

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Präklinische Evaluation eines Perfusionsgekühlten, MRT-
kompatiblen Mikrowellen-Ablationssystems zur perkutanen
Therapie von Lebermalignomen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Grimm, Antonia Marietta

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Hoffmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Thiel

Tag der Disputation: 16.9.2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Lebertumore.....	1
1.1.1 Epidemiologie primärer Lebertumore und zu Grunde liegende Lebererkrankungen	1
1.1.2 Epidemiologie der Lebermetastasen.....	2
1.1.3 Therapie der Lebertumore	3
1.1.3.1 Radiofrequenzablation	4
1.1.3.2 Kryotherapie.....	5
1.1.3.3 IRE - Irreversible Elektroporation	6
1.1.3.4 Chemotherapie – TACE (Transarterielle Chemoembolisation)	7
1.1.3.5 Chirurgische Resektion	7
1.1.3.6 Systemtherapie Sorafenib.....	8
1.1.4 Die Lebertransplantation und das Prinzip der „Bridging-Therapie“	9
1.2 MWA - Mikrowellenablation.....	9
1.2.1 Physikalische Grundlagen der Mikrowellenablationstechnik.....	10
1.2.2 Technik und Aufbau eines Mikrowellen-Ablationssystems.....	10
1.2.3 Einsatzmöglichkeiten des Mikrowellenablationsverfahrens	12
1.2.3.1 Leber.....	12
1.2.3.2 Lunge.....	12
1.2.3.3 Knochen.....	13

1.2.4	Vorteile der Mikrowellenablation	13
1.2.5	Limitationen der Mikrowellenablation	14
1.3	Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren in der Mikrowellenablation	15
1.3.1	Vorteile der MRT-Bildgebung bei thermoablativen Verfahren.....	16
1.3.2	Ablauf einer Mikrowellenablation unter MRT-Bildgebung	18
1.4	Fragestellung	19
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Nicht-Perfusionsgekühltes Mikrowellen-Ablationssystem (System A)	20
2.2	Perfusionsgekühltes Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (System B).....	21
2.3	Bestimmung der Ablationszonen an einem ex-vivo Rinderleber-Modell	22
2.3.1	Materialien	22
2.3.2	Versuchsaufbau und Durchführung	23
2.3.3	Auswertung der Ablationszonen	24
2.4	Artefaktuntersuchung der Sonden im MRT	25
2.4.1	Versuchsaufbau und Durchführung	25
2.4.2	Auswertung der Artefakte	26
2.5	Statistische Analyse.....	27
2.5.1	Ablationszonen	27
2.5.2	Artefakte	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Gerätevergleichende Analyse der Ablationszonen	29
3.1.1	Vergleich der Ablationsergebnisse beider Systeme (System B bei 120W, System A bei 36W)	30

3.1.2	Vergleich der Ablationsergebnisse beider Systeme (System B bei 80W, System A bei 36W)	31
3.1.3	Vergleich der Ablationsergebnisse von System B bei 80W und bei 120W	32
3.2	Gerätevergleichende Analyse der Artefakte.....	34
3.2.1	Perfusionsgekühltes Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (System B)	38
3.2.2	Nicht-Perfusionsgekühltes Mikrowellen-Ablationssystem (System A)	40
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	42
4	Diskussion.....	44
4.1	Diskussion der Geometrie und Größe der Ablationszone	44
4.1.1	Einfluss der Hitzeentwicklung auf das Gewebe	46
4.1.2	Einfluss der Hitzeentwicklung auf das Ablationssystem.....	47
4.2	Diskussion des Artefaktbildes	49
4.3	Limitationen der Studie	50
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Erklärung zum Eigenanteil	67
8	Eigene Publikationen	68
9	Danksagung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA.....	Analysis of Variance
BCLC.....	Barcelona Clinic Liver Cancer
C.....	Celsius
CT.....	Computertomographie
CPS.....	Child-Pugh Score
DICOM.....	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECOG	Eastern Cooperation Oncology Group
EPI.....	Echoplanar Imaging Sequence
FED.....	Frequenzkodierrichtung
FLASH.....	Fast Low Angle Shot
FOV.....	Field of View
G.....	Gauge
GHZ.....	Gigahertz
HASTE.....	Half Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo Sequence
HCC.....	Hepatozelluläres Karzinom
HVPG.....	Hepatic Venous Pressure Gradient
INR.....	International Normalized Ratio
IRE.....	Irreversible Elektroporation
KHZ.....	Kilohertz
LA.....	Längsachse
LITT.....	Laserinduzierte Thermotheapie
MELD.....	Model for End-Stage Liver Disease
MHz.....	Megahertz
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NADH.....	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydril
NAFLD.....	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
OS.....	Overall Survival
PED.....	Phasenkodierrichtung
PEI.....	Percutaneous Ethanol Injection

PST.....Performance Status
PTT.....Prothrombinzeit
RFA.....Radiofrequenzablation
SA.....Kurzachse
SI.....Sphärizitätsindex
STT.....Students t-Test
T.....Tesla
TACE.....Transarterielle Chemoembolisation
TEEchozeit
TLE.....Tip Location Error
TR.....Relaxationszeit
TrueFISP.....Steady State Precision Sequence
TSE.....Turbospinecho
US.....Ultraschall
V.....Volumen
VIBE.....Volume Interpolated Breathhold Examination

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Barcelona Clinic Liver Cancer Staging-System und Behandlungsalgorithmus [15] HCC= Hepatozelluläres Karzinom, PST= Performance Status, OS= Overall Survival, PEI= Percutaneous Ethanol Injection, Copyright 2012 Elsevier	4
Abbildung 2 Molekülbewegung im wechselnden elektromagnetischen Feld [50]	10
Abbildung 3 Schematischer Aufbau einer Mikrowellenantenne mit einem Griff (Handle), Schaft (Shaft) und der aktiven Spitze (Radiator) [24].....	11
Abbildung 4 14 G Antenne (a) und Generator (b) des Nicht-Perfusionsgekühlten Mikrowellen-Ablationssystems (System A)	21
Abbildung 5 Sonde (a) und Generator (b) des Perfusionsgekühlten Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystems (System B)	22
Abbildung 6 Verwendete Utensilien: Schieblehre 1), Lineal 2), metallene Führungssonde 3), Skalpell 4).....	23
Abbildung 7 Sonde des Nicht-Perfusionsgekühlten Mikrowellen-Ablationssystems (System A) in der Plexiglasbox.....	25
Abbildung 8 Typische Ablationszone des Nicht-Perfusionsgekühlten Ablationssystems (System A) (a) bei 36 Watt und 15 min Ablationszeit und des Perfusionsgekühlten Hochleistungssystems (System B) (b) bei 120 Watt und 15 min Ablationszeit, Längsachse (LA) und Kurzachse (SA)	30
Abbildung 9 MRT-Artefakte beider Sondensysteme mit Messpunkten am Schaft- und Spitzendurchmesser sowie dem TLE für die T1 VIBE, T1 FLASH und T2 TSE Sequenz bei einer 90° Ausrichtung zum B ₀ Feld bei sagittaler Schichtführung (a) und der T1 VIBE Sequenz bei 90°, 45° und 0° Ausrichtung zum B ₀ Feld in koronarer Schichtführung (b) in Anlehnung an [88]	35
Abbildung 10 MRT-Artefakte beider Sondensysteme mit Messpunkten am Schaft- und Spitzendurchmesser in axialer Schichtführung bei einer 90° Ausrichtung zum B ₀ Feld.....	36
Abbildung 11 Statistische Analyse der Artefakte von System B in Bezug auf Sequenz, Ausrichtung zum B ₀ Feld und Schichtführung [88].	39

Abbildung 12 Statistische Analyse der Sondenartefakte des Systems A in Bezug auf Sequenz, Ausrichtung zum B_0 Feld und Schichtführung.	41
Abbildung 13 Skizze einer Ablationszone mit A= karbonisiertem Gewebe (Temperaturen über 100°C) und B= nicht-karbonisiertem Koagulationsgewebe mit irreversiblen Zelltod ($60\text{-}100^{\circ}\text{C}$) in Anlehnung an eine Grafik von Keßler und Pereira [21].....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auflistung der Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen.....	26
Tabelle 2 Vergleich des Systems B bei 120 Watt mit dem System A unter Verwendung des „unpaired t-Tests“ und Angabe des p-Wertes; SA = Kurzachsendurchmesser, V= Volumen in cm ³ , SA/LA = Sphärizitätsindex, *= statistisch signifikant.....	31
Tabelle 3 Vergleich des Systems B bei 80 Watt mit System A unter Verwendung des „unpaired t-Tests“ und Angabe des p-Wertes; SA=Kurzachsendurchmesser, V= Volumen in cm ³ , SA/LA= Sphärizitätsindex, *= statistisch signifikant	32
Tabelle 4 Vergleich des Systems B bei 80 Watt und 120 Watt unter Verwendung des „unpaired t -Tests“ und Angabe des p-Wertes; SA = Kurzachsendurchmesser in mm, SA/LA=Sphärizitätsindex, V= Volumen in cm ³ , *= statistisch signifikant	33
Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen in mm des a) Systems B (bereits veröffentlicht [88]) und b) des Systems A hinsichtlich der variierten Komponenten Sequenz, Ausrichtung zum B ₀ Feld, der Schichtführung und der Kodierrichtung.	37

1 Einleitung

1.1 Lebertumore

1.1.1 Epidemiologie primärer Lebertumore und zu Grunde liegende Lebererkrankungen

Krebserkrankungen der Leber stellen weltweit die 6.-häufigste Tumorerkrankung mit über 840.000 Neuerkrankungen im Jahr 2018 dar und die 4.-häufigste krebsbedingte Todesursache [1]. Es lassen sich hierbei große regionale Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz feststellen, über 70% der neuauftretenden Fälle wurden in Asien registriert [1]. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist hierbei der häufigste Primärtumor der Leber und tritt meist in Zusammenhang mit gewissen Grunderkrankungen auf. Dazu gehören unter anderem die Leberzirrhose und chronischen Lebererkrankungen wie Hepatitis B und C, Alkoholismus, Hämochromatose sowie das Metabolische Syndrom und die damit zusammenhängende Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) [2]. Diese Grunderkrankungen führen durch Entzündung, Fibrosierung und Verfettung zu histologischen Veränderungen des Leberparenchyms [3, 4].

Zur Bewertung der Leberfunktion werden folgende Aspekte beurteilt: die zugrunde liegende Lebererkrankung wird anhand von Leberbiopsien und dem Nachweis des Transaminasenlevels untersucht und die noch vorhandene Leberfunktion wird mit Hilfe des Child-Pugh Scores (CPS) und des Model for End-Stage Liver Disease Scores, kurz auch MELD Score, eingeordnet.

Der Child-Pugh Score dient hierbei einer Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome und beruht dabei auf 3 objektiven Symptomen wie dem Bilirubin-Wert, dem Albumin-Wert und der Prothrombinzeit (PTT) sowie auf 2 subjektiven Symptomen, dem sonographischen Nachweis von Aszites und dem Vorhandensein einer Enzephalopathie [5, 6].

Neben dem Child-Pugh Score existiert der MELD Score, der einerseits ebenfalls der Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung dient und sich darüber hinaus vor allem zur Priorisierung bei der Verteilung der Organe im Rahmen von Transplantationen etabliert hat. Hierbei werden 3 Laborwerte berücksichtigt, das Serum-Bilirubin, die Kreatinin Konzentration und der INR Wert, die In-

ternational Normalized Ratio des Quick-Wertes [7, 8]. Beide Bewertungssysteme eignen sich als Indikatoren für die Langzeitüberlebensrate von dekompensierten Zirrhose-Patienten [9].

Ein weiterer Indikator ist der Portalvenendruck, auf den sich indirekt über das Vorhandensein von Aszites, die Thrombozytenzahl, die Ausbildung von Kollateralen oder Ösophagusvarizen sowie direkt durch die HVPG Bestimmung (Hepatic Venous Pressure Gradient, Lebervenen-Druckgradient) schließen lässt [10]. Berzigotti, Reig et al. [11] haben in ihrem systematischen Review und einer Metaanalyse zeigen können, dass ein klinisch relevant erhöhter Portalvenendruck einen negativen Prognosefaktor für den Erfolg einer chirurgischen Behandlung eines HCCs darstellt.

1.1.2 Epidemiologie der Lebermetastasen

Die häufigste maligne Raumforderung der Leber ist jedoch nicht der primäre Lebertumor, sondern die Lebermetastase [4]. Über die Pfortader wird das venöse Blut der Oberbauchorgane zur Leber gebracht, um dort weiter verstoffwechselt zu werden. Durch diese Position der Leber im venösen Blutkreislauf ist das Organ empfänglich für eine hämatogene Streuung viszeraler Primärtumore, z.B. vom Colon, Magen oder Pankreas. Der häufigste Ursprung hepatischer Metastasen ist kolorektalen Ursprungs. Ca. 25% der Patienten mit einem kolorektalem Tumor entwickeln hepatische Metastasen [12]. Des Weiteren metastasieren auch Primärtumore der Mamma und der Lunge häufig in die Leber.

Auch gastrointestinale neuroendokrine Tumore wie das Gastrinom oder das Glukagonom spielen bei hepatischer Metastasierung eine Rolle. Hierbei ist ebenfalls eine Resektion notwendig, da diese GIST Tumore nur schlecht auf eine Chemotherapie ansprechen. Durch eine Resektion oder Ablation der hepatischen Metastasen lässt sich hier auch oft eine gute Symptomkontrolle im palliativen Zustand erreichen [13].

1.1.3 Therapie der Lebertumore

Bei der Therapie von primären und sekundären Lebertumoren wird, wie in der onkologischen Behandlung meist üblich, zwischen kurativen, bzw. potenziell kurativen und palliativen Therapieansätzen unterschieden. Die Entscheidungsfindung zur idealen Therapie geschieht vor allem mit Hilfe des Barcelona Clinic Liver Cancer Systems (BCLC), das die HCC Erkrankung in 5 unterschiedliche Stadien einteilt: BCLC 0, A, B, C und D. In diesem Bewertungssystem werden die Tumorausdehnung, die vorhandene Leberfunktion nach Child-Pugh und der Leistungszustand des Patienten nach dem System der Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) evaluiert und jedem Stadium eine evidenzbasierte Therapiestrategie empfohlen [14]. Die Anzahl und Größe der Tumore sowie die Einteilung nach dem TNM System ist ebenfalls entscheidend. Einen Überblick über die Einteilung in das BCLC System bietet die Abbildung 1. Mit der Angabe des Overall Survivals wird deutlich, welchen großen Einfluss ein frühzeitiges Erkennen eines HCC (5-Jahresüberlebensrate von 40-70%) im Gegensatz zu einer späten Diagnose (Gesamtüberleben <3 Monate) hat (Abbildung 1).

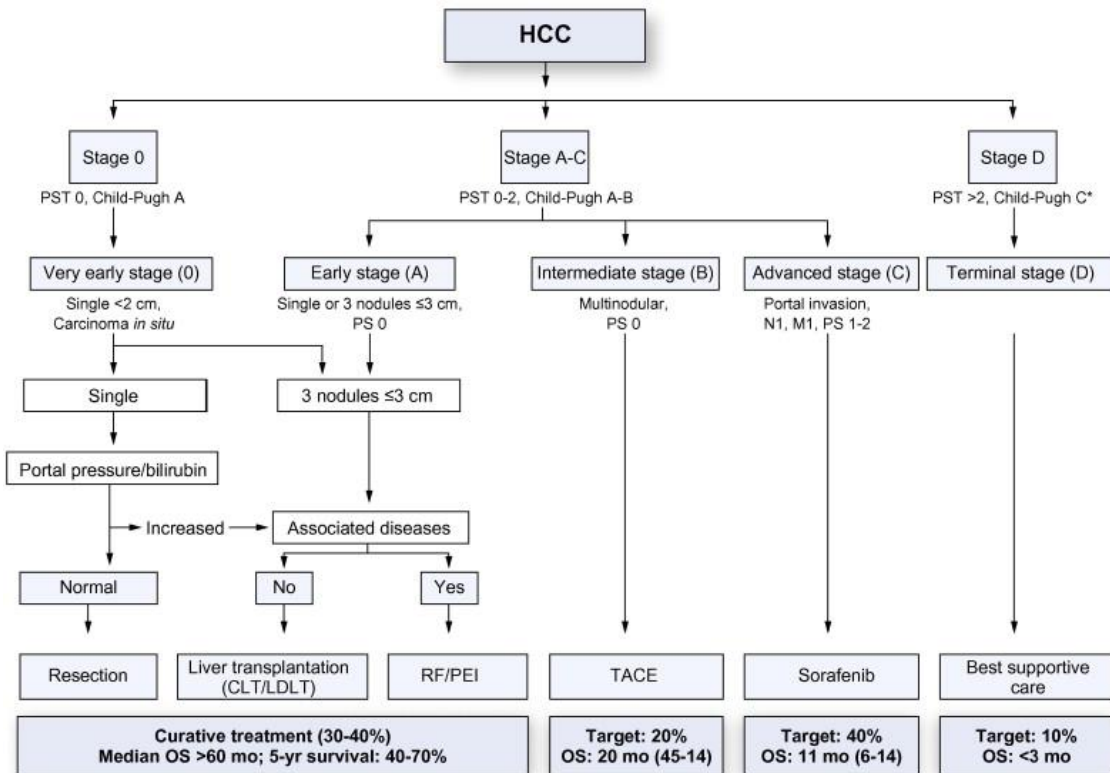


Abbildung 1 Barcelona Clinic Liver Cancer Staging-System und Behandlungsalgorithmus [15] HCC= Hepatozelluläres Karzinom, PST= Performance Status, OS= Overall Survival, PEI= Percutaneous Ethanol Injection, Copyright 2012 Elsevier

Durch die Einführung von Früherkennungsprogrammen konnte die Langzeitprognose und auch die Überlebensrate deutlich verbessert werden [16]. Im Folgenden werden einige der Therapieoptionen näher erläutert.

1.1.3.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine bereits langjährig anerkannte Variante der lokalen thermoablativen Therapie, die erstmals bereits im 19. Jahrhundert beschrieben wurde. Ein Wechselstromgenerator, eine aktive Elektrode und eine Neutralelektrode bilden hierbei einen geschlossenen Stromkreislauf [17, 18]. Der Generator produziert eine hochfrequente Wechselspannung zwischen 200 und 1200 kHz, wodurch benachbarte Ionen zu Molekülbewegungen angeregt werden. Diese Bewegung erzeugt Reibungswärme und die Temperatur im Gewebe, das dem Applikator anliegt, steigt [19, 20]. Die Wärmeentwicklung führt zur Verdampfung von Wasser und folglich zu einer Dehydratation, was wiederum den elektrischen Widerstand des Gewebes erhöht. Durch diesen erhöhten

Gewebewiderstand wird der Stromfluss reduziert und folglich auch weniger Energie an das Gewebe abgegeben. Diese Effekte treten vor allem ab Temperaturen über 100°C auf und verhindern eine weitere Ausdehnung der Koagulationszone [21]. Dieses thermoablative Verfahren stellt eine komplikationsarme Therapieoption dar, je nach Lage und Größe des Tumors sind nur wenige Tage Krankenhausaufenthalt notwendig [22]. Größere Studien konnten zudem nachweisen, dass das Verfahren geringe Komplikationsraten mit sich bringt. Unter anderem wurde bei Mulier et al. eine Komplikationsrate von 8,9 % und eine Mortalitätsrate von 0,5% beschrieben [23]. Allerdings ist durch die oben beschriebenen physikalischen Abläufe der mögliche Durchmesser des erhitzten Gewebes beschränkt. Derzeit wird die Radiofrequenzablation als thermoablative Verfahren bei maximal 3 Tumorherden bis zu 3 cm empfohlen (Abbildung 1). Zur Sicherheit wird zusätzlich zum Tumordurchmesser ein Sicherheitsaum von 0,5 - 1 cm berechnet, um Rezidiven vorzubeugen, woraus sich ein notwendiger Gesamtdurchmesser von bis zu 6 cm ergibt [24].

1.1.3.2 Kryotherapie

Ein weiteres thermoablative Verfahren stellt die Kryotherapie dar, hierbei wird der Zelltod nicht durch die Applikation von Hitze, sondern durch Kälte erzeugt. Es ist eines der ältesten ablativen Verfahren. Heute werden zur Kälteerzeugung vor allem flüssiger Stickstoff und Argon verwendet, womit Temperaturen von bis zu -196°C erreicht werden können [25]. Zu Beginn wurde die Kryotherapie vor allem für oberflächlich zugängliche Anwendungsgebiete, wie z.B. bei dermatologischen Erkrankungen genutzt, heutzutage findet sie u.a. Anwendung in der Behandlung von Nierenzell-Karzinomen und weiteren intraoperativen Bereichen [25]. Wenn das Gewebe mit diesen niedrigen Temperaturen konfrontiert wird, kommt es zu einer Störung des osmotischen Gleichgewichts zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Bereich. Dies führt dazu, dass sich Wasser im Interstitium sammelt, was eine Dehydratation und beginnende Zellschädigung zur Folge hat. Außerdem werden die Blutgefäße durch die Kälte zerstört, so dass die Blutversorgung im behandelten Gewebe unterbunden wird [26]. Die Vorgänge der Kryoablation lassen sich ebenfalls mit Hilfe der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) überwachen und

darstellen. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings eine potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung, der sogenannte „Kryoschock“. Hierbei kann es durch eine Cytokinfreisetzung zu Multiorganversagen und Gerinnungsstörungen wie einer Verbrauchskoagulopathie kommen, weswegen die Kryotherapie derzeit keine präferierte Therapieoption für das HCC darstellt [27].

1.1.3.3 IRE - Irreversible Elektroporation

Die Irreversible Elektroporation (IRE) ist ein vergleichsweise neues, minimalinvasives, nicht-thermisches Ablationsverfahren. Hierbei werden mit Hilfe von Gleichstrom gepulste, hochfrequente elektrische Felder im Bereich von 1500-3000 V generiert, die wenige Nanometer große Poren in der Zellmembran entstehen lassen. Als Folge dessen kommt es zur Veränderung des Transmembranpotentials, zu einer gesteigerten Zellmembranpermeabilität und schlussendlich zur Apoptose der Zelle [28, 29]. Der apoptotische Zelltod stellt dabei einen relevanten Unterschied zu den meisten sonstigen minimalinvasiven Ablationsverfahren dar, bei denen durch thermische Energiezufuhr eine Nekrose hervorgerufen wird. Dadurch, dass dieses Verfahren nicht auf Hitzeentwicklung im Zielgewebe basiert, können angrenzende Nerven, Blutgefäße und Gallengänge geschont werden, deren Nähe zum Tumorgewebe bei thermoablativen Verfahren eine Kontraindikation darstellen könnten [30, 31].

IRE erzeugt in-vivo eine scharfe Grenze zwischen dem ablatierten und dem unbehandelten Gewebe, was sich sehr günstig auf die Planung der Ablationszone und das Monitoring während des Eingriffes auswirkt [27]. Für die IRE sind mindestens zwei Elektroden notwendig, die parallel eingeführt werden und zwischen denen sich die zu ablatierende Struktur befindet. Die doppelten Stichkanäle könnten laut Mafeld et al. ein Grund für die relativ hohe Komplikationsrate von 11-36% sein [32]. Typische Komplikationen einer IRE an der Leber sind Pneumothoraces, Gallengangsp perforationen, Pfortaderthrombosen, Tumorzellverschleppung oder Pankreatitiden [33]. Außerdem gilt zu beachten, dass die IRE Eingriffe unter Vollnarkose durchgeführt werden müssen. Herzschrittmacher oder eine Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen stellen Kontraindikationen für die IRE dar [28]. Für Patienten mit einem HCC oder einer Läsion mit einem Durchmesser < 3 cm, die nicht operabel sind und für die eine thermische

Ablation nicht in Frage kommt durch z.B. die Nähe von hitzeempfindlichen Strukturen, stellt die IRE also eine mögliche Alternative dar [31].

1.1.3.4 Chemotherapie – TACE (Transarterielle Chemoembolisation)

Die Transarterielle Chemoembolisation – TACE – ist eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren, findet jedoch hauptsächlich bei der Therapie des HCC Anwendung. Bei diesem minimalinvasiven Verfahren wird über einen angiographischen Zugang ein Gemisch aus einem Chemotherapeutikum (z.B. Doxorubicin, Cisplatin oder Mitomycin C) und einem Embolisat über das arterielle System möglichst selektiv in den zu behandelnden Tumor injiziert. Dieser Ansatz wird sowohl in palliativer als auch kurativer Absicht verfolgt. Als neoadjuvantes „Downsizing“ in Kombination mit thermoablativen Verfahren wie der RFA kann eine Tumorkontrolle von 18-63% erreicht werden [34].

Die TACE stellt somit eine Kombination aus lokaler Chemotherapie und hervorgerufener Ischämie dar. Durch die Embolisation soll das Zytostatikum nur vor Ort an den Tumorzellen wirken, das restliche Lebergewebe soll so geschont werden und eine systemische Wirkung des Chemotherapeutikums soll minimiert werden. Nach dem TACE Eingriff kann ein sogenanntes Embolisationsyndrom auftreten, dass sich durch Schmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen zeigen kann und möglicherweise einige Stunden bis Tage andauert. Vor jeder Transarteriellen Chemoembolisation an der Leber ist eine Darstellung der arteriellen und venösen Blutgefäße des Oberbauchs notwendig, um herauszufinden ob Kollateralen und arterio-portale oder arterio-venöse Shunts vorliegen [35]. Eine Studie von Vogl et. al. hat an Ratten nachweisen können, dass die Kombination von TACE und Mikrowellenablation zu besseren Behandlungsergebnissen führt [36].

1.1.3.5 Chirurgische Resektion

Neben der Transplantation stellt die chirurgische Leberresektion als weiterer kurativer Behandlungsansatz derzeit die 1. Wahl der Tumorbehandlung des HCC als effektivste Behandlungsmöglichkeit dar mit der höchsten Gesamtüberlebenszeit und dem längstem rezidiv-freien Überleben [37]. Das HCC neigt durch hämatologische Streuung zu intrahepatischen (Mikro-)Metastasen und

sorgt dadurch für eine nicht zu vernachlässigende intrahepatische Rezidivrate, daher ist ein ausreichender Sicherheitssaum bei der Resektion essentiell [38]. Die Leberresektion basiert jedoch auf zwei Grundsätzen: auf der einen Seite soll das Tumorgewebe mit einem ausreichenden Sicherheitsrand inklusive des gefäßversorgenden Gebiets entfernt werden, gleichzeitig soll aber auch möglichst viel funktionelles Leberparenchym erhalten werden, um ein postoperatives Leberversagen zu verhindern. Die zu resezierende Tumorgroße und die Schwere der ursächlichen Grunderkrankung spielen bei der Entscheidung für oder gegen eine Resektion eine große Rolle. Daher ist eine Indikation zur Leberresektion sehr streng zu stellen und das Patientengut unter oben genannten Bedingungen sehr genau auszuwählen [10].

Für die chirurgische Leberresektion gibt es sowohl die Möglichkeit eines offenen chirurgischen Eingriffs als auch der laparotomischen Vorgehensweise, wobei die Laparotomie in den letzten Jahren für immer mehr Tumorlokalisationen an der Leber zugänglich wurde [39]. Vorteilhaft bei diesem minimal-invasiven Ansatz ist der deutlich geringere intraoperative Blutverlust und die daraus reduzierte Notwendigkeit von Bluttransfusionen postoperativ. Dies wirkt sich wiederum positiv auf das Ergebnis aus [40, 41].

1.1.3.6 Systemtherapie Sorafenib

Eine weitere Therapiemöglichkeit für das Hepatozelluläre Karzinom besteht im Multikinaseinhibitor Sorafenib (Nexavar®). Für fortgeschrittene HCC (BCLC Stadium C) weist die aktuelle Studienlage eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und des Tumorfortschreitens auf [42]. Der Proteinkinaseinhibitor hemmt systemisch das Wachstum der Tumorzellen indem er in den Ablauf der Proliferation eingreift, die Angiogenese herabsetzt und die Apoptose beschleunigt. Das Medikament wird oral verabreicht und weist als typische Nebenwirkungen Fatigue, Durchfall und das Hand-Fußsyndrom mit schmerzhaften Erythemen und Schwellungen an den Handflächen und Fußsohlen auf [43]. Nach einer gewissen Zeit der Therapie entwickeln viele der Patienten jedoch eine Resistenz gegen die Wirkung des Medikamentes, sodass es nicht mehr den erwünschten Effekt erzielt [44].

1.1.4 Die Lebertransplantation und das Prinzip der „Bridging-Therapie“

Die Lebertransplantation verfolgt einen kurativen Therapieansatz. Durch die Transplantation wird neben dem Tumor auch die zugrundeliegende Zirrhose beseitigt, welche oft ausschlaggebend für die Entwicklung von HCCs ist. Um bei einer begrenzten Anzahl an verfügbaren Organen von allen HCC Patienten die geeigneten Transplantationskandidaten auszuwählen, bedient man sich der MILAN Kriterien. Für eine Transplantation kommt demnach nur ein Patient in Frage, der einen einzelnen Tumor $\leq 5\text{cm}$ oder bis zu drei Tumoren $\leq 3\text{cm}$ aufweist [4]. Für Patienten, die keine makroskopische Gefäßinfiltrationen und weder regionalen Lymphknotenbefall noch extrahepatische Metastasen aufweisen, geben Mazzaferro et al. in ihrer Studie eine 4-Jahres Überlebensrate und eine rezidiv-freie Überlebenszeit von 85% bis 92% an [45].

Trotz Transplantation der Leber kommt es in 20% der Fälle zu einem Rezidiv bzw. einer Neubildung eines HCCs [46]. In diesem Zusammenhang wird eine Veränderung in der Immunsuppressiven Therapie nach der Transplantation diskutiert, um diese Rezidiv-Wahrscheinlichkeit weiter zu senken [47].

Lokoregionale Therapien und ablativ Verfahren werden verwendet, um die Tumorgöße zu reduzieren. Damit sollen unter Einhaltung der MILAN Kriterien eine Lebertransplantation ermöglicht werden. Dies wird in der Literatur auch als „Bridging Therapie“ beschrieben, durch die man die Zeit bis zur Transplantation überbrückt [48].

1.2 MWA - Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation stellt eine Variante der lokalen thermoablativen Verfahren dar. Weitere Verfahren sind die Radiofrequenzablation (RFA), die Irreversible Elektroporation (IRE), die laserinduzierte Thermoablation (LITT) und die Kryoablation, wobei die letzteren drei im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle spielen [49].

In den letzten Jahren löst die Mikrowellenablation zunehmend die Radiofrequenzablation ab, da dieses Verfahren einige Vorteile mit sich bringt, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird.

1.2.1 Physikalische Grundlagen der Mikrowellenablationstechnik

Mikrowellen liegen in einem Frequenzbereich zwischen 300 MHz und 300 GHz, wobei für die therapeutische Anwendung der Mikrowellen bisher nur die Frequenzbereiche 915 MHz und 2,45 GHz verwendet werden [24]. Hierbei wird ein hochfrequentes, wechselndes elektromagnetisches Feld über eine Antenne im Ziel abgegeben. Hier wirkt es auf benachbarte Dipolmoleküle, vor allem auf Wassermoleküle, die sich durch das ständig wechselnde elektromagnetische Feld immer wieder neu ausrichten. Diese Molekülbewegung im wechselnden elektromagnetischen Feld führt zu Entstehung von Wärme und wird schematisch in der Abbildung 2 gezeigt [50].

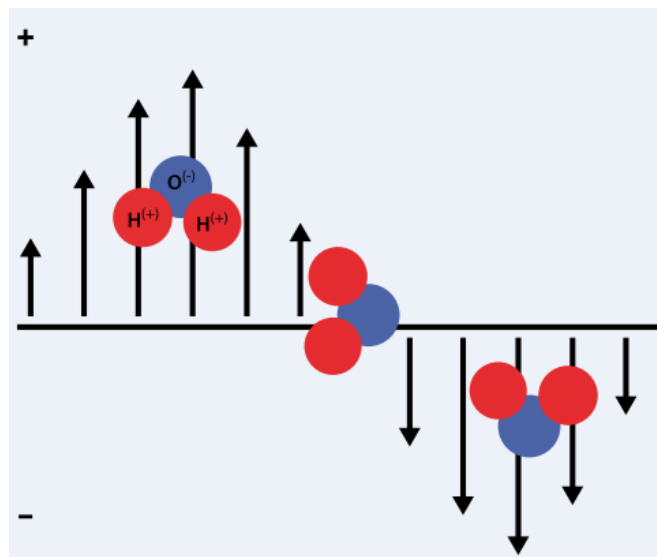


Abbildung 2 Molekülbewegung im wechselnden elektromagnetischen Feld [50]

1.2.2 Technik und Aufbau eines Mikrowellen-Ablationssystems

Ein Mikrowellen-Ablationssystem besteht aus 3 Komponenten: einem Generator, einer Antenne mit einer aktiven Spitze, und einem Koaxialkabel, das die Antenne mit dem Generator verbindet. Als Generator dient entweder ein Halbleiter aus Festkörpern oder ein Magnetron (Vakuumröhrengerät), das den Vorteil einer hohen Leistungsumwandlungseffizienz (> 70%) und einer hohen Leistungsabgabe mit sich bringt [24]. Studien haben gezeigt, dass Systeme, die mit 915 MHz arbeiten, größere Ablationszonen generieren und weniger Antennen-

positionen benötigen, um einen Tumor zu behandeln [51, 52]. Der Energietransport vom Generator zur Antenne geschieht mit Hilfe des Koaxialkabels. Der Durchmesser des Kabels entscheidet über den Energieverlust entlang der Strecke zur Antenne. Je dicker der Durchmesser ist, desto geringer ist der Energieverlust, desto unflexibler wird das Kabel jedoch auch. Bei einem immer kleiner werdenden Durchmesser steigt der Energieverlust und es kommt zu Hitzeentwicklungen im Kabel [53, 54].

Die Antenne, auch Applikator genannt, wird über den Griff (Handle) mit dem Koaxialkabel verbunden. Die Antenne besteht aus einem starren Schaft und einer aktiven Spitze am distalen Ende des Applikators, aus der die Mikrowellenenergie an das umliegende Gewebe abgegeben wird. Abbildung 3 stellt einen schematischen Aufbau dar:

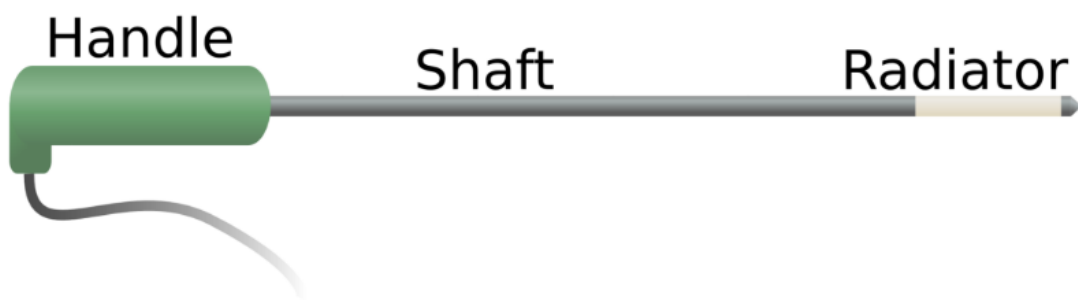


Abbildung 3 Schematischer Aufbau einer Mikrowellenantenne mit einem Griff (Handle), Schaft (Shaft) und der aktiven Spitze (Radiator) [24]

Grundsätzlich verteilt sich die Hitze im Gewebe um die aktive Spitze zentrifugal. Durch Denaturierung von intrazellulären Proteinen (Koagulation) und der Zerstörung von Zellmembranen durch die Trennung von Lipiddoppelschichten führt die Hitzeentwicklung im Gewebe zur irreversiblen Tumorzellzerstörung, dies geschieht ab 50-60°C innerhalb weniger Sekunden. Einige Antennensysteme haben nahe der aktiven Spitze ein Thermostat eingebaut, bei anderen Herstellern kann man die Temperatur im Zielgewebe durch zusätzliche Thermoelementfühler kontrollieren. Im Bereich zwischen 60°C und 100°C kommt es zur Koagulation. Bei Temperaturen über 110°C treten thermische Effekte auf, wie z.B. Verdampfung (Phasenübergang einer Flüssigkeit in einen gasförmigen Aggregatzustand) und Verkohlung (Zersetzung organischer Substanzen unter

Luftabschluss bis zum Endprodukt Kohle, schwerster Grad der Verbrennung) [55].

Für den Applikator gelten ähnliche physikalische Gesetze wie für das Koaxialkabel. Je dünner der Durchmesser der Antenne ist, desto geringer ist die Gefahr für das Auftreten von Blutungskomplikationen bei einer transkutanen Anwendung. Allerdings kommt es bei einem dünneren Antennendurchmesser auch zu einer stärkeren reflektorischen Hitzeentwicklung entlang des Schafts, sodass ungewollte Verbrennungen entlang des Stichkanals oder auf der Haut des Patienten auftreten können. Um bei höheren Temperaturen in kürzerer Ablationszeit möglichst große Ablationszonen erzielen zu können, setzen einige Hersteller Flüssigkeits- oder Gas-gekühlte Antennensysteme ein [56].

1.2.3 Einsatzmöglichkeiten des Mikrowellenablationsverfahrens

Die Mikrowellenablation wird zu therapeutischen Zwecken in verschiedenen Organsystemen angewandt. Je nach Gewebezusammensetzung und Gewebeeigenschaften weist die Mikrowellenablation unterschiedliche Vor- und Nachteile auf.

1.2.3.1 Leber

Die Leber ist ein stark durchblutetes Organ, sodass auch hier der Vorteil der Mikrowellenablation zum Tragen kommt, da das Verfahren im Gegensatz z.B. zur Radiofrequenzablation deutlich weniger anfällig für den sogenannten „heat sink“ Effekt ist [57]. Dieser Effekt beschreibt den unerwünschten Abtransport von Wärme durch den Blutfluss in Gefäßen ab einem gewissen Durchmesser und einer Flussrate, sodass im Zielgewebe keine gleichmäßige Erhitzung gewährleistet werden kann und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Rezidive in der Nachbarschaft größerer Blutgefäße entsteht [58, 59].

1.2.3.2 Lunge

Bei der Behandlung von Lungentumoren stellt die Mikrowellenablation sowohl eine primäre Therapieoption dar als auch eine adjuvante Möglichkeit zusätzlich zu einer externen Bestrahlung. Der hohe elektrische Widerstand und die geringe thermische Leitfähigkeit der Lunge limitieren die Anwendung von Radiofre-

quenzablation. Die Mikrowellenablation hat den Vorteil, dass sie unabhängiger von diesen physikalischen Effekten ist und somit höhere Temperaturen erzeugt werden können, als dies mit der Radiofrequenzmethode möglich ist [53]. Alle Applikator-basierten Ablationsverfahren gehen jedoch mit der Gefahr der Entstehung eines Pneumothorax einher.

1.2.3.3 Knochen

Auch für Knochentumore, vor allem für Osteoidosteome und Knochenmetastasen, belegen Studien die Möglichkeiten der thermoablativen Verfahren. Hier gilt ebenfalls, dass die Mikrowellenablation im Gegensatz zur RFA nicht vom elektrischen Widerstand abhängig ist und daher auch am Knochen z.B. zur Schmerzlinderung an solitären Metastasen oder Tumoren verwendet wird [60]. Carrafiello et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass perkutane Ablationen einen deutlichen Rückgang der Schmerzen und eine signifikante Reduktion der benötigten Morphindosen erreichen können [61].

Einzelne Studien mit kleineren Fallzahlen belegen zudem den effektiven Einsatz der Mikrowellenablation bei der Behandlung von Tumoren an der Niere bzw. Nebenniere [62, 63], der Prostata [24] und dem Pankreas [64].

1.2.4 Vorteile der Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation bringt einige Vorteile gegenüber der Radiofrequenzablation und anderen thermoablativen Verfahren mit sich, die das breite Anwendungsfeld und die vielfältigen Möglichkeiten erklären. Die geringe Abhängigkeit von gewebespezifischen Faktoren führt zum Beispiel dazu, dass das Verfahren in vielen verschiedenen Organsystemen angewendet werden kann und trotzdem gut reproduzierbare Ablationsergebnisse liefert [62, 65]. Des Weiteren wird die Mikrowellenablation, wie bereits beschrieben, weniger stark von dem „heat sink“ Effekt in Umgebung größerer Gefäße beeinflusst, sodass die Gefahr für die Entstehung von Lokalrezidiven in der Umgebung von Pfortaderästen und größeren Lebervenen geringer ist im Vergleich zu der RFA [58, 66, 67]. Mit der Mikrowellenablation können zudem Ablationszonen mit einer runderen, sphärischen Form erzeugt werden. Diese Geometrie entspricht eher

dem Wachstumsmuster von Tumoren, als zum Beispiel die spitz-ovale Form der Ablationszonen, die mit Hilfe der Radiofrequenzablation erreicht werden. Somit sind mit weniger Applikator-Positionierungen vergleichbare Ablationsergebnisse zu erzielen, was sich positiv auf die Dauer des Eingriffs auswirkt [65, 66].

Ein weiterer Entwicklungsschritt der Mikrowellenablation im Vergleich zur Radiofrequenztherapie ist die Tatsache, dass das Verfahren nicht mehr auf eine Tumorgöße bis 3 cm pro Läsion begrenzt ist. Einige Studien haben gezeigt, dass die Mikrowellenablation auch für Tumore >3 cm im Durchmesser eine vielversprechende Therapieoption darstellt [68, 69].

Darüber hinaus haben Ahmad, Gravante et al. in ihrer Studie die Entstehung von Zytokinen (insbesondere Interleukin-1 β und Interleukin 6) nach einer Behandlung mit RFA, Kryotherapie, chirurgische Resektion und MWA untersucht und verglichen. Dabei haben sie festgestellt, dass der inflammatorische Prozess nach einer Mikrowellenablation deutlich geringer ausfiel als bei vergleichbaren Ablationen mit RFA und Kryotherapie [70].

1.2.5 Limitationen der Mikrowellenablation

Trotz der technischen Fortschritte der letzten Jahre auf dem Gebiet der Mikrowellenablation birgt dieses Verfahren weiterhin einige technische Herausforderungen. Diesbezüglich ist insbesondere der sichere Transport der Mikrowellenenergie vom Generator zu der Antenne zu nennen. Hierbei ist der Durchmesser des Koaxialkabels ein stark limitierender Faktor, da das Handling mit einem dünneren Kabel zwar einfacher ist, es dadurch jedoch zu starker Hitzeentwicklung entlang des Kabels und entlang des Schafts kommen kann [24]. Dies kann wiederum zu Verbrennungen im Verlauf des Stichkanals führen oder auch entlang des Körpers des Patienten, auf dem das Kabel aufliegt [50, 71]. Entlang des Koaxialkabels kommt es zu einem Energieverlust, daher ist auch die Länge für das Ablationsergebnis entscheidend [72]. Im Falle einer Ablation mit MRT-Bildgebung ist hierbei zu beachten, dass der Generator zur Erzeugung der Mikrowellen außerhalb des Scanner-Raumes platziert werden muss. Im Vergleich zu anderen, nicht-magnetischen Bildgebungsverfahren, bei denen der Genera-

tor im Raum mit einer Kabellänge von 2 m steht, muss man bei einer Kabellänge von z.B. 5 m mit einem größeren Energieverlust und daher kleineren Ablationszonen rechnen.

1.3 Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren in der Mikrowellenablation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf dem physikalischen Prinzip des Kernspins, bzw. dem Eigendrehimpuls der Atomkerne basiert. In der medizinischen Bildgebung spielt vor allem das Wasserstoffatom eine grundlegende Rolle, da durch das Anlegen eines ständigen Magnetfeldes der Stärke 0,2 T bis 3,0 T und zugeschalteten Hochfrequenzpulsen die Ausrichtungen der Protonen im Körper beeinflusst werden und so gewebespezifische Daten generiert werden können. Durch den unterschiedlichen Fett- und Wassergehalt verschiedener Gewebe können bei der MRT deutlich bessere Weichteilkontraste dargestellt werden, als dies mit anderen bildgebenden Verfahren möglich ist [73]. Durch das Erhitzen des Gewebes während der Ablation kommt es zum einen zur Denaturierung von Proteinen und zur Abnahme des Flüssigkeitsanteils, wodurch sich das ablatierte Gewebe in der T1 Gewichtung hyperintens und in der T2 Gewichtung hypointens darstellt [74, 75]. Um eine sichere und effektive Ablation zu gewährleisten, bedient man sich bei den Bildgebungsverfahren CT und Ultraschall (US) immer häufiger der Fusionsbildgebung. Hierbei werden im Vorfeld aufgenommene diagnostische MRT-Bilder des Tumors mit Echtzeit-Aufnahmen während des Ablationseingriffs überlagert. Dies vereinfacht die Überwachung der Ablationszone während des Eingriffs und sorgt für eine gute Kontrolle der umliegenden, zu schonenden Strukturen [76, 77].

1.3.1 Vorteile der MRT-Bildgebung bei thermoablativen Verfahren

Für eine gute Planung des Ablationsverfahrens, der Tumordarstellung während des interventionellen Eingriffes und auch zur Kontrolle der Ablationszone nach dem Eingriff ist eine geeignete Bildgebung relevant.

Die Anforderungen an eine ideale Bildgebung sind hierbei eine genaue Darstellung der Tumorgrenze zum umliegenden Gewebe, ein Echt-Zeit-Monitoring, eine Möglichkeit den Therapieerfolg zu überprüfen und nachzuweisen, sowie multiplanare Schnittebenen wählen zu können.

Der Ultraschall stellt ein weitläufig verfügbares und vergleichsweise sehr kostengünstiges bildgebendes Verfahren dar. Neben diesen eindeutigen Vorteilen darf man allerdings nicht außer Acht lassen, dass der Ultraschall eine sehr Untersucher-abhängige Bildgebung ist und z.T. nur eine limitierte Darstellung des Tumorgewebes gegeben ist. Außerdem können durch die Ablation Luftbläschen entstehen, wodurch die weitere ablativ Therapie erschwert wird [78]. Kim et al. zeigen in ihrer Studie zusätzlich, dass kleine Läsionen im Ultraschall oft nicht sichtbar sind, in ihrer Kohorte konnten 25,3% der HCCs mit einem Durchmesser zwischen 0,5-3,0 cm im Planungs-Ultraschall nicht erkannt werden, sondern wurden erst bei anschließenden CT- oder MRT-Untersuchungen diagnostiziert [79]. Die CT ist ebenso weitläufig vorhanden, bietet eine kurze Untersuchungsdauer und eine exakte Darstellung des Gewebes. Nachteilig allerdings sind die Notwendigkeit ionisierender Strahlung und die Verwendung von intravenösem Kontrastmittel. Schwierig ist es auch hier, zwischen der Ablationszone und dem Resttumor zu unterscheiden, dies ist meist nur kurz nach der Gabe des intravenösen Kontrastmittels möglich [80].

Die Magnetresonanztomographie stellt eine vergleichsweise junge Methode der Bildgebung zum Monitoring des Ablationsverfahren dar, die bisher eher an großen Zentren eingesetzt wird. Obwohl es eine teure Modalität ist [81], vor allem auch, da es lange Untersuchungszeiten mit sich bringt und nur wenige MRT-Geräte verfügbar sind, die für interventionelle Eingriffe geeignet sind [80], bietet die Magnetresonanztomographie als Wahl der Bildgebung vor, während und zur Kontrolle nach der Ablationstherapie, einige bedeutende Vorteile.

Mit Hilfe der MRT kann ein hoher Weichteilkontrast gewährleistet werden und es ist keine ionisierende Strahlung notwendig, was vor allem für junge Patienten von Vorteil ist, ebenso wie für den Interventionellen Radiologen. Außerdem ist eine thermosensitive Echtzeit-Bildgebung bzw. Fluoroskopische Bildgebung möglich, mit dem sich der Vorgang der Erhitzung und Erzeugung der Koagulationsnekrose während der Ablation darstellen lässt. MRT-Untersuchungen sind deutlich weniger Untersucher-abhängig als der Ultraschall und leisten eine signifikant höhere Sensitivität bei der Entdeckung kleiner Läsionen [82, 83]. Ein weiterer Vorteil der MRT ist eine freie Wahl der Schnittebenen, sodass z.B. die Möglichkeit besteht, die Schnittebene an den Stichkanal der Antenne anzupassen [84]. Außerdem besteht bei der MRT keine Notwendigkeit eines iodhaltigen Kontrastmittels, um Läsionen der Leber darzustellen, daher ist auch die Unterscheidung zwischen Ablationszone und Tumorgewebe ohne Kontrastmittel möglich [75].

Hoffmann et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass vor allem die Kombination aus weiterentwickelten MWA-Applikatoren, die in geringerer Zeit größere Ablationszonen generieren können, und die Vorteile der MRT-Bildgebung zu bedenken sind. Hierdurch kann der Nachteil der längeren Dauer einer MRT-Untersuchung reduziert werden [80].

Trotz aller dargestellten Vor- und Nachteile der jeweiligen Methoden, ist bei der Wahl der geeigneten bildgebenden Modalität jedoch immer die individuelle Situation eines jeden Patienten zu beachten, wie z.B. die Tumorgröße, die Lokalisation des Tumors oder auch eventuelle Kontraindikationen sind für das eine oder andere Verfahren ausschlaggebend [82].

Besonders für die interventionellen Benutzer ist es wichtig zu wissen, wie sich die Sonde unter Einfluss des B_0 Magnetfelds verhält, um die Ergebnisse der Koagulation während der Echtzeit-Kontrolle mit MRT-gesteuerter Bildgebung nach der Ablation richtig einschätzen zu können.

Diese präklinische Evaluation einer Perfusions-gekühlten, MRT-kompatiblen Mikrowellenablationssonde zur perkutanen Therapie von Lebertumoren soll dazu dienen, die Artefakte der Sonde unter MRT-Bildgebung und die Ablationszonen kennen zu lernen.

1.3.2 Ablauf einer Mikrowellenablation unter MRT-Bildgebung

Vor der Wahl der MRT als interventionelle Bildgebungsmodalität muss sichergestellt werden, dass sich der Patient für eine MRT-Untersuchung eignet. Hierbei gilt es, das Vorhandensein eines Nicht-MRT-geeigneten Herzschrittmachers, Metallsplitters oder ferromagnetische Implantate als eventuelle Kontraindikationen auszuschließen. Des Weiteren muss gewährleistet werden, dass keine ferromagnetischen Gegenstände im Scanner-Raum vorhanden sind. Daher muss der Generator des Mikrowellenablationssystem vor dem Scanner-Raum positioniert werden. Während des gesamten Eingriffs liegt der Patient möglichst ruhig auf dem Scanner-Tisch. Der Tisch wird zwischen der eigentlichen Punktion und der Kontrolle der Sondenlage in den MRT-Scanner rein und raus gefahren. Vor der Punktion wird der Zugangsweg desinfiziert und mit dem Lokalanästhetikum Lidocain betäubt. Während der Ablation kann eine Schmerzmedikation mit einem Opioid wie z.B. Piritramid (Dipidolor®) notwendig sein. Zur Planung des Eingriffs, zur Lagekontrolle des Applikators vor der Ablation und zur Kontrolle der Ablationszone nach erfolgter Ablation wird die T1 VIBE Sequenz eingesetzt, in der man die zu ablatierende Läsion, das Artefakt des Applikators und später die Ablationszone abgrenzen kann. Für die Punktion und das Verschieben des Applikators eignen sich fluoroskopische Sequenzen, mit denen Echtzeit-Aufnahmen möglich sind. Hierdurch kann der Vorschub des Applikators in Echtzeit gesteuert und gegebenenfalls angepasst werden. Nach erfolgter Ablation und Kontrolle der Ablationszone wird die Sonde erneut erhitzt. Hierdurch soll während des Rückzugs des Applikators der Stichkanal koaguliert werden, um das Risiko für Nachblutungen zu senken und um eventuell verschleppte Tumorzellen im Stichkanal zu zerstören. Um nach dem Eingriff auf eventuelle Nebenwirkungen oder Komplikationen, wie z.B. das Postablations-Syndrom oder Blutungen reagieren zu können, ist eine stationäre Überwachung von mind. 24 Stunden gängige Praxis.

1.4 Fragestellung

Die Anwendung der Mikrowellenablationstechnik unter MRT-Steuerung ist technisch anspruchsvoll und mit einigen technischen Voraussetzungen verbunden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neues, MRT-kompatibles, Hochleistungs-Mikrowellenablationssystem mit Perfusionskühlung hinsichtlich folgender Punkte untersucht:

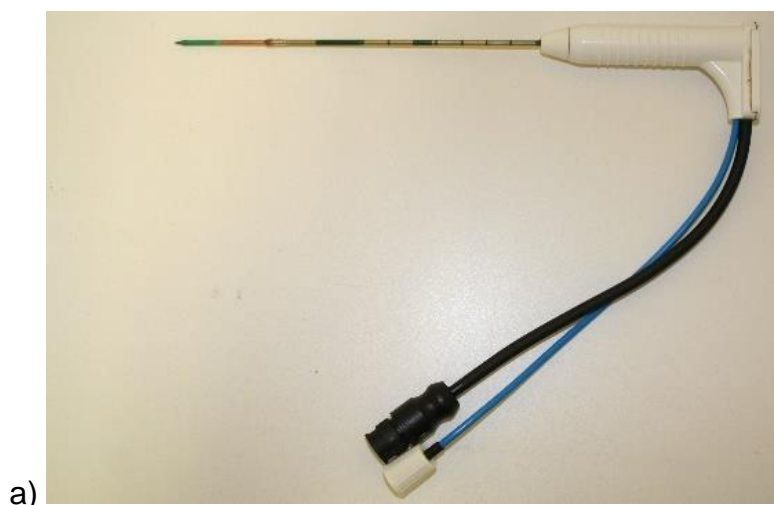
- Evaluation der Geometrie der Ablationszone und Verhältnis zur Ablationsdauer und Leistung an Hand eines ex-vivo Modells.
- Evaluation des Artefaktes der MRT-kompatiblen Antenne an einem ex-vivo Modell. Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Faktoren (Angulation zum B_0 Magnetfeld, Schichtführung, Ausrichtung der Sonde in Frequenz- / Phasenkodierrichtung, Sequenzart) auf das Artefakt
- Vergleich der Ergebnisse mit einem Nicht-Perfusionsgekühlten MRT-kompatiblen Mikrowellenablationssystem.

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die verwendeten Sonden näher beschrieben und die damit durchgeführten ex-vivo Ablationen. Hierbei werden die Abläufe der Experimente erklärt und die Auswertung der Ablationszonen sowie der Artefaktbilder der Sonden erläutert. Abschließend folgt die statistische Analyse der Ergebnisse.

2.1 Nicht-Perfusionsgekühltes Mikrowellen-Ablationssystem (System A)

Der Generator (Medwaves AveCure™ Microwave Generator, Medwaves, San Diego, CA, USA) des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten, Nicht-Perfusionsgekühlten, MRT-kompatiblen Mikrowellen-Ablationssystems (Abbildung 4b) arbeitet mit einer Frequenz zwischen 902 und 928 MHz, im Folgenden als System A bezeichnet. Hierbei wird die Generatorleistung durch eine pulsatile Leistungsabgabe anhand der sogenannten „reverse power“ (reflektierten Leistung) geregelt. An der Antenne (Abbildung 4a) befindet sich 4 cm proximal der Spitze ein Temperatursensor, der in Echtzeit die Temperatur misst. Durch dieses Feedbacksystem adaptiert der Generator die Generatorfrequenz und Leistung, sodass an der Antennenspitze im „Temperatur-kontrollierten Modus“ eine vorgewählte Temperatur von 120°C erzeugt wird. Die 14 G (Gauge) Antenne wird nicht zusätzlich gekühlt und arbeitet bei einer maximalen Leistung von 36 Watt.





b)

Abbildung 4 14 G Antenne (a) und Generator (b) des Nicht-Perfusionsgekühlten Mikrowellen-Ablationssystems (System A)

2.2 Perfusionsgekühltes Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (System B)

Das Perfusionsgekühlte Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (ECO, Nanjing ECO Medical Instrument Co., Nanjing, China), das im Folgenden als System B bezeichnet wird, besteht aus einem Mikrowellengenerator (ECO-100E2, Nanjing ECO Medical Instrument Co) der mit einer konstanten Frequenz von 2,45 GHz arbeitet. Der Generator ermöglicht eine maximale Generatorleistung von 150 Watt (Abbildung 5 b). Ein integriertes Kühlsystem, basierend auf einer Perfusionspumpe, sorgt hierbei für eine Kühlung des Antennenschaftes.

Die Antenne (ECO-100A113C, Nanjing ECO Medical Instrument Co., P.R. China) mit einem Schaftdurchmesser von 14 G und 15 cm Antennenlänge besteht aus einer Titanium Legierung und einer aktiven Spitze aus Keramik und ist in der Abbildung 5 a zu sehen. Der Generator und die Antenne sind durch ein 4 m langes Koaxialkabel verbunden.



a)



b)

Abbildung 5 Sonde (a) und Generator (b) des Perfusionsgekühlten Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystems (System B)

2.3 Bestimmung der Ablationszonen an einem ex-vivo Rinderleber-Modell

2.3.1 Materialien

Zur Durchführung des experimentellen Ablaufs wurden ein Skalpell, eine metallene Führungssonde, ein Lineal und eine Schieblehre zum Ausmessen der Ablationszonen verwendet, diese Utensilien sind in Abbildung 6 zu sehen. Mit Hilfe einer Digitalkamera (Canon, PowerShot G16 und Canon, EOS 350D) wurden die Experimente dokumentiert. Die metallene Führungssonde diente nach der Entfernung der Ablationsantenne als Achsensersatz bei der Sezierung der Ablationszone.



Abbildung 6 Verwendete Utensilien: Schiebellehre 1), Lineal 2), metallene Führungssonde 3), Skalpell 4)

2.3.2 Versuchsaufbau und Durchführung

Um die Beschaffenheit der Ablationszonen zu untersuchen, wurden beide Antennensysteme anhand eines ex-vivo Modells außerhalb des Magnetfeldes getestet. Hierzu wurde Gewebe von frischen Rinderlebern von einem örtlichen Metzger genutzt. Durch eine ungekühlte, mehrstündige Lagerungszeit wurden alle Versuche bei Raumtemperatur durchgeführt.

Sowohl mit System A als auch mit System B wurden je Setting 4 Versuche zu gleichen Bedingungen durchgeführt.

Das Perfusionsgekühlte Mikrowellen-Ablationssystem (System B) wurde bei 80 und 120 Watt zu je 5, 10 und 15 Minuten Ablationszeit getestet.

Das Nicht-Perfusionsgekühlte Ablationssystem (System A) wurde bei 36 Watt und 120°C Zieltemperatur zu Ablationszeiten von ebenfalls 5, 10 und 15 Minuten getestet. Diese Einstellungen entsprechen den Empfehlungen des Herstellers. Insgesamt wurden an 3 Rinderlebern mit beiden Systemen 36 Ablationen durchgeführt.

Nach erfolgreicher Durchführung der Mikrowellenablation wurde die Ablationszone mit einem ausreichenden Sicherheitssaum vom restlichen Rinderlebergewebe getrennt. Die Sonde wurde, um sie nicht zu beschädigen, durch die metallene Führungssonde ersetzt und mit Hilfe des Skalpells wurde das koagulier-

te Gewebe entlang der Sonde aufgeschnitten, die nun der Längsachse der Ablationszone entspricht. Die Ablationszonen beider Sondensysteme sind in Abbildung 8 zu sehen.

Ablationen, bei denen ein Gefäß mit einem Durchmesser >10mm durch die Ablationszone verläuft und es anzunehmen ist, dass es die Ablationszone beeinflusst, oder die Ablationszone den Leberrand erreicht, wurden von der Versuchsreihe ausgeschlossen. Um zu verhindern, dass größere Gefäße durch die Ablationszone verlaufen, wurden Gefäße mit Hilfe des metallenen Führungsstabs sondiert, bevor die Antennen in das Rinderlebergewebe positioniert wurden.

2.3.3 Auswertung der Ablationszonen

Nach dem Freilegen der Koagulationszone wurde diese zuerst makroskopisch beurteilt und fotografisch dokumentiert. Die unterschiedlichen farblichen Abstufungen spiegeln den jeweiligen Grad der Erhitzung des Gewebes wider, die dunkelbraune Zone wird als Berandung der Ablationszone angesehen.

Mit Hilfe der Schieblehre wurden die Längsachse (LA) und die Kurzachse (SA) der Ablationszone bei gegebener Homogenität gemessen, jeweils an der Stelle des größten Durchmessers. Das Volumen der Ablationszone wurde mit der Formel zur Berechnung des Volumens eines Ellipsoids angenähert (1):

$$V = \frac{\pi}{6} * LA * (SA)^2 \quad (1)$$

Um die Geometrie der Koagulationszone zu beurteilen, wurde zudem der Sphärizitätsindex errechnet. Die Sphärizität beschreibt die Annäherung eines Körpers an die Form einer Kugel. Zur Bestimmung des Sphärizitätsindex wird die Formel SA/LA verwendet. Je näher der Sphärizitätsindex SA/LA = 1 kommt, desto runder ist die Form der Ablationszone.

2.4 Artefaktuntersuchung der Sonden im MRT

2.4.1 Versuchsaufbau und Durchführung

Die Darstellung der Antennen beider Ablationssysteme unter MRT-Bildgebung wurde in einem 1,5 T Open-Bore Magnetresonanztomographen mit einem horizontalen Hauptmagnetfeld durchgeführt (Magnetom ESPREE, Siemens, Erlangen, Deutschland). Beide Sonden wurden in einer selbstgebauten Plexiglasbox mit einer Haltevorrichtung in einer 0,2%-igen Gadobutrol-Lösung (Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) fixiert. Die Sonden wurden beide so positioniert, dass die jeweiligen Spitzenenden exakt 1 cm von einem eingebauten Plexiglasblock in der Box entfernt sind. Dieser Aufbau ist für das Nicht-Perfusionsgekühlte System A in Abbildung 7 zu sehen. Das Behältnis mit den Sonden und dem Kontrastmittel-Wasser-Gemisch wurden im Isozentrum des Magnetfeldes positioniert und mit einer 4-Kanal Körperoberflächenspule abgedeckt.

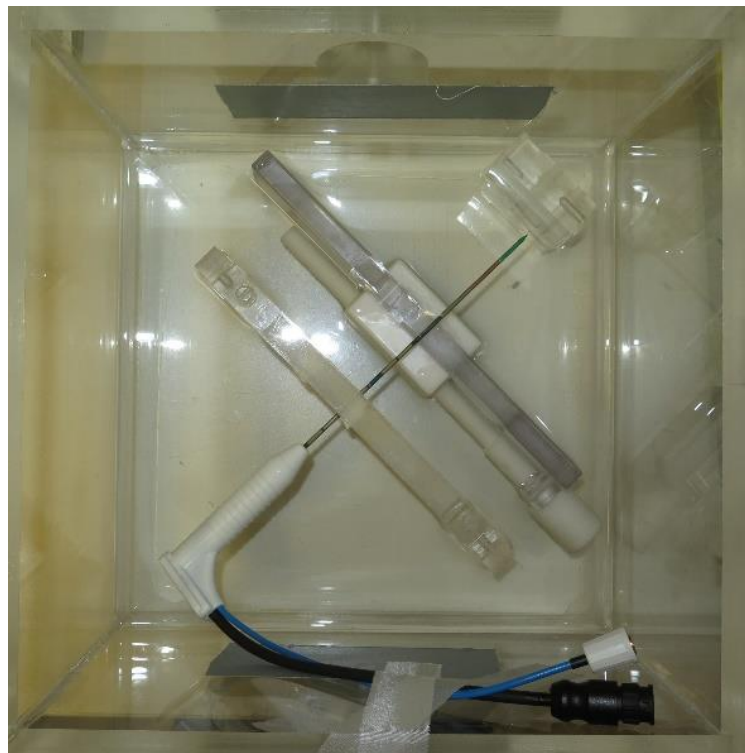


Abbildung 7 Sonde des Nicht-Perfusionsgekühlten Mikrowellen-Ablationssystems (System A) in der Plexiglasbox

Die Sonden wurden unter systematischer Variation folgender Parameter getestet:

- Wichtung/Sequenz: T1 VIBE, T1 FLASH, T2 TSE
- Ausrichtung zum B₀ Feld: 0°, 45°, 90°
- Schichtführung: coronar, sagittal, axial
- Kodierrichtung: Phasenkodierrichtung (PED), Frequenzkodierrichtung (FED)

Durch diese Variierungen ergibt sich eine Gesamtanzahl von 42 Bildakquisitionen mit 423 Messpunkten.

In der folgenden Tabelle 1 werden die Parameter der drei verwendeten Sequenzen aufgelistet.

Tabelle 1 Auflistung der Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen

Sequenzen	VIBE (3D)	FLASH (2D)	TSE
Technische Daten	[Volume Interpolated Breathhold Examination]	[Fast Low Angle Shot]	[Turbo Spin Echo]
Wichtung	T1	T1	T2
Repetitionszeit (TR) [ms]	6.2	122	3750
Echozeit (TE) [ms]	1.61	4.36	129
Echo train length	-	-	29
Flipwinkel [°]	10	70	145
Bandbreite [Hz/Pixel]	457	139	260
Schichtdicke [mm]	1	4	4
Sichtfeld (FOV) [mm]	192x192	192x192	192x192
Akquisitionsmatrix	192x192	192x192	192x192
Rekonstruktionsmatrix	192x192	192x192	384x384

2.4.2 Auswertung der Artefakte

Anhand der akquirierten DICOM Bilder wurde mit Hilfe des open-source Bildbearbeitungsprogramms „Fiji“ (Image J) des „National Institute of Health“ die Ana-

lyse der Artefakte durchgeführt. Die Rahmenbedingungen dafür entsprechen den Vorgaben der internationalen Standardisierungsorganisation „American Society for Testing and Materials“: Pixel mit einer +/- 30% Abweichung von der mittleren Signalintensität um den Applikator werden als Artefakt definiert.

Die Artefakt-Diameter der Sonden wurden am Schaft und an der Spitze ausgemessen. Ein weiterer Parameter des Vergleichs ist der sogenannte TLE (Tip Location Error). Dieser beschreibt die Abweichung des abgebildeten Abstands zwischen der Sondenspitze und dem Plexiglasblock von dem tatsächlich eingestellten Abstand von 10 mm. Ein positiver TLE entspricht einer Überschätzung der Antennenlänge in Längsachse um den angegebenen Wert.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit JMP (JMP 13, SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Für alle Auswertungen wird ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

2.5.1 Ablationszonen

Im Folgenden wurde untersucht, wie sich die Ablationszeiten 5, 10 und 15 min und unterschiedliche Leistungseinstellungen auf das Ablationsergebnis des Hochleistungs-Mikrowellenablationssystems auswirken.

Zudem wurden die Ablationsergebnisse beider Systeme verglichen. Um einen quantitativen Gerätevergleich durchführen zu können, wurden die Variablen Kurzachse (SA), das Volumen (V) und der Sphärizitätsindex (SA/LA) bewertet. In Bezug auf eine statistische Signifikanz der Werte wurde ein t-Test durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Weiteren als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

2.5.2 Artefakte

Des Weiteren wurde der Einfluss der Parameter Sequenzart, Ausrichtung der Sonde zum Hauptmagnetfeld B_0 , Schichtführung und Kodierrichtung auf den Artefakt-Diameter untersucht. Die Ergebnisse werden auch hier als Mittelwert \pm

Standardabweichung dargestellt. Um die Parametergruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede zueinander zu testen, wurde die ANOVA Varianzanalyse (Analysis of Variance) durchgeführt. Die Messwerte wurden anhand Kurtosis und Schiefe auf Normalverteilung und Varianzhomogenität (Levene- und Bartlett-Test) getestet. Für den Fall einer heterogenen Varianzverteilung wurde anstelle der ANOVA die Welch ANOVA genutzt, da diese die Gleichheit der Varianzen nicht voraussetzt. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Ergebnisses bei der Varianzanalyse der beiden Sonden wurde im Anschluss gemäß des „closed testing procedure“ eine post-hoc Testung mit dem t-Test durchgeführt [85, 86].

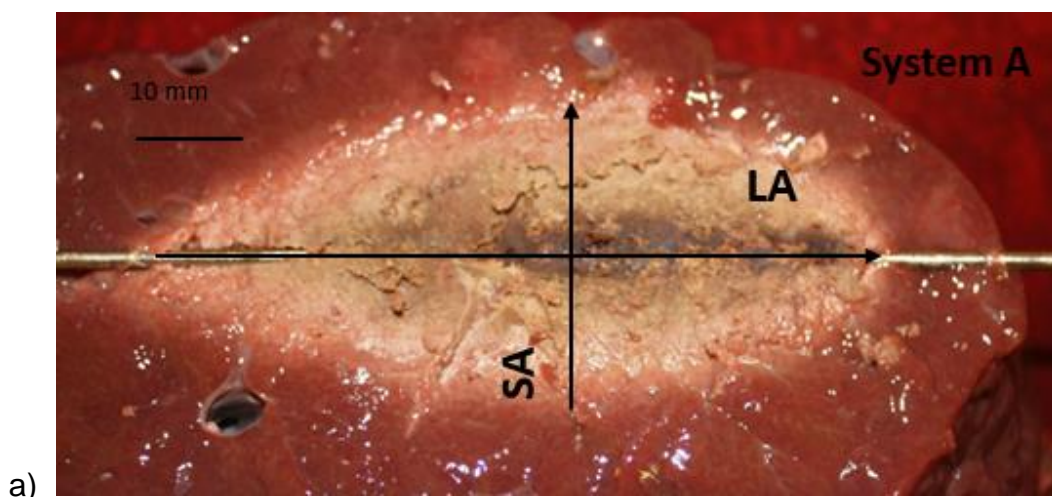
Für den Fall, dass nur 2 Parametergruppen verglichen werden, wurde anstelle der ANOVA der t-Test verwendet [87].

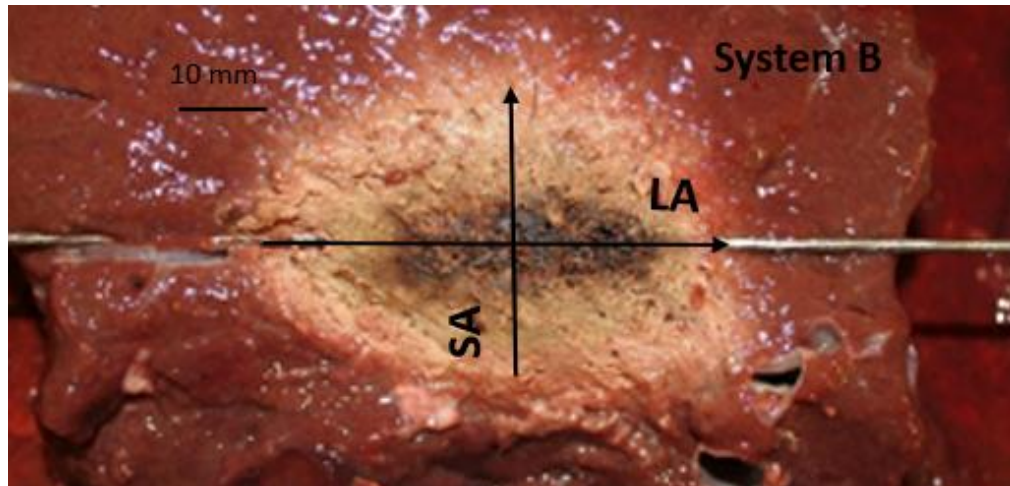
3 Ergebnisse

Die Analyse der Ergebnisse unterteilt sich entsprechend der Versuche in zwei Abschnitte. Zuerst wurde die Geometrie (Volumen, Kurzachsendurchmesser und Sphärizitätsindex) der Ablationszonen in Abhängigkeit der Ablationszeit (5, 10 und 15 min) und der Leistungseinstellungen in Hinblick auf signifikante Unterschiede der Sondensysteme im Vergleich zueinander beurteilt. Anschließend wurden die Artefaktbilder beider Sondensysteme im MRT-Feld ebenfalls vergleichend aufgearbeitet.

3.1 Gerätevergleichende Analyse der Ablationszonen

Alle 36 Ablationen, die an drei Rinderlebern durchgeführt wurden, zeigten eine ellipsoide Geometrie und eine homogene und glatte Berandung. Während der Messungen kam es weder zu Unterbrechungen noch zu Abbrüchen der Ablationen. Direkt um die Sonde herum stellte sich zentral eine dunkelbraune bis schwarze karbonisierte Zone dar, umgeben von einer hellbraunen bis teils grauen Ablationszone mit denaturiertem Gewebe. Abbildung 8 zeigt eine typische Ablationszone des Nicht-Perfusionsgekühlten Ablationssystems (System A) (a) und des Perfusionsgekühlten Hochleistungssystems (System B) (b) mit den beschriebenen farblichen Schattierungen im Umfeld der Antenne.





b) **Abbildung 8** Typische Ablationszone des Nicht-Perfusionsgekühlten Ablationssystems (System A) (a) bei 36 Watt und 15 min Ablationszeit und des Perfusionsgekühlten Hochleistungssystems (System B) (b) bei 120 Watt und 15 min Ablationszeit, Längsachse (LA) und Kurzachse (SA)

3.1.1 Vergleich der Ablationsergebnisse beider Systeme (System B bei 120W, System A bei 36W)

In dieser Versuchsreihe zeigte sich, dass sowohl der Kurzachsendurchmesser als auch das Volumen mit zunehmender Ablationszeit bei beiden SONDENSYSTEMEN zunahm. Das größte Volumen ergab sich mit System B bei einer Leistung von 120 Watt und einer Ablationszeit von 15 min mit $56,78 \pm 3,08 \text{ cm}^3$, ebenso wie der längste Kurzachsendurchmesser mit $42,00 \pm 1,41 \text{ mm}$.

Hinsichtlich der Volumenwerte der Ablationssonden ergaben sich mit System A für 5, 10 und 15 min Ablationszeit Werte von $15,25 \pm 2,87 \text{ cm}^3$, $32,75 \pm 3,54 \text{ cm}^3$ und $41,6 \pm 5,34 \text{ cm}^3$ im Vergleich zu den Volumina des Systems B mit $23,92 \pm 2,47 \text{ cm}^3$, $39,03 \pm 3,69 \text{ cm}^3$ und $56,78 \pm 3,08 \text{ cm}^3$.

Mit einem Wert von $0,74 \pm 0,03$ hatte der Sphärizitätsindex mit der Sonde von System B bei einer Leistung von 120 Watt bei 10 min Ablationszeit sein Maximum. System B erzeugte bei allen drei Ablationszeiten Ablationszonen mit einem signifikant größeren Sphärizitätsindex als System A (Tabelle 2).

Zudem erreichte System B bei einer Leistung von 120 Watt signifikant größere Ablationsvolumina mit signifikant größeren Kurzachsendurchmessern (Tabelle 2).

Tabelle 2 Vergleich des Systems B bei 120 Watt mit dem System A unter Verwendung des „unpaired t-Tests“ und Angabe des p-Wertes; SA = Kurzachsendurchmesser, V= Volumen in cm³, SA/LA = Sphärizitätsindex, *= statistisch signifikant

Ablationszeit	Parameter	(System B @120 Watt)	(System A @36 Watt)	P-Wert
5 min	SA [mm]	32,00±0,82	23,25±2,06	0,0002*
	V [cm ³]	23,93±2,47	15,25±2,87	0,0038*
	SA/LA	0,72±0,02	0,43±0,03	<0,0001*
10 min	SA [mm]	38,0±1,63	30,75±1,50	0,0006*
	V [cm ³]	39,03±3,69	32,75±3,54	0,0493*
	SA/LA	0,74±0,03	0,47±0,03	<0,0001*
15 min	SA [mm]	42,00±1,41	30,75±1,50	0,0004*
	V [cm ³]	56,78±3,08	32,75±3,54	0,0026*
	SA/LA	0,68±0,05	0,47±0,03	0,0004*

3.1.2 Vergleich der Ablationsergebnisse beider Systeme (System B bei 80W, System A bei 36W)

Auch bei einer Leistung von 80 Watt waren bei System B mit zunehmender Ablationszeit größere Kurzachsendurchmesser und größer werdende Volumina zu beobachten. Das Volumen belief sich bei ebenfalls 5, 10 und 15 min Ablationszeit auf Werte von $14,75 \pm 3,44 \text{ cm}^3$, $26,45 \pm 1,76 \text{ cm}^3$ und $40,15 \pm 5,09 \text{ cm}^3$. Bei dem Vergleich zwischen System A und System B bei 80 Watt ließen sich allerdings weniger signifikante Unterschiede in Kurzachsendurchmesser und Volumen feststellen als im Vergleich mit System B bei 120 Watt. Auch bei einer Leistung von 80 W wurden mit System B im Vergleich zu System A Ablationszonen mit einem signifikant größeren Sphärizitätsindex erreicht (Tabelle 3).

Tabelle 3 Vergleich des Systems B bei 80 Watt mit System A unter Verwendung des „unpaired t-Tests“ und Angabe des p-Wertes;
 SA=Kurzachsendurchmesser, V= Volumen in cm³, SA/LA= Sphärizitätsindex,
 *= statistisch signifikant

Ablationszeit	Parameter	System B @80 Watt	System A @36 Watt	P-Wert
5 min	SA [mm]	27,25±2,63	23,25±2,06	0,0537
	V [cm ³]	14,75±3,44	15,25±2,87	0,8308
	SA/LA	0,73±0,08	0,43±0,03	0,004*
10 min	SA [mm]	33,50±1,29	30,75±1,50	0,0320*
	V [cm ³]	26,45±1,76	32,75±3,54	0,0189*
	SA/LA	0,75±0,05	0,47±0,03	<0,0001*
15 min	SA [mm]	38,50±1,91	30,75±1,50	0,0145*
	V [cm ³]	40,15±5,09	32,75±3,54	0,7077
	SA/LA	0,75±0,02	0,47±0,03	<0,0001*

3.1.3 Vergleich der Ablationsergebnisse von System B bei 80W und bei 120W

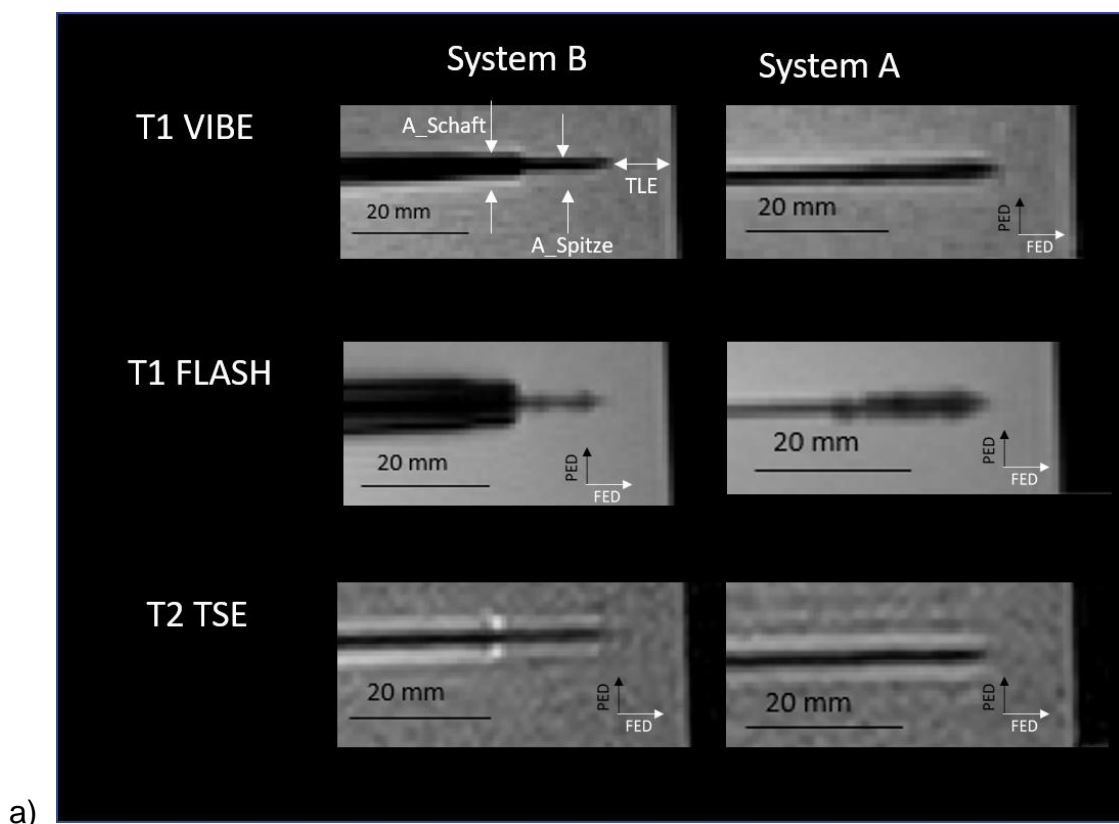
Der direkte Vergleich des sowohl mit 80 Watt als auch mit 120 Watt betriebenen Systems B zeigte deutlich den Einfluss der eingestellten Leistung auf die Größe der Ablationszone. Bei allen untersuchten Ablationszeiten erreichte das System bei einer Leistung von 120 Watt statistisch signifikant längere Kurzachsendurchmesser und größere Ablationsvolumina als bei 80 Watt. Den größten Sphärizitätsindex erreichte die Sonde des Systems B mit einer Leistung von 80 Watt bei 10 min Ablationszeit (0,75 ± 0,05). Hinsichtlich des Sphärizitätsindex ließ sich bei einer Ablationsdauer von 5 min und 10 min kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen zwischen beiden Leistungseinstellungen. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch bei einer Ablationszeit von 15 min mit einem Wert von 0,75 ± 0,02 (80 Watt) im Vergleich zu 0,68 ± 0,02 (120 Watt) (Tabelle 4).

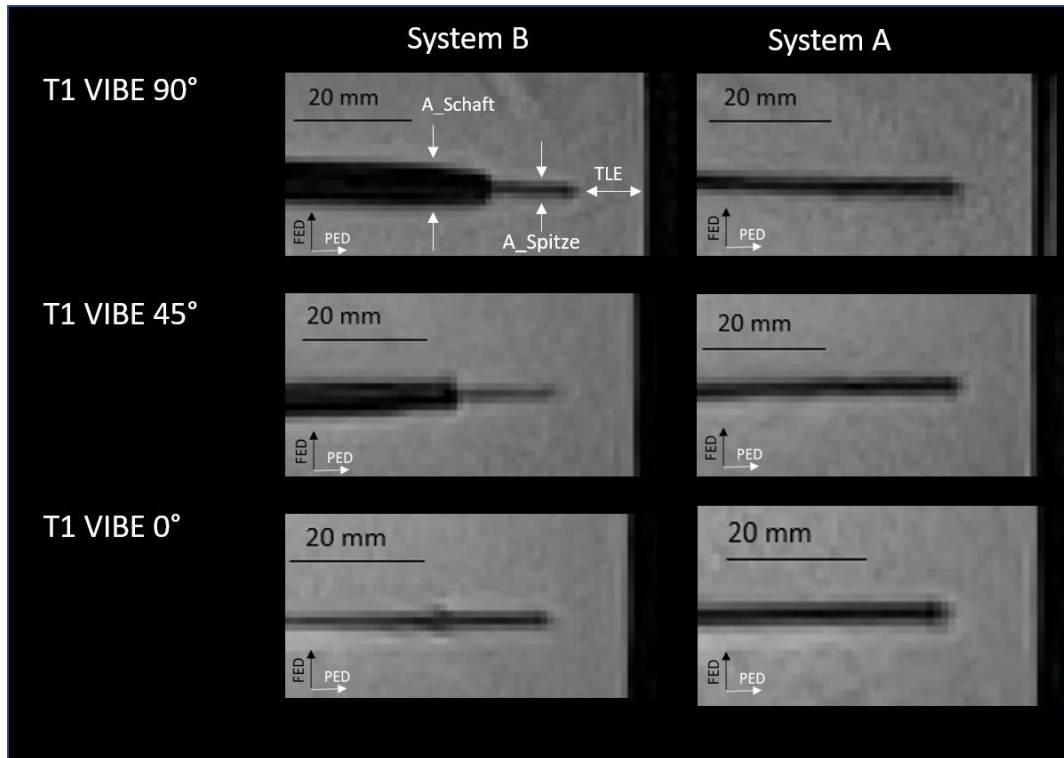
Tabelle 4 Vergleich des Systems B bei 80 Watt und 120 Watt unter Verwendung des „unpaired t -Tests“ und Angabe des p-Wertes; SA = Kurzachsendurchmesser in mm, SA/LA=Sphärizitätsindex, V= Volumen in cm³, *= statistisch signifikant

Ablationszeit	Parameter	System B @80 Watt	System B @120 Watt	P-Wert
5 min	SA [mm]	27,25±2,63	32,0±0,82	0,0136*
	V [cm ³]	14,75±3,44	23,93±2,47	0,0049*
	SA/LA	0,73±0,08	0,72±0,02	0,8324
10 min	SA [mm]	33,50±1,29	38,0±1,63	0,0050*
	V [cm ³]	26,45±1,76	39,03±3,69	0,0008*
	SA/LA	0,75±0,05	0,74±0,03	0,7835
15 min	SA [mm]	38,50±1,91	42,0±1,41	0,0259*
	V [cm ³]	40,15±5,09	56,78±3,08	0,0014*
	SA/LA	0,75±0,02	0,68±0,05	0,0480*

3.2 Gerätevergleichende Analyse der Artefakte

Abbildung 9 zeigt die Artefakte der beiden Sondensysteme im 1,5 T starken MRT-Feld in sagittaler Schichtführung (9a) sowie koronarer Schichtführung (9b) bei verschiedenen Ausrichtungen zum B_0 Feld, Abbildung 10 stellt ergänzend die MRT-Artefakte mit Messpunkten am Schaft und Spitzendurchmesser in axialer Schichtführung bei einer 90° Ausrichtung zum B_0 Feld dar. Hierbei wird deutlich, dass sich die beiden Sonden in ihren Artefakten unterscheiden. Das Hochleistungssystem B zeigte einen größeren Schaftdurchmesser bei einem etwas schmaleren Spitzendurchmesser. Die Sonde des Systems A wies einen schmaleren Schaft auf, in einigen Sequenzen (T1 FLASH und T1 Vibe) jedoch eine breiter werdende Spitze. In Tabelle 5 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messungen im Magnetfeld am Sondenschaft, der Sondenspitze und dem TLE in Abhängigkeit der Sequenzen, der Ausrichtung des Systems zum B_0 Feld (0° , 45° , 90°), der Schichtführung (coronar, sagittal und axial) und der Kodierrichtung (FED, PED) aufgeführt.





b)

Abbildung 9 MRT-Artefakte beider Sondensysteme mit Messpunkten am Schaft- und Spitzendurchmesser sowie dem TLE für die T1 VIBE, T1 FLASH und T2 TSE Sequenz bei einer 90° Ausrichtung zum B_0 Feld bei sagittaler Schichtführung (a) und der T1 VIBE Sequenz bei 90°, 45° und 0° Ausrichtung zum B_0 Feld in koronarer Schichtführung (b) in Anlehnung an [88]

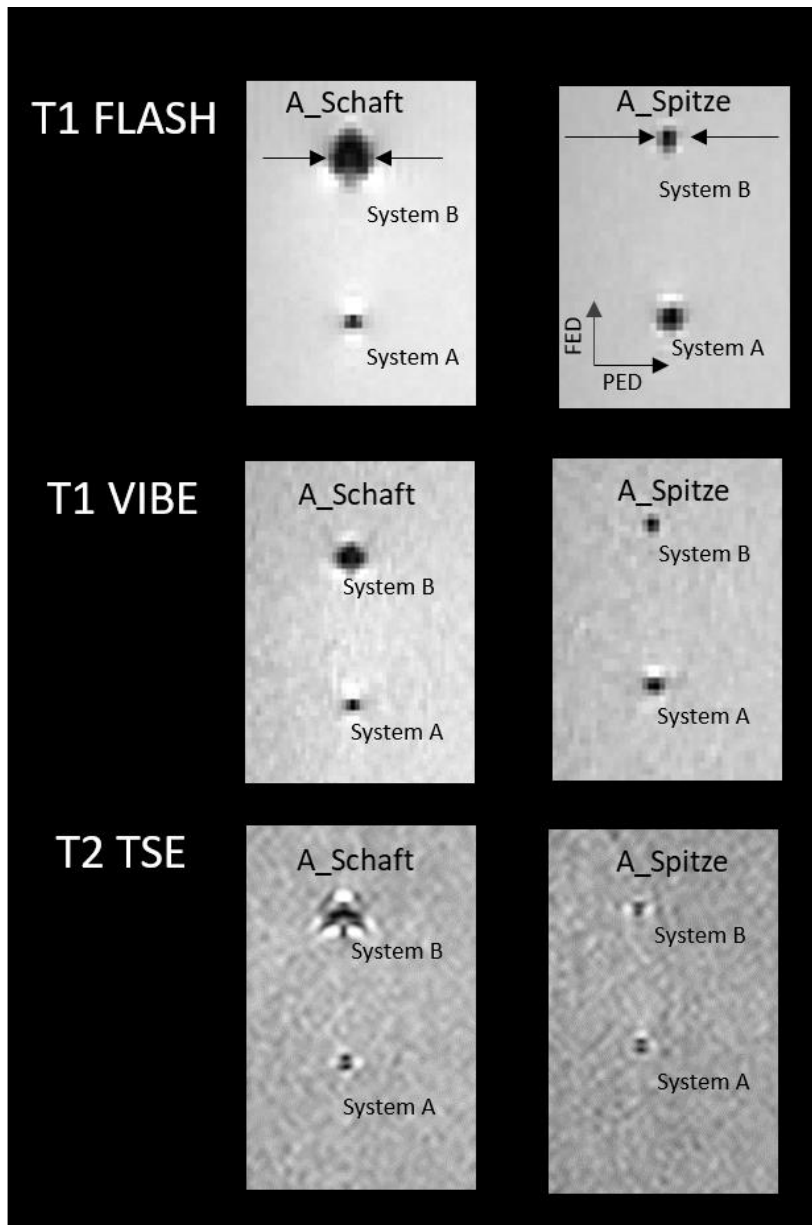


Abbildung 10 MRT-Artefakte beider Sondensysteme mit Messpunkten am Schaft- und Spitzendurchmesser in axialer Schichtführung bei einer 90° Ausrichtung zum B_0 Feld

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen in mm des a) Systems B (bereits veröffentlicht [88]) und b) des Systems A hinsichtlich der variierten Komponenten Sequenz, Ausrichtung zum B₀ Feld, der Schichtführung und der Kodierrichtung.

a) System B												
	Sequenz			Ausrichtung			Schichtführung			Kodierrichtung		Total
	T1 FLASH	T1 VIBE	T2 TSE	0°	45°	90°	Axial	Coronar	Sagittal	PED	FED	
A_Schaft	6,3±3,4	3,7±2,4	3,1±1,8	1,4±0,6	4,9±2,1	6,7±2,4	4,5±2,3	4,0±3,3	4,5±3,3	4,3±3,0	4,4±2,9	4,4±2,9
A_Spitze	2,0±0,9	1,3±0,8	1,7±0,4	1,2±0,8	1,6±0,6	2,1±0,5	2,1±0,7	1,4±0,6	1,4±0,7	1,7±0,8	1,6±0,7	1,6±0,7
TLE	-2,5±0,2	-2,6±1,4	-2,6±0,8	-3,6±0,6	-2,4±0,5	-2,1±0,8	-----	-2,6±0,9	-2,5±1,0	-2,7±0,8	2,4±1,1	-2,6±1,0

b) System A												
	Sequenz			Ausrichtung			Schichtführung			Kodierrichtung		Total
	T1 FLASH	T1 VIBE	T2 TSE	0°	45°	90°	Axial	Coronar	Sagittal	PED	FED	
A_Schaft	1,7±1,2	1,9±0,8	1,9±0,7	1,8±0,7	1,6±0,9	2,1±1,1	2,3±0,9	1,4±0,6	1,7±0,9	1,9±0,9	1,8±0,9	1,8±0,9
A_Spitze	2,6±1,1	2,2±0,8	1,7±0,4	1,6±0,8	2,0±0,6	2,8±0,9	2,5±0,8	2,0±1,0	2,0±0,8	2,3±0,8	2,0±1,0	2,2±0,9
TLE	-2,3±1,5	-2,3±1,3	-2,9±0,9	-3,5±0,9	-2,3±1,3	-1,8±1,0	-----	-2,1±1,1	-2,9±1,3	-2,8±1,3	-2,2±1,1	-2,5±1,2

3.2.1 Perfusionsgekühltes Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (System B)

System B zeigte in der MRT-Bildgebung einen mittleren Schaftdurchmesser von $4,4 \pm 2,9$ mm und einen Spitzendurchmesser der Sonde von $1,6 \pm 0,7$ mm. Die Antennenlänge wurde mit einer TLE von $-2,6 \pm 1,0$ mm geringfügig unterschätzt.

Bei der Anwendung unterschiedlicher Gewichtungungen wurde deutlich, dass die Wahl der Sequenz eine signifikante Auswirkung auf den Artefakt-Durchmesser des Antennenschafts hatte ($p=0,0118$), wobei die T1 FLASH Sequenz mit $6,3 \pm 3,4$ mm im Vergleich zu $3,7 \pm 2,4$ mm (T1 Vibe) und $3,1 \pm 1,8$ mm (T2 TSE) maß. Auch bei dem Durchmesser der Sondenspitze erreichte die Sequenz T1 FLASH den größten Wert mit $2,0 \pm 0,9$ mm, wobei dies keinen signifikanten Unterschied darstellte.

Auf den TLE hatte die Wahl der Sequenz keine statistisch signifikante Auswirkung. Der Unterschied zwischen gemessenem und tatsächlichem Abstand zwischen Sondenspitze und Wand der Plexiglasbox betrug zwischen $-2,5 \pm 0,2$ mm und $-2,6 \pm 1,4$ mm. Die Ausrichtung der Sonde zum B_0 Feld hatte sowohl einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Schaftdurchmesser ($p<0,0001$), den Spitzendurchmesser ($p=0,0012$) als auch auf den TLE ($p=0,0003$). Bei einer Ausrichtung zum B_0 Feld von 90° ergab sich der größte Schaftdurchmesser mit $6,7 \pm 2,4$ mm und auch der größte Spitzendurchmesser von $2,1 \pm 0,5$ mm. Die Länge der Sonde wurde dahingegen bei einer Ausrichtung von 0° zum Hauptmagnetfeld signifikant stärker unterschätzt mit einer TLE von $-3,6 \pm 0,6$ mm im Vergleich zu $-2,4 \pm 0,5$ mm (45°) und $-2,1 \pm 0,8$ mm (90°).

Die Wahl der Schnittführung hatte fñhrend eine Auswirkung auf die Darstellung der Sondenspitze, hier ergab der Spitzendurchmesser in der axialen Schicht einen statistisch signifikant größeren Wert von $2,1 \pm 0,7$ mm. Auf den Artefakt-Diameter des SONDenschafts und den TLE hatte die Wahl der axialen, koronaren oder sagittalen Ebene keine signifikante Auswirkung. Auch die Wahl der Kodierrichtung (Frequenzkodierrichtung oder Phasenkodierrichtung) hatte in allen drei Messpunkten keinen signifikanten Effekt auf die Artefakte im MRT-

Feld. Die Auswertung der Messergebnisse wird in Abbildung 11 zusammengefasst.

Die erläuterten Werte, die System B beschreiben, wurden bereits im European Radiology Experimental Journal veröffentlicht [88].

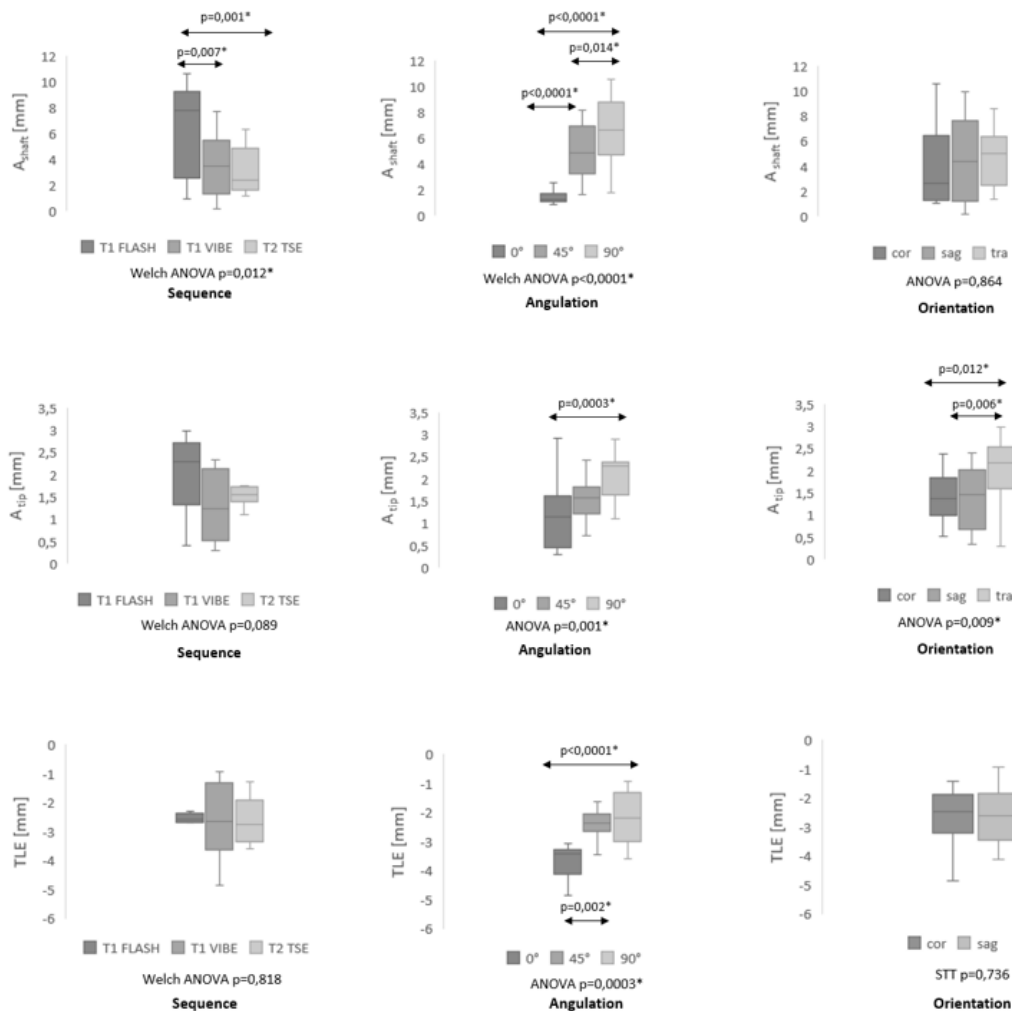


Abbildung 11 Statistische Analyse der Artefakte von System B in Bezug auf Sequenz, Ausrichtung zum B₀ Feld und Schichtführung [88].
A_{Schaft} = Durchmesser des Sondenschafts, A_{Spitze} = Durchmesser der Sondenspitze, TLE = Tip Location Error, * = statistisch signifikant. Je nach <2 oder >2 Parametern Anwendung des STT oder der ANOVA. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz wurde gemäß des „closed testing procedure“ eine post-hoc Testung mit dem t-Test durchgeführt. Die Whisker geben die Maximal- und Minimalwerte an, die Kästen des Box Plots zeigen das obere und untere Quartil, die Mittellinie gibt den Medianwert an

3.2.2 Nicht-Perfusionsgekühltes Mikrowellen-Ablationssystem (System A)

Die Nicht-Perfusionsgekühlte Sonde präsentierte einen Schaftdurchmesser von $1,8 \pm 0,9$ mm und einen Spitzendurchmesser von $2,2 \pm 0,9$ mm. Die Antennenlänge wurde mit einem TLE von $-2,5 \pm 1,2$ mm unterschätzt. Die gewählte Sequenz hatte hier einen signifikanten Effekt auf den Durchmesser der Sondenspitze ($p=0,0113$). Mit $2,6 \pm 1,1$ mm erzeugte die Sequenz T1 FLASH den größten Artefakt-Durchmesser, im Vergleich zu $2,2 \pm 0,8$ mm (T1 Vibe) und $1,7 \pm 0,4$ mm (T2 TSE). Die Durchmesser des Sondenschafts zeigten keine signifikanten Unterschiede und bewegten sich zwischen $1,7 \pm 1,2$ mm (T1 FLASH) und $1,9 \pm 0,8$ mm (T1 Vibe), bzw. $1,9 \pm 0,7$ mm (T2 TSE). Ebenfalls ohne Signifikanz für die Artefakte der Sonde war die Wahl der Sequenz für den TLE, die Abweichung von gemessenem zu tatsächlichem Abstand zwischen der Sondenspitze und der Plexiglasboxwand belief sich auf $-2,3 \pm 1,5$ mm bis $-2,9 \pm 0,9$ mm.

Die Wahl der Ausrichtung der Sonde zum B_0 Feld wirkte sich signifikant auf den Spitzendurchmesser ($p=0,0003$) der Sonde und den TLE ($p=0,0027$) aus. Den größten Durchmesser der Sondenspitze erreichte eine Auslenkung von 90° zum B_0 Feld mit $2,8 \pm 0,9$ mm, der geringste Durchmesser ließ sich bei 0° Auslenkung zum B_0 Feld mit $1,6 \pm 0,8$ mm messen. Der Schaftdurchmesser erreichte ebenfalls bei einer Ausrichtung von 90° zum B_0 Feld sein Maximum, wobei die Unterschiede zur 0° und 45° Auslenkung nicht signifikant waren. Den größten TLE und damit eine signifikante Unterschätzung des Abstandes von $-3,5 \pm 0,9$ mm zwischen Antennenende und Wand des Plexiglasses zeigte sich bei 0° Auslenkung zum B_0 Feld. Den Durchmesser des Antennenschaftes beeinflusste die Ausrichtung zum B_0 Feld nicht signifikant, die Werte bewegten sich in einem Bereich zwischen $1,6 \pm 0,9$ mm (45°) und $2,1 \pm 1,1$ mm (90°).

Die Wahl der Schichtführung wirkte sich signifikant auf den Durchmesser des Antennenschaftes aus ($p=0,0084$) mit einem mittleren Durchmesser in axialer Schichtführung von $2,3 \pm 0,9$ mm im Vergleich zu $1,4 \pm 0,6$ mm (coronar) und $1,7 \pm 0,9$ mm (sagittal). Weder der Durchmesser der Sondenspitze ($p=0,133$) noch der TLE (STT=0,089) wurden jedoch signifikant durch die Schichtführung beeinflusst.

Die Wahl der Frequenzkodierichtung hatte bei keiner Messung an der Sonde des Systems A einen signifikanten Effekt auf die Artefakte im MRT-Feld. Die oben beschriebenen Werte sind in Abbildung 12 zusammengefasst.

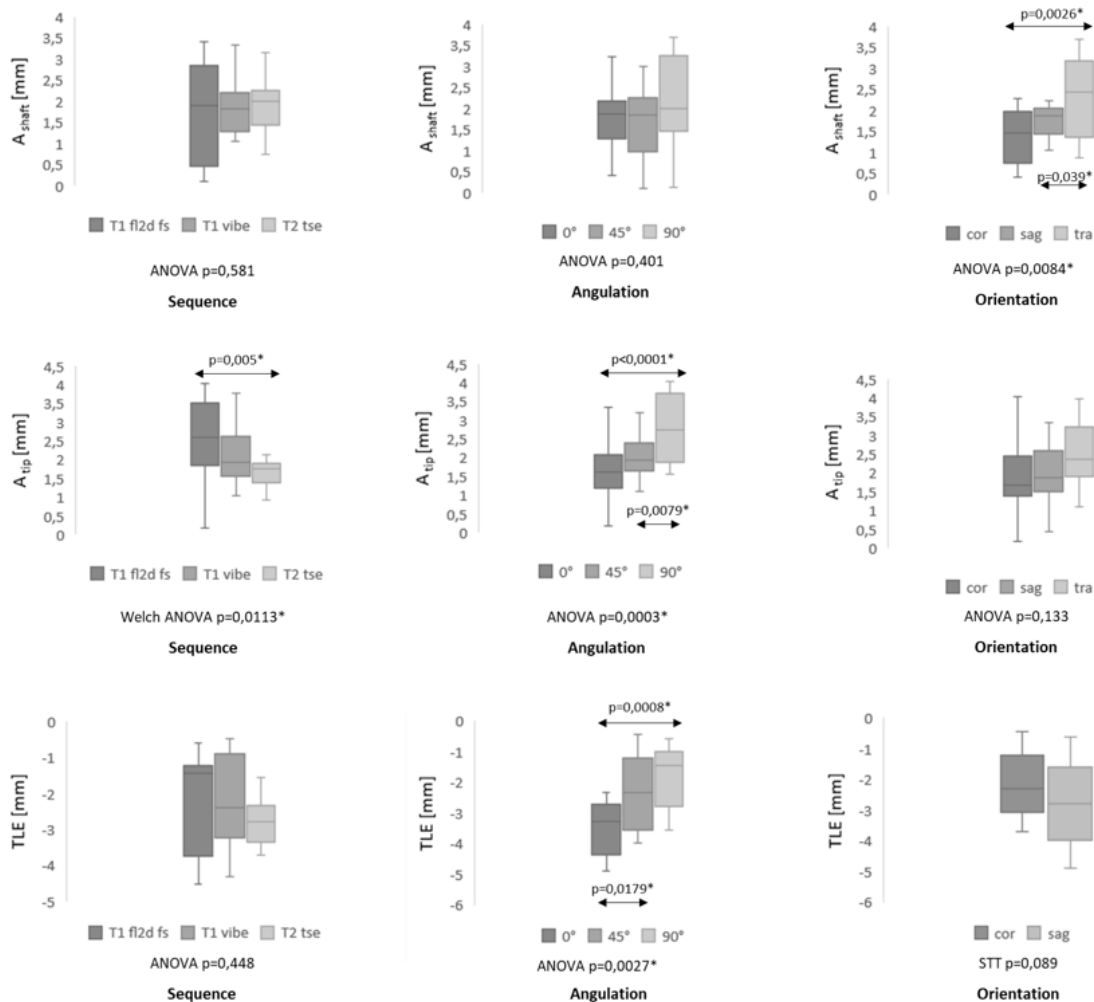


Abbildung 12 Statistische Analyse der Sondenartefakte des Systems A in Bezug auf Sequenz, Ausrichtung zum B₀-Feld und Schichtführung. A_{Schaft} = Durchmesser des SONDenschafts, A_{Spitze} = Durchmesser der SONDenspitze, TLE = Tip Location Error. Je nach <2 oder >2 Parametern Anwendung des STT oder der ANOVA. Bei Vorliegen statistischer Signifikanz wurde gemäß des „closed testing procedure“ eine post-hoc-Testung mit dem t-Test durchgeführt. Die Whisker geben die Maximal- und Minimalwerte an, die Kästen des Box Plots zeigen das obere und untere Quartil, die Mittellinie gibt den Medianwert an.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der ex-vivo Versuche zur Geometrie der Ablationszonen haben gezeigt, dass sowohl der Kurzachsendurchmesser als auch das Volumen der Ablationszonen mit länger werdender Ablationszeit zunahmen. Das Hochleistungssystem B erzeugte bei allen Leistungen größere Volumina als System A. Die Ergebnisse waren bei der der Ablationsleistung mit 120 Watt statistisch signifikant. Das größte Ablationsvolumen ($56,78 \pm 3,08 \text{ cm}^3$) und auch den längsten Kurzachsendurchmesser ($42,0 \pm 1,41 \text{ mm}$) erreichte System B bei 120 Watt und mit der maximal empfohlenen Ablationszeit von 15 min. Bei allen gemessenen Zeiten erzeugte System B statistisch signifikant sphärischere Ablationszonen als System A. Der größte Sphäritätsindex wurde mit dem Perfusionsgekühlten Hochleistungssystem mit einer Leistung von 80 Watt bei 10 min ($0,75 \pm 0,05$) und 15 min ($0,75 \pm 0,02$) Ablationszeit erreicht.

Die Untersuchung beider Sondensysteme im MRT zeigte unterschiedliche Artefaktbilder. Die Sonde des Systems B zeigte sich in allen gemessenen Sequenzen mit einem prominenten, gleichförmigen Schaft und einer dünner werdenden Spitze ca. 18 mm distal der Antenne. Signifikanten Einfluss auf den Artefakt-Durchmesser des Schaftes hatten die Wahl der Sequenz ($p=0,012$) und die Ausrichtung zum B_0 Feld ($p<0,0001$). Der Schaft der Antenne zeigte den größten Durchmesser bei der T1 FLASH Sequenz und bei einer senkrechten Ausrichtung zum B_0 Feld. Der Schaftdurchmesser nahm hierbei bei einer größer werdenden Auslenkung von 0° bis 90° zu. Das Artefaktbild der Sondenspitze zeigte statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Ausrichtung zum B_0 Feld ($p=0,001$) und die Schnittbildführung ($p=0,009$). Der signifikant größte Durchmesser der Spitze konnte ebenfalls durch eine Auslenkung von 90° zum B_0 Feld erreicht werden, auch hierbei wuchs der Artefakt-Durchmesser mit zunehmender Auslenkung. Die Sequenz T1 FLASH erzeugte an der Spitze den größten Artefakt-Durchmesser, wobei dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant ist. Mit der axialen Schnittführung konnten die signifikant größeren Durchmesser erreicht werden. Mit einer TLE von $-3,6 \pm 0,6 \text{ mm}$ wurde die tatsächliche Lage der Sondenspitze am stärksten bei einer Auslenkung von 0° zum B_0 Feld unterschätzt.

Das Artefakt des Sondensystems A zeigte einen dünnen Schaft und eine zum Teil prominenter werdende Spitze. Auf den Durchmesser des Antennenschaftes wirkte sich die gewählte Schnittführung signifikant aus ($p=0,0084$), hierbei wurde der größte Durchmesser in axialer Schichtführung gemessen.

Das Artefaktbild der Sondenspitze wurde signifikant durch die Wahl der Sequenz ($p=0,0113$) und die Ausrichtung zum B_0 Feld ($p=0,0003$) beeinflusst. Den größten Durchmesser erreichte ebenfalls die T1 FLASH Sequenz und auch bei System A nahm der Durchmesser des Spitzenartefaktes bei einer Auslenkung von 0° nach 90° zum B_0 Feld zu. Die axiale Schichtführung führte auch hier zum größten Artefakt-Durchmesser, allerdings nicht statistisch signifikant. Auf die TLE wirkte sich hierbei ebenfalls die Ausrichtung zum B_0 Feld signifikant aus. Zur größten Unterschätzung der Lage der Sondenspitze kam es, wie auch bei System B, bei einer Auslenkung von 0° zum B_0 Feld.

4 Diskussion

Die chirurgische Resektion stellt die Standardtherapie für das HCC oder fokale Leberherde dar. Eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten ist jedoch auf Grund von Komorbiditäten, unzureichendem funktionellen Leberrestgewebe oder fortgeschrittener Metastasierung bei Erstdiagnose keiner Operation mehr zuführbar. Daher stellen weniger invasive Methoden wie die Thermoablation eine sichere und wichtige Behandlungsalternative dar. Während der letzten Jahre haben sich in der Interventionellen Radiologie durch technischen Fortschritt viele neue Möglichkeiten und Verbesserungen bereits bekannter Diagnose- und Therapieverfahren ergeben. Die Mikrowellenablationstechnik hat dabei zum Teil die Radiofrequenzablation abgelöst und auch auf dem Gebiet der Bildgebungsverfahren lassen sich neue Optionen erkennen.

4.1 Diskussion der Geometrie und Größe der Ablationszone

Tumore wachsen im Allgemeinen eher rund als länglich, dies gilt auch für das HCC. Hierbei lässt sich eine vorteilhafte Entwicklung der Mikrowellenablation gegenüber der Radiofrequenzablation feststellen. Während die RFA deutlich länglichere Ablationszonen produziert, zeigen die MWA Ablationszonen eine rundere Geometrie, was somit eher der Natur des Tumors entspricht [89]. Je sphärischer die Ablationszone, desto weniger Umpositionierungen sind notwendig zum Erreichen einer runden Ablationszone. Damit besteht auch eine größere Chance, das Tumorgewebe komplett zu entfernen und das Rezidivrisiko zu vermindern. Studien zeigen, dass die Geometrie der Ablationszonen von verschiedenen Aspekten abhängt: je höher die angelegte Leistung, desto länger wird die Ablationszone, je länger die Ablationszeit, desto runder wird die Ablationszone [90]. Diese Beobachtungen stimmen mit den hier vorliegenden Daten insofern überein, dass im Vergleich die Ablationszonen des Systems B im Betrieb mit 80 und 120 Watt bei der höheren Leistung auch stetig an Länge zunahm. Dass eine längere Ablationszeit zu runderen Ablationszonen führt, war in den vorliegenden Daten nicht immer der Fall, in einigen Ablationen steigerte sich die Sphärizität zwar von 5 min zu 10 min Ablationszeit, dann jedoch nicht

mehr bei einer noch längeren Ablationszeit von 15 min. Der Sphärizitätsindex, der die Annäherung einer Form an eine Kugel beschreibt, bewegte sich bei der Sonde des Systems A, die mit maximal 36 Watt arbeitet, im Bereich zwischen 0,43 - 0,5. Die Sonde des Hochleistungssystems B, die bei allen Ablationszeiten signifikant rundere Ablationszonen kreierte, erreichte sowohl bei einer Leistung von 80 als auch 120 Watt Sphärizitätswerte zwischen 0,68 - 0,75.

Um auch Tumore behandeln zu können, deren Durchmesser größer ist als die maximale Ablationszone eines Mikrowellen-Ablationssystems, war auch bereits bei der Radiofrequenz eine mehrmalige Umpositionierung der Sonde notwendig und üblich, eine weitere Möglichkeit zur Vergrößerung der Ablationszone wäre der gleichzeitige Einsatz mehrerer Ablationssonden. Dieser Ansatz wurde in dieser Studie nicht weiterverfolgt. Brace et al. berichten jedoch von einem gleichzeitigen Einsatz paralleler Sonden, bei der durch thermische Synergieeffekte größere, überlappende und gleichmäßigere Ablationszonen in kürzerer Zeit produziert werden können als durch aufeinanderfolgende Zonen, die durch die Umpositionierung einer Sonde generiert wurden. Hierbei darf jedoch auch die Kostenfrage nicht vernachlässigt werden, die der Einsatz mehrerer Einwegsonden pro Patienten mit sich bringt. Bei einer Mehrzahl an Sonden ergeben sich daraus natürlich eine dementsprechende Anzahl an Stichkanälen und eine damit einhergehende größere Hitzebelastung und Verletzung gesunden Gewebes in Tumornähe. Außerdem ist die exakte Positionierung mehrerer Sonden eine große Herausforderung, was wiederum zu einer längeren Behandlungsdauer führt und eine schlechtere Wirtschaftlichkeit mit sich bringt [91].

Harari et al. haben die sequentielle und die simultane Energieabgabe der Sonden untersucht und verglichen und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass der simultane Einsatz mehrerer Ablationssonden größere und rundere Ablationszonen hervorbringt, dieser Effekt war bei dem gleichzeitigen Einsatz von drei Antennen sogar noch deutlicher als bei der Verwendung von zwei Antennen [92]. Eine weitere Studie konnte ebenfalls zeigen, dass retrospektiv bei in-vivo Bedingungen durch den simultanen Einsatz von Ablationsantennen ausreichend große und runde Zonen generiert werden konnten [93].

Da sowohl der „heat-sink“ Effekt als auch das Problem des Karbonisierens in der Mikrowellenablation keine so große Rolle mehr spielen, wie dies noch in der Radiofrequenzablation der Fall war, können hiermit größere Volumina und höhere Temperaturen in weniger Zeit produziert werden und dies weit unabhängiger von der Lage des Tumors zu einem Gefäß.

Awad et al. haben in ihrer Studie beobachtet, dass sich das ablatierte Gewebe in einem Zeitrahmen von 4 Wochen nach dem Eingriff deutlich verkleinert hat und durch histologische Untersuchungen ließ sich bestätigen, dass nekrotisches Gewebe durch regeneratives Leberparenchym ersetzt wurde [67].

Damit MRT-gestützte Interventionen mit Mikrowellen-Ablationssystemen überhaupt in Betracht gezogen werden können, müssen sie mindestens gleich große Ablationszonen generieren können wie die standardmäßigen nicht-MRT-kompatiblen Antennensysteme, bei denen die Bildgebung z.B. durch Ultraschall oder CT gesichert wird. Dies war bei beiden untersuchten Sondensystemen der Fall, sowohl die Sonde des Systems B als auch des Systems A eignen sich für MRT-gestützte Thermoablationsinterventionen.

4.1.1 Einfluss der Hitzeentwicklung auf das Gewebe

Bei der näheren Untersuchung der Ablationszone nach der Ablation in der vorliegenden Studie kann man verschiedene Bereiche durch unterschiedliche Färbung abgrenzen. Singh et al. beschreiben ebenfalls eine makroskopische Trennung in eine „dunkle Zone“ direkt um die Antenne mit karbonisiertem Gewebe und eine „weiße Zone“ mit nicht-karbonisiertem Koagulationsgewebe [94]. In der sogenannten „weißen Zone“ mit nicht-karbonisiertem Koagulationsgewebe werden Temperaturen von ca. 60°-100° C erreicht, dies beschreibt das erfolgreich ablatierte Gewebe mit irreversiblen Zellschaden. Im karbonisierten Gewebe entstehen bei der Ablation Temperaturen über 100° C, wodurch das Wasser vor Ort verdampft. Die Kombination der Ereignisse Verdampfung und Verkohlungs bzw. Karbonisation nennt man auch Vaporisation [95, 96].

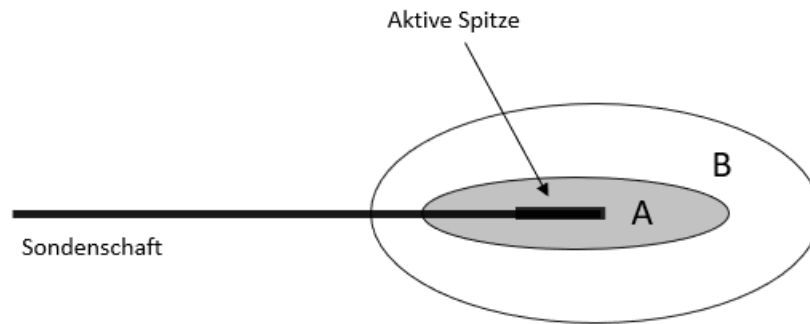


Abbildung 13 Skizze einer Ablationszone mit A= karbonisiertem Gewebe (Temperaturen über 100°C) und B= nicht-karbonisiertem Koagulationsgewebe mit irreversiblen Zelltod (60-100°C) in Anlehnung an eine Grafik von Keßler und Pereira [21]

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass sich das Volumen durch die ablativ Therapie verändert, es kommt durch die Erhitzung zu Proteindenaturierung, Dehydratation und zum Zusammenziehen von Kollagenfasern und dadurch zu Gewebeschrumpfung [97–99]. Dieses Phänomen erschwert die Beurteilung des technischen Erfolges des ablativen Eingriffs, da es zu falschen Einschätzungen, wie der Unterschätzung der Größe des ablatierten Gewebes kommen kann. Planche et al. beschreiben in ihrer Studie eine Gewebeschrumpfung von $17,7 \pm 3,4\%$ in in-vivo Experimenten an Schweine-Lungen [100]. Die Schrumpfung ist umso stärker, je näher das Gewebe an der Antenne ist, die Zone mit dem karbonisierten Gewebe ist folglich noch mehr betroffen als die weiße Koagulationszone [97]. Hier hängt der Volumenverlust des Gewebes vor allem von der Temperatur und der Zeit ab, die das Gewebe der Hitze ausgesetzt ist [101].

4.1.2 Einfluss der Hitzeentwicklung auf das Ablationssystem

Vor allem bei älteren Mikrowellen-Ablationssystemen ließ sich unerwünschte Hitzeentwicklung entlang des Schafts der Antenne nicht verhindern, sodass weniger Hitzeleistung in das eigentliche Zielgewebe abgegeben wurde und es zu unerwünschten Hitzeschäden entlang des Stichkanals oder auch zu Hautverbrennungen kam. Dieses Phänomen lässt sich durch die hohen Unterschiede im Widerstand zwischen dem Gewebe und der Antenne erklären, die Ener-

gie wird zu einem nicht vernachlässigbaren Anteil reflektiert und erhitzt somit den Antennenschaft und auch das Kabel zwischen Antenne und Generator [102].

Einige Firmen lösen das Problem, indem sie einen Impedanzmesser in ihre Geräte einbauen, der für eine Unterbrechung der Leistungsabgabe sorgt, sobald der Gewebewiderstand zu hoch wird. Eine Alternative Überwachung bietet ein eingebauter Temperaturmesser direkt hinter der aktiven Spitze der Sonde, wie bei dem in dieser Studie verwendeten Modell des Systems A. Andere Firmen, unter anderem auch die Firma des Hochleistungssystems B, begegnen diesem Problem mit einer Perfusions-Kühlung der Antenne, um ein Überhitzen zu verhindern. Eine Pumpe sorgt für ein ständig fließendes Kühlsystem während der Ablation.

Ein weiterer Aspekt bei der Nutzung und Diskussion von Mikrowellenablation ist das koaxiale Kabel, dass in unserem Versuchsaufbau mit der Sonde des Systems B 4 m lang war und den Generator mit der Antenne verbindet. Dieser Weg ist ebenfalls ein möglicher Ort des Energieverlustes, trotzdem konnten ausreichend große Ablationszonen generiert werden, die vergleichbar sind mit Ablationszonen leistungsstarker MWA Systeme, die für eine Bildgebung im CT gebaut sind [103]. Im Falle einer Bildgebung mit MRT ist diese Länge trotz des schlechten Energietransportes notwendig, da das Gerät außerhalb des MRT-Raums stehen muss. Eine alternative Lösung wäre die Herstellung eines nicht ferromagnetischen, elektromagnetisch abgeschirmten Mikrowellen-Generators und Verbindungskabels. Hoffmann, Kessler et al. haben in einer Studie den Einfluss der Länge des koaxialen Kabels auf die Ablationszone untersucht. Eine Verlängerung des Kabels von 3,6 m auf 6 m hatte auf die Größe und Geometrie der Ablationszone keinen Einfluss. Dies wird durch eine automatische Steigerung der Energieabgabe des Generators um 11-30% erklärt, um die vom Benutzer gewählte Zieltemperatur trotz des höheren Energieverlustes durch die gesteigerte Länge des Kabels zu gewährleisten [72]. Entscheidend ist hierbei, dass dieser Vorgang ohne eine Erhöhung der vorher gewählten maximalen Leistung möglich ist, da sonst zusätzliche Kühlungsbemühungen notwendig wären [104].

4.2 Diskussion des Artefaktbildes

Während der Ablation ist eine gute Sichtbarkeit der Sonden im Zielgewebe und die Abgrenzung zu umliegendem Gewebe unerlässlich für einen sicheren und technisch erfolgreichen Eingriff.

Die Antennen zeigen sich im MRT-Bild als Signalauslöschungen und sind dabei von ihrem Durchmesser, dem verwendeten Material und ihrer magnetischen Suszeptibilität abhängig [105].

Die Artefaktbilder der beiden hier betrachteten Hersteller unterscheiden sich. Während die Sonde des Hochleitungssystems B einen dickeren Schaft hat mit einer dünneren Spitze, zeigt sich die Sonde des Systems A mit einem dünnen Schaft und einer zum Teil dicker werdenden Antennenspitze. Den größten Artefakt-Durchmesser erreichten beide Sonden bei einer senkrechten Ausrichtung zum B_0 Feld. Auch Aube et al. haben in ihren Untersuchungen einen größten Artefakt-Durchmesser bei zunehmender Auslenkung zum B_0 Feld festgestellt [106]. Diese Ausrichtung wird häufig verwendet bei MRT-gestützten interventionellen Eingriffen [88].

Die Vorteile eines großen Durchmessers, wie der Schaft der Sonde von System B oder die Spitze der Sonde von System A, sind zum einen die gute Sichtbarkeit während der Positionierung der Sonde und auch während des Therapiemonitorings ist es gut, die Antenne deutlich abgrenzen zu können.

Nachteilig bei einem großen Durchmesser ist jedoch die Gefahr, kleine Strukturen wie z.B. kleine Tumore zu übersehen, da sie vom Artefaktbild verdeckt werden. Bei Fluoroskopischen Sequenzen, die Echtzeitaufnahmen liefern und daher Bewegungsartefakten ausgesetzt sind, kann wiederum ein kleiner Spitzenartefakt schwierig zu sehen sein. Hierfür wäre ein Artefaktbild mit dicker werdender Spitze, wie es die Sonde des Systems A bei der T1 FLASH Sequenz bietet, eventuell von Vorteil.

Ein kleiner Artefakt-Durchmesser kann wiederum auch vorteilhaft sein, da z.B. während des Therapiemonitorings die Sonde nicht zurückgezogen werden muss, um die Ausmaße der Ablationszone sehen zu können, dies könnte sich ebenfalls positiv auf die Dauer des Eingriffs auswirken [80].

Auch der TLE ist ein entscheidender Parameter für die Einsetzbarkeit einer MRT-kompatiblen Mikrowellenablationssonde. Die TLE Werte in der hier vorliegenden Studie waren allesamt negativ und stehen für ein Unterschätzen der tatsächlichen Länge der Antenne. Dies ist vor allem dann entscheidend, wenn wichtige bzw. kritische Strukturen wie Gefäße oder Nerven nahe der Antennenspitze verlaufen und diese durch ein falsches Einschätzen der tatsächlichen Lage der Antennenspitze verletzt werden [107]. Mit einer TLE von $-2,1 \pm 0,8$ mm bis $-3,6 \pm 0,6$ mm bei der Sonde des Systems B und $-1,8 \pm 1,0$ mm bis $-3,5 \pm 0,9$ mm bei der Sonde des Systems A befinden sich die Ergebnisse dieser Studie eindeutig im Rahmen der TLE von 5 mm, die von Wonneberger et al. als Grenze für MRT-gestützte Interventionen im Muskuloskelettalen Bereich empfohlen wurden [108]. Bei beiden der hier untersuchten Sonden ließ sich die größte Unterschätzung der tatsächlichen Lage bei einer Auslenkung von 0° zum B_0 Feld feststellen, was bei der Planung eines ablativen Eingriffs und der Lagerung der Patienten beachtet und wenn möglich vermieden werden sollte. Tatsächlich ist diese parallele Angulation zum B_0 Feld allerdings eher selten und spielt vor allem bei Eingriffen an der Prostata eine Rolle.

4.3 Limitationen der Studie

Einige Aspekte der vorliegenden Studie müssen kritisch betrachtet werden. Eine der Limitationen ist die Durchführung der Untersuchungen an nicht perfundierten ex-vivo Rinderlebern. Obwohl der sogenannte „heat sink“ Effekt bei der Mikrowellenablation einen geringeren Einfluss als bei der Radiofrequenzablation hat, hat der fehlende Blutfluss und die dadurch nicht gegebene Abkühlung in ex-vivo Experimenten einen relevanten Effekt und führt dazu, dass das Volumen der Ablationszone tendenziell überschätzt wird.

Die Untersuchung beider Antennen im MRT fand ausschließlich im Kontrastmittelbad unter idealen Bedingungen statt. Bei Anwendung der Mikrowellenablationssysteme am Patienten sind jedoch Bewegungsartefakte durch z.B. Atmung oder Peristaltik zu erwarten, außerdem deutlich inhomogenere Signalverhältnisse als im hier verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittelbad.

Ein zusätzlich limitierender Faktor sind die 3 betrachteten MRT-Sequenzen dieser Studie, da die Magnetresonanztomographie einige weitere Sequenztypen bietet, sowohl für die Therapie-Planung (Diffusionsgewichtete Sequenzen, sehr sensitiv für hepatische Metastasen), das Monitoring während der ablativen Therapie (Fluoroskopische Bildgebung wie TrueFISP, temperatur-sensitive EPI Sequenzen) als auch für die Nachuntersuchungen (T2 HASTE) [109].

Um weitere Einsichten auf zellulärer Ebene zu erlangen, besteht die Möglichkeit das ablatierte Gewebe z.B. in der histologischen Hämatoxylin-Eosin Färbung zu fixieren und die Zellviabilität mit Hilfe der histochemischen Färbung NADH (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrat) weiter zu untersuchen. Um die hierfür notwendigen in-vivo Bedingungen nachzustellen, haben Singh et al. in ihrer Studie die ex-vivo Rinderlebern mit oxygeniertem, auf Körpertemperatur erwärmten, menschlichem Blut perfundiert [94].

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit dient der präklinischen Evaluation eines Perfusionsgekühlten MRT-kompatiblen Mikrowellen-Ablationssystems zur perkutanen Therapie von Lebermalignomen. Hierfür wurde das Hochleistungs-Mikrowellen-Ablationssystem (System B) mit einem Nicht-Perfusionsgekühlten, länger kommerziell erhältlichen System (System A) in Bezug auf Größe, Volumen und Sphärizität der Ablationszonen an einem ex vivo Rinderleber-Modell verglichen. Ein weiterer Teil dieser Arbeit umfasste die Untersuchung des MRT-Artefaktbildes der Antennen in einem ex-vivo Phantom. Beide untersuchten Mikrowellen-Ablationssysteme produzierten ausreichend große und homogene Ablationszonen, um im klinischen Alltag verwendet zu werden, wobei das Volumen der Ablationszone im Allgemeinen mit zunehmender Ablationsdauer und auch angelegter Leistung zunahm. Die Sonde des Hochleistungs-Systems B produzierte bei einer Leistung von 120 Watt bei allen Ablationszeiten signifikant größere Ablationszonen. Mit $56,78 \pm 3,08 \text{ cm}^3$ wurde das größte Ablationsvolumen mit System B nach einer Ablationsdauer von 15 min bei 120 Watt erreicht. Bei allen Ablationszeiten und mit allen untersuchten Leistungseinstellungen erzeugte System B signifikant sphärischere Ablationszonen.

Die Artefakt-Bestimmungen der Antennen beider Systeme zeigten, dass die Antennenspitzen mittels MRT mit einem TLE von deutlich unter 5 mm exakt dargestellt werden. Der in allen Messungen gering negative TLE geht mit einer allenfalls leichten Unterschätzung der tatsächlichen Antennenlänge einher, so dass eine sichere Applikator-Positionierung unter MRT-Steuerung gegeben erscheint. Der größte Artefakt-Durchmesser des Antennenschaftes wird mittels der T1-gewichteten Gradientenechosequenz FLASH erzeugt. Der Artefakt-Durchmesser beider Sonden nahm mit zunehmender Auslenkung zum B_0 Feld zu, so dass die größten Durchmesser bei einer orthogonalen Angulation zum B_0 Feld erreicht wurden. Somit wurde bei orthogonaler Angulation ein mittlerer Artefakt-Durchmesser von $2,8 \pm 0,9 \text{ mm}$ (System A) bzw. $6,7 \pm 2,4 \text{ mm}$ (System B) bestimmt, so dass eine sichere Applikator-Positionierung ohne relevante Überlagerung angrenzender Strukturen im klinischen Einsatz möglich scheint. Das

Artefaktbild beider untersuchten Sondensysteme kann daher anhand dieser Ergebnisse als geeignet für MRT-gesteuerte Interventionen angesehen werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse basieren auf ex-vivo Messungen unter idealen Bedingungen. Folglich können die Ergebnisse im klinischen Einsatz jedoch abweichen, sodass eine weitere Evaluation in einem in-vivo Modell sinnvoll ist.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Kombination von Mikrowellenablation und MRT-gestützter Bildgebung zwei leistungsstarke Techniken vereint und die Anwendung im klinischen Alltag mit beiden untersuchten Systemen hinsichtlich Darstellung und Ablationsleistung zielführend erscheint.

6 Literaturverzeichnis

1. (2020.000Z) Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed 14 May 2020
2. Bruix J, Reig M, Sherman M (2016) Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 150: 835–853. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
3. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y et al. (2019) Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci* 20: 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms20061358>
4. Herold G (2019) *Innere Medizin 2019*. Gerd Herold, Köln
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.*: 646-649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
6. Piotrowski D, Sączewska-Piotrowska A, Jaroszewicz J et al. (2018) Predictive power of Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score for mortality in cirrhotic patients. *Clin Exp Hepatol* 4: 240–246. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.80125>
7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464–470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
8. Bambha K, Kim WR, Kremers WK et al. (2004) Predicting Survival among Patients Listed for Liver Transplantation: An Assessment of Serial MELD Measurements. *American Journal of Transplantation*: 1798–1804. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00550.x>
9. Kamath PS, Kim WR (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 45: 797–805. <https://doi.org/10.1002/hep.21563>
10. Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J (2014) Liver resection for HCC: patient's selection and controversial scenarios. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 28: 881–896. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.08.013>
11. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG et al. (2015) Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis:

- a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 61: 526–536.
<https://doi.org/10.1002/hep.27431>
12. Hackl, C., Neumann, P., Gerken, M. et al (2014) Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*: 1–10.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-810>
 13. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH (2005) Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 56: 139–156.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104630>
 14. Yegin EG, Oymaci E, Karatay E et al. (2016) Progress in surgical and non-surgical approaches for hepatocellular carcinoma treatment. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 15: 234–256.
[https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60097-8](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60097-8)
 15. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56: 908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
 16. Samanci C, Sobhani F, Ucbilek E et al. (2016) Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplantation: A Comprehensive Review. *Ann Transplant* 21: 68–76.
<https://doi.org/10.12659/aot.895595>
 17. McGahan JP, Dodd GD (2001) Radiofrequency Ablation of the Liver: Current Status. *AJR* 176: 3–16.
<https://doi.org/10.2214/ajr.176.1.1760003>
 18. Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D (2003) Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Fortschr Röntgenstr*: 20–27. <https://doi.org/10.1055/s-2003-36612>
 19. Bangard C (2011) Radiofrequenzablation der Leber - eine aktuelle Übersicht (Radiofrequency of the liver - an update). *Rofo* 183: 704–713.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1246082>

20. Decadt B, Siriwardena AK (2004) Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *The Lancet Oncology* 5: 550–560.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01567-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01567-0)
21. Keßler D-E, Pereira P (2015) Thermoablation. *Radiologie up2date* 15: 59–75. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391368>
22. Widmann G, Schullian P, Bale R (2013) Radiofrequenzablation des hepatozellulären Karzinoms (Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma). *Wien Med Wochenschr* 163: 132–136. <https://doi.org/10.1007/s10354-013-0176-6>
23. Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I. and Michel L. (2002) Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Brit. J. Surg.*: 1206–1222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02168.x>
24. Brace CL (2010) Microwave Tissue Ablation: Biophysics, Technology and Applications. *Crit Rev Biomed Eng.*: 65–78.
<https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v38.i1.60>
25. Mahnken AH, König AM, Figiel JH (2018) Aktuelle Technik und Anwendung der perkutanen Kryotherapie (Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy). *Rofo* 190: 836–846. <https://doi.org/10.1055/a-0598-5134>
26. Gage, A. A., et al. (1998) Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology*: 171–186. <https://doi.org/10.1006/cryo.1998.2115>
27. Lencioni R (2010) Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 52: 762–773. <https://doi.org/10.1002/hep.23725>
28. Narayanan G (2015) Irreversible Electroporation. *Semin Intervent Radiol* 32: 349–355. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564706>
29. Lee EW, Thai S, Kee ST (2010) Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 4 Suppl 1: S99-S104.
<https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.S1.S99>
30. Lyu T, Wang X, Su Z et al. (2017) Irreversible electroporation in primary and metastatic hepatic malignancies: A review. *Medicine (Baltimore)* 96: e6386. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006386>

31. Saini A, Breen I, Alzubaidi S et al. (2018) Irreversible Electroporation in Liver Cancers and Whole Organ Engineering. *J Clin Med* 8: 1–11.
<https://doi.org/10.3390/jcm8010022>
32. Mafeld S, Wong JJ, Kibriya N et al. (2019) Percutaneous Irreversible Electroporation (IRE) of Hepatic Malignancy: A Bi-institutional Analysis of Safety and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42: 577–583.
<https://doi.org/10.1007/s00270-018-2120-z>
33. Scheffer HJ, Nielsen K, Jong MC de et al. (2014) Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 25: 997-1011; quiz 1011.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.01.028>
34. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO et al. (2007) Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse (Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results). *Rofo* 179: 1113–1126.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-963285>
35. Massmann A, Rodt T, Marquardt S et al. (2015) Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg* 400: 641–659.
<https://doi.org/10.1007/s00423-015-1308-9>
36. Vogl TJ, Qian J, Tran A et al. (2017) Study on the effect of chemoembolization combined with microwave ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in rats. *Diagn Interv Radiol* 23: 150–155.
<https://doi.org/10.5152/dir.2016.16617>
37. Song T (2015) Recent advances in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther* 9: 319–330.
<https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01051>
38. Sakon, Masato M. D., Nagono HMD, Nakamori, Shoji M. D. et al. (2002) Intrahepatic Recurrences of Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy: Analysis Based on Tumor Hemodynamics. *Arch Surg.*: 94–99.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.137.1.94>

39. Morise Z (2019) Developments and perspectives of laparoscopic liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 49: 649–655. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-1765-9>
40. Dagher I, Belli G, Fantini C et al. (2010) Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience. *J Am Coll Surg* 211: 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.012>
41. Yin Z, Fan X, Ye H et al. (2013) Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 20: 1203–1215. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2705-8>
42. Keating GM (2017) Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* 12: 243–253. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0484-7>
43. Escudier B, Worden F, Kudo M (2019) Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Rev Anticancer Ther* 19: 177–189. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1559058>
44. Chen J, Jin R, Zhao J et al. (2015) Potential molecular, cellular and micro-environmental mechanism of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 367: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.019>
45. Mazzaferro Vincenzo, Regalia Enrico, Doci Roberto et al. (1996) Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* 334: 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
46. Zimmerman, Michael A. M. D., Ghobrial, R. Mark MD, PhD, Tong, Myron J. MD, PhD et al. (2008) Recurrence of Hepatocellular Carcinoma Following Liver Transplantation: A Review of Preoperative and Postoperative Prognostic Indicators. *Arch Surg.*: 182–188. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.39>
47. Bjornsti M-A, Houghton PJ (2004) The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 4: 335–348. <https://doi.org/10.1038/nrc1362>
48. Narsinh KH, Duncan DP, Newton IG et al. (2018) Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 43: 203–217. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1435-6>

49. Hofmockel T, Plodeck V, Laniado M et al. (2014) Thermoablative Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Indikation, Technik und Ergebnisse (Thermoablative therapy of hepatocellular carcinoma. Indications, technique and results). *Radiologe* 54: 679–684. <https://doi.org/10.1007/s00117-014-2654-2>
50. Hoffmann R, Rempp H, Clasen S (2012) Mikrowellenablation. Neue Systeme, neue Einsatzgebiete? (Microwave tumor ablation. New devices, new applications?). *Radiologe* 52: 22–28. <https://doi.org/10.1007/s00117-011-2208-9>
51. Liu F-Y, Yu X-L, Liang P et al. (2010) Comparison of percutaneous 915 MHz microwave ablation and 2450 MHz microwave ablation in large hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia* 26: 448–455. <https://doi.org/10.3109/02656731003717574>
52. Sun Y, Wang Y, Ni X et al. (2009) Comparison of ablation zone between 915- and 2,450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in in vivo porcine livers. *AJR Am J Roentgenol* 192: 511–514. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3828>
53. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF et al. (2009) Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology* 251: 705–711. <https://doi.org/10.1148/radiol.2513081564>
54. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL et al. (2010) Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 21: S192-203. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.04.007>
55. Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA, Hammerstingl RM et al. (2017) Mikrowellenablation (MWA): Grundlagen, Technik und Ergebnisse in primären und sekundären Lebertumoren – Übersichtsarbeit (Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article). *Rofo* 189: 1055–1066. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117410>
56. Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG et al. (2015) Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial

- clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol* 26: 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.09.012>
57. Ringe KI, Lutat C, Rieder C et al. (2015) Experimental Evaluation of the Heat Sink Effect in Hepatic Microwave Ablation. *PLoS ONE* 10: e0134301.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134301>
 58. Ryan TP, Brace CL (2017) Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance. *Int J Hyperthermia* 33: 3–14. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1214884>
 59. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW (2005) Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 25 Suppl 1: S69-83.
<https://doi.org/10.1148/rg.25si055501>
 60. Brace CL (2009) Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 38: 135–143. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2007.10.001>
 61. Carrafiello G, Laganà D, Pellegrino C et al. (2009) Percutaneous imaging-guided ablation therapies in the treatment of symptomatic bone metastases: preliminary experience. *Radiol Med* 114: 608–625.
<https://doi.org/10.1007/s11547-009-0395-5>
 62. Laeseke PF, Lee FT, Sampson LA et al. (2009) Microwave ablation versus radiofrequency ablation in the kidney: high-power triaxial antennas create larger ablation zones than similarly sized internally cooled electrodes. *J Vasc Interv Radiol* 20: 1224–1229. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.05.029>
 63. Sommer CM, Arnegger F, Koch V et al. (2012) Microwave ablation of porcine kidneys in vivo: effect of two different ablation modes ("temperature control" and "power control") on procedural outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35: 653–660. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0171-5>
 64. D'Onofrio M, Beleù A, Robertis R de (2019) Ultrasound-guided percutaneous procedures in pancreatic diseases: new techniques and applications. *Eur Radiol Exp* 3: 1–8. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0081-2>
 65. Fan W, Li X, Zhang L et al. (2012) Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled

- probes. *AJR Am J Roentgenol* 198: W46-50.
<https://doi.org/10.2214/AJR.11.6707>
66. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NNN et al. (2015) Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdom Imaging* 40: 1829–1837.
<https://doi.org/10.1007/s00261-015-0355-6>
67. Awad MM, Devgan L, Kamel IR et al. (2007) Microwave ablation in a hepatic porcine model: correlation of CT and histopathologic findings. *HPB (Oxford)* 9: 357–362. <https://doi.org/10.1080/13651820701646222>
68. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF et al. (2017) Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hyperthermia* 33: 15–24. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1209694>
69. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT et al. (2015) Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *Eur J Radiol* 84: 1083–1090.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.027>
70. Ahmad F, Gravante G, Bhardwaj N et al. (2010) Changes in interleukin-1 β and 6 after hepatic microwave tissue ablation compared with radiofrequency, cryotherapy and surgical resections. *Am J Surg* 200: 500–506.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.12.025>
71. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ et al. (2013) Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 30: 56–66.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1333654>
72. Hoffmann R, Kessler D-E, Weiss J et al. (2017) Preclinical evaluation of an MR-compatible microwave ablation system and comparison with a standard microwave ablation system in an ex vivo bovine liver model. *Int J Hyperthermia* 33: 617–623. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1284349>
73. Schick F (2005) Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) (The bases of magnetic resonance tomography). *Radiologe* 45: 69-86; quiz 87-8.
<https://doi.org/10.1007/s00117-004-1146-1>

74. Dong J, Geng X, Yang Y et al. (2018) Dynamic imaging and pathological changes in pig liver after MR-guided microwave ablation. *BMC Cancer* 18: 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4157-4>
75. Jia Z-Y, Chen Q-F, Yang Z-Q et al. (2017) Early assessment of coagulation necrosis after hepatic microwave ablation: a comparison of non-enhanced and enhanced T1-weighted images. *Abdom Radiol (NY)* 42: 1781–1787. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1064-0>
76. Calandri M, Mauri G, Yevich S et al. (2019) Fusion Imaging and Virtual Navigation to Guide Percutaneous Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42: 639–647. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02167-z>
77. Paparo F, Piccardo A, Bacigalupo L et al. (2015) Multimodality fusion imaging in abdominal and pelvic malignancies: current applications and future perspectives. *Abdom Imaging* 40: 2723–2737. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0435-7>
78. Mauri G, Cova L, Beni S de et al. (2015) Real-time US-CT/MRI image fusion for guidance of thermal ablation of liver tumors undetectable with US: results in 295 cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38: 143–151. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0897-y>
79. Kim PN, Choi D, Rhim H et al. (2012) Planning ultrasound for percutaneous radiofrequency ablation to treat small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinomas detected on computed tomography or magnetic resonance imaging: a multicenter prospective study to assess factors affecting ultrasound visibility. *J Vasc Interv Radiol* 23: 627–634. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.12.026>
80. Hoffmann R, Rempp H, Keßler D-E et al. (2017) MR-guided microwave ablation in hepatic tumours: initial results in clinical routine. *Eur Radiol* 27: 1467–1476. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4517-x>
81. Maurer MH, Schreiter N, Bucourt M de et al. (2013) Cost comparison of nerve root infiltration of the lumbar spine under MRI and CT guidance. *Eur Radiol* 23: 1487–1494. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2757-y>
82. Clasen S, Rempp H, Hoffmann R et al. (2014) Image-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (HCC): is MR guidance more effec-

- tive than CT guidance? *Eur J Radiol* 83: 111–116.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.09.018>
83. Kaltenbach B, Roman A, Eichler K et al. (2016) Real-time qualitative MR monitoring of microwave ablation in ex vivo livers. *Int J Hyperthermia* 32: 757–764. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1204629>
84. Moche M, Trampel R, Kahn T et al. (2008) Navigation concepts for MR image-guided interventions. *J Magn Reson Imaging* 27: 276–291.
<https://doi.org/10.1002/jmri.21262>
85. Bauer P. (1991) Multiple testing in clinical trials. *Statistics in Medicine*: 871–890. <https://doi.org/10.1002/sim.4780100609>
86. Bender R, Lange S (2001) Adjusting for multiple testing - when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*: 343–349. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00314-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00314-0)
87. Bender R, Lange S, Ziegler A (2007) Wichtige Signifikanztests (Common significance tests). *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e24-5.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-959034>
88. Grimm A, Winkelmann M, Weiß J et al. (2019) Artefact and ablation performance of an MR-conditional high-power microwave system in bovine livers: an ex vivo study. *Eur Radiol Exp* 3: 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s41747-019-0115-4>
89. Li X, Zhang L, Fan W et al. (2011) 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* 27: 240–248. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.536967>
90. Bouda D, Lagadec M, Alba CG et al. (2016) Imaging review of hepatocellular carcinoma after thermal ablation: The good, the bad, and the ugly. *J Magn Reson Imaging* 44: 1070–1090. <https://doi.org/10.1002/jmri.25369>
91. Brace CL, Sampson LA, Hinshaw JL et al. (2009) Radiofrequency ablation: simultaneous application of multiple electrodes via switching creates larger, more confluent ablations than sequential application in a large animal model. *J Vasc Interv Radiol* 20: 118–124.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.09.021>

92. Harari CM, Magagna M, Bedoya M et al. (2016) Microwave Ablation: Comparison of Simultaneous and Sequential Activation of Multiple Antennas in Liver Model Systems. *Radiology* 278: 95–103.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2015142151>
93. Cazzato RL, Marini P de, Leclerc L et al. (2020) Large nearly spherical ablation zones are achieved with simultaneous multi-antenna microwave ablation applied to treat liver tumours. *Eur Radiol* 30: 971–975.
<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06431-1>
94. Singh S, Siriwardana PN, Johnston EW et al. (2017) Perivascular extension of microwave ablation zone: demonstrated using an ex vivo porcine perfusion liver model. *Int J Hyperthermia*: 1–7.
<https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1400119>
95. Lopresto V, Pinto R, Cavagnaro M (2014) Experimental characterisation of the thermal lesion induced by microwave ablation. *Int J Hyperthermia* 30: 110–118. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.879744>
96. Goldberg S, Nahum, Gazelle G, Scott and Mueller Peter R. (2000) Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. *AJR Am J Roentgenol*: 323–331. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.2.1740323>
97. Amabile C, Farina L, Lopresto V et al. (2017) Tissue shrinkage in microwave ablation of liver: an ex vivo predictive model. *Int J Hyperthermia* 33: 101–109. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1208292>
98. Liu Dong, Brace Christopher L. (2019) Evaluation of tissue deformation during radiofrequency and microwave ablation procedures: Influence of output energy delivery. *Medical Physics*: 4127–4134
99. Wright NT, Humphrey JD (2002) Denaturation of collagen via heating: an irreversible rate process. *Annu Rev Biomed Eng* 4: 109–128.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.101001.131546>
100. Planché O, Teriitehau C, Boudabous S et al. (2013) In vivo evaluation of lung microwave ablation in a porcine tumor mimic model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36: 221–228. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0399-8>

101. Rossmann C, Garrett-Mayer E, Rattay F et al. (2014) Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures. *Physiol Meas* 35: 55–67. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/1/55>
102. Wang Y, Sun Y, Feng L et al. (2008) Internally cooled antenna for microwave ablation: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *Eur J Radiol* 67: 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.07.015>
103. Hoffmann R, Rempp H, Erhard L et al. (2013) Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver. *Radiology* 268: 89–97. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121127>
104. Lubner MG, Hinshaw JL, Andreano A et al. (2012) High-powered microwave ablation with a small-gauge, gas-cooled antenna: initial ex vivo and in vivo results. *J Vasc Interv Radiol* 23: 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.11.003>
105. Liu H, Hall WA, Martin AJ et al. (2001) Biopsy needle tip artifact in MR-guided neurosurgery. *J Magn Reson Imaging* 13: 16–22. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200101\)13:1<16:AID-JMRI1003>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200101)13:1<16:AID-JMRI1003>3.0.CO;2-B)
106. Aubé C, Schmidt D, Brieger J, et al. (2004) Magnetic resonance imaging characteristics of six radiofrequency electrodes in a phantom study. *J Vasc Interv Radiol*: 385–392. <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000121408.46920.f1>
107. Thomas C, Springer F, Röthke M et al. (2010) In vitro assessment of needle artifacts with an interactive three-dimensional MR fluoroscopy system. *J Vasc Interv Radiol* 21: 375–380. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.11.012>
108. Wonneberger U, Schnackenburg B, Streitparth F et al. (2010) Evaluation of magnetic resonance imaging-compatible needles and interactive sequences for musculoskeletal interventions using an open high-field magnetic resonance imaging scanner. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 346–351. <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9676-6>
109. Rempp H, Waibel L, Hoffmann R et al. (2012) MR-guided radiofrequency ablation using a wide-bore 1.5-T MR system: clinical results of 213 treated

liver lesions. Eur Radiol 22: 1972–1982. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2438-x>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Privatdozent Dr. med. Rüdiger Hoffmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch / in Zusammenarbeit mit Privatdozent Dr. med. Rüdiger Hoffmann.

Sämtliche Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Beratung durch Dr. Gunnar Blumenstock (Institut für Biometrie).

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01.03.2021

8 Eigene Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Grimm A, Winkelmann M, Weiß J et al. (2019) Artefact and ablation performance of an MR-conditional high-power microwave system in bovine livers: an ex vivo study. *Eur Radiol Exp* 3(39): 1–9.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich PD Dr. med. Rüdiger Hoffmann für die Konzeptionierung und die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit danken. In besonderem Maße bedanke ich mich auch für die hervorragende Betreuung und die angenehme Zusammenarbeit.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock (Stellvertretender Leiter des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen) danke ich für die freundliche Beratung zur statistischen Auswertung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Amgad für die Unterstützung und Begleitung während des ganzen Studiums und vor allem auch während der Zeit der Promotion.