagegen zirkulär und in ihrer Form nicht von dem Kühlfluss beeinflusst zu werden (Abbildung 19).

Ergebnisse

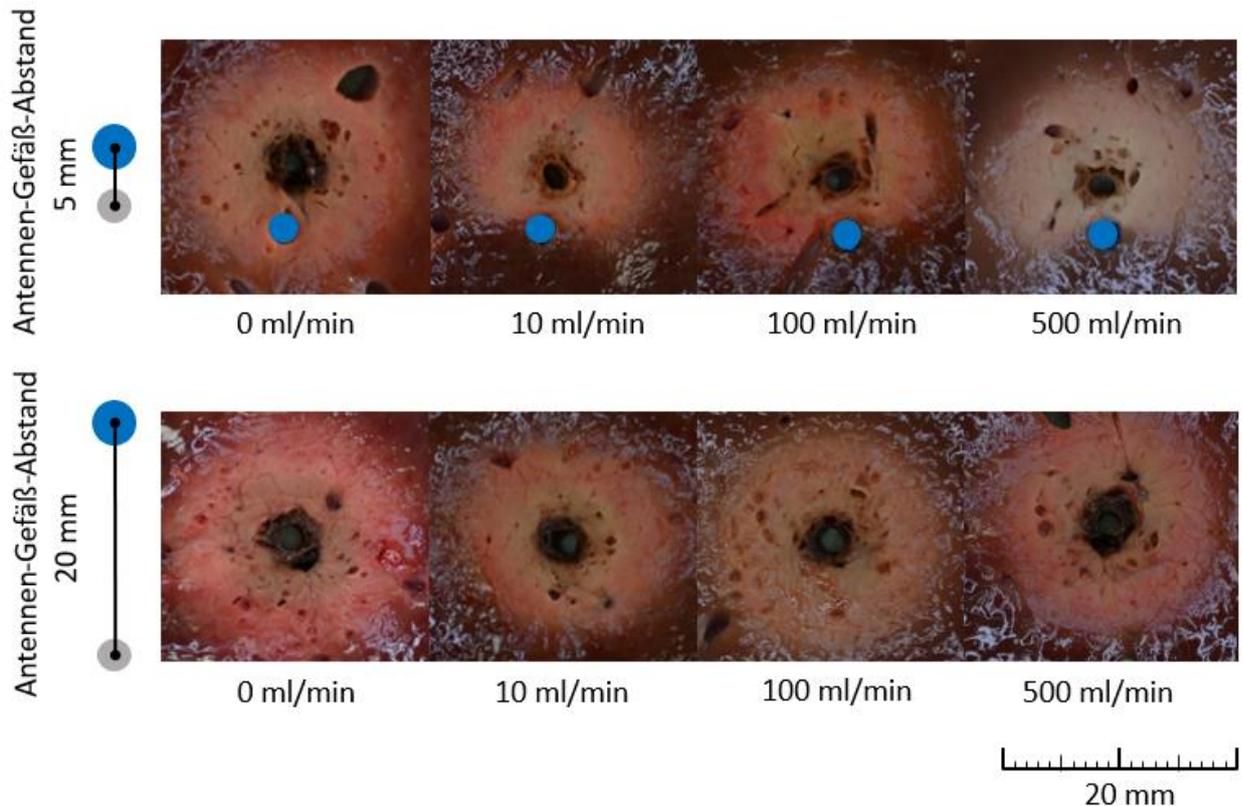


Abbildung 19: Veränderungen der Ablationszonen bei zunehmender Flussrate bei unterschiedlichen Antennen-Gefäß-Abständen

Versuchsgruppen D3 A5 und D3 A20. Es ist bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm im Vergleich zu einer Flussrate von 0 ml/min ab einer Flussrate von 10 ml/min eine deutliche Deformation der Ablationszone rund um das Kühlgefäß erkennbar. Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 20 mm erscheint die Form der Ablationszone makroskopisch nicht verändert. Grau: Antenne, blau: Kühlgefäß, Durchmesser 3 mm. Bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 20 mm liegt das Kühlgefäß außerhalb des Bildes.

Bei der Einteilung der Ablationsläsion in das makroskopische Klassifikationsschema (s. 2.3.2) ließ sich bei D3 A5, D5 A5 und D5 A10 bei zunehmenden Flussraten ein deutlicher Kühleffekt beobachten (Abbildung 20). D3 A10, D5 A20 und D8 A10 deuteten auf einen geringfügigen, nicht signifikanten Kühleffekt hin. Bei D3 A20 und D8 A20 fand hingegen makroskopisch keine Beeinflussung der Ablationszone statt.

Ergebnisse

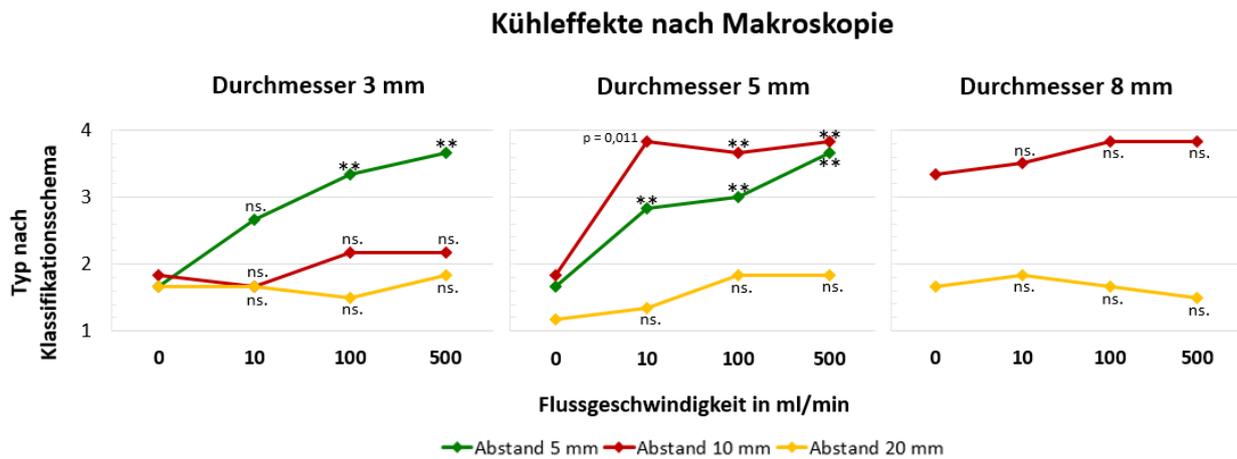


Abbildung 20: Makroskopische Beurteilung des Kühleffekts

Ein steiler Anstieg einer Kurve entspricht makroskopischen Veränderung der Ablationszonen aufgrund zunehmender Flussraten. Verändert sich die Kurve nicht oder nur geringfügig, ist nicht von einer kühlflussbedingten Beeinflussung der Ablationszone auszugehen.

Auf Basis dieser Klassifizierung ist bei gefäßnahen Ablationen ≤ 10 mm Abstand von einem Kühleffekt auszugehen. Bei einem Abstand von 20 mm ließ sich ein Kühleffekt auch bei hohen Flussraten nicht nachweisen.

3.2.2. Quantitative Auswertung anhand der Flächenauswertung

Unter Zuhilfenahme der Software MWANecrosisMeasurement wurden für alle Ablationszonen der minimale und maximale Radius sowie die Läsionsfläche berechnet. Aus der Versuchsreihe ohne Kühlgefäß wurde anhand des mittleren Radius eine „Idealläsion“, welche die Ausdehnung der Ablationszone im Idealfall und somit ohne Gefäßflussbeeinträchtigungen darstellen soll, gebildet (s. 0). Diese Idealläsion besaß eine Fläche von 139 mm² und einen Radius von 6,66 mm. Mit der Idealläsion wurden die tatsächlichen Ablationsläsionsflächen verglichen und deren Schnittmenge (= Schnittfläche) mit der Idealläsion gebildet (s. 0). War diese Schnittfläche kleiner als die Idealläsion, resultierte daraus eine Kühlfläche (= Kühleffekt). War die Fläche der Ablationsläsion größer als die Schnittfläche, entsprach der Unterschied einer Flächenzunahme außerhalb der Idealläsion.

3.2.2.1. Minimaler und maximaler Radius der White Zone

Analog zur chirurgischen Resektion sollte ein ausreichender Sicherheitssaum von mindestens 0,5 - 1 cm gesunden Gewebes um den Tumor herum mittherapiert werden (5, 48, 64, 74-78). Anhand des minimalen Radius kann somit die onkologische Sicherheit einer Ablation abgeschätzt werden. Die Berücksichtigung des maximalen Radius wiederum hilft dabei, Verletzungen von vulnerablen Strukturen in der Nähe der vorgesehenen Ablationszone zu vermeiden (vgl. 1.4).

Bei dem Gefäßdurchmesser von 3 mm zeigte sich in den Versuchsreihen mit einem Gefäß-Antennen-Abstand von 5 mm (A5) bei steigender Flussrate sowohl bei dem minimalen als auch maximalen Radius eine Abnahme gegenüber den Werten der F0-Reihe (Abbildung 21). Ein ähnlicher Verlauf ließ sich bei den Versuchsreihen bei A10 beobachten. Bei dem Abstand von 20 mm sanken die Radien bei einem Fluss von mehr als 0 ml/min ebenfalls. Jedoch trat dort bei steigender Flussrate keine weitere eindeutige Abnahme auf.

Mit Ausnahme des maximalen Radius bei A5 kam es in allen F500-Versuchsreihen anstatt zu einer weiteren Abnahme zu einer leichten Zunahme der Radien, der Ausgangswert der F0-Reihe wurde dabei jedoch nicht überschritten. Diese Zunahmen waren im Vergleich zu den mit einer Flussgeschwindigkeit von 100 ml/min erhaltenen Werten jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Ergebnisse

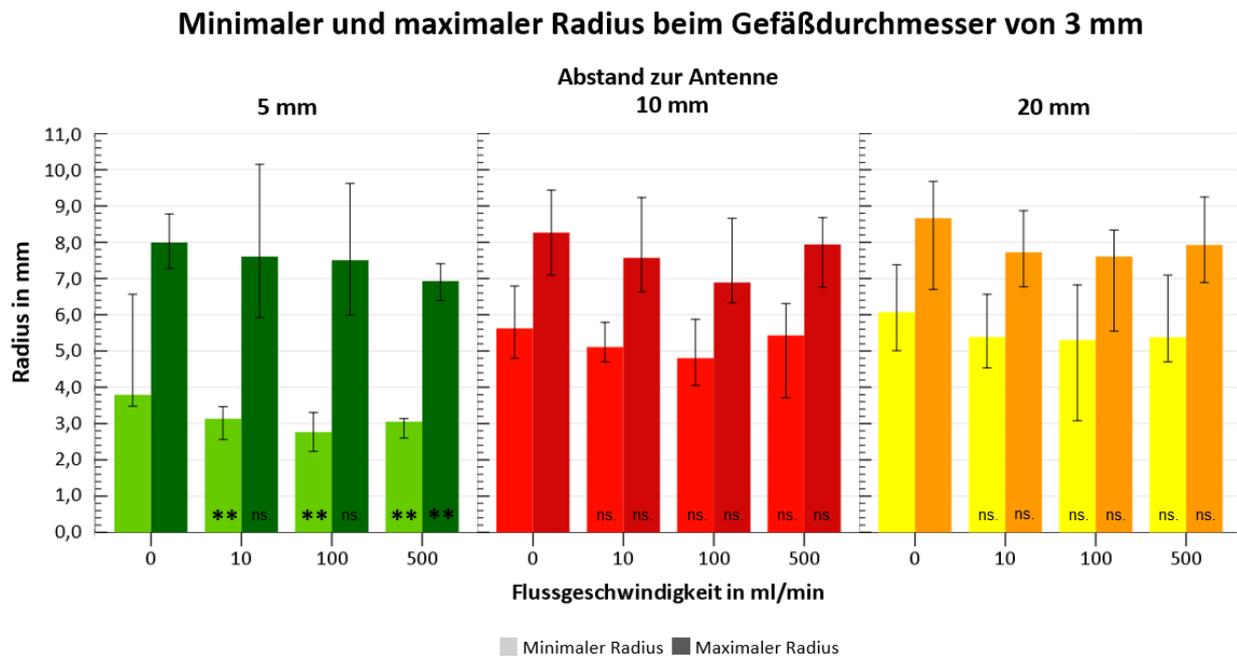


Abbildung 21: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 3 mm

Mit Flussgeschwindigkeiten > 0 ml/min fand im Vergleich zu den Ausgangswerten der jeweiligen F0-Reihen eine Reduktion des minimalen (bis zu -27 % (A5 F100)) und maximalen (bis zu -17 % (A10 F100)) Radius statt. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (ns.: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Signifikant zeigten sich die Abnahmen des minimalen Radius aller A5-Versuchsreihen unabhängig von der Flussgeschwindigkeit (jeweils $p = 0,002$) sowie die Verringerung des maximalen Radius bei einem Fluss von 500 ml/min im Vergleich zum maximalen Radius ohne Fluss ($p = 0,004$), ebenfalls beim Abstand von 5 mm (Abbildung 21). Eine Steigerung der Flussgeschwindigkeiten (10 - 100 ml/min, 100 - 500 ml/min) hatte keinen statistisch signifikanten Effekt ($p > 0,05$). Keine der bei A10 und A20 beobachteten flussbedingten Veränderungen war signifikant ($p > 0,05$).

Ergebnisse

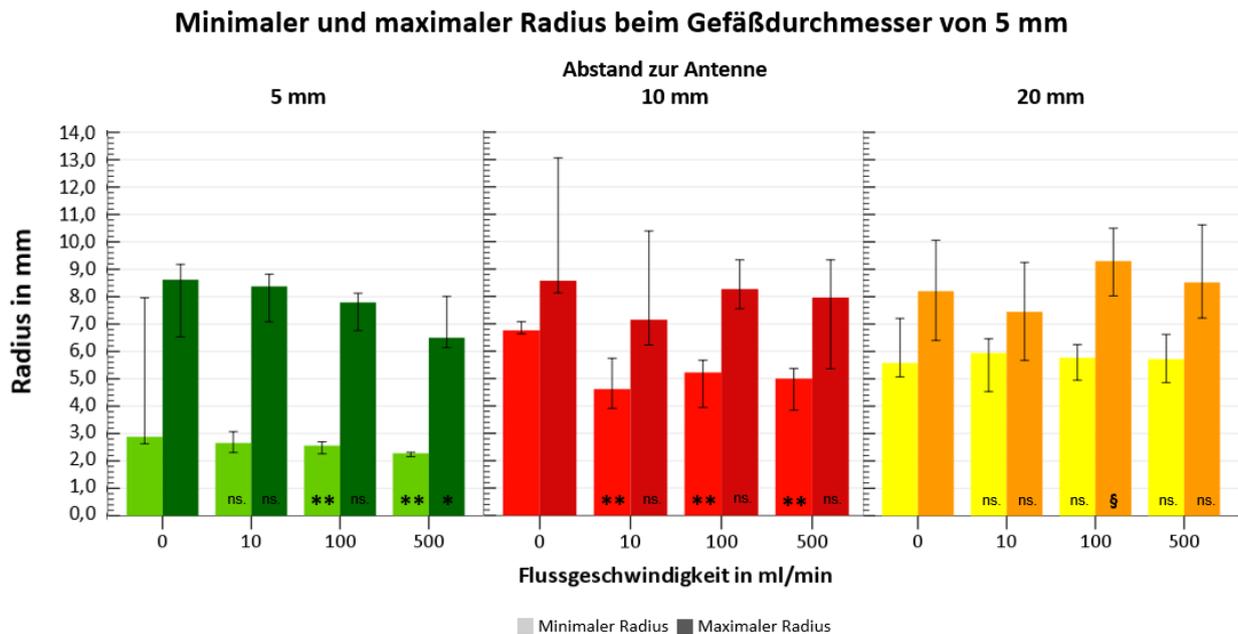


Abbildung 22: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm

Mit Flussgeschwindigkeiten > 0 ml/min fand im Vergleich zu den Ausgangswerten der jeweiligen F0-Reihen eine Abnahme des minimalen (um bis zu -32 % (A10 F10)) und maximalen (um bis zu -25 % (A5 F500)) Radius statt. Bei A20 kam es zu geringen Flächenzunahmen (min. Radius: bis zu +7 %, max. Radius: bis zu +13 % (F100)). Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet. Bei signifikanten Werten im Vergleich mit der nächsthöheren Flussgeschwindigkeit wird jeweils die höhere Flussrate mit § ($0,01 < p \leq 0,05$) und §§ ($p \leq 0,01$) markiert (ns.: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Auch bei dem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm nahmen bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm und einer zunehmenden Flussrate die Radien ab (Abbildung 22), dies war nur bei dem minimalen Radius bei F100 und F500 signifikant ($p \leq 0,009$, F10: $p = 0,065$). Eine tendenziell signifikante Verringerung des maximalen Radius trat in der F500-Versuchsreihe auf ($p = 0,030$). Beim Abstand von 10 mm verkleinerte sich der minimale Radius bei zunehmendem Kühlfluss ebenfalls (jeweils $p = 0,002$). Der maximale Radius verkleinerte sich jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Befand sich das Kühlgefäß in einem Abstand von 20 mm zur Antenne, so fand außer einer statistischen Tendenz beim maximalen Radius zwischen F10 und F100 ($p = 0,037$) keine Beeinflussung der Radien durch den Kühlfluss statt.

Bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm kam es bei beiden Antennen-Gefäß-Abständen mit Ausnahme des maximalen Radius in der Versuchsreihe A10 F10 zu keinen signifikanten Veränderungen der minimalen oder maximalen Radien gegenüber der Radien in den F0-Reihen (Abbildung 23).

Minimaler und maximaler Radius beim Gefäßdurchmesser von 8 mm

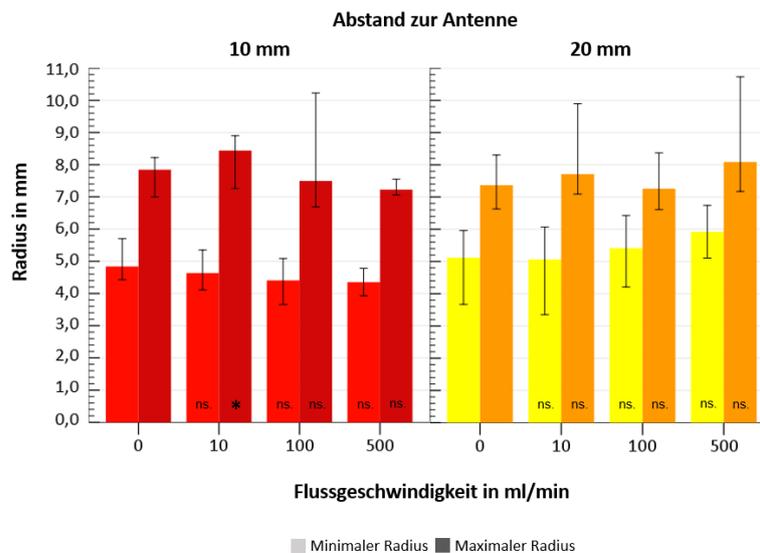


Abbildung 23: Minimale und maximale Radien der White Zone bei einem Gefäßdurchmesser von 8 mm

Mit Flussgeschwindigkeiten > 0 ml/min fand bei A10 im Vergleich zu den Ausgangswerten der jeweiligen F0-Reihen eine Abnahme des minimalen Radius statt (bis zu -10 % (F500)). Der maximale Radius zeigte sowohl eine Abnahme (um bis zu -8 % (F500)), als auch eine Zunahme (um +8 % (F10)). Bei A20 kam es nur zu geringfügigen Abnahmen (minimaler Radius bei F10: -1 %, maximaler Radius bei F100: -1 %), stattdessen zu Zunahmen (minimaler Radius: um bis zu +16 % (F500), maximaler Radius: um bis zu +10 % (F500)). Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * (0,01 < p ≤ 0,05) und ** (p ≤ 0,01) gekennzeichnet (ns: nicht signifikant (p > 0,05)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Zusammenfassend war bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 und 10 mm eine Abnahme des minimalen und maximalen Radius gegenüber den jeweiligen Referenzversuchsreihen mit einem Fluss von 0 ml/min zu beobachten. Diese trat schon ab einer Flussgeschwindigkeit von 10 ml/min auf. Signifikante Abnahmen der Radien konnten in den Versuchsgruppen D3 A5, D5 A5 und D5 A10 gezeigt werden. Bei D3 ließ sich (mit Ausnahme der F500-Reihen) bei steigender Flussgeschwindigkeit eine kontinuierliche Abnahme beobachten, ebenso bei D5 A5 und D5 A10 (mit Ausnahme D5 A10 F10). Statistisch ergab sich ab einer Flussgeschwindigkeit von 10 ml/min jedoch kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Verringerung der Radien durch einen höheren Kühlfluss. Bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 20 mm konnte unabhängig von dem Gefäßdurchmesser keine signifikante Beeinflussung der minimalen oder maximalen Radien der White Zone durch einen Kühlfluss festgestellt werden.

Die generelle Zunahme der minimalen Radien bei den Versuchsreihen von A10 im Vergleich zu denen bei A5 war durch die Versuchsgeometrie (Antennen-Gefäß-Abstand)

Ergebnisse

mitbedingt, maßgeblich ist daher dessen Veränderung mit zunehmender Flussgeschwindigkeit im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert in der F0-Reihe.

3.2.2.2. Flächenveränderungen der Ablationsläsionen

Im Folgenden werden die absoluten Flächenänderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit beleuchtet. Die aus dem mittleren Radius der Versuchsreihe ohne Kühlgefäß berechnete Idealläsion (IL) hatte eine Fläche von 139 mm² und einen Radius von 6,66 mm. Für jede Ablationsläsion (AL) wurde durch den Vergleich der Ablationsflächen mit der Idealläsion die Schnittfläche (SF), der Kühleffekt (IL - SF) und die Flächenzunahme (AL - SF) ermittelt (s. 0).

In der Ausdehnung der Ablationszonen konnte ein ähnlicher Verlauf wie bei den Radien beobachtet werden. Während bei dem Gefäßdurchmesser von 3 mm die Ablationsflächen in den Versuchsreihen bei A5 und A10 mit zunehmender Flussrate abnahmen (mit Ausnahme der Versuchsreihe A10 F500), veränderten sie sich bei einem Abstand von 20 mm bei zunehmenden Flussraten kaum (Abbildung 24).

Ergebnisse

Flächenveränderungen in Abhängigkeit der Flussrate beim Gefäßdurchmesser von 3 mm

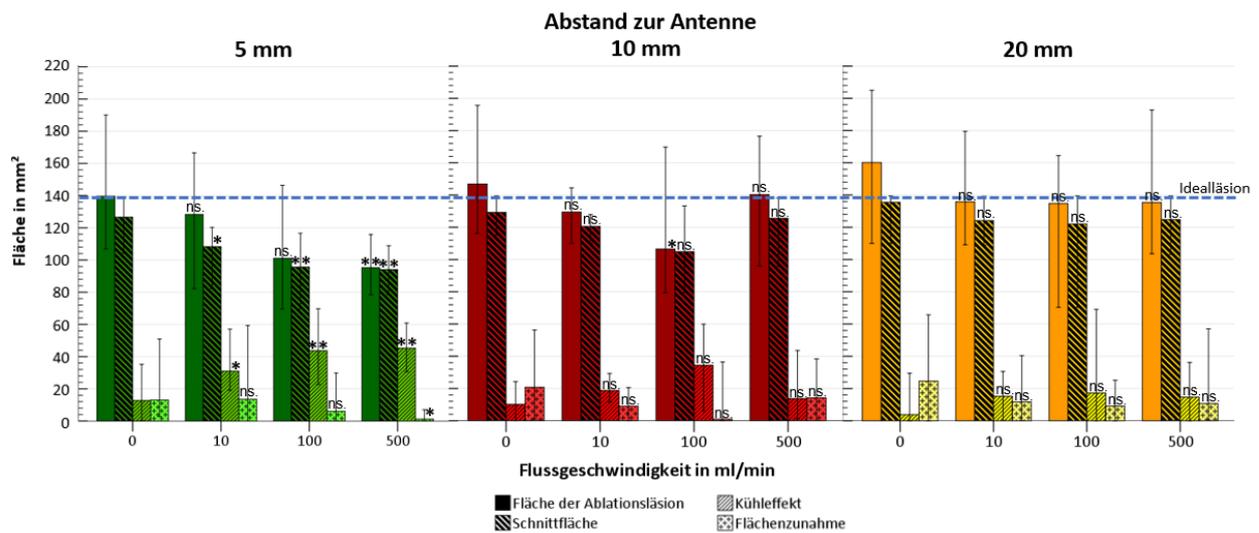


Abbildung 24: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D3

Darstellung der Flächenveränderungen der Ablationszonen und des Kühleffekts. Bei A5 ist bei steigender Flussgeschwindigkeit im Vergleich zu der F0-Versuchsreihe eine signifikante Zunahme der Kühlfläche zu beobachten. Mit Ausnahme von F500 sind bei A10 ähnliche Veränderungen zu sehen, jedoch statistisch nicht signifikant. Bei A20 erfolgt hingegen keine Beeinflussung der Flächen. Mitabgebildet sind die Schnittflächen zwischen Idealläsion (blaue Linie) und Ablationsläsion sowie Flächenzunahmen, die entstehen, wenn die Ablationsläsion außerhalb der Idealläsion an Größe zunimmt. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (ns.: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Bei D3 A5 ließ sich mit steigender Flussrate eine Abnahme der Fläche der Ablationszone mit einer Zunahme der Kühlfläche beobachten. Signifikant war die Zunahme des Kühleffekts bei F100 ($p = 0,009$, 44 mm^2 , entsprechend 26 % der IL) und F500 ($p = 0,004$, 45 mm^2 , 30 % der IL), bei F10 zeigte sie sich tendenziell signifikant ($p = 0,041$, 18 mm^2 , 13 % der IL). Die Abnahme der Läsionsfläche bei F500 entsprach -32 % der Ablationsfläche der F0-Reihe ($p = 0,004$). Gleichzeitig konnte eine Reduktion der Flächenzunahme beobachtet werden. Bei D3 A10 zeigte sich mit Ausnahme von F500 ebenfalls eine Verringerung der Ablationsfläche und der Flächenzunahme sowie eine Zunahme des Kühleffekts. Der größte Kühleffekt war mit 34 mm^2 (25 % der IL) in der F100-Reihe zu sehen, dieser war jedoch nicht signifikant ($p = 0,065$). In der F500-Reihe kam es im Vergleich zu den anderen Reihen mit Fluss zu einer Zunahme der Ablationsfläche mit einem geringeren Kühleffekt. Keine dieser Veränderungen zeigte sich signifikant. Tendenzuell signifikant war die Reduktion der Ablationsfläche bei F100 um -

Ergebnisse

27 % der Fläche der F0-Reihe ($p = 0,041$). In der Versuchsgruppe D3 A20 war bei steigender Flussrate eine Abnahme der Läsionsflächen und eine geringe Zunahme des Kühleffekts zu sehen ($p > 0,05$).

Flächenveränderungen in Abhängigkeit der Flussrate beim Gefäßdurchmesser von 5 mm

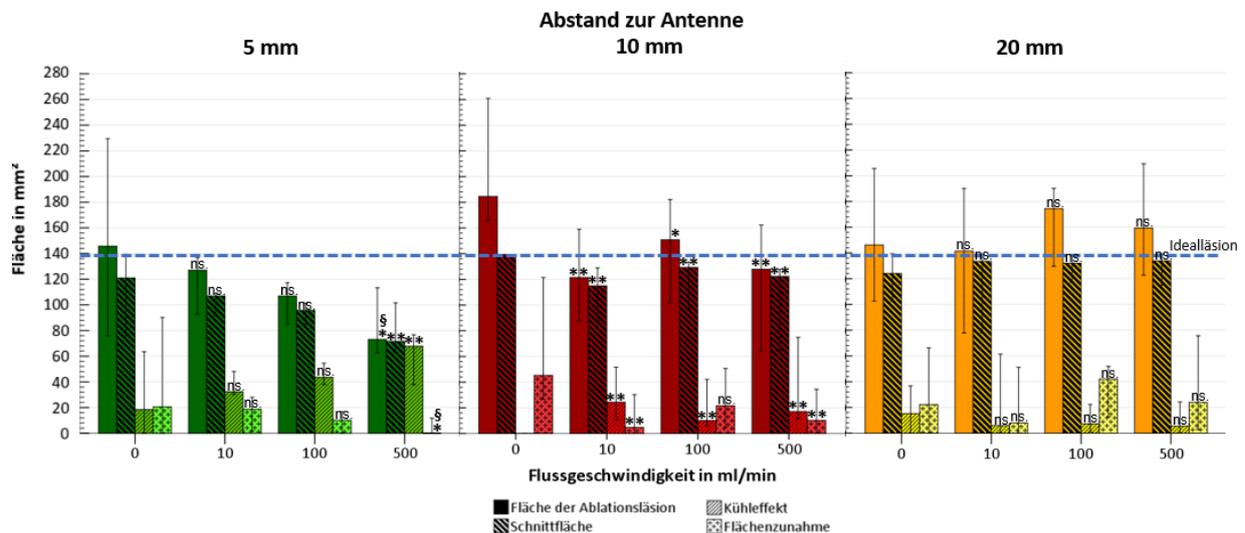


Abbildung 25: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D5

Darstellung der Flächenveränderungen der Ablationszonen und des Kühleffekts. Wie bei D3 erfolgt bei A5 mit zunehmender Flussrate eine stetige Abnahme der Ablationsflächen mit steigender Kühlfläche. Dagegen findet bei A10 keine kontinuierliche Flächenveränderung statt. Bei A20 kommt es zu geringen Flächenzunahmen. Mitabgebildet sind die Schnittflächen zwischen Idealläsion und Ablationsläsion sowie Flächenzunahmen, die entstehen, wenn die Ablationsläsion außerhalb der Idealläsion (blaue Linie) an Größe zunimmt. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet. Bei signifikanten Werten im Vergleich mit der nächsthöheren Flussgeschwindigkeit wird jeweils die höhere Flussrate mit § ($0,01 < p \leq 0,05$) und §§ ($p \leq 0,01$) markiert (ns.: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Bei D5 A5 ließen sich ähnliche kühlflussbedingte Veränderungen wie bei D3 A5 feststellen (Abbildung 25): Mit zunehmender Flussrate sank die Fläche der Ablationsläsion, die Kühlfläche stieg. Während der Kühleffekt im Vergleich zu der Ablationsläsion ohne Kühlfluss in der F100-Reihe (44 mm^2 , 31 % der IL) statistisch nicht signifikant ausgeprägt war ($p = 0,065$), war dies bei F500 der Fall ($p = 0,009$, Kühleffekt von 68 mm^2 , 49 % der IL). Die Verringerung der Läsionsfläche bei F500 (-73 mm^2 , -50 % gegenüber der F0-Fläche) war tendenziell signifikant ($p = 0,015$). Ebenso konnte hier zwischen den Flussraten von 100 und 500 ml/min ein tendenziell signifikanter Unterschied ausgemacht werden ($p = 0,015$, Kühlfläche: $p = 0,065$). Die Erhöhung der Flussrate von 10

Ergebnisse

auf 100 ml/min bewirkte keine statistisch signifikante Abnahme der Läsionsfläche und eine Zunahme der Kühlfläche (je $p = 0,093$). Gleiches ließ sich in diesen Versuchsreihen hinsichtlich der Flächenzunahme beobachten (jeweils $p = 0,035$ bei F0 - F500 und F100 - F500; $p = 0,240$ bei dem Vergleich F10 - F100).

In der Versuchsgruppe D5 A10 war mit steigender Flussrate in den Versuchsreihen mit Fluss im Vergleich zu den F0-Reihen ebenfalls eine stetige Abnahme der Läsionsfläche zu erkennen, mit Ausnahme der Versuchsreihe D5 A10 F10. Die Läsionsflächen von F0 und F500 sowie F0 - F10 unterschieden sich deutlich (jeweils $p = 0,002$). Der Vergleich F0 - F100 ergab keine signifikante Abnahme der Läsionsfläche ($p = 0,240$). Sowohl in der F10- als auch der F500-Reihe zeigten sich die Flächenzunahmen geringer ausgeprägt ($p = 0,004$). Die Kühlflächen stiegen bei allen Flussgeschwindigkeiten im Vergleich zu der F0-Reihe signifikant an (jeweils $p = 0,002$). Der stärkste Kühleffekt trat in der F10-Reihe (24 mm², 18 % der IL) auf. Es ließen sich bei den Versuchen mit Kühlfluss beim Vergleich mit der jeweils nächsthöheren Flussrate bei keinem Parameter signifikante Veränderungen feststellen. Stieg der Antennen-Gefäß-Abstand auf 20 mm, konnten weder im Vergleich mit der F0-Reihe noch mit der nächsthöheren Flussrate signifikante Veränderungen der Flächen ermittelt werden. Die Kühlfläche blieb bei steigender Flussrate konstant, während größere Läsionsflächen festzustellen waren.

Ergebnisse

Flächenveränderungen in Abhängigkeit der Flussrate beim Gefäßdurchmesser von 8 mm

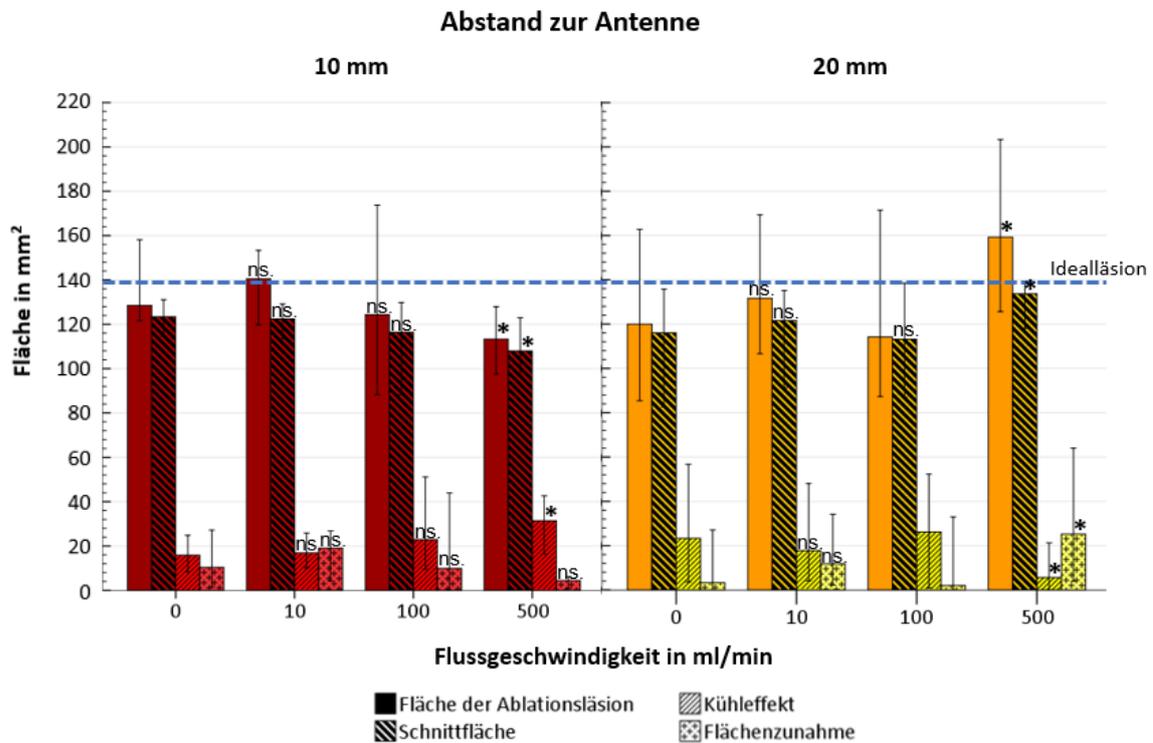


Abbildung 26: Flächenveränderungen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit und Antennen-Gefäß-Abständen bei D8

Darstellung der Flächenveränderungen der Ablationszonen und des Kühleffekts. Bei A10 kam es zu einer geringen Zunahme der Kühlfläche. Mitabgebildet sind die Schnittflächen zwischen Idealläsion und Ablationsläsion sowie Flächenzunahmen, die entstehen, wenn die Ablationsläsion außerhalb der Idealläsion an Größe zunimmt. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (ns: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

In den Versuchen mit dem größten verwendeten Kühlgefäßdurchmesser von 8 mm konnte bei A10 ebenfalls eine geringe Abnahme der Läsionsfläche sowie eine Zunahme der Kühlfläche beobachtet werden (Abbildung 26). Beides war bei F500 tendenziell signifikant ($0,026 \leq p \leq 0,041$). Im Gegensatz dazu verringerte sich bei A20 der Kühleffekt mit steigender Flussrate, die Läsionsflächen und Flächenzunahmen stiegen. Auch hier waren die Flächenänderungen bei F500 statistisch tendenziell signifikant ($p \leq 0,041 \geq 0,015$).

Insgesamt war damit bei Antennen-Gefäß-Abständen von 5 mm bei den Gefäßdurchmessern von 3 und 5 mm mit zunehmenden Flussgeschwindigkeiten eine Verringerung der absoluten Läsionsfläche zu sehen. Bei dem Abstand von 10 mm war dies in geringerer Weise bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm feststellbar. Bei dem Abstand von 20 mm zeigten die zunehmenden Flussraten keine Beeinflussung der Ablationszonen mehr.

3.2.3. Quantitative Auswertung anhand des Halbringsegmentmodells

Die bisherige Auswertung bezog sich auf die gesamte Fläche der Ablationszonen. Damit können unmittelbar gefäßnahe Veränderungen der Ablationszonen jedoch nicht sensitiv genug betrachtet werden. Das Halbringsegmentmodell ermöglicht durch die Anwendung auf nur der gefäßzugewandten Hälfte der Ablationszone eine isoliertere Betrachtung des Kühlgefäßes und damit genauere Quantifizierung des Kühleffektes (s. 2.3.4.1). Da sich die Auswertung auf den Kühleffekt konzentriert und lediglich die gefäßzugewandte Hälfte der Ablationszone untersucht wurde, wurden hier Flächenzunahmen nicht berücksichtigt. Auch hier erfolgte ein Vergleich der Versuchsreihen mit Flussgeschwindigkeiten > 0 ml/min mit den Versuchsreihen ohne Fluss. Weiterhin wurde untersucht, ob bei zunehmender Flussgeschwindigkeit die Ausprägung des Kühleffekts steigt (s. 2.3.5).

Um die Geometrie des Versuchsaufbaus besser zu verdeutlichen, wurden jeweils die Ausdehnung der Idealläsion sowie der Durchmesser und die Lagebeziehung des Kühlgefäßes in die Diagramme integriert. Der Radius der Idealläsion betrug 6,66 mm, wobei der Mittelpunkt der Idealläsion mit dem Mittelpunkt der Antenne deckungsgleich war. Ausgehend vom Antennenrand betrug die Distanz bis zu der äußeren Grenze der Idealläsion daher 5,66 mm. Für die grafische Darstellung der Kühleffekte wurde eine Halbringsegmentbreite von 0,5 mm gewählt. Dadurch ergab sich im äußersten Segment, dass 0,16 mm innerhalb und 0,34 mm außerhalb der Idealläsion lagen. Kühleffekte und Flächenzunahmen addierten sich in diesem Halbringsegment. Aus diesem Grunde kam es bei einigen Versuchsreihen in dem letzten Halbringsegment (5,5 - 6,0 mm von dem Antennenrand entfernt) zu einer leichten Abflachung oder Abfall der Kurven der Kühleffekte anstatt zu einem maximalen Wert. Die außerhalb der Idealläsion liegenden Kurvenverläufe wurden durch eine erhöhte Transparenz gekennzeichnet.

Ergebnisse

Für die statistische Auswertung wurden Halbringsegmente mit einer Breite von 1,0 mm verwendet (s. 2.3.4.1). Diese wurden vom Antennenrand ausgehend fortlaufend nummeriert und in den Diagrammen zur besseren Übersicht abgebildet. Die Kurven der F0-Reihen beschreiben die durch das jeweilige Kühlgefäß verursachten Veränderungen. Diese sowie nicht signifikante Kühleffekte wurden mittels durchgezogener Linien dargestellt (s. 2.3.5).

Zur besseren Übersicht erfolgt die grafische Darstellung getrennt nach Versuchsgruppen.

3.2.3.1. Kühlgefäßdurchmesser von 3 mm

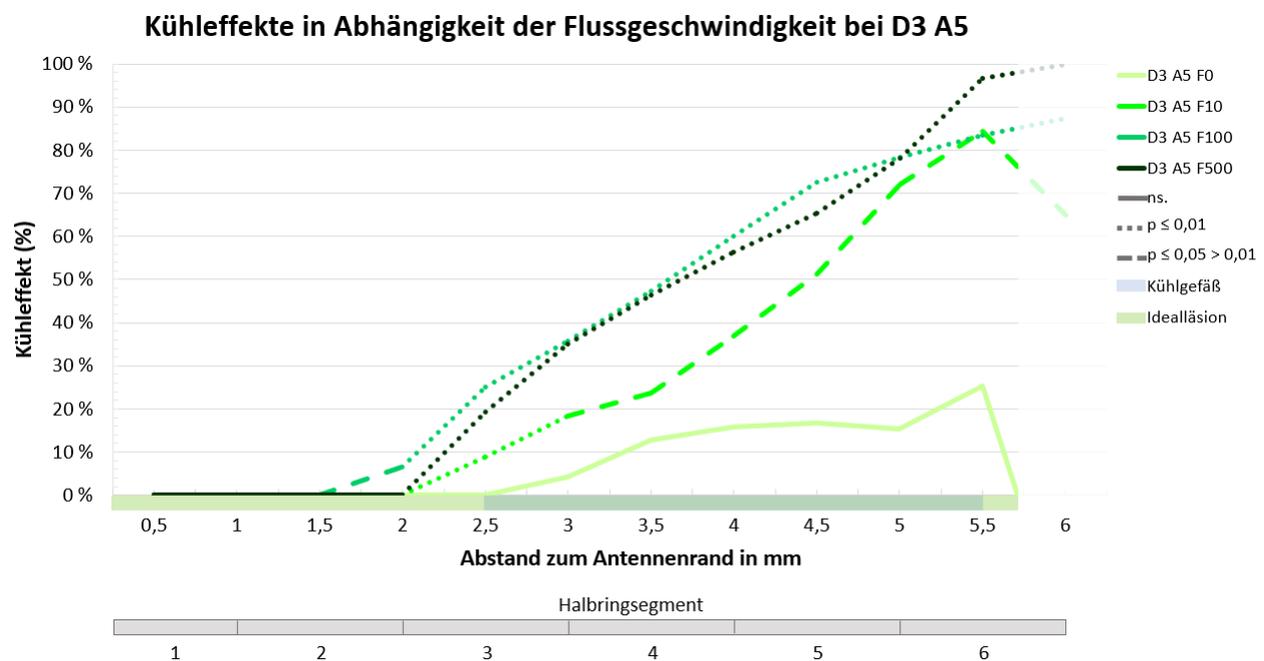


Abbildung 27: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A5

Ab einem Abstand von 1,5 mm vom Antennenrand kam es bei Perfusion des Kühlgefäßes zu Kühleffekten. Diese waren im Vergleich zur Versuchsreihe ohne Perfusion signifikant. Signifikante Werte im Vergleich zum Leerversuch mit einem Fluss von 0 ml/min sind gepunktet ($p \leq 0,01$) bzw. gestrichelt ($0,01 < p \leq 0,05$) dargestellt.

Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm zeigte sich bei allen Flussraten > 0 ml/min ein deutlicher Kühleffekt (Abbildung 27). Die F0-Reihe bildet den durch die Position des Kühlgefäßes verursachten Kühleffekt ab. Bei dieser Antennen-Gefäß-Abstands- und Gefäßdurchmesserkombination lag der antennenzugewandte Gefäßrand 2,5 mm von dem Antennenrand entfernt (3,5 mm ausgehend vom Antennenmittelpunkt). Dort setzte der gefäßbedingte Kühleffekt ein und beschrieb zunächst einen fla-

Ergebnisse

chen Anstieg mit halbkreisartigem Verlauf und einer maximalen Ausprägung von 17 %. Kurz vor dem antennenabgewandten Ende des Gefäßes zeigte sich ab einem Abstand von 4,9 mm vom Antennenrand eine Zunahme auf 35 % bei 5,6 mm. Daraufhin folgte ein steiler Abfall, bevor die Kurve mit dem Ende der Idealläsion bei 5,7 mm die x-Achse schnitt.

Bei den Versuchsreihen mit Kühlfluss traten Kühleffekte schon ab einer Entfernung von 1,7 mm vom Antennenrand auf, also bis zu 0,8 mm von dem Kühlgefäß entfernt (Flussgeschwindigkeit 100 ml/min, $p = 0,015$). Der Kühleffekt bei der Flussrate von 10 ml/min zeigte einen langsameren Anstieg und war insgesamt etwas geringer ausgeprägt als bei den anderen Flussraten. Es konnte allerdings nur im Halbringsegment 4 ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen den Flussraten 10 und 100 ml/min ($p = 0,041$) ermittelt werden. Zwischen den Kühleffekten der mit 100 und 500 ml/min durchgeführten Versuchsreihen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar ($p > 0,05$).

Auch bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm wurden in allen Versuchsreihen mit Kühlfluss Kühleffekte festgestellt (Abbildung 28). Diese setzten ab einer Distanz von 4,2 - 4,4 mm vom Antennenrand ein. Es zeigte sich in der Ausprägung der Kühleffekte kein signifikanter Unterschied zu der jeweils nächsthöheren Flussrate. Da sich das Kühlgefäß außerhalb der Idealläsion befand und somit kein kühlgefäßbedingter Kühleffekt vorlag, verlief die Kurve der F0-Reihe innerhalb der Idealläsion auf der x-Achse.

Ergebnisse

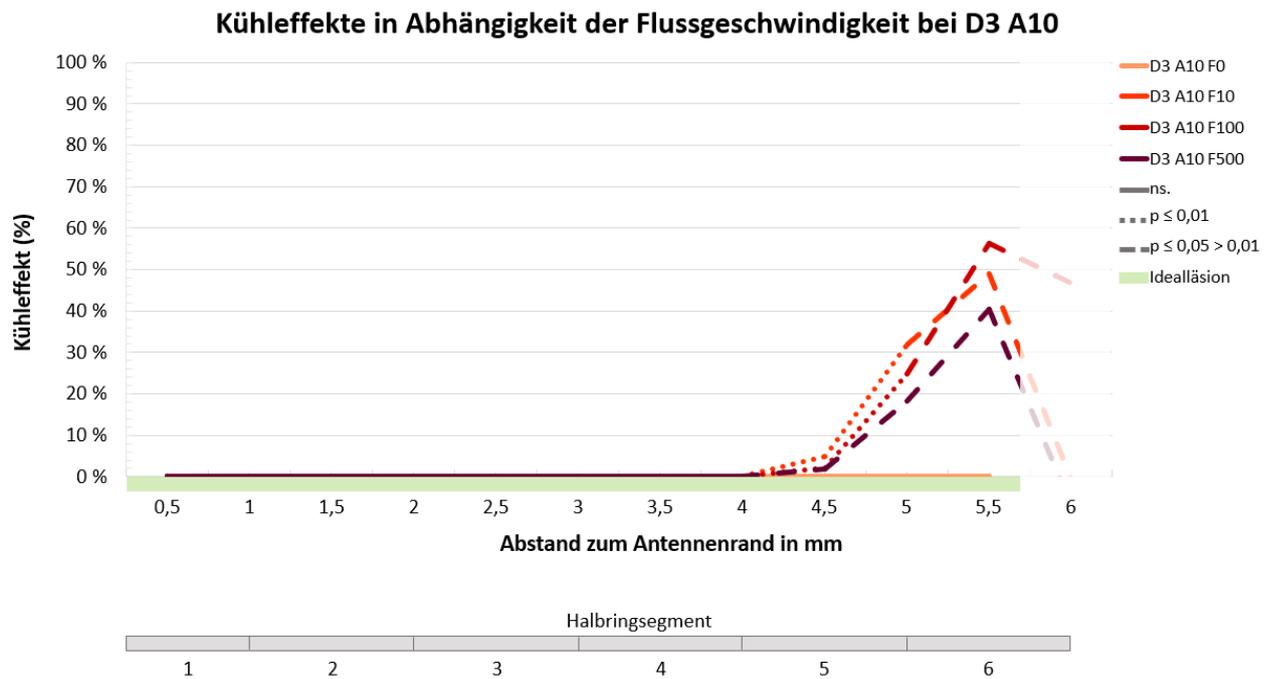


Abbildung 28: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A10

Unabhängig von der Flussgeschwindigkeit war ab 4,2 mm Entfernung vom Antennenrand ein Einsetzen von Kühleffekten zu beobachten. Damit verkleinerte sich die minimale Distanz bis zu dem äußeren Rand der White Zone gegenüber der Idealläsion um 2,5 mm. Das Kühlgefäß liegt hier außerhalb der Ablationszonen. Gepunktet: $p \leq 0,01$; gestrichelt: $0,01 < p \leq 0,05$ im Vergleich zum Leerversuch.

In den Versuchsreihen mit einem Abstand von 20 mm zeigte sich am äußeren Rand der Idealläsion in allen Versuchsreihen mit einem Kühlfluss > 0 ml/min ein geringer Kühleffekt, dieser war jedoch bei keiner Flussgeschwindigkeit signifikant ($p > 0,05$, Abbildung 29). Der Kühleffekt der Versuchsreihe F500 trat ab einer Distanz zum Antennenrand von 4,2 mm auf, in den Reihen F10 und F100 ab 4,5 mm. Wie bei D3 A10 verlief die Kurve der F0-Reihe auf der x-Achse.

Ergebnisse

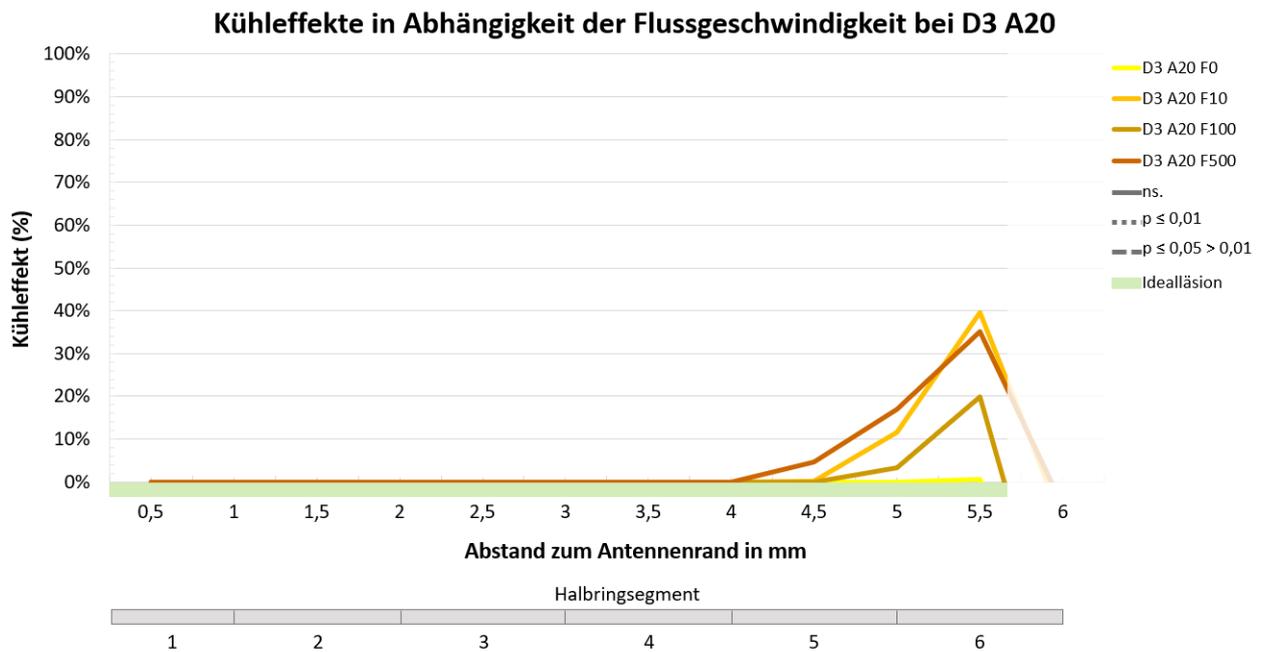


Abbildung 29: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D3 A20

Wie bei D3 A10 konnten ab einem Abstand von 4,2 mm Kühleffekte beobachtet werden. Diese waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Bei F0 ist kurz vor Ende der Idealläsion ein geringer Anstieg zu beobachten. Das Kühlgefäß liegt hier außerhalb der Ablationszonen.

Tabelle 6 fasst die Kühleffekte der Versuchsreihen beim Gefäßdurchmesser von 3 mm mit den jeweiligen minimalen und maximalen Werten zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 6: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 3 mm

Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet, Prozent (min - max). Im Halbringsegment 6 treten aufgrund der Addition von Kühleffekt und Flächenzunahme auch negative Werte (= Flächenzunahmen) auf. Insgesamt zeigt sich ein größerer Kühleffekt, je geringer der Antennen-Gefäß-Abstand ist. Angabe der Werte in Prozent (%).

	Halbring- segment 1 (0 - 1 mm)	Halbring- segment 2 (1 - 2 mm)	Halbring- segment 3 (2 - 3 mm)	Halbring- segment 4 (3 - 4 mm)	Halbring- segment 5 (4 - 5 mm)	Halbring- segment 6 (5 - 6 mm)
D3 A5 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	2 (0 - 7)	14 (0 - 20)	16 (0 - 63)	5 (-33 - 80)
D3 A5 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 10)	**14 (5 - 35)	*31 (16 - 50)	*62 (18 - 83)	*79 (39 - 100)
D3 A5 F100	0 (0 - 0)	*4 (0 - 31)	**31 (16 - 58)	**54 (35 - 68)	**76 (47 - 85)	**84 (44 - 100)
D3 A5 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 10)	**27 (17 - 44)	**52 (36 - 59)	**72 (64 - 86)	**97 (62 - 100)
D3 A10 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 5)	-32 (-36 - 47)
D3 A10 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 5)	**21 (2 - 40)	*36 (-13 - 97)
D3 A10 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 33)	**14 (1 - 76)	*54 (28 - 99)
D3 A10 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	*10 (0 - 19)	*34 (-17 - 54)
D3 A20 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 34)	-22 (-36 - 74)
D3 A20 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 7)	6 (0 - 35)	25 (-36 - 72)
D3 A20 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	2 (0 - 76)	-7 (-35 - 100)
D3 A20 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	11 (0 - 39)	25 (-36 - 68)

3.2.3.2. Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm

Wie in den Versuchsreihen von D3 A5 befand sich das Kühlgefäß bei D5 A5 mehrheitlich innerhalb der Idealläsion, wodurch in der F0-Reihe ein ähnlicher kühlgefäßbedingter Kühleffekt ersichtlich ist (Abbildung 30). Dieser war in seinem halbkreisförmigen Verlauf mit bis zu 30 % ausgeprägter als bei D3 A5. Auch hier kam es am Rande der Idealläsion zu einer Zunahme des Kühleffekts.

Ergebnisse

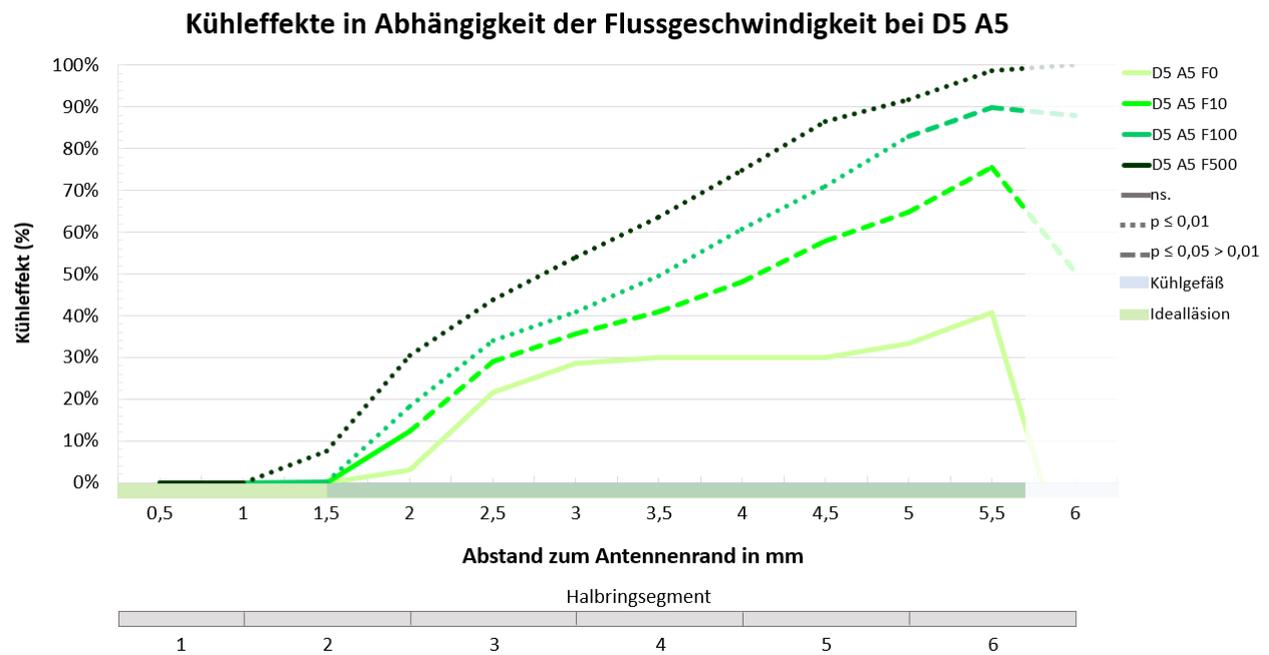


Abbildung 30: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A5

Analog zu D3 A5 zeigte sich bei steigenden Flussraten ein zunehmender Kühleffekt. Signifikante Werte im Vergleich zum Leerversuch mit einem Fluss von 0 ml/min sind gepunktet ($p \leq 0,01$) bzw. gestrichelt ($0,01 < p \leq 0,05$) dargestellt.

Es war ein deutlicher flussbedingter Kühleffekt sichtbar, der mit steigenden Flussraten zunahm. Am stärksten war dieser bei F500 ausgeprägt (100 %), gefolgt von F100 und F10. Der Kühleffekt der Versuchsreihe D5 A5 F10 war im Vergleich zu der F0-Reihe schwächer signifikant ($0,015 \leq p \leq 0,046$) als die Versuchsreihen D5 A5 F100 ($p \leq 0,009$, im Halbringsegment 6: $p = 0,026$) und D5 A5 F500 ($p \leq 0,004$). Beim Vergleich der Kühleffekte der F10- und F100-Reihe miteinander zeigte sich punktuell in den Halbringsegmenten 3 und 6 ein tendenziell signifikanter Unterschied ($p = 0,041$ sowie $p = 0,026$), in den Segmenten 4 und 5 nicht ($p = 0,065$). Zwischen den Versuchsreihen F100 und F500 ließ sich kein signifikanter Unterschied ermitteln ($p > 0,05$). In der Versuchsreihe F500 setzte der Kühleffekt ab 1,3 mm Distanz zum Antennenrand ein. Dies entspricht einem kühleffektbedingten Saum nicht vollständig abladierten Gewebes von 0,2 mm Breite zwischen dem Ablationsrand und dem Kühlgefäß. Bei den Flussraten von 10 und 100 ml/min begann der Kühleffekt gleichzeitig mit dem kühlgefäßbedingten Kühleffekt bei einem Abstand von 1,5 mm zum Antennenrand, zeigte jedoch einen steileren Anstieg.

Ergebnisse

In der Versuchsgruppe D5 A10 trat, wie auch bei der Versuchsgruppe D3 A10, aufgrund des größeren Antennen-Gefäß-Abstands kein kühlgefäßbedingter Kühleffekt auf (Abbildung 31).

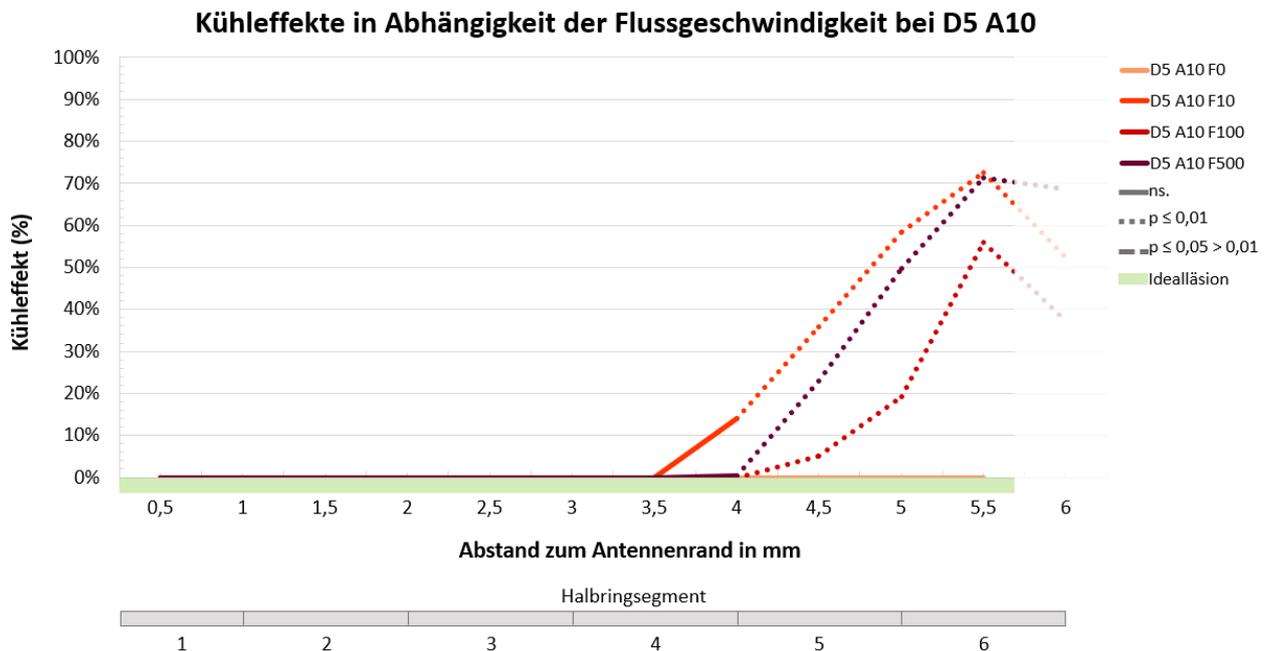


Abbildung 31: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A10

In dieser Versuchsgruppe wurde in Anwesenheit einer Gefäßperfusion ebenfalls Kühleffekte beobachtet. Diese nahmen jedoch nicht bei steigender Flussgeschwindigkeit zu, sondern traten zuerst bei F10, dann F500 und F100 ein. Gestrichelt: $0,01 < p \leq 0,05$ im Vergleich zum Leerversuch. Das Kühlgefäß liegt hier außerhalb der Ablationszonen.

Kühleffekte wurden ab einem Abstand zur Antenne von zwischen 3,6 mm (F10) und 4,2 mm (F100) festgestellt. Der größte Kühleffekt fand sich bei F500, gefolgt von F10 und F100. Die Kühleffekte der verschiedenen Flussraten (> 0 ml/min) unterschieden sich dabei nicht signifikant ($p > 0,05$).

Ergebnisse

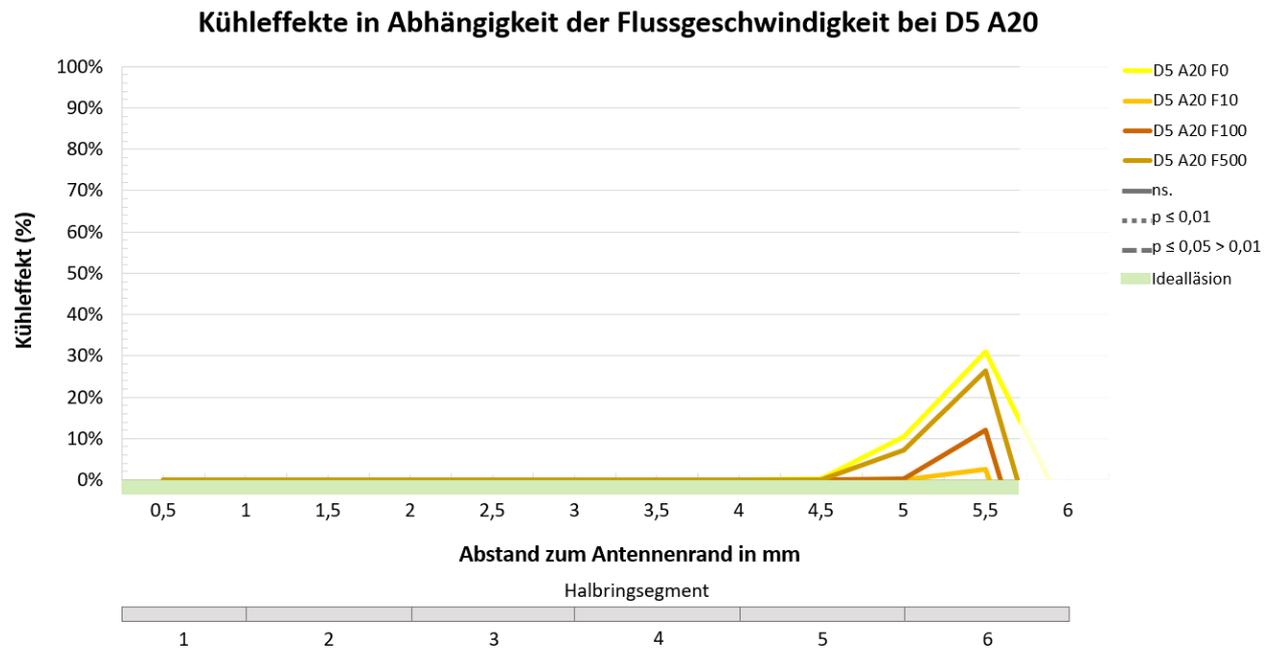


Abbildung 32: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D5 A20

Es kam in keiner Versuchsreihe zu einem signifikanten Kühleffekt. Das Kühlgefäß liegt hier außerhalb der Ablationszonen.

Beim Abstand von 20 mm kam es ab einer Distanz von mehr als 4,4 mm zum Antennenrand bei keiner Flussrate zu einem signifikanten Kühleffekt ($p > 0,05$, Abbildung 32).

Tabelle 7 fasst die Kühleffekte der Versuchsreihen beim Gefäßdurchmesser von 5 mm mit den jeweiligen minimalen und maximalen Werten zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 7: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm

Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (min. - max.). § kennzeichnet signifikante Veränderungen im Vergleich zum nächsthöheren Wert. Im Halbringsegment 6 treten aufgrund der Addition von Kühleffekt und Flächenzunahme auch negative Werte (= Flächenzunahmen) auf. Auch hier zeigt sich ein größerer Kühleffekt, je geringer der Antennen-Gefäß-Abstand ist. Angabe der Werte in Prozent (%).

	Halbring- segment 1 (0 - 1 mm)	Halbring- segment 2 (1 - 2 mm)	Halbring- segment 3 (2 - 3 mm)	Halbring- segment 4 (3 - 4 mm)	Halbring- segment 5 (4 - 5 mm)	Halbring- segment 6 (5 - 6 mm)
D5 A5 F0	0 (0 - 0)	2 (0 - 8)	26 (0 - 28)	30 (0 - 36)	32 (0 - 63)	17 (-36 - 91)
D5 A5 F10	0 (0 - 0)	7 (0 - 16)	*33 (18 - 38)	*45 (31 - 62)	*62 (44 - 86)	*70 (52 - 96)
D5 A5 F100	0 (0 - 0)	**10 (6 - 21)	**37 (35 - 43)	**55 (52 - 61)	**77 (74 - 83)	*89 (85 - 97)
D5 A5 F500	0 (0 - 0)	**20 (15 - 29)	**49 (35 - 59)	**70 (47 - 78)	**89 (70 - 96)	**99 (84 - 100)
D5 A10 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	-36 (-36 - (-34))
D5 A10 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	7 (0 - 27)	**48 (1 - 74)	**67 (-18 - 100)
D5 A10 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	§0 (0 - 34)	**12 (8 - 55)	**54 (-9 - 67)
D5 A10 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 44)	**35 (15 - 97)	**71 (38 - 100)
D5 A20 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	6 (0 - 36)	20 (-36 - 97)
D5 A20 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 21)	0 (0 - 87)	-21 (-36 - 100)
D5 A20 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 % (0 - 39)	-15 (-36 - 43)
D5 A20 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	4 (0 - 37)	-1 (-35 - 58)

3.2.3.3. Kühlgefäßdurchmesser von 8 mm

In der Versuchsgruppe D8 A10 lag das Kühlgefäß teilweise innerhalb der Idealläsion. Anders als bei den anderen Antennen-Gefäß-Abständen begannen die gefäßbedingten Kühleffekte der F0-Reihe nicht unmittelbar am Gefäßrand, sondern 1,5 mm näher an der Antenne (Abbildung 33). Die Kühleffekte bei den Versuchsreihen F500 setzten ab einem Abstand zum Antennenrand von 3,2 mm ein, bei F100 ab 3,4 mm, bei F10 ab einem Abstand von 3,6 mm und bei F0 ab 3,7 mm.

Ergebnisse

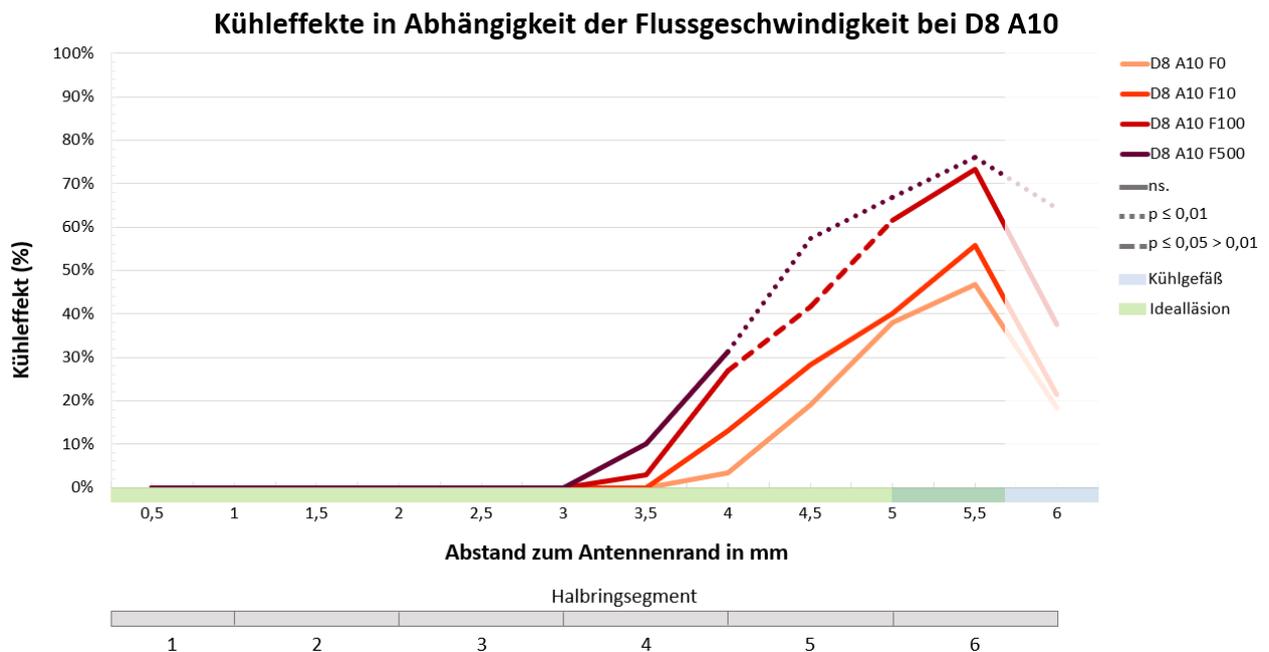


Abbildung 33: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D8 A10

Nur eine Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min zeigte einen signifikanten Kühleffekt, bei 100 ml/min zeigte sich eine statistische Tendenz. Signifikante Werte im Vergleich zum Leerversuch mit einem Fluss von 0 ml/min sind gepunktet ($p \leq 0,01$) bzw. gestrichelt ($0,01 < p \leq 0,05$) dargestellt.

Bei dieser Gefäßdurchmesser- und Antennen-Gefäß-Abstands-Kombination bewirkte ein Kühlfluss von 10 ml/min keinen signifikanten Kühleffekt. Auch ein Kühlfluss von 100 ml/min zeigte nur im Ringsegment 5 einen tendenziell signifikanten Kühleffekt ($p = 0,026$). Hoch signifikant hingegen waren die Kühleffekte bei der Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min ($p \leq 0,004$).

Etwas anders stellten sich die Ergebnisse bei der Versuchsgruppe D8 A20 dar (s. Abbildung 34). Hier war bei einem Kühlfluss von 500 ml/min kein Kühleffekt sichtbar, dafür allerdings neben der F10- und F100-Versuchsreihe wie bei D5 A20 auch in der F0-Reihe, obwohl sich das Kühlgefäß außerhalb der Idealläsion befand. Dieser Unterschied zwischen F0 und F500 war in Ringsegment 6 tendenziell signifikant ($p = 0,041$), ebenso der Unterschied zwischen der F100- und der F500-Reihe ($p = 0,026$). Die Ausprägungen der Kühleffekte der Reihen F10 und F100 unterschieden sich nicht signifikant von der Versuchsreihe ohne Fluss. Die Kühleffekte traten bei F10 ab einer Entfernung von 4,5 mm zur Antenne auf, bei F0 ab 4,3 mm und bei F100 ab 4,2 mm.

Ergebnisse

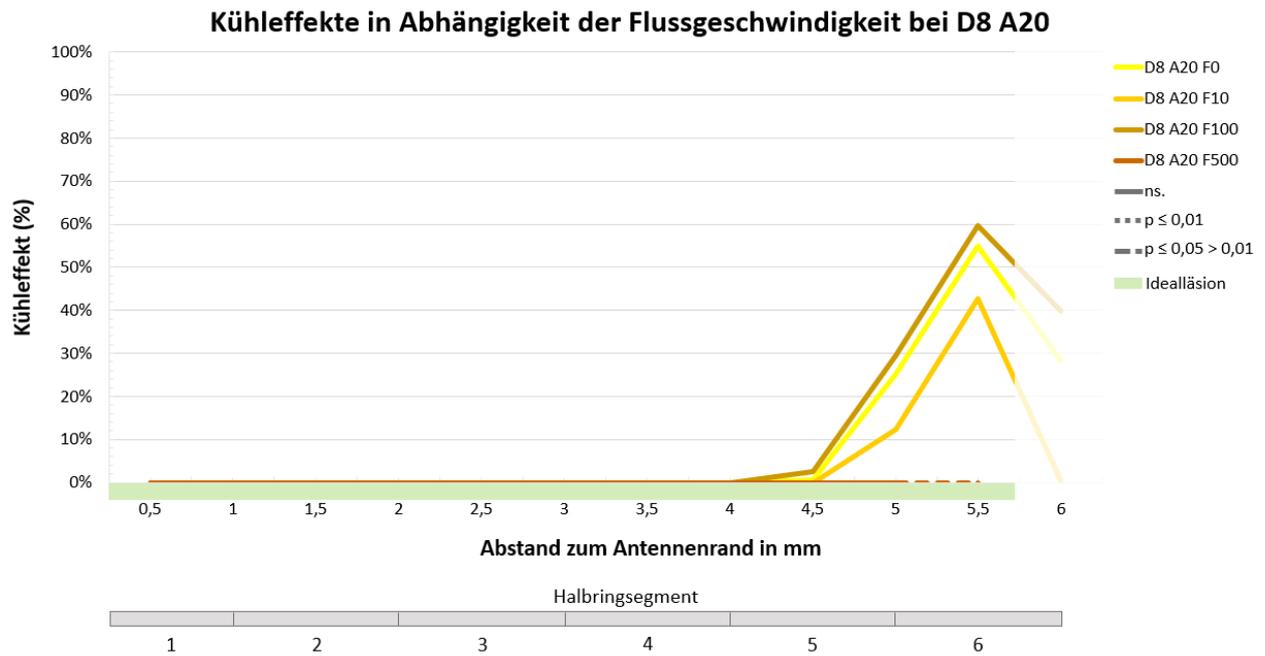


Abbildung 34: Kühleffekte in der Versuchsgruppe D8 A20

Auffallend ist der Kühleffekt der Versuchsreihe ohne Kühlfluss (F0) bei außerhalb der Idealläsion befindlichem Kühlgefäß. Gleichzeitig zeigt sich bei einer Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min kein Kühleffekt. Gestrichelt: $0,01 < p \leq 0,05$ im Vergleich zum Leerversuch.

Es folgt die Zusammenfassung der Kühleffekte der Versuchsreihen beim Gefäßdurchmesser von 8 mm mit den jeweiligen minimalen und maximalen Werten in Tabelle 8.

Ergebnisse

Tabelle 8: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 8 mm

Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (min. - max.). Im Halbringsegment 6 treten aufgrund der Addition von Kühleffekt und Flächenzunahme auch negative Werte (= Flächenzunahmen) auf. Auch hier zeigt sich ein größerer Kühleffekt, je geringer der Antennen-Gefäß-Abstand ist. Angabe der Werte in Prozent (%).

	Halbring- segment 1 (0 - 1 mm)	Halbring- segment 2 (1 - 2 mm)	Halbring- segment 3 (2 - 3 mm)	Halbring- segment 4 (3 - 4 mm)	Halbring- segment 5 (4 - 5 mm)	Halbring- segment 6 (5 - 6 mm)
D8 A10 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	2 (0 - 11)	33 (4 - 36)	38 (-2 - 57)
D8 A10 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	7 (0 - 22)	34 (11 - 50)	47 (19 - 80)
D8 A10 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	16 (0 - 50)	*52 (23 - 78)	63 (16 - 98)
D8 A10 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	22 (7 - 37)	**63 (42 - 68)	**72 (55 - 83)
D8 A20 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 7)	0 (0 - 40)	13 (0 - 61)	52 (-4 - 76)
D8 A20 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	6 (0 - 41)	31 (-33 - 57)
D8 A20 F100	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 25)	17 (0 - 60)	58 (-35 - 81)
D8 A20 F500	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 35)	** -35 (-36 - 45)

3.2.4. Zusammenfassung der Hauptversuche

Zusammengefasst konnten damit bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 und 10 mm deutliche Kühleffekte gezeigt werden. Bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm waren diese mit zunehmender Flussgeschwindigkeit deutlicher ausgeprägt. Dabei konnte nur in den Versuchsreihen D3 A5 F10 - F100 sowie D5 A5 F10 - F100 eine statistische Tendenz festgestellt werden, sodass ein bei höherer Flussgeschwindigkeit stärker ausgeprägter Kühleffekt statistisch nicht nachgewiesen werden konnte, jedoch möglich erscheint. Bei A10 kam es bei den Gefäßdurchmessern von 3 mm und 5 mm unabhängig von den Flussgeschwindigkeiten zu vergleichbar stark ausgeprägten Kühleffekten. Die Kühleffekte bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm und einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm waren bei einer Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min signifikant (F100: tendenziell signifikant). In dieser Versuchsreihe lag das Kühlgefäß teilweise innerhalb der Idealläsion. Dort setzte der Kühleffekt der F0-Reihe jedoch nicht wie bei D3 A5 und D5 A5 erst mit Beginn des Kühlgefäßes, sondern schon 1,5 mm vom Kühlgefäß entfernt ein. Nicht signifikant zeigten sich bei allen Gefäßdurchmessern die Kühleffekte bei A20.

3.3. Ergänzungsversuche

Da bereits ab einer Flussgeschwindigkeit von 10 ml/min Kühleffekte und Veränderungen der Läsionsfläche und der minimalen und maximalen Radien dargestellt werden konnten, wurden für die Durchmesser- und Antennen-Gefäß-Abstandskombination D5 A10 exemplarisch weitere Versuche mit den Flussraten 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 / 6,0 und 8,0 ml/min durchgeführt. Damit sollte die Schwelle der Flussgeschwindigkeit, ab der ein Kühleffekt auftritt, eingegrenzt werden. Dadurch ergaben sich sechs weitere Versuchsreihen mit insgesamt 36 Einzelversuchen. Die Auswertung erfolgte analog zu den Hauptversuchen. In den Abbildungen wurden zur besseren Einordnung der Ergebnisse ebenfalls die F0- und F10-Reihen inkludiert.

Die Ablationsdauer betrug im Median 400 s (367 - 435 s), die maximale Temperatur während des Ablationsvorganges 116 °C (72 - 124 °C).

3.3.1. Makroskopische Auswertung der Ablationszonen

Gemäß dem makroskopischen Auswertungsschema konnte in der Versuchsgruppe D5 A10 ab einem Fluss von 0,5 ml/min ein Kühleffekt festgestellt werden (Abbildung 35).

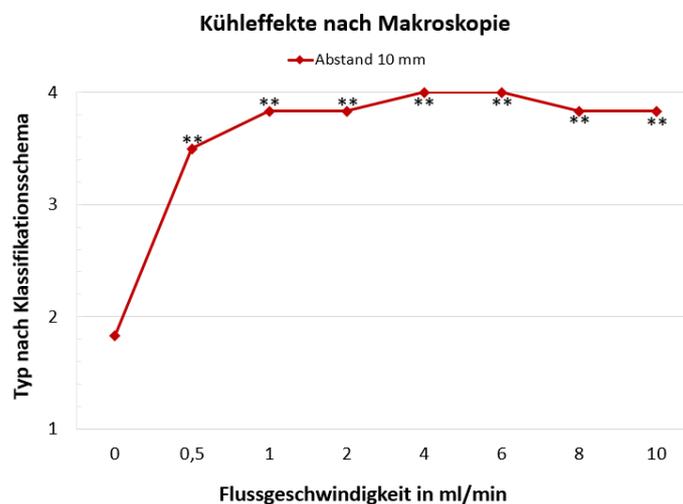


Abbildung 35: Makroskopische Beurteilung des Kühleffekts bei Flussraten ≤ 10 ml/min

Gemäß dem Klassifikationsschema konnte bei D5 A10 ab F0,5 ein Kühleffekt gesehen werden. Dieser blieb ab einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min weitestgehend konstant.

Ergebnisse

3.3.2. Quantitative Auswertung anhand der Flächenauswertung

3.3.2.1. Minimaler und maximaler Radius der White Zone

Bei Betrachtung der minimalen Radien zeigte sich der bei den Hauptversuchen beschriebene Unterschied zwischen den Versuchsreihen ohne und mit Kühlfluss schon ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min ($p = 0,002$). Bei F4, F6 und F8 konnte dieser als Tendenz ($0,026 \leq p \leq 0,041$; F1 und F2: jeweils $p = 0,065$) gesehen werden (Abbildung 36).

Minimaler und maximaler Radius beim Gefäßdurchmesser von 5 mm

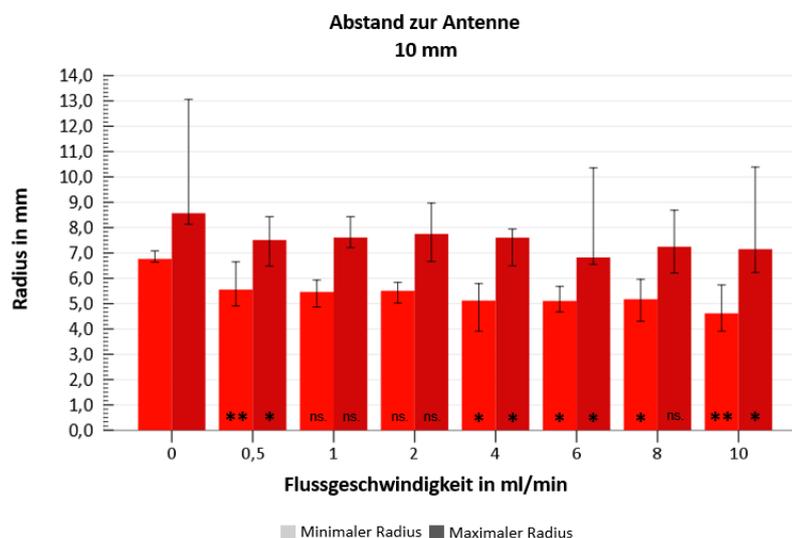


Abbildung 36: Minimale und maximale Radien bei Flussraten < 10 ml/min

Zu erkennen ist eine geringe, stetige Abnahme der minimalen und maximalen Radien bei steigender Flussgeschwindigkeit. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (ns.: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Eine klar signifikante Verringerung des minimalen Radius zeigte sich wieder bei dem Fluss von 10 ml/min ($p = 0,002$, s. 3.2.2.1). Auch der maximale Radius verringerte sich ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min. Statistisch tendenziell signifikante Abnahmen konnten dort bei F0,5 ($p = 0,015$), F4 ($p = 0,015$) und F6 ($p = 0,041$) beobachtet werden.

Ergebnisse

3.3.2.2. Flächenveränderungen der Ablationsläsionen

Wie in den Hauptversuchen nahmen die Ablationsflächen und Flächenzunahmen mit steigender Flussrate ab und die Kühlfläche zu (Abbildung 37). Mit Ausnahme der Versuchsreihe F1 ($p = 0,063$) zeigte sich in der Versuchsgruppe D5 A10 ab einer Flussrate von 0,5 ml/min eine signifikante Zunahme der Kühlfläche. Diese war in den Reihen F0,5, F6 und F8 klar signifikant ($p \leq 0,009$), in den übrigen Versuchsreihen tendenziell signifikant ($0,015 \leq p \leq 0,041$). Eine signifikante Abnahme der Ablationsfläche wurde in F0,5 und F6 beobachtet ($p \leq 0,009$), in den übrigen Versuchsreihen zeigte sich außer bei F2 ($p = 0,065$) eine tendenziell signifikante Abnahme der Ablationsfläche ($0,015 \leq p \leq 0,041$). Die Flächenzunahme der Ablationsläsion gegenüber der Idealläsion nahm bei steigender Flussrate ab ($0,004 \leq p \leq 0,041$), ausgenommen bei F2 ($p = 0,065$).

Flächenveränderungen in Abhängigkeit geringer Flussraten beim Gefäßdurchmesser von 5 mm

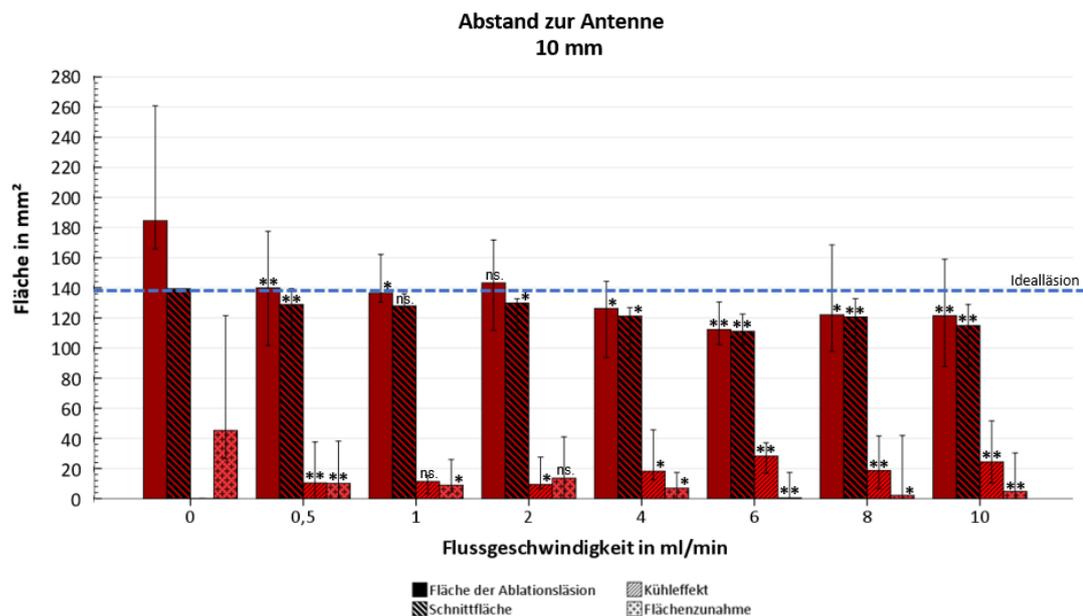


Abbildung 37: Flächenausdehnung bei zunehmender Flussgeschwindigkeit < 10 ml/min

Darstellung der Flächenveränderungen der Ablationszonen und des Kühleffekts. Mitabgebildet sind die Schnittflächen zwischen Idealläsion und Ablationsläsion sowie Flächenzunahmen, die entstehen, wenn die Ablationsläsion außerhalb der Idealläsion an Größe zunimmt. Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (ns: nicht signifikant ($p > 0,05$)). Median mit Konfidenzintervall von 95 %.

Ergebnisse

3.3.3. Quantitative Auswertung anhand des Halbringsegmentmodells

Es konnte bereits bei der Flussrate von 0,5 ml/min ab 4,6 mm Abstand zum Antennenrand ein Kühleffekt festgestellt werden. Bei der Flussrate von 1 ml/min trat dies bei 4,3 mm zu, und bei 2 ml/min ab einer Distanz zum Antennenrand von 4,3 mm. In der Reihe F4 trat ab 3,9 mm ein Kühleffekt auf, bei F6 und F8 ab 4,1 mm Entfernung (Abbildung 38). Alle Kühleffekte waren jedoch nur im Vergleich zur Versuchsreihe F0 signifikant und nicht im Vergleich zur nächsthöheren Flussrate.

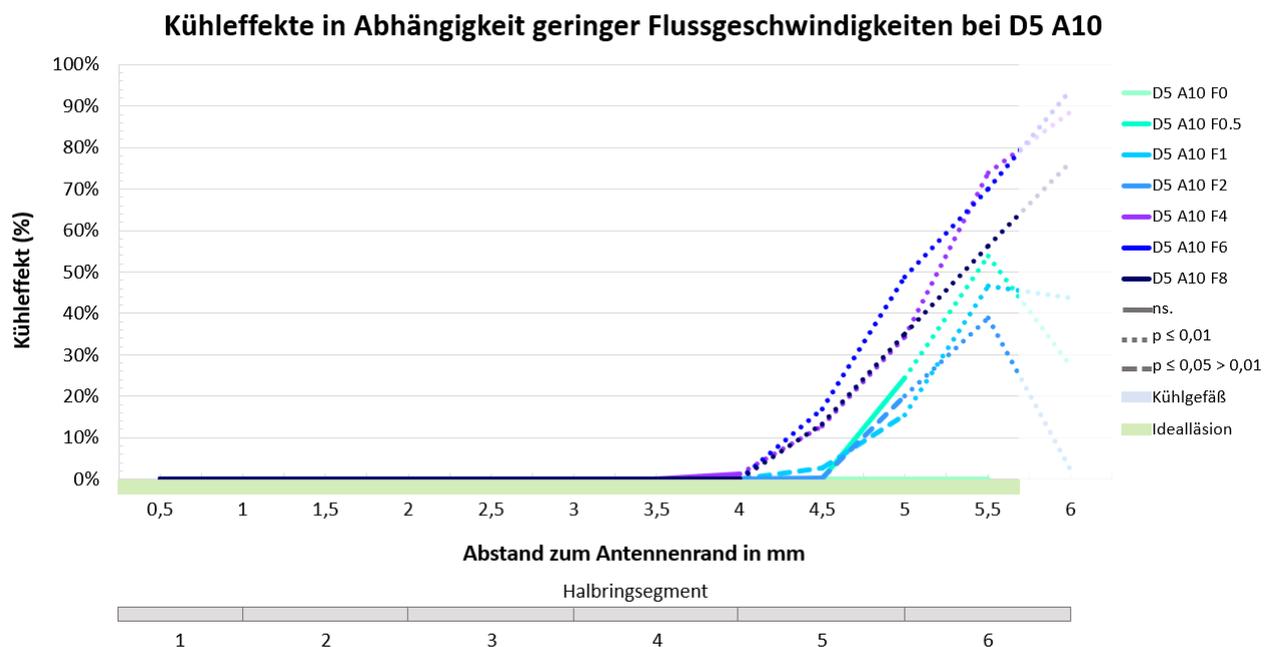


Abbildung 38: Kühleffekte bei D5 A10 bei geringen Flussgeschwindigkeiten

Auch bei geringen Flussraten kam es zu relevanten Kühleffekten. Ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit hatte jedoch keine signifikante Auswirkung auf deren Höhe. Signifikante Werte im Vergleich zum Leerversuch mit einem Fluss von 0 ml/min sind gepunktet ($p \leq 0,01$) bzw. gestrichelt ($0,01 < p \leq 0,05$) dargestellt.

Tabelle 9 zeigt die Zusammenfassung der Kühleffekte der Ergänzungsversuche.

Ergebnisse

Tabelle 9: Zusammenfassung der Kühleffekte bei einem Kühlgefäßdurchmesser von 5 mm und Flussraten < 10 ml/min

Signifikante Veränderungen im Vergleich zu dem Wert der jeweiligen F0-Reihe pro Abstand werden durch * ($0,01 < p \leq 0,05$) und ** ($p \leq 0,01$) gekennzeichnet (min. - max.). Im Halbringsegment 6 treten aufgrund der Addition von Kühleffekt und Flächenzunahme auch negative Werte (= Flächenzunahmen) auf. Bereits ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min zeigt sich ein signifikanter Kühleffekt.

	Halbring- segment 1 (0 - 1 mm)	Halbring- segment 2 (1 - 2 mm)	Halbring- segment 3 (2 - 3 mm)	Halbring- segment 4 (3 - 4 mm)	Halbring- segment 5 (4 - 5 mm)	Halbring- segment 6 (5 - 6 mm)
D5 A10 F0	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	-36 (-36 - (-34))
D5 A10 F0.5	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	13 (0 - 51)	**47 (-29 - 100)
D5 A10 F1	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	*9 (0 - 29)	**47 (-23 - 79)
D5 A10 F2	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	*11 (0 - 22)	**37 (-17 - 85)
D5 A10 F4	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	1 (0 - 39)	*24 (8 - 76)	**78 (46 - 96)
D5 A10 F6	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 6)	**33 (5 - 55)	**76 (53 - 100)
D5 A10 F8	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 19)	**24 (0 - 57)	**59 (37 - 97)
D5 A10 F10	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	7 (0 - 27)	**48 (1 - 74)	**67 (-18 - 100)

Damit konnten bereits ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min im Vergleich zum Leerversuch signifikante Kühleffekte nachgewiesen werden. Wie bei den Hauptversuchen ergab sich zu der jeweils nächsthöheren Flussrate kein statistisch relevanter Unterschied.

4. Diskussion

In den letzten Jahren haben sich lokalablative Therapieverfahren in der Therapie primärer und sekundärer Lebertumoren zunehmend etabliert. Eine für den Ablationserfolg entscheidende Rolle wird durch die Leberperfusion eingenommen (79). Durch die Kapillarperfusion der Leber und in der Nähe der Ablationszone verlaufende größere Blutgefäße wird ein Teil der während der Ablation zugeführten Wärme abtransportiert (5, 7, 10, 73, 166). Als Folge kann vitales Tumorgewebe zurückbleiben (7). Kühleffekte gelten im Bereich der konduktiven Wärmeleitung als stärker ausgeprägt (6, 9, 12). Vor allem die RFA gilt daher als durch Kühleffekte beeinträchtigt (161, 164, 166). Die MWA gilt mit ihrem unterschiedlichen Funktionsprinzip mit schnellerer aktiver Gewebeerwärmung über einen größeren Bereich, höheren Temperaturen und geringerer Wärmeleitung durch Konduktion sowie geringerer Ablationsdauer allgemein als weniger durch Kühleffekte beeinflusst (6, 12, 14, 88, 183). Nichtsdestotrotz wurden auch bei der MWA erhöhte Lokalrezidivraten bei in Gefäßnähe lokalisierten Tumoren festgestellt (143, 168) und eine perivaskuläre Tumorage als weiterer unabhängiger Faktor für ein Lokalrezidiv nachgewiesen (160).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine systematische Quantifizierung der durch Lebergefäße verursachten Kühleffekte bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren. Dabei wurde der Einfluss der Flussgeschwindigkeit, des Gefäßdurchmessers und des Antennen-Gefäß-Abstands besonders berücksichtigt. Es zeigte sich, dass die Ablationszonen durch die Anwesenheit eines Kühlflusses in Größe und Form beeinflusst wurden. Der maßgebliche Faktor war im hier verwendeten Versuchsaufbau der Antennen-Gefäß-Abstand.

Die vorliegenden Versuche wurden mit einem feedbackgesteuerten Mikrowellensystem mit einer ungekühlten Antenne durchgeführt (s. 2.1.1). Aufgrund steigender Temperaturen kann sich die effektive Leitfähigkeit, die vom Gewebetyp, dessen Wassergehalt und der angewendeten Frequenz abhängig ist und die Effizienz der Umwandlung der Mikrowellenenergie in Wärme bestimmt, ändern (56, 89, 112) (s. 1.3.1). Damit sind die Größe einer Ablationszone und die Effektivität der Ablation von der Permittivität des Gewebes für Mikrowellen abhängig (56, 112). Bei einer geringeren Permittivität kommt es zu einer höheren Reflektion der Energie und es kann weniger Energie in das Gewe-

Diskussion

be eingebracht werden (112). Über den Feedback-Mechanismus des verwendeten Mikrowellensystems können Veränderungen des Gewebes in der Ablationszone in Echtzeit registriert und die Frequenz und Leistung dergestalt moduliert werden, dass möglichst optimale Ablationsbedingungen mit einer hohen Ausgangsleistung und wenig reflektierter Leistung herrschen und die Energieeinbringung in das Gewebe optimiert werden kann (56). Eine höhere Leistung kann eine stärkere aktive Gewebeerwärmung bewirken, was wiederum in einer größeren Ablationszone mit gleichförmigerem Zelltod resultiert (56, 112).

Der Einfluss verschiedener Flussgeschwindigkeiten auf die Ausprägung eines lokalen Kühleffektes wurde für dieses Mikrowellensystem zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings noch nicht untersucht. Daher erfolgte in dieser Arbeit eine systematische Evaluierung des Kühleffekts von Lebergefäßen in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers, des Antennen-Gefäß-Abstandes sowie verschiedener Flussgeschwindigkeiten.

Die Versuche wurden im Wasserbad durchgeführt, um innerhalb des Zielgerätes ein fest definiertes Volumen zu gewährleisten. Anhand eines Vergleichs zwischen Versuchen mit und ohne Wasserbad wurde zunächst evaluiert, ob das Wasserbad einen Einfluss auf die Größe der Ablationszonen ausübt. Es zeigten sich in der statistischen Analyse in den Läsionsausdehnungen keine Abweichungen, woraufhin die Hauptversuche im Wasserbad erfolgten. Dabei sollte innerhalb des Zielgerätes ein fest definiertes Volumen gewährleistet und die Versuchsbedingungen einer perkutanen Ablation angenähert werden (s. 3.1.2).

Für die Beurteilung der Kühleffekte in Abhängigkeit der Flussgeschwindigkeit, dem Antennen-Gefäß-Abstands und dem Gefäßdurchmesser wurden die erhaltenen Ablationsläsionen aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet. Eine erste Einteilung erfolgte anhand eines makroskopischen Klassifikationsschemas (s. 2.3.2 sowie Abbildung 11). Hierdurch wird eine qualitative, nachvollziehbare und reproduzierbare Beschreibung der Kühleffekte ermöglicht. Für eine präzise quantitative Beschreibung der Kühleffekte wurden die Ablationszonen zudem vermessen und der minimale und maximale Radius sowie die Läsionsflächen ermittelt (s. 0). Dadurch konnte eine genauere Quantifizierung des Kühleffekts in unmittelbarer Gefäßnähe erfolgen (s. 2.3.4.1).

4.1. Ergebnisse dieser Arbeit

Bei der makroskopischen Beurteilung der Ablationsläsionen fielen bei den Versuchsreihen mit geringem Antennen-Gefäß-Abstand bei zunehmender Flussgeschwindigkeit Veränderungen der Ablationszonen auf (s. 3.2.1 sowie Abbildung 19). Es kam zu deutlich sichtbaren, nierenförmigen Eindellungen der Red Zone und White Zone (schematische Darstellung in Abbildung 39).

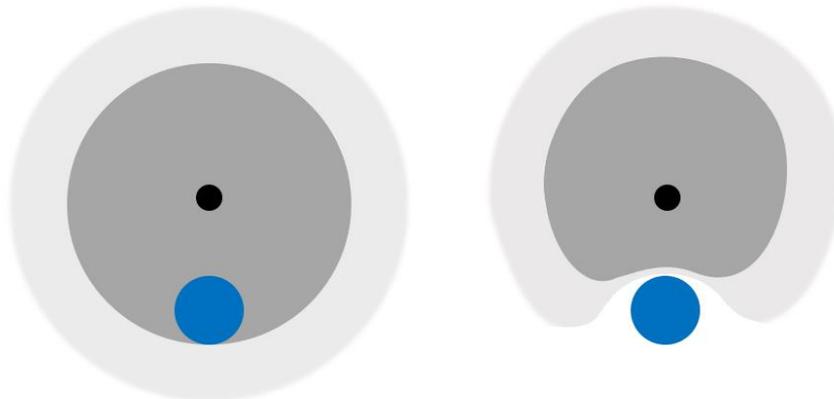


Abbildung 39: Schematische Darstellung des makroskopischen Kühleffekts.

a) Kein Kühleffekt. Das Gefäß wird von abladiertem Gewebe umgeben. b) Kühleffekt. Es ist eine konkave Veränderung der gefäßzugewandten Seite der Ablationszone zu beobachten. Schwarzer Kreis: Antennenposition, dunkelgrau: White Zone, hellgrau: Red Zone, blauer Kreis: Kühlgefäß.

Bereits auf Basis des makroskopischen Klassifikationsschemas ließ sich damit bei steigenden Flussgeschwindigkeiten für Versuchsreihen mit geringem Gefäßdurchmesser und Antennen-Gefäß-Abstand ein signifikanter Kühleffekt zeigen. Dies war ab einer Flussrate von 10 ml/min der Fall. Eine geringe Tendenz zu einem Kühleffekt war auch bei zunehmenden Antennen-Gefäß-Abständen zu beobachten, jedoch nicht signifikant. In den Ergänzungsversuchen konnten schon ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min makroskopisch kühlflussbedingte Veränderungen der Ablationszonen gezeigt werden, was darauf hinweist, dass auch kleinste Flussgeschwindigkeiten Einfluss auf die Ablationszonen haben.

Bei der Analyse der minimalen und maximalen Radien sowie der Läsionsflächen zeigte sich absolut gesehen bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 und 10 mm unabhängig von dem Gefäßdurchmesser bei steigender Flussrate eine Reduktion. Parallel zu der Abnahme der Läsionsfläche nahm erwartungsgemäß die Kühlfläche zu. Diese Veränderungen waren im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten der Versuchsreihen

Diskussion

ohne Fluss bei den geringsten Antennen-Gefäß-Abständen sowie Gefäßdurchmessern (Gefäßdurchmesser 3 mm und Antennen-Gefäß-Abstand 5 mm sowie Gefäßdurchmesser 5 mm und Antennen-Gefäß-Abstand 5 und 10 mm) signifikant, bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm, dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm und einer Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min tendenziell signifikant. In der Versuchsgruppe mit dem Gefäßdurchmesser von 3 mm und dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm konnte ab einer Flussgeschwindigkeit von 100 ml/min eine signifikante Zunahme der Kühlfläche festgestellt werden, bei der Flussgeschwindigkeit von 10 ml/min ließ sich eine statistische Tendenz feststellen. Bei dem gleichen Antennen-Gefäß-Abstand und einem Gefäßdurchmesser von 5 mm zeigte sich erst ab 500 ml/min eine signifikante Reduktion der Ablationsfläche und Zunahme der Kühlfläche, zusätzlich eine statistische Tendenz zwischen den Flussraten von 100 und 500 ml/min. Dagegen war hier bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm ab einem Fluss von 10 ml/min eine signifikante Zunahme der Kühlfläche und Abnahme der Läsionsfläche sowie des minimalen Radius zu sehen. Diese Zu- bzw. Abnahmen waren im Vergleich zu den Versuchsreihen mit Flussraten von 100 und 500 ml/min deutlicher ausgeprägt. Den Beobachtungen bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm zufolge wären jedoch Resultate zwischen denjenigen bei 0 und 100 ml/min erhaltenen Werte zu erwarten gewesen, korrespondierend mit einer kontinuierlichen Abnahme der Radien bei steigender Flussgeschwindigkeit. Gleichzeitig waren der ermittelte minimale Radius und die Läsionsfläche bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm bei einer Flussrate von 0 ml/min größer als diejenigen bei den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 mm und 20 mm, obwohl für diese Versuchsreihen ähnliche Werte zu erwarten gewesen wären. Dies könnte auf die natürliche Varianz in biologischem Gewebe zurückzuführen sein (11, 162). Bei dem Gefäßdurchmesser von 3 mm und dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm ließ sich keine signifikante Zunahme der Kühlfläche beobachten, bei Gefäßdurchmesser von 8 mm und dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm analog zu der Versuchsreihe mit einem Gefäßdurchmesser von 5 mm und einem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm lediglich bei einem Fluss von 500 ml/min als Tendenz. Dies wirft die Frage auf, ob die in der Versuchsreihe mit dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm und einem Gefäßdurchmesser von 5 mm gezeigten signifikanten Ergebnisse vorrangig aus der bei in der Versuchsreihe mit einer Flussrate von 0 ml/min relativ gesehen sehr großen Ablationsfläche resultierten und nicht eher nur bei Flussraten von 500 ml/min ein signifikantes Ergebnis zu erwarten gewesen wäre.

Diskussion

Bei dem Abstand von 20 mm wurden bei allen Gefäßdurchmessern keine signifikanten kühlflussbedingten Veränderungen beobachtet. Dies spricht dafür, dass ab dieser Entfernung Blutgefäße mit den hier untersuchten Gefäßdurchmessern keinen Einfluss mehr auf die Ablationszonen haben.

Eine Reduktion der Radien und Ablationsflächen, zusammen mit einer Zunahme der Kühlflächen, konnte in den bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm und dem Gefäßdurchmesser von 5 mm durchgeführten Ergänzungsversuchen bereits ab der Flussrate von 0,5 ml/min gesehen werden. Es zeigte sich also bereits bei einer minimalen Flussrate ein deutlicher Kühleffekt. Wie in den Hauptversuchen mit Ausnahme der Versuchsreihen D5 A5 F100 und F500 auch, zeigte eine steigende Flussgeschwindigkeit keinen weiteren signifikanten Unterschied in den Radien- und Flächenveränderungen. Jedoch muss auch hier die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Kühleffekte aufgrund der bei der Flussgeschwindigkeit von 0 ml/min erhaltenen vergleichsweise großen Referenzläsion verstärkt wurden.

Insgesamt sprechen die anhand der Makroskopie und der Flächenausdehnung erhaltenen Ergebnisse für einen deutlichen Kühleffekt bei geringen Antennen-Gefäß-Abständen (≤ 10 mm). Der maximale Radius zeigte sich unabhängig von dem Gefäßdurchmesser nur bei dem geringsten Abstand von 5 mm und bei höchster Flussgeschwindigkeit beeinflusst, womit die maximale Ausdehnung der Ablationszone kaum beeinflusst wurde. In Anwesenheit eines Gefäßflusses muss jedoch mit einer Reduktion des minimalen Radius von um bis zu 32 % gerechnet werden. Da in diesem Teil der Auswertung die gesamte Läsionsfläche betrachtet wurde und sich in der makroskopischen Auswertung vor allem die gefäßzugewandte Seite der Ablationszone deformiert zeigte, spricht dies für eine lediglich geringe Beeinflussung der gefäßfernen Seite der Ablationszone. Im gefäßumgebenden Gewebe muss dagegen mit deutlichen und damit den Ablationserfolg gefährdenden Kühleffekten gerechnet werden.

Gleichwohl können durch einen Vergleich zwischen der Idealläsion und den Ablationszonen geringe gefäßnahe Flächenminderungen nicht zufriedenstellend ermittelt werden, in der klinischen Praxis aber nichtsdestotrotz Rezidive verursachen (164). Eine reine Betrachtung der ganzen Ablationszone kann somit keine ausreichenden Informationen über unmittelbar perivaskulär stattfindende Veränderungen liefern. Daher wurde mit

Diskussion

dem Halbringsegmentmodell ein hochauflösendes Auswertungsmodell entwickelt und angewendet (s. 2.3.4.1).

Für die Quantifizierung von Kühleffekten bei der RFA wurden bereits Auswertungsmodelle mit einer genaueren Auflösung beschrieben (163, 164, 182). Diese ließen sich allerdings nicht auf die in dieser Arbeit verwendeten Versuchsgeometrie anwenden. Daher wurde speziell für die vorliegenden Versuche ein neues Auswertungsmodell entwickelt (Abbildung 14). Ablationszonen können in bis zu 60 % der Fälle Asymmetrien aufweisen (77). Um die Kühleffekte möglichst isoliert um das Kühlgefäß herum betrachten zu können, mögliche Einflüsse durch etwaige Asymmetrien zu vermindern und eine höhere Auflösung der Auswertung zu ermöglichen, wurde lediglich die gefäßzugewandte Seite der Ablationsläsion berücksichtigt. Dabei wurden in der Auswertungssoftware Halbringsegmente in frei wählbarer, jeweils gleicher Breite um die Antennenposition gelegt. In jedem Halbringsegment erfolgte analog zu der Flächenauswertung ein Abgleich der Fläche der Idealläsion und der Ablationsläsion (Abbildung 13).

Mitabgebildet wurde in der grafischen Darstellung der Kühleffekte auch die gefäßbedingten Kühleffekte anhand der Versuchsreihen ohne Fluss (0 ml/min). In diesen Versuchsreihen bestand kein reeller Kühleffekt. Dies zeigt auch die makroskopische Auswertung. Da die Kühlgefäße jedoch ganz oder teilweise innerhalb der Ablationszone lagen, kam es technisch bedingt zu einem scheinbaren Kühleffekt, da die Fläche des Kühlgefäßes von der Gesamtfläche abgezogen wurde. In einigen Versuchsreihen ohne Kühlfluss wurde das Kühlgefäß nicht immer vollständig von der White Zone umschlossen, woraus sich ein Anstieg des gefäßbedingten Kühleffektes auf der antennenabgewandten Seite des Kühlgefäßes als Ausdruck nicht oder nur unvollständig abladierten Gewebes ergab (Abbildung 27 und Abbildung 30). Bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm und dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm befand sich das Kühlgefäß nur zu einem geringen Anteil innerhalb der Idealläsion. Daher wurde eine solche Zunahme in dieser Versuchsreihe nicht beobachtet (Abbildung 33).

Es konnten bei allen drei untersuchten Gefäßdurchmessern in den Antennen-Gefäß-Abständen von 5 und 10 mm signifikante Kühleffekte nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich unabhängig vom Gefäßdurchmesser bei den verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen ein ähnliches Muster. Bei dem Abstand von 5 mm traten Kühleffekte ab einer Distanz von 1,0 mm (D5) bis 1,5 mm (D3) von dem Antennenrand auf. Dies

Diskussion

entspricht einem Saum nicht vollständig ablatierten Gewebes von bis zu 0,5 - 1,0 mm zwischen der Grenze der White Zone und dem Kühlgefäß. Dadurch war eine vollständige Ablation mit Ausbildung einer White Zone lediglich bis zu einem Abstand von 1,0 mm von dem Antennenrand sicher gewährleistet. Beim Abstand von 10 mm traten Kühleffekte ab 3,0 mm (D8), 3,5 mm (D5) und 4,2 mm (D3) Entfernung zum Antennenrand auf, was wiederum einem Saum nichtablatierten Gewebes von 1,5 - 2,5 mm bis zur Grenze der Idealläsion entspricht. Die Tatsache, dass sich bei dem größeren Abstand ein größerer Saum nichtablatierten Gewebes feststellen ließ, kann mit einer größeren Anfälligkeit der Peripherie der Ablationszonen gegenüber Kühleffekten erklärt werden. Bei steigendem Abstand zur Wärmequelle sinkt der Temperaturgradient zum umliegenden Gewebe, wodurch sich in Kombination mit dem perfusionsbedingten Wärmeabtransport in diesem Gewebe ein Gleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieabtransport einstellen kann und für die Ablation notwendige Temperaturen nicht mehr erreicht werden können (5-10, 20, 73, 115, 119, 162, 165).

Bei einem Abstand von 20 mm konnten hier zwar auch Kühleffekte dargestellt werden (s. 3.2), welche sich jedoch nicht signifikant zeigten. Möglicherweise wurden diese durch die biologische Variabilität des Probengewebes verursacht (11).

Die Ergebnisse korrespondieren mit den Beobachtungen von Ringe et al. (15), die unter Verwendung eines Mikrowellensystems mit einer maximalen Ausgangsleistung von 45 W bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm und Flussgeschwindigkeiten von 700 und 1400 ml/min und Antennen-Gefäß-Abständen von 10 und 15 mm im Vergleich zu einem Fluss von 0 ml/min signifikante Reduktionen des minimalen Radius von bis zu 63 % zeigen konnten. Bei einem Abstand von 10 mm ergaben sich ebenfalls geringere maximale Radien und Läsionsflächen. Wie in der vorliegenden Arbeit hatte das Kühlgefäß im Abstand von 20 mm keinen Einfluss auf die Ablationszonen. In einer weiteren Studie (11) zeigte sich bei der MWA bei gefäßnaher Lage (Distanz 8 mm) eine Verringerung der Masse um 34 %, des Volumens um 22 % und der Dichte um 18 % gegenüber der gefäßfernen Lage der Antenne.

Anhand der in der vorgenannten Studie gewählten Flussgeschwindigkeiten sollte der portalvenöse Blutfluss und die globale Leberperfusion simuliert werden. Jedoch kann bei Patienten mit einer Leberzirrhose ein insbesondere portalvenöse reduzierter Blutfluss vorliegen (184-186), des Weiteren wurden damit auch kleinere Lebergefäße mit zu

Diskussion

erwartenden deutlich geringeren Flussraten außer Acht gelassen. Bei einer niedrigeren Geschwindigkeit findet ein langsamerer Austausch der Gefäßflüssigkeit im Bereich der Ablationszone statt, wodurch sich der Temperaturgradient zwischen Ablationszone und Gefäßinhalt verringern kann (162). In der vorliegenden Arbeit wurden mit den Flussgeschwindigkeiten von 10, 100 und 500 ml/min geringere und damit praxisrelevantere Flussraten untersucht. Dabei konnte aufgezeigt werden, dass auch in der Nähe kleinerer Lebergefäße mit einem relevanten Kühleffekt zu rechnen ist. Dies wird durch die ebenso in den Ergänzungsversuchen bei sehr geringen Flussraten (minimal 0,5 ml/min) beobachteten Kühleffekte weiter unterstützt.

Bei den Gefäßdurchmessern von 3 mm und 5 mm konnte absolut gesehen bei zunehmender Flussgeschwindigkeit eine Zunahme des Kühleffekts beobachtet werden, diese war jedoch nur bei jeweils dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm und den Flussraten von 100 ml/min gegenüber 10 ml/min tendenziell signifikant. Anders als bei dem Antennen-Gefäß-Abstand von 5 mm und den Gefäßdurchmessern von 3 mm und 5 mm angedeutet zeigte sich in den übrigen Versuchsgruppen bei steigender Flussrate keine stetige Zunahme des Kühleffektes.

Insgesamt hatte eine höhere Flussgeschwindigkeit damit keinen eindeutig größeren Einfluss auf die Ausprägung der Kühleffekte, jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass es zwischen 10 und 100 ml/min zu einer leichten Steigerung des Kühleffektes kommen konnte und somit eine Verstärkung des Kühleffektes durch steigende Flussgeschwindigkeiten nicht ausgeschlossen werden kann. Dies korrespondiert in Teilen mit Ergebnissen von Dodd et al., nach denen bei einer Variation des portalvenösen Blutflusses bei zunehmender Flussrate keine signifikanten Unterschiede in Größe und Form der Ablationszonenausdehnung festgestellt werden konnte (14, 187). Jedoch betrug dort der Abstand zu den Gefäßen 2 cm, sodass vielmehr die diffuse Leberperfusion untersucht wurde und nicht der lokale Kühleffekt größerer Blutgefäße. Zudem war die Differenz zwischen den Flussraten weitaus geringer ausgeprägt als in den vorliegenden Versuchen.

Um die Ausprägung des Kühleffektes bei verschiedenen Gefäßdurchmesser zu beleuchten, wurden in diesen Experimenten drei Gefäßdurchmesser verwendet. Dabei zeigten sich sowohl bei einem Gefäßdurchmesser von 3 als auch 5 mm bis zu einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm schon bei niedrigen Flussraten relevante Kühleff-

Diskussion

fekte. Dagegen konnte bei einem Gefäßdurchmesser von 8 mm erst bei hohen Flussraten ein Kühleffekt gezeigt werden. Bei einem Abstand von 20 mm trat hingegen bei allen Gefäßdurchmessern kein relevanter Kühleffekt auf. In den Ergänzungsversuchen konnte bei einem Gefäßdurchmesser von 5 mm bereits ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min ein relevanter Kühleffekt gezeigt werden.

In einer anderen Studie die Größe des Gefäßes einen Einfluss auf das Vorhandenseins eines Kühleffekts (9), jedoch wurden die exakten Antennen-Gefäß-Abstände und die Flussgeschwindigkeiten nicht benannt. Bei Ablationen in der Nähe (≤ 1 cm) hepatischer Venen wurde bei Gefäßen ≤ 3 mm in 22 % der Fälle ein Kühleffekt festgestellt, bei Gefäßen zwischen 3 - 6 mm in 44 %, bei Gefäßen > 6 mm in 61 %. Die Kühleffekte waren meist gering ausgeprägt, wobei bei zunehmendem Gefäßdurchmesser der Anteil moderat ausgeprägter Kühleffekte stieg. Dies passt gut zu den vorliegenden Ergebnissen, nach denen sowohl bei dem Gefäßdurchmesser von 3 als auch 5 mm bei hohen Flussraten ein deutlicher Kühleffekt auftrat. In der Versuchsgruppe mit dem Gefäßdurchmesser von 8 mm und einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm wurde entgegen der Erwartungen im Halbringmodell nur bei einer Flussgeschwindigkeit von 500 ml/min ein statistisch signifikanter Kühleffekt detektiert, bei 100 ml/min eine Tendenz ($p = 0,026$) (s. 3.2.3). Da sowohl bei dem Gefäßdurchmesser von 3 als auch 5 mm schon bei 10 ml/min ein Kühleffekt gezeigt werden konnte, wäre auch hier eine Beeinflussung der Ablationszone durch die geringeren Flussraten zu erwarten gewesen. Zudem wurde der Abstand zu der Mikrowellenantenne jeweils von dem Gefäßmittelpunkt ausgehend bestimmt, sodass der Gefäßrand bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm 6,0 mm vom Antennenmittelpunkt entfernt (Gefäßdurchmesser von 3 mm: 8,5 mm, Gefäßdurchmesser von 5 mm: 7,5 mm) lag. Dies entspricht einer relativen Abstandsverkleinerung. Da die Versuchsanordnung abgesehen von dem verwendeten Kühlgefäß jeweils identisch war, wirft dies die Frage auf, ob möglicherweise die Glasröhre doch einen Einfluss auf dieses Ergebnis hatte. Das Material Glas besitzt im Vergleich zu Lebergewebe ähnliche thermische Eigenschaften, weswegen allgemein davon ausgegangen werden kann, dass die Wärmeverteilung nicht beeinflusst wird (176, 180). Andere Forschungsgruppen beschrieben ebenfalls keinen Einfluss von Glasröhren auf ihre Ergebnisse (15, 162, 164). Die Frage nach einer Beeinflussung der Ergebnisse wurde auch in einer anderen Arbeit aufgeworfen, welche Glasröhren mit einem Außendurchmesser von 5 mm und einem Innendurchmesser von 3,4 mm verwendete (180). Dies

entspricht den in den vorliegenden Versuchen verwendeten Glasröhren bei dem Gefäßdurchmesser von 5 mm, wo jedoch ein deutlicher Kühleffekt sichtbar war. Die Wandstärke der Glasröhre bei dem Gefäßdurchmesser von 8 mm war in diesen Experimenten allerdings dicker als diejenige der anderen Gefäßdurchmesser (0,7 mm (Gefäßdurchmesser von 3 mm), 0,8 mm (Gefäßdurchmesser von 8 mm) und 1,0 mm (Gefäßdurchmesser von 8 mm)), was eventuell doch eine Abschirmung der Kühlflüssigkeit gegenüber der Mikrowellenenergie zur Folge gehabt haben könnte. Letztlich kann dadurch ein Einfluss der als Kühlgefäß verwendeten Glasröhre auf die Ablationen nicht ausgeschlossen werden. Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse hätte eine solche Beeinflussung am ehesten eine Abschwächung des Kühleffektes zur Folge. Allerdings wäre eine weitere mögliche Erklärung, dass es in den betreffenden Einzelversuchen aufgrund der natürlichen biologischen Varianz des Probengewebes (11) insgesamt zu etwas kleineren Ablationszonen kam. Eine solche Varianz kann nie gänzlich ausgeschlossen werden und konnte somit auch in den übrigen Versuchsreihen auftreten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Ausbildung von Kühleffekten der Abstand der Mikrowellenantenne zum Kühlgefäß den entscheidenden Faktor einnimmt. Eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Kühleffekt, wohingegen bereits geringe Flüsse einen starken Kühleffekt ausüben können. Es traten bis zu einem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm Kühleffekte auf. Bei einem Abstand von 20 mm konnte kein Effekt mehr nachgewiesen werden. Auch die verwendeten Gefäßdurchmesser nahmen eine untergeordnete Stellung ein.

4.2. Bisherige Studien über Kühleffekte bei Anwendung des hier verwendeten MWA-Systems

Insgesamt zeigt sich die bisherige Studienlage zu Kühleffekten bei der Mikrowellenablation heterogen. Während sich durch eine temporäre Unterbrechung des Blutflusses (komplett oder partiell) während der Ablation übereinstimmend größere Ablationszonen bzw. signifikant geringere Lokalrezidivraten ergaben (10, 18, 19, 78, 169), sind die Ergebnisse bisheriger Studien hinsichtlich des lokalen Kühleffekts nicht eindeutig. Einige Studien zeigten keinen (16, 18, 19) oder einen minimalen bis geringen Kühleffekt (6, 9, 17, 20), wohingegen andere Studien auf einen signifikanten Wärmeverlust hindeuten (11, 15). Bisherige Studien zu Kühleffekten bei der MWA weisen auf einen Zusammen-

Diskussion

hang zwischen dem Antennen-Gefäß-Abstand, dem Gefäßdurchmesser und der Flussgeschwindigkeit hin (9, 11, 15, 188).

Die Bewertung der Kühleffekte erfolgte in den vorgenannten Studien zumeist durch Evaluation der Veränderungen an Form, Volumen und Masse der Ablationszonen, bei einem In-vivo-Versuchsaufbau in der Regel durch histopathologische Aufarbeitungen unterstützt. In einigen Versuchen wurden Temperaturmessungen mit einbezogen (11, 15). Allerdings gilt es bei Betrachten der verschiedenen Ergebnisse die Unterschiede in den Versuchsdesigns, den Auswertungsvorgehen und nicht zuletzt den verschiedenen verwendeten Ablationssystemen, mit Unterschieden in Frequenz (915 vs. 2450 MHz), Ablationsdauer und eingebrachter Energie, sowie unterschiedlichem Probengewebe (Schweine-, Rinder- und Rattenlebern) zu beachten (6, 9, 11, 14, 15, 19, 125). Bei direkten Vergleichen verschiedener Ablationssysteme ergaben sich Unterschiede in den jeweils erzielten Ablationsresultaten (125, 189). Sinnvoll erscheint aus diesem Grunde eine nähere Betrachtung der Studien, die mit demselben Mikrowellensystem durchgeführt wurden.

In der Therapie von HCC-Herden und kolorektalen Metastasen mit einer durchschnittlichen Größe von 5,41 cm (4,0 - 7,0 cm) wurde bei einem kleinen Patientenkollektiv im Kontroll-CT ein Monat nach der Ablationstherapie in 82,6 % der Fälle eine komplette Ablation detektiert (90,0 % für HCC und 76,9 % für Metastasen des CRCs) (56). Dabei wurde die Antenne zunächst am distalen Tumorrand positioniert und in 1 - 2 cm-Schritten zurückgezogen, sodass überlappende Ablationszonen entstanden. Auch eine Re-Insertion der Antenne war laut Studienprotokoll möglich. Tendenziell war der technische Erfolg, definiert als komplette Ablation ohne Lokalrezidiv innerhalb eines Jahres, bei Patienten mit einem HCC (70,0 %) größer als bei Patienten mit Metastasen (53,8 %), dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Es wurde häufiger ein offenchirurgischer Zugangsweg gewählt (bei 80,0 % der HCC und 76,9 % der Metastasen), wobei sich bei der Durchführung einer laparoskopischen MWA eine kürzere Hospitalisierungszeit zeigte. Die Lokalrezidivrate betrug bei einem mittleren Follow-Up-Zeitraum von 16,5 Monaten 26,3 % (HCC: 22,3 %, Metastasen: 30,0 %). 56,5 % der abladierten Tumore befanden sich in der Nähe von venösen oder portalvenösen Gefäßstämmen. Es erfolgte jedoch keine Betrachtung der Lokalrezidivraten im Zusammenhang mit der Tumorlokalisation.

Diskussion

Die gleiche Forschungsgruppe veröffentlichte eine weitere Studie mit isolierter Betrachtung großer HCC (5 - 7 cm, im Mittel 5,7 cm) (110). Bei einer mittleren Follow-up-Periode von 15,8 Monaten wurde bei insgesamt 20 Tumoren eine lokale Rezidivrate von 5,8 % beobachtet, wobei sich 65 % der abladierten Tumore in der Nähe von hepatischen Venen oder dem portalvenösen System befanden. Auch hier erfolgte keine Angabe über eine mögliche Assoziation des Lokalrezidivs mit einem Lebergefäß. Die Ablationen wurden analog zur früheren Studie durch Re-Insertionen überlappend durchgeführt, der Zugangsweg war bei jeweils 21,4 % der Patienten offen-chirurgisch bzw. laparoskopisch und bei 57,1 % perkutan. Im Mittel wurden 2,5 Ablationssitzungen und eine Ablationsdauer von 2025 s (33:45 min) benötigt. Der technische Erfolg war dabei von dem gewählten Zugangsweg abhängig und betrug 75 % bei perkutanem, 67 % bei laparoskopischem und 100 % bei offen-chirurgischem Zugangsweg. In beiden Studien wurde eine 14-G-Antenne mit einer aktiven Zone von 4 cm verwendet.

Die Studie mit dem bislang größten Patientenkollektiv wurde von Eisele et al. durchgeführt (107). 47 Patienten mit 80 Tumoren unterschiedlicher Genese wurden unter Verwendung des MedWaves-Mikrowellensystems und der 14-G-Antenne mit einer aktiven Zone von 4 cm therapiert. Die Ablationen erfolgten entweder perkutan oder laparoskopisch. Die Tumorgöße betrug jeweils < 4 cm. Nach 20 Monaten kam es in 12 % pro Tumor (17 % pro Patienten) zu einem Lokalrezidiv. Hier zeigte sich neben der Tumorgöße der Zugangsweg als ein signifikanter Risikofaktor für ein Lokalrezidiv, wobei sich in der Patientengruppe mit laparoskopischem Zugang mehr Patienten mit einem HCC und einer geringeren Tumorgöße befanden.

Die Follow-Up-Perioden der bisherigen klinischen Studien betragen ≤ 20 Monate, die Lokalrezidivraten schwankten dabei zwischen 5,8 (110) und 26,3 % (56), wobei Unterschiede in der Größe der abladierten Tumoren bestanden (56, 107, 110). Weiterhin war das Patientenkollektiv von meist geringer Größe und bewegte sich zwischen 14 und 47 Patienten (56, 107, 110). Während also schon einige Studien zur klinischen Anwendung dieses Mikrowellensystems bei Lebertumoren publiziert wurden (56, 107, 110), existieren bis dato wenige experimentelle Daten, insbesondere mit einer expliziten Fragestellung bezüglich Kühleffekten.

In einer Studie an zehn Patienten erfolgte eine histologische Aufarbeitung durch eine singuläre Ablation erhaltener Ablationszonen. Dazu wurden die Tumore zuerst mit einer

Diskussion

14-G-Antenne mit einer aktiven Zone von 2 cm im Temperaturkontrollmodus für 10 min abladiert und im Anschluss vollständig reseziert (190). Die erhaltenen Gewebeproben wurden mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) gefärbt, um die Vitalität der Zellen zu untersuchen. Dabei ergab sich im Vergleich zum makroskopisch sichtbaren Ablationsareal eine um etwa 25 % größere Ablationszone, in dem avitale Zellen nachgewiesen werden konnten. Es befanden sich keine Gefäße innerhalb oder angrenzend der Ablationszone, sodass keine Aussage zu einem etwaigen Kühleffekt getroffen werden konnte. Der mediane Längsdurchmesser betrug 4,1 cm (3,0 - 6,8 cm), das Volumen der Ablationszone wurde auf 8,7 cm³ (4,8 - 17,6 cm³) geschätzt. Sechs der sieben Tumoren mit einer Größe von < 3 cm zeigten eine komplette Nekrose, während bei vier Tumoren, drei davon > 3 cm, eine partielle Ablation > 50 % gelang. Die inkomplette Ablation des Tumors < 3 cm wurde auf ein technisches Versagen zurückgeführt, wobei die Autoren sowohl einen benachbarten Satellitentumor als auch eine Fehlplatzierung der Antenne als mögliche Gründe nannten. Bei der Ablation von Lungentumoren wurde ebenfalls eine „Ablate-and-Resect“-Studie durchgeführt (112). Verwendet wurde eine 14-G-Antenne mit einer aktiven Zone von 4 cm, die Ablationsdauer betrug 10 min im Temperaturkontrollmodus. Daraus ergaben sich Ablationszonen mit einem mittleren maximalen Längsdurchmesser von 4,8 cm. Innerhalb der Ablationszonen wurden strukturell intakte Arteriolen von 2 und 3 mm Größe ohne Hinweise auf eine Thrombose gefunden. In einer Nicotinamidadenindinucleotid-Färbung (NADH-Färbung) zeigten sich avitale Zellen in perivaskulärem Gewebe, Gefäße von 1 und 2 mm Durchmesser waren ebenfalls durchgängig.

Sommer et al. (191) konnten bei der Ablation von Schweinenieren bei einer Unterbrechung des Blutflusses größere Läsionen feststellen. Auch die Variabilität der Läsionen erwies sich ohne Blutfluss als geringer, jedoch wurden keine signifikanten Veränderungen an der Form der Ablationen nachgewiesen. In einem Ex-Vivo-Kalbslebermodell verglichen Pillai et al. (11) den Einfluss von Gefäßen auf die MWA, die monopolare und die bipolare RFA. Dabei zeigte sich bei der MWA bei gefäßnaher Lage (Distanz 8 mm) eine Verringerung der Masse um 34 %, des Volumens um 22 % und der Dichte um 18 % gegenüber einer gefäßfernen Lage der Antenne. Es traten auch geringe Änderungen der elliptischen Form der Ablationszonen auf. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Temperatur verlängerte sich um 29,8 %, allerdings wurde die Gesamtzeit, über die diese über die Ablation hinweg aufrechterhalten werden konnte, im Vergleich zu den

Diskussion

anderen beiden Ablationsverfahren am wenigsten beeinflusst. Insgesamt konnte bei der MWA eine deutlich geringere Beeinflussung durch Blutgefäße als bei der monopolaren RFA festgestellt werden, während sich die bipolare RFA gegenüber der MWA hinsichtlich des ablatierten Volumens und der Masse als überlegen zeigte.

Insgesamt sprechen die bisherigen Studien mit Verwendung dieses Mikrowellensystems für eine geringe Beeinflussung von insbesondere der Größe der Ablationszone durch die Anwesenheit eines Blutflusses (11, 56, 107, 110, 112, 190, 192). Dagegen konnten in der vorliegenden Arbeit deutliche vaskuläre Kühleffekte festgestellt werden.

Interessanterweise konnten in dieser Arbeit ähnliche Feststellungen getroffen werden, wie sie bereits für die RFA und die Laserablation erfolgten (162, 164, 165, 176). Bei der RFA zeigte sich der Applikator-Gefäß-Abstand als wesentlicher beeinflussender Faktor, ohne dass der Gefäßdurchmesser oder die Flussgeschwindigkeit signifikante Änderungen der Kühleffekte bewirkten. Zwischen Gefäßen von 5, 8 und 10 mm Durchmesser und Flussgeschwindigkeiten von 250 - 1800 ml/min wurde kein Unterschied festgestellt (162), in einer weiteren Studie ließ sich bereits bei Flussraten zwischen 25 und 300 ml/min keine Veränderungen in der Ausprägung der Kühleffekte beobachten (176). In jener Studie hatte der Gefäßdurchmesser ebenfalls keinen direkten Einfluss. Eine andere Studie beschrieb eine maximale Ausprägung des Kühleffektes bei 10 ml/min (164). Bereits ab einem Fluss von 1 ml/min wurden signifikante Kühleffekte festgestellt, die auch bei Flussgeschwindigkeiten von 10 ml/min bis zu 1500 ml/min bestehen blieben. Ebenso konnte bei der RFA bei 73 % (32/44) der untersuchten Gefäße mit einem Durchmesser von mehr als 3,0 mm perivaskulär vitales Gewebe im Sinne eines Gefäßkühleffekts festgestellt werden (7). Bei der Untersuchung von Kühleffekten bei der Laserablation durch Frericks et al. stellte sich ebenfalls der Abstand der Gefäße zur Wärmequelle als entscheidender Faktor heraus (165). Des Weiteren beobachteten sie einen Unterschied zwischen den Gefäßarten, wobei Portalfelder einen größeren Kühleffekt verursachten als hepatische Venen. Portalvenen hingegen zeigten eine höhere Thromboserate (168, 171, 172). Auf Basis dieser Ergebnisse sollte bei der Therapieplanung und Abschätzung möglicher Kühleffekte auch die Art des in der Nähe des Tumors verlaufenden Gefäßes mit einfließen. Mit dem in dieser Arbeit verwendeten Versuchsaufbau ließ sich dieser Aspekt jedoch nicht näher beleuchten.

4.3. Limitationen

Als experimenteller, standardisierter Versuchsaufbau ermöglicht der verwendete Versuchsaufbau eine isolierte Untersuchung der Fragestellung, unterliegt jedoch auch zwangsläufig einer Reihe von Limitationen hinsichtlich der unmittelbaren Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag. Zum einen erfolgten die Experimente in einem Ex-vivo-Modell. Damit konnte der Einfluss des diffusen Kühleffektes nicht evaluiert werden. Stattdessen konnte eine isolierte Betrachtung des lokalen Kühleffektes erfolgen, was in-vivo nicht möglich ist.

Die Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Prinzipiell kann bei Raumtemperatur aufgrund des im Vergleich zur Körpertemperatur höheren thermalen Gradienten eine deutlichere Ausprägung der Kühleffekte erfolgen (164). Bei Körpertemperatur könnten für die Koagulation erforderliche Temperaturen durch eine geringere Gewebeerwärmung als bei Raumtemperatur erreicht werden, wodurch eine größere Ablationszone möglich erscheint (5). In früheren Versuchen der Arbeitsgruppe konnte allerdings für die Radiofrequenzablation gezeigt werden, dass bei Raumtemperatur und Körpertemperatur vergleichbare Ergebnisse zu erwarten sind (164).

Die Versuche erfolgten an schlachtfrischen, nativen Schweinelebern. Schweinelebern besitzen dünnere Lappen als humane Lebern, was unter Umständen die Ausbreitung der Ablationszonen beeinflussen könnte (49, 193). Aus diesem Grunde wurde für die vorliegenden Versuche die 14-Gauge-Medium-Antenne gewählt. Die durch diese Antenne hervorgerufene maximale Ablationszonengröße wird vom Hersteller bei einer Ablationsdauer von 07:30 min und einem Energieeintrag von 9,0 kJ mit 3,0 x 3,5 cm angegeben (Tabelle 2). Es ist daher davon auszugehen, dass die Ausdehnung der Ablationszonen bei Verwendung dieser Antennengröße nicht durch die dünneren Schweineleberlappen beeinträchtigt wurde. Zudem zeigten sich bereits bei In-vivo-Versuchen am Schwein und der Therapie von Patienten bei gleicher Leistung und Ablationsdauer ähnliche Ablationszonen (114).

Weiterhin konnten durch die Verwendung nativer Lebern in Tumorgewebe sowie steatoticem oder zirrhotischem Lebergewebe auftretende Veränderungen der dielektrischen Eigenschaften wie der relativen Permittivität und der elektrischen Leitfähigkeit (188, 194) nicht berücksichtigt werden, durch die sich das Ablationsvolumen jedoch verändern kann (188). Veränderungen der Gewebeeigenschaften je nach Pathologie sind je-

Diskussion

doch bereits Gegenstand anderer Forschungsarbeiten (195). Überdies muss von einer veränderten Gefäßversorgung ausgegangen werden (6, 25, 26, 172, 185, 186, 189, 196). Durch die eingeschränkte Funktionalität der neu gebildeten Gefäßversorgung des Tumors kann sich eine lokale Verringerung des Blutflusses ausbilden (197, 198), wodurch die Wärmeableitung aus dem betroffenen Gewebe herabgesetzt wird. In gesundem Gewebe kommt es dagegen zu einer hitzebedingten Erhöhung des Blutflusses und die Wärme wird fortgeleitet (199). Weiterhin unterscheiden sich Tumoren des HCCs und Lebermetastasen in ihrem Aufbau (70, 200, 201). In Studien wurden bei HCC-Tumoren größere Ablationszonenvolumina erzielt als bei kolorektalen Metastasen (189, 202). Dies könnte allerdings auch auf die genannten Unterschiede im tumorumgebenden Lebergewebe zurückzuführen sein, da bei einer mit ausreichendem Sicherheitsabstand ausgeführten Ablation lediglich etwa 20 % des Ablationsvolumens aus Tumorgewebe und die übrigen 80 % aus Leberparenchym bestehen (189, 202).

Die Simulation der Lebergefäße erfolgte anhand von Glasröhren, sodass keine Schwankungen im Gefäßdurchmesser auftreten und somit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowie eine Standardisierung des Versuchsablaufes gewährleistet werden konnten. Andere Forschungsgruppen beschrieben keinen Einfluss von Glasröhren auf ihre Ergebnisse (15, 162, 164). Um trotzdem einen möglichen Einfluss der Glasröhren auf die Ablationszonen ausschließen zu können, wurde die Idealläsion aus einer Versuchsreihe ohne Kühlgefäß gebildet. Die Auswertung der Versuche mit Fluss erfolgte immer im Vergleich mit den Versuchsreihen mit einem Kühlfluss von 0 ml/min, sowie in den Flussraten untereinander. Eine etwaige Beeinflussung der Ablationszonen durch das Vorhandensein der Glasröhre, mit der das Kühlgefäß simuliert wurde, oder den veränderten Antennen-Gefäß-Abstand wurde dadurch ausgeschlossen, sodass die Auswirkungen aufgrund veränderter Flussraten isoliert betrachtet werden konnten. Als Kühlflüssigkeit wurde Wasser verwendet, welches naturgemäß nicht die gleichen physikalischen Eigenschaften wie Blut besitzt, jedoch nichtdestotrotz eine experimentelle Kühleffektsimulation ermöglicht (11). Durch die Simulation der Blutgefäße durch Glasröhren und der Verwendung eines konstanten Kühlflusses konnten keine Unterschiede in der Kühleffektausprägung infolge verschiedener Gefäßtypen untersucht werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass sich die Wahrscheinlichkeit sowohl für eine Thrombose als auch für ein Lokalrezidiv je nach Gefäßart unterscheidet (165, 168, 171, 172), (s. 1.4).

Diskussion

In diesem Versuchsaufbau konnte außerdem das Ausmaß einer möglichen Gewebekontraktion nicht erfasst werden, sodass unter Umständen mehr Gewebe ablatiert wurde, als es bei der Evaluation feststellbar war (49, 131, 133-137). Jedoch wurde in dieser Arbeit der Fokus auf die Veränderungen der Ablationsläsionen mit steigender Flussrate und verschiedenen Antennen-Gefäß-Abständen und Gefäßdurchmessern gelegt, wodurch das exakte Volumen des tatsächlich ablatierten Gewebes nicht entscheidend war. Zudem müsste dieser kontraktive Effekt konstant und somit in allen Versuchsreihen existent sein. Ebenfalls existieren bezüglich der Übereinstimmung der makroskopisch und in einer Histologie erhaltenen Ablationszonen unterschiedliche Forschungsergebnisse (127, 203). Bei einer zum Zeitpunkt der Versuchskonzeption und -durchführung vorliegenden Studie zur Korrelation von makroskopischer und histologischer Ablationszone konnte bei der RFA eine gute Übereinstimmung des manuellen Umfahrens der Läsionen anhand der Makroskopie mit den histologisch nachgewiesenen Abgrenzungen der einzelnen Zonen zueinander gezeigt werden (127). Eine spätere Studie zur MWA mit einer kleinen Probenanzahl ($n = 6$) demonstrierte jedoch eine um bis zu 43,1 % größere histologische White Zone (203). Auch in einer „Ablate-and-Resect“-Studie mit Verwendung desselben Mikrowellensystems wie in dieser Arbeit zeigte sich nach Färbung der Läsionen mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) das Ablationsareal mit avitalen Zellen als um etwa 25 % größer als die makroskopisch sichtbaren Ablationszonen (190), wobei dort die Versuche in vivo durchgeführt wurden. Nichtsdestotrotz widerspricht dies nicht den Ergebnissen zum Kühleffekt der vorliegenden Studie, da dieser Effekt ähnlich der Gewebekontraktion in allen Versuchsreihen zu erwarten ist und nicht die absolute Ausdehnung der Ablationszonen, sondern deren Änderung mit zunehmender Flussgeschwindigkeit, Abstand und Gefäßdurchmesser Gegenstand der Fokus der Untersuchungen ist. Insgesamt sind damit keine relevanten Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Studie zu erwarten.

Aus ökonomischen und praktischen Gründen wurden pro verwendete Leber mehrere Ablationen durchgeführt. Allerdings konnten durch die Vielzahl der im Versuchsaufbau variierten Parameter und die maximal mögliche Anzahl an Ablationen pro Schweineleber keine verbundenen Messungen vorgenommen werden. Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung zweier unabhängiger Stichproben mit Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p \leq 0,01$ (zweiseitig) aufgrund multipler Testungen.

Diskussion

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die verwendete Mikrowellenantennen und das zugehörige Mikrowellenkabel für den einmaligen klinischen Gebrauch ausgelegt sind, in dieser Studie allerdings aus ökonomischen Gründen mehrfach verwendet wurden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können aufgrund des Ex-vivo-Designs nicht direkt auf den klinischen Alltag übertragen werden. Die angewendete Methodik erlaubte jedoch eine standardisierte Untersuchung des lokalen Kühleffektes, was in-vivo nicht möglich ist. Eine Stärke dieses Vorgehens ist es, dass der Einfluss verschiedener Parameter, wie Gefäßdurchmesser oder Flussraten, detailliert untersucht werden konnte.

Es konnte gezeigt werden, dass auch bei der MWA ausgeprägte Gefäßkühleffekte auftreten. Zudem konnte herausgearbeitet werden, dass der Abstand eines Gefäßes zur Mikrowellenantenne der bestimmende Faktor für den Kühleffekt ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Kühleffekte bereits bei sehr geringen Flussraten auftreten.

4.4. Schlussfolgerung

Aus den gewonnenen Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Bei der Mikrowellenablation muss bei Gefäßen mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm einem Antennen-Gefäß-Abstand von ≤ 10 mm mit Gefäßkühleffekten gerechnet werden
- Bei einem Antennen-Gefäß-Abstand von 20 mm sind auch bei hohen Flussgeschwindigkeiten keine signifikanten Kühleffekte zu erwarten
- Eine Änderung der Flussgeschwindigkeit von 10 auf 500 ml/min hat auch bei geringen Antennen-Gefäß-Abständen von 5 mm keinen signifikanten Einfluss
- Schon geringe Flussgeschwindigkeiten ab 0,5 ml/min können Kühleffekte verursachen

Durch in der Nähe der Ablationszone verlaufende Gefäße wird die Ablationszone daher in Größe und Form beeinflusst. Maßgeblich für die Kühleffekte ist der Antennen-Gefäß-Abstand.

Daraus ergibt sich, dass auch bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren im Vorfeld der Intervention genaue Planungen indiziert sind, damit gegebenenfalls Maßnahmen, die gefäßbedingte Kühleffekte reduzieren können, erfolgen können.

5. Zusammenfassung

In der Therapie von Lebertumoren haben sich neben der chirurgischen Resektion und Lebertransplantation in den vergangenen Jahren auch lokalablative Therapieverfahren wie die Mikrowellenablation etabliert. Davon können vor allem Patienten mit nichtresektablen Tumoren und / oder Kontraindikationen für die Transplantation profitieren. Limitationen bestehen in der Tumorgröße und einer Tumorlokalisation in der Nähe größerer Lebergefäße. Durch den Gefäßfluss größerer hepatischer Gefäße sowie auch durch die Kapillarperfusion wird eingebrachte Energie abtransportiert, wodurch das perivaskuläre Gewebe nicht ausreichend für eine letale Zellschädigung erhitzt wird. Durch verbliebenes vitales Gewebe können Tumorrezidive entstehen. Die Kenntnis möglicher Gefäßkühleffekten ist somit für den Therapieerfolg lokalablativer Therapieverfahren entscheidend.

In der vorliegenden Studie wurden Gefäßkühleffekte bei der Mikrowellenablation mit einem feedback-gesteuerten Mikrowellensystem ex vivo an der Schweineleber standardisiert untersucht. Dabei wurden drei verschiedene Antennen-Gefäß-Abstände (5 mm, 10 mm und 20 mm) sowie drei Gefäßdurchmesser (3 mm, 5 mm und 10 mm) verwendet. Untersucht wurden für jede Kombination aus Antennen-Gefäß-Abstand und Gefäßdurchmesser die Flussgeschwindigkeiten 10 ml/min, 100 ml/min und 500 ml/min, wobei jeweils eine Versuchsreihe, die bei einer Flussgeschwindigkeit von 0 ml/min durchgeführt wurde, als Vergleichsreihe diente. Ergänzend wurden für den Gefäßdurchmesser von 5 mm und dem Antennen-Gefäß-Abstand von 10 mm niedrige Flussgeschwindigkeiten von 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 / 6,0 und 8,0 ml/min untersucht. Die Evaluation erfolgte zunächst makroskopisch, anschließend wurden die Ablationszonen anhand ihrer Ausdehnung mit einer speziell für dieses Forschungsprojekt entwickelten und abgestimmten Software vermessen und im Folgenden quantitativ und qualitativ dargestellt und analysiert.

Dabei zeigte sich, dass Gefäßkühleffekte auch bei kleinen Gefäßdurchmessern von 3 mm nachgewiesen werden konnten, sowie bei Antennen-Gefäß-Abständen bis zu 10 mm. Schon ab einer Flussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min konnte ein Kühleffekt gezeigt werden. Eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit war jedoch nicht mit einer weiteren signifikanten Zunahme des Kühleffektes verbunden. Der Kühleffekt war also be-

Zusammenfassung

reits bei geringem Fluss maximal ausgeprägt. Umgekehrt konnte ab einem Antennen-Gefäß-Abstand von 20 mm und unabhängig vom Fluss keine Beeinträchtigung der Ablationszonen festgestellt werden, sodass ab diesem Antennen-Gefäß-Abstand nicht mehr mit relevanten Kühleffekten zu rechnen ist. Für geringere Abstände zwischen Antenne und Gefäß (Distanz ≤ 10 mm) müssen in der Mikrowellenablation von Lebertumoren jedoch auch bei sehr geringen Flussgeschwindigkeiten Gefäßkühleffekte abgeschätzt und in der praktischen Anwendung der Mikrowellenablation bedacht 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. 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.
3. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):599-641.
4. Baker EH, Thompson K, McKillop IH, Cochran A, Kirks R, Vrochides D, Martinie JB, Swan RZ, Iannitti DA. Operative microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a single center retrospective review of 219 patients. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(2):337-46.
5. 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.
6. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT, Jr. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236(1):132-9.
7. 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.
8. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(10):1267-74.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Andreano A, Brace CL. A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(2):505-11.
13. Santambrogio R, Chiang J, Barabino M, Meloni FM, Bertolini E, Melchiorre F, Opocher E. Comparison of Laparoscopic Microwave to Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma (≤ 3 cm). *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(1):257-63.
14. Dodd GD, 3rd, Dodd NA, Lanctot AC, Glueck DA. Effect of variation of portal venous blood flow on radiofrequency and microwave ablations in a blood-perfused bovine liver model. *Radiology*. 2013;267(1):129-36.

15. 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.
16. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *Pathology*. 2009;41(2):168-72.
17. 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.
18. Garrean S, Hering J, Saied A, Hoopes PJ, Helton WS, Ryan TP, Espat NJ. Ultrasound monitoring of a novel microwave ablation (MWA) device in porcine liver: lessons learned and phenomena observed on ablative effects near major intrahepatic vessels. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2):334-40.
19. 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.
20. Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, van der Weide DW, Lee FT, Jr. Microwave ablation with a single small-gauge triaxial antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology*. 2007;242(2):435-40.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
22. World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015 Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2017 23.10.2017]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
23. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
24. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223-38.
25. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
26. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):3-16.
27. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer.; 2015.
28. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):369-80.
29. West J, Card TR, Aithal GP, Fleming KM. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(7):983-90.
30. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27.
31. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
32. Sturm JW, Keese M. Multimodal Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Oncology Research and Treatment*. 2004;27(3):294-303.

33. Li W, Zhou X, Huang Z, Zhang K, Luo X, Zhong J, Chen Y. Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. *Hepatol Res.* 2016.
34. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(3):321-8.
35. Brace C. Thermal Tumor Ablation in Clinical Use. *IEEE pulse.* 2011;2(5):28-38.
36. de Ridder JA, Lemmens VE, Overbeek LI, Nagtegaal ID, de Wilt JH, Dutch Liver Surgery G. Liver Resection for Metastatic Disease; A Population-Based Analysis of Trends. *Dig Surg.* 2016;33(2):104-13.
37. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(1):G7-17.
38. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919-32.
39. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.
40. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer.* 1969;23(1):198-202.
41. 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.
42. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surgical Oncology.* 2007;16(1):33-45.
43. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology.* 2012;4:283-301.
44. Schutte K, Schulz C, Malfertheiner P. Hepatocellular Carcinoma: Current Concepts in Diagnosis, Staging and Treatment. *Gastrointest Tumors.* 2014;1(2):84-92.
45. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Dux M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geißler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann R-T, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Körber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Möhler M, Mönch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J., Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, Schweinitz vD, Seehofer D, Sitter H, Straßburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wörmann B, Zech CJ. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013 [cited 2017 03.10.2017]. Available from: [100](http://www.leitlinienprogramm-</div><div data-bbox=)

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.

46. Schmiegel W, Pox C, Ahmadzadehfar H, Altenhofen L, Amthauer H, Anthuber M, Arnold D, Baretton G, Barlag H, Bechstein W, Bischoff SC, Bokemeyer B, Brambs HJ, Brenner H, Budach W, Caspari R, Chenot J-F, Ebert M, Eckart MJ, Egidi G, Engeser P, Epplen J, Folprecht G, Geissler M, Germer CT, Glitsch A, Graeven U, Hass M, Hegewisch-Becker S, Heike M, Heinemann V, Heußner P, Höckel M, Höhler T, Hofheinz R-D, Hohenberger W, Holdenrieder S, Holstege A, Hübner J, Jauch KW, Jung A, Kiesslich R, Kirchner T, Köhne C-H, Kolligs F, Körber J, Landenberger M, Lang H, Link H, Link KH, Ludt S, Lux P, Maar C, Melle U, Menke J, Neuhaus H, Neumaier M, Ockenga J, Pereira PL, Porschen R, Post S, Raab H-R, Rahner N, Reinacher-Schick A, Riemann JF, Rödel C, Rösch T, Sailer M, Sauer R, Scheidhauer K, Scheppach W, Schirmacher P, Schmidberger H, Schmitt W, Schreyer A, Schulmann K, Seufferlein T, Sieg A, Stintzing S, Stroszczyński C, Tannapfel A, Theilmeier A, Trojan J, Vogl TJ, Wagener C, Walz M, Weitz J, Witte C, Wittekind C, Wolff HA. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL 2019 [cited 2019 01.12.2019]. Available from: <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
47. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, Kee ST. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8 Suppl):S204-13.
48. Lencioni R, de Baere T, Martin RC, Nutting CW, Narayanan G. Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies - A Western Perspective. *Liver Cancer.* 2015;4(4):208-14.
49. Lopresto V, Pinto R, Farina L, Cavagnaro M. Treatment planning in microwave thermal ablation: clinical gaps and recent research advances. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(1):83-100.
50. Dhir M, Sasson AR. Surgical Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Journal of Oncology Practice.* 2016;12(1):33-9.
51. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 2012;379(9822):1245-55.
52. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):181-200.
53. Faber W, Sharafi S, Stockmann M, Denecke T, Sinn B, Puhl G, Bahra M, Malinowski MB, Neuhaus P, Seehofer D. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery.* 2013;153(4):510-7.
54. De Greef K, Rolfo C, Russo A, Chapelle T, Bronte G, Passiglia F, Coelho A, Papadimitriou K, Peeters M. Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7215-25.
55. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(2):104-9.
56. Liang PC, Lai HS, Shih TT, Wu CH, Huang KW. The pilot experience upon surgical ablation of large liver tumor by microwave system with tissue permittivity feedback control mechanism. *BMC Surg.* 2014;14:82.
57. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1271-80.

58. Dhir M, Melin AA, Douaiher J, Lin C, Zhen WK, Hussain SM, Geschwind JF, Doyle MB, Abou-Alfa GK, Are C. A Review and Update of Treatment Options and Controversies in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016;263(6):1112-25.
59. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1999;30(6):1434-40.
60. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1752-63.
61. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg.* 2011;253(4):745-58.
62. Faber W, Stockmann M, Kruschke JE, Denecke T, Bahra M, Seehofer D. Implication of microscopic and macroscopic vascular invasion for liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Surg.* 2014;31(3):204-9.
63. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Journal of Hepatology.* 2003;38(2):200-7.
64. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamasaki S, Fukushima N, Sakamoto M. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer.* 2002;95(9):1931-7.
65. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, Group OLTfHC. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11-22.
66. Ho CM, Lee PH, Chen CL, Ho MC, Wu YM, Hu RH. Long-term outcomes after resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma within UCSF criteria. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):826-33.
67. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, Labow D, Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2013;57(4):1426-35.
68. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1241-6.
69. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2015;61(1):191-9.
70. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology.* 2015;7(8):1054-63.
71. Yi Y, Zhang Y, Wei Q, Zhao L, Han J, Song Y, Ding Y, Lu G, Liu J, Ding H, Dai F, Tang X. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):112-8.
72. Mann CD, Metcalfe MS, Lloyd DM, Maddern GJ, Dennison AR. The safety and efficacy of ablative techniques adjacent to the hepatic vasculature and biliary system. *ANZ J Surg.* 2010;80(1-2):41-9.
73. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, Chen M-H, Choi BI, de Baère T, Dodd Iii GD, Dupuy DE, Gervais DA, Gianfelice D, Gillams AR, Lee Jr FT, 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. Image-Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25(11):1691-705.e4.
74. Benson AB, 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C, Brown DB, Chang DT, Covey AM, Hawkins W, Iyer R, Jacob R, Karachristos A, Kelley RK, Kim R, Palta M, Park JO, Sahai V, Schefter T, Schmidt C, Sicklick JK, Singh G, Sohal D, Stein S, Tian GG, Vauthey JN, Venook AP, Zhu AX, Hoffmann KG, Darlow S. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):563-73.
75. 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.
76. Ryan TP, Brace CL. Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(1):3-14.
77. 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.
78. Takamura M, Murakami T, Shibata T, Ishida T, Niinobu T, Kawata S, Shimizu J, Kim T, Monden M, Nakamura H. Microwave coagulation therapy with interruption of hepatic blood in- or outflow: an experimental study. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(5):619-22.
79. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011;258(2):351-69.
80. Molla N, AlMenieir N, Simoneau E, Aljiffry M, Valenti D, Metrakos P, Boucher LM, Hassanain M. The role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e480-92.
81. Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA. Operative microwave ablation for hepatocellular carcinoma: complications, recurrence, and long-term outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(4):719-29.
82. Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2013;16(4):192-200.
83. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res*. 2005;127(2):208-23.
84. Gebauer B. Ablative Therapiemethoden von Lebermetastasen. *Tumordiagn u Ther*. 2012(33):90-4.
85. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(4):477-89.
86. Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS, Kielar AZ, Chong S, Ruma JA, Pandya A. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World journal of hepatology*. 2016;8(3):191-9.
87. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Der Radiologe*. 2004;44(4):347-57.
88. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences: "Organ-specific thermal ablation". *Current problems in diagnostic radiology*. 2009;38(3):135-43.
89. Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(1):65-78.

90. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver*. 2010;4 Suppl 1:S99-S104.
91. Lee EW, Chen C, Prieto VE, Dry SM, Loh CT, Kee ST. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology*. 2010;255(2):426-33.
92. Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(4):287-94.
93. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol*. 1991;53(6):825-35.
94. Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, Chun YS, Kaseb AO, Passot G, Yamashita S, Vauthey JN, Conrad C. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2017;123(10):1817-27.
95. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol*. 2017;72(8):626-35.
96. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *The Lancet Oncology*. 2004;5(9):550-60.
97. Andreano A, Huang Y, Meloni MF, Lee FT, Brace C. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Medical Physics*. 2010;37(6):2967-73.
98. Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015;26(8):1139-46.e2.
99. Potretzke TA, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Wells SA, Brace CL, Agarwal P, Lee FT, Jr. Microwave versus Radiofrequency Ablation Treatment for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Efficacy at a Single Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(5):631-8.
100. Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, Qadeer RA, Ferko NC, Sadeghirad B, Wright GW, Amaral JF. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:6407-38.
101. Lu MD, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Chen JW, Kuang M, Xu ZF, Liu GJ, Zheng YL. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *J Gastroenterol*. 2005;40(11):1054-60.
102. Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, Kuang M, Liu GJ, Wu MC. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1983-90.
103. Tabuse K. A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. *Nihon Geka Hokan*. 1979;48(2):160-72.
104. Tabuse Y, Tabuse K, Mori K, Nagai Y, Kobayashi Y, Egawa H, Noguchi H, Yamaue H, Katsumi M, Nagasaki Y. Percutaneous microwave tissue coagulation in liver biopsy: experimental and clinical studies. *Nihon Geka Hokan*. 1986;55(3):381-92.
105. Dodd GD, 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics*. 2000;20(1):9-27.
106. Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:124-31.

107. Eisele RM, Denecke T, Glanemann M, Chopra SS. [Minimal-invasive microwave coagulation therapy for liver tumours: laparoscopic and percutaneous access]. *Zentralbl Chir.* 2014;139(2):235-43.
108. Brace CL. Microwave ablation technology: what every user should know. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(2):61-7.
109. Hoffmann R, Rempp H, Clasen S. [Microwave tumor ablation. New devices, new applications?]. *Radiologe.* 2012;52(1):22-8.
110. Liang PC, Lai HS, Shih TT, Wu CH, Huang KW. Initial institutional experience of uncooled single-antenna microwave ablation for large hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol.* 2015;70(5):e35-40.
111. Tabuse K. Basic knowledge of a microwave tissue coagulator and its clinical applications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(2):165-72.
112. Wolf FJ, Aswad B, Ng T, Dupuy DE. Intraoperative microwave ablation of pulmonary malignancies with tumor permittivity feedback control: ablation and resection study in 10 consecutive patients. *Radiology.* 2012;262(1):353-60.
113. Ryan TP, Turner PF, Hamilton B. Interstitial microwave transition from hyperthermia to ablation: historical perspectives and current trends in thermal therapy. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(5):415-33.
114. Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Mo LQ, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY. Liver cancer: increased microwave delivery to ablation zone with cooled-shaft antenna--experimental and clinical studies. *Radiology.* 2007;242(3):914-24.
115. Lubner MG, Hinshaw JL, Andreano A, Sampson L, Lee FT, Jr., Brace CL. High-powered microwave ablation with a small-gauge, gas-cooled antenna: initial ex vivo and in vivo results. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(3):405-11.
116. Brace CL, Laeseke PF, Sampson LA, Frey TM, Weide DWvd, Fred T. Lee J. Microwave Ablation with Multiple Simultaneously Powered Small-gauge Triaxial Antennas: Results from an in Vivo Swine Liver Model. *Radiology.* 2007;244(1):151-6.
117. Lubner MG, Ziemelewiecz TJ, Hinshaw JL, Lee FT, Jr., Sampson LA, Brace CL. Creation of short microwave ablation zones: in vivo characterization of single and paired modified triaxial antennas. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(10):1633-40.
118. Hoffmann R, Kessler DE, Weiss J, Clasen S, Pereira PL, Nikolaou K, Rempp H. Preclinical evaluation of an MR-compatible microwave ablation system and comparison with a standard microwave ablation system in an ex vivo bovine liver model. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(6):617-23.
119. Hines-Peralta AU, Pirani N, Clegg P, Cronin N, Ryan TP, Liu Z, Goldberg SN. Microwave ablation: results with a 2.45-GHz applicator in ex vivo bovine and in vivo porcine liver. *Radiology.* 2006;239(1):94-102.
120. Lopresto V, Pinto R, Cavagnaro M. Experimental characterisation of the thermal lesion induced by microwave ablation. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(2):110-8.
121. Ke S, Ding X-M, Qian X-J, Zhou Y-M, Cao B-X, Gao K, Sun W-B. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma sized > 3 and ≤ 5 cm: Is ablative margin of more than 1 cm justified? *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2013;19(42):7389-98.
122. Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World J Surg.* 2004;28(4):376-81.
123. Wright AS, Lee FT, Jr., Mahvi DM. Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(3):275-83.

124. Harari CM, Magagna M, Bedoya M, Lee FT, Jr., Lubner MG, Hinshaw JL, Ziemlewicz T, Brace CL. Microwave Ablation: Comparison of Simultaneous and Sequential Activation of Multiple Antennas in Liver Model Systems. *Radiology*. 2016;278(1):95-103.
125. 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.
126. Swift B, Strickland A, West K, Clegg P, Cronin N, Lloyd D. The histological features of microwave coagulation therapy: an assessment of a new applicator design. *Int J Exp Pathol*. 2003;84(1):17-30.
127. 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.
128. Ng KK, Lam CM, Poon RT, Shek TW, Yu WC, To JY, Wo YH, Lau CP, Tang TC, Ho DW, Fan ST. Porcine liver: morphologic characteristics and cell viability at experimental radiofrequency ablation with internally cooled electrodes. *Radiology*. 2005;235(2):478-86.
129. 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.
130. Leyendecker JR, Dodd GD, 3rd. Minimally invasive techniques for the treatment of liver tumors. *Semin Liver Dis*. 2001;21(2):283-91.
131. Liu D, Brace CL. CT imaging during microwave ablation: analysis of spatial and temporal tissue contraction. *Med Phys*. 2014;41(11):113303.
132. 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.
133. Park CS, Hall SK, Liu C, Payne SJ. A model of tissue contraction during thermal ablation. *Physiological Measurement*. 2016;37(9):1474-84.
134. Liu D, Brace CL. Evaluation of tissue deformation during radiofrequency and microwave ablation procedures: Influence of output energy delivery. *Med Phys*. 2019;46(9):4127-34.
135. Brace CL, Diaz TA, Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Tissue contraction caused by radiofrequency and microwave ablation: a laboratory study in liver and lung. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8):1280-6.
136. Farina L, Weiss N, Nissenbaum Y, Cavagnaro M, Lopresto V, Pinto R, Tosoratti N, Amabile C, Cassarino S, Goldberg SN. Characterisation of tissue shrinkage during microwave thermal ablation. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(7):419-28.
137. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, Dietrich CF, Sannino A, Solbiati M, Nocerino E, Brace CL, Lee FT. Microwave Ablation In Primary And Secondary Liver Tumors: Technical And Clinical Approaches. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33(1):15-24.
138. Curto S, Taj-Eldin M, Fairchild D, Prakash P. Microwave ablation at 915 MHz vs 2.45 GHz: A theoretical and experimental investigation. *Med Phys*. 2015;42(11):6152-61.

139. 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.
140. Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, Wright GWJ, Ferko N, Amaral JF. Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):98.
141. Liang P, Yu J, Yu XL, Wang XH, Wei Q, Yu SY, Li HX, Sun HT, Zhang ZX, Liu HC, Cheng ZG, Han ZY. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China. *Gut*. 2012;61(7):1100-1.
142. 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.
143. 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. *Clinical Radiology*. 2015;70(11):1237-43.
144. Sun AX, Cheng ZL, Wu PP, Sheng YH, Qu XJ, Lu W, Zhao CG, Qian GJ. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):2997-3004.
145. Wang ZL, Liang P, Dong BW, Yu XL, Yu DJ. Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(2):327-37.
146. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, Gervais DA, Gillams AR, Kane RA, Lee FT, Jr., Livraghi T, McGahan JP, Rhim H, Silverman SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ, International Working Group on Image-Guided Tumor A. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*. 2003;228(2):335-45.
147. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):171-8.
148. Ziembiewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Alexander ML, Agarwal P, Lee FT, Jr. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(1):62-8.
149. Liu F, Yu X, Liang P, Cheng Z, Han Z, Dong B. Contrast-enhanced ultrasound-guided microwave ablation for hepatocellular carcinoma inconspicuous on conventional ultrasound. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(6):555-62.
150. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, Charpentier KP, Beland MD, Iannuccilli JD, Haas RH, Dupuy DE. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *Eur J Radiol*. 2015;84(6):1083-90.
151. Rhim H, Lee MH, Kim Y-s, Choi D, Lee WJ, Lim HK. Planning Sonography to Assess the Feasibility of Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinomas. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(5):1324-30.
152. Lee MW, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Jung SI, Ko SY, Jeon HJ. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(5):W396-400.

153. Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Yoshimatsu S, Murakami R, Nishiharu T, Takahashi M. Percutaneous microwave coagulation therapy: an experimental study. *Radiat Med.* 1997;15(4):217-22.
154. Raman SS, Lu DS, Vodopich DJ, Sayre J, Lassman C. Creation of radiofrequency lesions in a porcine model: correlation with sonography, CT, and histopathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(5):1253-8.
155. Leyendecker JR, Dodd GD, 3rd, Halff GA, McCoy VA, Napier DH, Hubbard LG, Chintapalli KN, Chopra S, Washburn WK, Esterl RM, Cigarroa FG, Kohlmeier RE, Sharkey FE. Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1147-51.
156. Gravante G, Ong SL, Metcalfe MS, Strickland A, Dennison AR, Lloyd DM. Hepatic microwave ablation: a review of the histological changes following thermal damage. *Liver Int.* 2008;28(7):911-21.
157. Shimada S, Hirota M, Beppu T, Matsuda T, Hayashi N, Tashima S, Takai E, Yamaguchi K, Inoue K, Ogawa M. Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Surg Today.* 1998;28(11):1130-7.
158. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G. Complications of Microwave Ablation for Liver Tumors: Results of a Multicenter Study. *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2012;35(4):868-74.
159. Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, Strickland AD, Dennison AR, Lloyd DM. Efficacy and safety of microwave ablation for primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(6):599-605.
160. 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.
161. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005;242(2):158-71.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg.* 1998;227(4):559-65.
167. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Role of the width of the surgical margin in a hepatectomy for small hepatocellular carcinomas eligible for percutaneous local ablative therapy. *The American Journal of Surgery.* 2008;195(6):775-81.

168. Chiang J, Cristescu M, Lee MH, Moreland A, Hinshaw JL, Lee FT, Brace CL. Effects of Microwave Ablation on Arterial and Venous Vasculature after Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2016;281(2):617-24.
169. 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.
170. Arvidsson D, Svensson H, Haglund U. Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow. *Am J Physiol*. 1988;254(4 Pt 1):G471-6.
171. Chiang J, Nickel K, Kimple RJ, Brace CL. Potential Mechanisms of Vascular Thrombosis after Microwave Ablation in an in Vivo Liver. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(7):1053-8.
172. Chiang J, Willey BJ, Del Rio AM, Hinshaw JL, Lee FT, Brace CL. Predictors of thrombosis in hepatic vasculature during microwave tumor ablation of an in vivo porcine model. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(12):1965-71.e2.
173. Chiang J, Hynes K, Brace CL. Flow-dependent vascular heat transfer during microwave thermal ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:5582-5.
174. Smith MK, Mutter D, Forbes LE, Mulier S, Marescaux J. The physiologic effect of the pneumoperitoneum on radiofrequency ablation. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*. 2004;18(1):35-8.
175. Shibata T, Niinobu T, Ogata N. Comparison of the effects of in-vivo thermal ablation of pig liver by microwave and radiofrequency coagulation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(6):592-8.
176. 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.
177. Liu C, Liang P, Liu F, Wang Y, Li X, Han Z, Liu C. MWA Combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2011;27(7):654-62.
178. Vogl TJ, Qian J, Tran A, Oppermann E, Naguib NN, Korkusuz H, Nour Eldin NE, Bechstein WO. Study on the effect of chemoembolization combined with microwave ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in rats. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(2):150-5.
179. Smart Energy Control: MedWaves; [cited 2018 24.02.2018]. Available from: <http://www.ascafamed.de/images/produkte/Smart-Energy-Contol%20New.pdf>.
180. Poch F. Quantifizierung des Gefäßkühlereffektes von Lebergefäßen bei der multipolaren Radiofrequenzablation ex vivo. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2016.
181. Rohr K, Stiehl HS, Sprengel R, Buzug TM, Weese J, Kuhn MH. Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(6):526-34.
182. Rieder C, Poch F, Tiesler H, Lehmann K, Preusser T. Software Tool for the Analysis of the Coagulation Zone from Multipolar Radiofrequency Ablation. Conference Paper: Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC); Düsseldorf 2012.
183. Schramm W, Yang D, Wood BJ, Rattay F, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Open Biomed Eng J*. 2007;1:47-52.
184. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology*. 2003;229(2):409-14.

185. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):667-73.
186. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Umeshita K, Nakamura H, Monden M. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep.* 2006;16(4):677-83.
187. Dodd GD, 3rd, Kreidler SM, Lanctot AC, Glueck DH. Effect of Change in Portal Venous Blood Flow Rates on the Performance of a 2.45-GHz Microwave Ablation Device. *Radiology.* 2015;277(3):727-32.
188. 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.
189. Heerink WJ, Solouki AM, Vliegenthart R, Ruiter 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.
190. Ratanaprasatporn L, Charpentier KP, Resnick M, Lu S, Dupuy D. Intra-operative microwave ablation of liver malignancies with tumour permittivity feedback control: a prospective ablate and resect study. *HPB (Oxford).* 2013;15(12):997-1001.
191. Sommer CM, Koch V, Pap B, Bellemann N, Holzschuh M, Gehrig T, Shevchenko M, Arnegger FU, Nickel F, Mogler C, Zelzer S, Meinzer HP, Stampfl U, Kauczor HU, Radeleff BA. Effect of tissue perfusion on microwave ablation: experimental in vivo study in porcine kidneys. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(12):1751-7.
192. Sommer CM, Arnegger F, Koch V, Pap B, Holzschuh M, Bellemann N, Gehrig T, Senft J, Nickel F, Mogler C, Zelzer S, Meinzer HP, Stampfl U, Kauczor HU, Radeleff BA. Microwave ablation of porcine kidneys in vivo: effect of two different ablation modes ("temperature control" and "power control") on procedural outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(3):653-60.
193. Cavagnaro M, Amabile C, Cassarino S, Tosoratti N, Pinto R, Lopresto V. Influence of the target tissue size on the shape of ex vivo microwave ablation zones. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(1):48-57.
194. Peyman A, Kos B, Djokic M, Trotovek B, Limbaeck-Stokin C, Sersa G, Miklavcic D. Variation in dielectric properties due to pathological changes in human liver. *Bioelectromagnetics.* 2015;36(8):603-12.
195. Zurbuchen U, Poch F, Gemeinhardt O, Kreis ME, Niehues SM, Vahldieck JL, Lehmann KS. Determination of the electrical conductivity of human liver metastases: impact on therapy planning in the radiofrequency ablation of liver tumors. *Acta Radiol.* 2017;58(2):164-9.
196. Flowerdew AD, McLaren MI, Fleming JS, Britten AJ, Ackery DM, Birch SJ, Taylor I, Karran SJ. Liver tumour blood flow and responses to arterial embolization measured by dynamic hepatic scintigraphy. *Br J Cancer.* 1987;55(3):269-73.
197. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res.* 1989;49(23):6449-65.
198. Endrich B, Zweifach BW, Reinhold HS, Intaglietta M. Quantitative studies of microcirculatory function in malignant tissue: influence of temperature on microvascular hemodynamics during the early growth of the BA 1112 rat sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(11-12):2021-30.
199. Emami B, Song CW. Physiological mechanisms in hyperthermia: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10(2):289-95.

Literaturverzeichnis

200. Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(25):2578-89.
201. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999;210(3):655-61.
202. 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.
203. 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.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Julia Annemarie Eminger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Quantifizierung des lokalen Gefäßkühleffekts bei der Mikrowellenablation von Lebertumoren ex vivo“, „Quantification of the local cooling effect of liver vessels in microwave ablation of liver tumours 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/innen 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis 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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

K. Eminger

Lebenslauf

Lebenslauf

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

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zu dem Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Kai Lehmann für die Überlassung des Themas sowie die gute Betreuung. Seine strukturierte Herangehensweise an wissenschaftliche Fragestellungen und konstruktive Kritik haben mir sehr weitergeholfen. Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Franz Poch für die engmaschige Betreuung, konstruktive Kritik und Bereitstellung des Zielgerätes bedanken. Sowohl Herr Dr. med. Lehmann als auch Herr Dr. med. Poch waren bei Fragen jederzeit ansprechbar.

Ein großer Dank gilt weiterhin Herrn PhD Dr. Christian Rieder des Fraunhofer MeVis Instituts für die Entwicklung der Auswertungssoftware und deren fortlaufenden Anpassung an neue Auswertungsansätze. Zudem war auch er immer für Fragen ansprechbar.

Ebenso möchte ich Beatrice Geyer für die gute Zusammenarbeit bei der experimentellen Versuchsdurchführung danken. Auch bei den Mitarbeitern des chirurgischen Forschungslabors des Campus Benjamin Franklin möchte ich mich bedanken.

Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz vom Biometrischen Institut der Charité danke ich für die Beantwortung meiner Fragen zu der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

Ebenso danke ich Anne-Louise Meyer für das Lesen der Einleitung sowie des Material- und Methodenteils aus themenfremder Perspektive und der konstruktiven Kritik hierzu.

Der größte Dank gilt jedoch meiner Familie, allen voran meinen Eltern. Ohne ihre fortlaufende Unterstützung und Motivierung wäre diese Arbeit nicht entstanden. Meiner Schwester Stefanie danke ich insbesondere auch für ihr jederzeit offenes Ohr für Fragen, ihre konstruktive Kritik und das Gegenlesen des englischsprachigen Abstracts auf sprachliche Korrektheit.