

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Nicht-thermische Gewebeablation mittels Irreversibler Elektroporation an der
Niere – Histologische Untersuchung der Gewebeschädigung in Korrelation zur
MRT Bildgebung im Großtiermodell**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Norma Dreyer
aus Langenhagen

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

17. April 2023

Für meine Familie

Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache: Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit die noch aktuell übliche Form des generischen Maskulinums benutzt, das alle Geschlechter gleichermaßen repräsentieren soll.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	2
2.1 Niere – Anatomie und (Patho-) Physiologie	2
2.1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie.....	2
2.1.2 Physiologie	2
2.1.3 Neoplasien der Niere	3
2.2 Ablationsverfahren in der Tumorthherapie	6
2.2.1 Thermale Ablationsverfahren an der Niere	6
2.2.2 Radiofrequenzablation (RFA).....	7
2.2.3 Mikrowellenablation.....	9
2.2.4 Kryoablation	10
2.2.5 Weitere thermale Ablationsmethoden.....	12
2.3 IRE.....	14
2.3.1 Technische Grundlagen	14
2.3.2 Mechanismen der Gewebeerstörung.....	15
2.3.3 Komplikationen/ unerwünschte Effekte.....	17
2.3.4 Kontraindikationen	18
2.3.5 Vorteile	19
2.3.6 Nachteile.....	20
3. Material und Methoden.....	21
3.1 Geräte	21
3.1.1 IRE.....	21
3.1.2 MRT.....	24
3.2 Tiermodell	26
3.3 Versuchsablauf.....	27
3.3.1 Vorbereitung des Versuchs	27
3.3.2 IRE.....	28
3.3.3 MRT	28
3.3.4 Versuchsende	29
3.4 Gewebegewinnung und histopathologische Auswertung mittels QuPath..	30
3.5 Datensammlung und -analyse.....	30
4. Ergebnisse	31
4.1 Vitalparameter während IRE und im Verlauf	31
4.2 MRT	32
4.2.1 Allgemeine Auswertung.....	32
4.2.2 T2w.....	34
4.2.3 T1w_KM	35
4.3 Patho- und histopathologische Auswertung	40
4.4 Korrelation von Histologie und MRT.....	48
5. Diskussion.....	55
5.1 Beurteilung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext.....	55
5.2 Methodenkritik	62
5.3 Weitere Forschungsansätze/ Ausblick	67
6. Zusammenfassung	71
7. Literaturverzeichnis	72
Danksagung	85

Lebenslauf/ Curriculum vitae 86

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
AJCC	American Joint Committee on Cancer
bpm	beats per minute
BCL-2	B-cell lymphoma 2 (Regulatorprotein der Apoptose)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
d	dorsal
DRG	Diagnosis Related Groups
DWI	Diffusions-gewichtete MRT-Sequenz
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
IRE	Irreversible Elektroporation
JÜR	Jahres-Überlebens-Rate
li	links
LITT	Laser-induced thermal therapy
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
MWA	Mikrowellenablation
Nll.	Nodi lymphatici
o	oben
P _{max}	Spitzendruck
PEEP	Positive end expiratory Pressure
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
re	rechts
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of Interest
RR _{sys/dia}	systolischer/ diastolischer Blutdruck
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SRM	Small Renal Mass
t	Zeit
T1w	T1-gewichtete MRT-Sequenz
T1w_KM	T1-gewichtete MRT-Sequenz mit Kontrastmittel
T2w	T2-gewichtete Sequenz
TE	Echozeit
Temp.	Temperatur
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TNM	Klassifikationssystem für Malignome (Tumor, Nodes, Metastases)
TOF	Train of Four
TUNEL	TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (Darstellung apoptotischer Zellkerne)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
v	ventral
V	Volt
W	Watt
\bar{x}	Mittelwert
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aus dem NanoKnife® User Manual United States Edition Version 2.2.0 (151) - Erwartete Ablationszone bei zwei monopolaren Elektroden im Auswahlmodus der NanoKnife® -Software.	23
Abbildung 2: Skizze zur Planung der Ablationszonen. Läsion 1 (24 h Zeitpunkt) und 2 (12 h Zeitpunkt) rechter Unterpol dorsal oder ventral. Läsion 3 (6 h Zeitpunkt) und 4 (2 h Zeitpunkt) linker Unterpol dorsal oder ventral.....	24
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. GB = Gallenblase ...	27
Abbildung 4: Versuchsaufbau während der Platzierung der Elektroden für eine Ablation der Leber.	29
Abbildung 5: Versuch Nr. 5, Niere rechts. Oben links T2w sagittal, oben rechts T1w_KM arterielle Phase, unten links T1w_KM venöse Phase, unten rechts DWI	33
Abbildung 6: Beispielmessung Region of interest (ROI) Versuch Nr. 5, rechte Niere dorsal (entspricht t = 12 h) T2w.	34
Abbildung 7: MRT-Darstellung 2 h nach IRE (Versuch Nr. 7), Pfeilspitze zeigt den hyperintensiven Bereich innerhalb der hypointensen Zone.....	34
Abbildung 8: Fläche der Ablationszone im MRT im zeitlichen Verlauf. Läsion 1 entspricht t(2 h), Läsion 2 entspricht t(6 h), Läsion 3 entspricht t(12 h), Läsion 4 entspricht t(24 h).....	39
Abbildung 9: Zentralzone zwischen den Einstichkanälen der beiden Ablationssonden	40
Abbildung 10: Periphere Zone mit Übergang zum nicht-ablatierten Nierenparenchym	40
Abbildung 11: Makroskopische Darstellung der Ablationszone t = 2h, 6h, 12h und 24h unmittelbar nach Organentnahme	41
Abbildung 12: Makroskopische Darstellung der Ablationszone t=2h nach Fixierung in Formalin-Lösung.....	41
Abbildung 13: Zentraler Anteil der Ablationszone in der Histologie. HE-Färbung, Darstellung im QuPath-Layout	42
Abbildung 14: Darstellung der in QuPath kategorisierten Anteile der Ablationszone. Grün: Nierenparenchym, Rot: Blutung/ Vaskularisation, Rosa: Nekrose.....	42
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte der histologischen Zonen im zeitlichen Verlauf.	43
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte der MRT- und histopathologischen Messwerte. Gemessene Fläche im MRT [mm ²]; Anteile der histologischen Zonen an der Gesamtzellzahl [%].	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vitalparameter und Dosierung der Narkosemedikamente zu den Ablationszeitpunkten im Versuch Nr. 5.....	31
Tabelle 2: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 2)	36
Tabelle 3: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 3)	36
Tabelle 4: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 4)	37
Tabelle 5: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 5)	37

Tabelle 6: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 7)	37
Tabelle 7: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²]. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach Ablation.	37
Tabelle 8: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²]. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach Ablation.	38
Tabelle 9: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²]. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach Ablation.	38
Tabelle 10: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm ²]. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach Ablation.	38
Tabelle 11: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach der (vierten) Ablation.	46
Tabelle 12: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach der (dritten) Ablation.	46
Tabelle 13: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach der (zweiten) Ablation.	46
Tabelle 14: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach der (ersten) Ablation.	46
Tabelle 15: Mittelwerte der MRT-Auswertung und Mittelwerte der histopathologischen Untersuchung im direkten Vergleich zu den 4 Messzeitpunkten.	49
Tabelle 3: MRT- und histopathologische Messwerte des zweiten Versuchs.	52
Tabelle 17: MRT- und histopathologische Messwerte des dritten Versuchs.....	52
Tabelle 18: MRT- und histopathologische Messwerte des vierten Versuchs.....	52
Tabelle 19: MRT- und histopathologische Messwerte des fünften Versuchs.....	52
Tabelle 20: MRT- und histopathologische Messwerte des siebten Versuchs.	53
Tabelle 21: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach der (vierten) Ablation.	53
Tabelle 22: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach der (dritten) Ablation.	53
Tabelle 23: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach der (zweiten) Ablation.	53
Tabelle 24: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach der (ersten) Ablation.	54

1. Einleitung

Mit zunehmendem Einsatz von schnittbildgebenden Verfahren in der Diagnostik werden immer mehr Tumore zufällig entdeckt und sollten dann auch leitlinienkonform entsprechend dem Tumorstadium behandelt werden.

Problematisch wirkt sich hierbei unter anderem der demographische Wandel aus, durch den das Alter der Patienten kontinuierlich zunimmt und man damit einhergehend auch mit erhöhtem Auftreten von Multimorbidität rechnen muss, was sich auf die Therapieoptionen oft einschränkend auswirkt. Offen chirurgische oder laparoskopische Verfahren stellen dann aufgrund ihrer Invasivität meist ein großes Risiko für den Patienten dar, was teilweise ein Ausweichen auf alternative Therapieverfahren erfordert. Ein weiterer Grund für den Einsatz weniger invasiver Therapien speziell an der Niere ist der reziproke Zusammenhang von Mortalität und Restfunktion der Niere. Da die Zufallsbefunde glücklicherweise sehr häufig in noch frühen Stadien gestellt werden, kommen hier dann als Alternative beispielsweise lokal-ablative Verfahren in Betracht, die jedoch aufgrund ihrer thermischen Effekte den Tumor umgebende, schützenswerte Strukturen zerstören können.

Eine neue lokal-ablative Methode ist die Irreversible Elektroporation (IRE), die auf dieser Ebene nach bisherigen Erkenntnissen Schonung verspricht.

Bevor die IRE als neue Methode allerdings im Klinikalltag oder in Leitlinien etabliert werden kann, gilt es die IRE einerseits hinsichtlich ihrer Sicherheit zu evaluieren und andererseits den Effekt der resultierenden Gewebeerstörung zu charakterisieren. Diese Charakterisierung gelingt durch Beurteilung der Ablationszonen in der Bildgebung und der korrelierenden histopathologischen Schnitte.

Während die Pathophysiologie der Gewebeschädigung bei den thermischen Ablationsverfahren bereits recht gut verstanden ist und hier mit dem direkten Zelltod unter Nekrose einhergeht, ist es bei der IRE bisher noch unklar, wie der Verlauf der Gewebeschädigung und die Zerstörung der Zellen charakterisiert werden können. Die Untersuchung der Effekte der irreversiblen Elektroporation an der Niere im Großtiermodell auf zellulärer Ebene soll der zentrale Gegenstand dieser Dissertation sein.

2. Literaturdiskussion

2.1 Niere – Anatomie und (Patho-) Physiologie

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ im Retroperitonealraum mit lebenswichtigen metabolischen, exkretorischen und inkretorischen Funktionen.

2.1.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie

Im Durchschnitt wiegt eine Niere ca. 150 g und ist typischerweise 12 x 6 x 3 cm groß. Die Nieren liegen rechts und links der Wirbelsäule in den Psoasnischen und sind jeweils zusammen mit der Nebenniere in eine Fettkapsel eingebettet, die von einer bindegewebigen Faszie umgeben ist. Die Faszie der Niere wird in ein prärenales (Gerota-Faszie) und retrorenales (Zuckermandl-Faszie) Blatt unterteilt. Am medialen Pol befindet sich der Nierenhilus, wo Ureter und Vene die Niere verlassen und die Arterie in die Niere eintritt. Die arterielle Versorgung erfolgt über die Arteriae renalia aus der Aorta abdominalis. Das venöse Blut fließt über die Venae renalia in die Vena cava inferior. Der Lymphabfluss erfolgt in die rechten (paracaval) und linken (paraaortal) Nodi lymphatici lumbales und von da aus in den jeweiligen Truncus lumbalis. Die Nieren sind ausschließlich sympathisch innerviert.

Makroskopisch kann das Nierenparenchym in die außen gelegene Rinde und das innen gelegene Mark aufgeteilt werden und vom zentral gelegenen Nierenbecken, das caudal in den Ureter übergeht, abgegrenzt werden. Mikroskopisch findet man in der Rinde die Glomeruli mit zugehörigen Anfangs- und Endstücken der Tubuli und im Nierenmark weitere Anteile der Nierenkanälchen, sowie die Sammelrohre, die jeweils in einer Papille in das Nierenbecken münden (1,2).

2.1.2 Physiologie

Die kleinste Funktionseinheit der Nieren wird als Nephron, bestehend aus Glomerulus und zugehörigem Tubulus, bezeichnet. Der im Glomerulum gebildete Primärharn wird in den Tubuli konzentriert und in seiner Zusammensetzung verändert und über das Sammelrohr, wo noch weitere Modifikationen vorgenommen werden können, in das Nierenbecken-Kelchsystem abgeleitet. Täglich filtrieren die Glomeruli etwa 150-180 L Primärharn, von dem ein Großteil rückresorbiert wird, sodass die tatsächlich täglich ausgeschiedene Menge Endharn noch etwa 1,5 L beträgt.

Die wesentlichen Funktionen der Niere sind die Ausscheidung harnpflichtiger (und toxischer) Substanzen, Regulation des Blutdrucks mittels Eingriff in Wasser- und Elektrolythaushalt und Renin-Bildung, Steuerung des Säure-Basen-Haushalts über Puffersysteme und Beteiligung am Glukosestoffwechsel durch Glukoneogenese, am Knochen-Stoffwechsel über Calcitriol (Vitamin D3), sowie an der Erythrozytenbildung durch Bereitstellung des Hormons Erythropoetin (1–4).

2.1.3 Neoplasien der Niere

Derzeit sind zahlreiche Neoplasien der Niere von unterschiedlichem Malignitätsgrad bekannt. Wichtige Beispiele sind Nierenzysten, das Nierenzellkarzinom, das Angiomyolipom und das renale Onkozytom, sowie bei Kindern der Wilmstumor. Es gibt Hinweise darauf, dass die Überlebensrate, beziehungsweise die Prognose, in direktem Zusammenhang mit der Restfunktion der Niere steht (5,6). Bei der Therapie ist daher eine Nephron-sparende Vorgehensweise angezeigt.

Der häufigste bösartige Nierentumor im Erwachsenenalter ist mit über 96 % das Nierenzellkarzinom. Das Nierenzellkarzinom ist ein maligner epithelialer primärer Tumor der Niere, der sich von Tubulusepithelien ableiten lässt (3). Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen und mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren circa 5 Jahre früher. Mittlerweile wird die Mehrzahl der Tumore als Zufallsbefund im Stadium T1 oder T2 diagnostiziert (7–9). Das Nierenzellkarzinom ist mit Rauchen bzw. Passivrauchen, Hypertonie und Adipositas assoziiert und kommt häufiger in Industriestaaten (USA, EU, Kanada, etc. und interessanterweise insgesamt am häufigsten in der Tschechischen Republik) und deutlich seltener in afrikanischen oder asiatischen Ländern vor (10–15). Weitere negative Einflüsse durch mangelnde körperliche Aktivität (16), chronische Niereninsuffizienz (17), immunsupprimierende Therapie z.B. mit Cyclosporin A nach Nierentransplantation (18) und beispielsweise (beruflich bedingte) Trichlorethylen- und Cadmiumintoxikationen (8) sind in der Literatur beschrieben, sowie genetische Einflüsse bei einem geringen Anteil von etwa 4 % der Patienten, die an komplexen hereditären Tumorsyndromen erkrankt sind (19,20).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) liegt für beide Geschlechter im Mittel bei 77 % und fällt damit insgesamt günstig aus, kann jedoch abhängig vom Tumorstadium auch besser (v.a. Stadium I und II) oder schlechter (v.a. Stadium IV) sein (7,21).

Für die Diagnosestellung und das Staging sieht die S3-Leitlinie den Einsatz hochauflösender Bildgebungen vor. Die CT und MRT sind anderen bildgebenden Verfahren wie Sonographie und PET-Scan in der diagnostischen Güte (vor allem bei der Abgrenzung zu anderen Läsionen) überlegen. Jedoch bleibt immer eine gewisse Restunsicherheit, die endgültig erst durch eine histopathologische Untersuchung ausgeräumt werden kann.

Eine Biopsie wird nur empfohlen, wenn sich daraus eine Konsequenz für die Therapie ergibt. Zum Beispiel sollten bei zystischen Tumoren oder ohnehin geplanter chirurgischer Therapie keine Biopsie erfolgen.

Für kleinere Tumoren ist in erster Linie die Durchführung einer nativen und kontrastmittelgestützten CT des Abdomens von der Leberkuppe bis zur Symphyse vorgesehen. Besteht der Verdacht einer Venen- oder V. cava-Beteiligung, ist aufgrund der besseren Weichteilgewebedifferenzierung eine MRT indiziert (21). Es konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Methoden für die Staging-Genauigkeit und hinsichtlich Sensitivität (beide 93 %) und Spezifität (CT: 68 %, MRT: 71 %) festgestellt werden (22–25).

Mehrere Publikationen konstatieren unter Berufung auf die Heidelberger Klassifikation von 1996/1997, dass klarzellige Nierenzellkarzinome mit etwa 70% am häufigsten vorkommen (8,26,27). Sie zeichnen sich in der Bildgebung oft durch hypervaskuläres Kontrastmittelverhalten aus und sind am besten in der arteriellen Phase zu erkennen. Papilläre Nierenzellkarzinome und andere Unterformen reichern hingegen deutlich weniger Kontrastmittel an und fallen daher vermehrt in der nephrographischen Phase auf (28). Metastasen zeigen ein ähnliches Kontrastmittelverhalten wie der Primärtumor (26,29,30). Das Nierenzellkarzinom metastasiert vor allem hämatogen über das venöse System und am zweithäufigsten lymphatisch (3). Da Metastasen somit am häufigsten pulmonal, ossär und hepatisch und/oder in regionalen Lymphknoten lokalisiert sind, sollte für das Staging und die Nachsorge laut S3-Leitlinie vor allem bei Tumoren > 3 cm auch eine CT des Thorax durchgeführt werden (21).

Das Staging des Nierenzellkarzinoms erfolgt nach UICC-Konvention anhand der TNM-Stadien des AJCC: In das Stadium I werden alle Tumore eingruppiert, die sich auf die Niere beschränken und < 7 cm (T1a: < 4 cm; T1b: 4-7 cm) groß sind. Tumore im Stadium II sind > 7 cm (T2a: 7-10 cm; T2b: > 10 cm) groß und auf die Niere beschränkt,

während Tumore, die bereits Strukturen außerhalb der Niere infiltrieren (Venen, Fettkapsel, V. cava oder bereits regionale Lymphknoten), aber noch innerhalb der Gerota-Faszie bleiben. Tumoren mit Fernmetastasen, oder die über die Gerota-Faszie hinausgehen, entfernte (nicht-regionale) Lymphknoten oder die ipsilaterale Nebenniere infiltrieren, werden als Stadium IV bezeichnet (21,26,31).

Therapieempfehlungen mit kurativem Ansatz sind nach Leitlinie die offene oder laparoskopische chirurgische Resektion des Tumors, möglichst als partielle Nephrektomie unter Erhalt der Organfunktion ohne zusätzliche Lymphadenektomie oder Adrenalectomie bei unauffälliger Bildgebung und intraoperativem Befund durchgeführt. Bei Tumoren < 4 cm und Kontraindikation für die chirurgische Therapie können lokal-ablative Verfahren oder eine aktive Überwachung als Therapieoptionen angeboten werden (21).

Auch beim bereits metastasierten Tumor sollten der Primärtumor und solitäre Befunde lokal behandelt und die komplette Resektion angestrebt werden (21). Eine adjuvante oder neoadjuvante systemische Therapie konnte bisher noch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten aufweisen (32,33) und wird daher nur bei Irresektabilität und Nachweis von Progress in fortgeschrittenen Tumorstadien im Rahmen von Studien empfohlen. Hier kämen dann am ehesten eine Target-Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor, VEGF-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren zum Einsatz (21,34). Von einer allgemeinen Chemotherapie oder ungerichteten Immuntherapie mit Interleukinen wird abgeraten. Zur Verlaufsbeurteilung sollte dann alle 6 bis 12 Wochen eine Schnittbildgebung erfolgen. In der palliativen Situation ist ein symptomorientiertes Vorgehen angezeigt. Die endgültige Therapieentscheidung für metastasierte Nierenzellkarzinome sollte jedoch immer interdisziplinär erfolgen (21).

Die Nachsorge des Nierenzellkarzinoms ist ein wichtiger Teil des Krankheits-Managements, da (Lokal-) Rezidive und Fernmetastasen auch nach mehreren Jahren noch auftreten können, sowie die Nierenfunktion durch Tumor und/oder Therapie beeinträchtigt sein könnte. Die Patienten werden je nach Ergebnis des histopathologischen Staging- und Resektionsstatus in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Je nach Risikoeinschätzung sollte dann eine körperliche Untersuchung, Bestimmung von Laborparametern für die Abschätzung der Nierenfunktion, Sonographie des Abdomens und CT des Thorax und Abdomens in regelmäßigen Abständen nach Schema der Leitlinie erfolgen (21).

2.2 Ablationsverfahren in der Tumortherapie

Mit der zunehmenden Verbesserung der bildgebenden Verfahren, bietet die interventionelle Radiologie mehrere vielversprechende bildgestützte Verfahren zur gezielten minimal-invasiven Therapie von Tumoren verschiedener Organsysteme (35).

Zur Zeit werden ablative Verfahren regelmäßig oder experimentell bei primären und sekundären Lebertumoren, Läsionen an der Niere, Lunge, Mamma und Knochen in kurativer oder palliativer Indikation eingesetzt (36–40).

Dabei können thermale von nicht-thermalen Verfahren abgegrenzt werden. Den nicht-thermalen Verfahren werden beispielsweise die Chemoembolisation und die Irreversible Elektroporation (IRE) zugeordnet. Zu den thermalen Ablationsverfahren gehören die Radiofrequenzablation, die Kryoablation, Laserablation und High-intensity focused Ultrasound (HIFU)-Therapie (41).

2.2.1 Thermale Ablationsverfahren an der Niere

Da die Mortalität bei Nierenfunktionsstörungen, aber auch speziell bei Nierenzellkarzinomen von der Nierenfunktion bzw. glomerulären Filtrationsrate (GFR) abhängt (5,6,42), sollten bei der Therapieauswahl möglichst Nephron-sparende Vorgehensweisen berücksichtigt werden.

Die S3-Leitlinie aus April 2018 empfiehlt minimal-invasive Ablationsmethoden für die Therapie von histologisch gesicherten malignen Nierentumoren (v.a. Nierenzell-Karzinom) insbesondere für Patienten mit mangelnder Aussicht auf Therapieerfolg durch chirurgische Resektion, bei Patienten mit Einzelniere und/ oder geringer Nierenfunktion, sowie Inoperabilität aufgrund anderer Ursachen (z.B. Komorbidität, Patientenwunsch, etc.) in der Annahme, dass hierbei ein gewebesparendes Vorgehen gewährleistet werden kann. Hu et al. haben in einer Metaanalyse die partielle Nephrektomie mit ablativen Therapien verglichen. Hier zeigte sich, dass es durch ablative Verfahren zu weniger perioperativen Komplikationen und im späteren Follow-Up (> 6 Monate) zu weniger Nierenfunktionseinschränkungen kommt, jedoch mit höheren Lokalrezidivraten und einem schlechteren Overall Survival einhergeht (43). Als Grundvoraussetzungen für die Erwägung einer ablativen Therapie wird von den Autoren der Leitlinie aufgrund des hohen Komplikationspotenzials die histologisch gesicherte Malignität des Tumors, sowie die Klassifikation als „Small Renal Mass“ vorgegeben. In diese Kategorie werden Tumore < 4 cm oder des Stadiums pT1 eingeordnet (21).

Minimal-invasive Ablationsverfahren werden in der Regel perkutan oder laparoskopisch unter Bildkontrolle durch Sonographie, Magnetresonanztomographie oder Computertomographie eingesetzt und werden in Allgemeinnarkose durchgeführt, können jedoch prinzipiell auch in Analgosedierung stattfinden.

2.2.2 Radiofrequenzablation (RFA)

Die zur Zeit am häufigsten angewandte minimal-invasive Alternative zur offen-chirurgischen oder laparoskopischen Resektion eines Nierentumors ist die perkutane Radiofrequenzablation, die vor über 20 Jahren erstmals zu diesem Zweck eingesetzt wurde (44,45). Mittlerweile stehen für diese Methode schon mehrere Firmen als Anbieter zur Verfügung.

Bei der RFA muss ein serieller Stromkreislauf bestehend aus Generator, einer Nadel-Elektrode, einer oder mehreren großen Streuungs-Elektroden (Erdung) und einem Widerstand (Patient) gebildet werden (46,47). Hierbei erzeugen die Elektroden mittels hochfrequenten Wechselstroms bei Wellenlängen von 375-480 kHz radiär ausstrahlende Friktionswärme (Reibungswärme), wodurch im Gewebe Temperaturen von 50-105 °C entstehen können. Die daraus resultierenden Schädigungen reichen von Proteindenaturierung und Membranschädigung über Gefäßverschlüsse bis hin zu Karbonisation (Verkohlung) und Vaporisation (Verdampfung), wobei das Ausmaß erheblich von der erreichten Temperatur im Gewebe und der Expositionsdauer abhängt (46-48). Tatli et al definieren in ihrem Review einen Temperaturbereich von 60 bis 100 °C als ideal für eine erfolgreiche Ablation (47). Mit der daraus resultierenden Ausbildung einer Koagulationsnekrose, kommt es zu einer irreversiblen Zerstörung des Gewebes innerhalb des Wirkungsbereichs (49-51).

Für die klinische Anwendung spielt der Umfang der Ablationszone eine wichtige Rolle. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Temperatur mit zunehmender Entfernung von der Elektrode immer weiter abnimmt und bei Einplanung eines ausreichenden Sicherheitsabstands die effektiv therapierbare Tumorgöße limitiert (47,52).

Die Vorteile der RFA gegenüber der Nephron-sparenden Resektion sind insbesondere durch die minimale Invasivität gekennzeichnet. Damit ist vor allem ein geringerer zeitlicher Aufwand mit kürzerer Eingriffsdauer und Hospitalisierungszeit und damit einhergehend niedrigeren Kosten für das Gesundheitssystem (53,54) sowie Schonung der

Nierenfunktion bei etwa gleicher oder sogar geringerer perioperativer Komplikationsrate verbunden (36,52,55–57).

Einen entscheidenden Nachteil der RFA stellt der Heat-sink Effekt dar, der die abkühlende Wirkung von Blutgefäßen und folglich reduzierte Effektivität der RFA beschreibt (45). Damit ist die Wirkung der RFA stark von den Eigenschaften des Zielgewebes abhängig, wo es beispielsweise durch Inhomogenität oder starke Vaskularisation zu Impedanzsprüngen kommen kann. Die Folge ist eine nur unvollständige Ablation, was auch als Skipping Lesions bezeichnet wird (58). Inoue et al. haben im Tiermodell herausgefunden, dass eine Embolisation von arteriellen Nierengefäßen und ein präinterventionelles Abkühlen des Parenchyms mittels transureteral applizierter Kochsalzlösung in das Nierenbecken zu höheren Temperaturen im Gewebe und damit zu einer Vergrößerung der Ablationszone führen (59).

Komplikationen unterschiedlichster Schwere treten nach RFA mit etwa 19 % relativ häufig und vor allem in unmittelbarer Nähe von harnleitenden Strukturen und des Nierenbecken-Kelch-Systems auf, wo insbesondere das Risiko für Perforation, Fistel- und Strikturen-Bildung besteht (54,60). Von der Anwendung der RFA bei Tumoren in unmittelbarer Nähe dieser Strukturen wird daher dringend abgeraten (61). Weitere wichtige Komplikationen sind Blutungen unterschiedlicher Signifikanz und Tumorzellverschleppung durch den Einstichkanal (62).

In ihrer retrospektiven Studie zum klinischen Outcome von SRM nach Radiofrequenzablation haben Curry et al. bei 18 % der Patienten in der Bildgebung Resttumoranteile und bei 5 % das Auftreten von Lokalrezidiven nach durchschnittlich 15 Monaten festgestellt (63). Ito et al. haben ebenfalls das klinische Outcome von kleinen Nierenzellkarzinomen nach RFA untersucht und ein Lokalrezidiv-freies Überleben nach 3 Jahren von 84,2 % und eine durchschnittliche Reduktion der geschätzten GFR von 2,7 % ermittelt (64). Acosta Ruiz et al. haben in ihrer Publikation eine Resttumor-freie Rate nach einmaliger Ablation von SRM von 83 % angegeben und festgestellt, dass diese durch optimale Platzierung der Elektroden, sowie mit zunehmender Entfernung vom Tubulus-Sammelrohr-System positiv beeinflusst wird (65).

In der Nachsorge sollte der Patient mittels kontrastmittelgestützter MRT oder alternativ kontrastmittelgestützter CT nach 1, 3, 6 und 12 Monaten insbesondere auf das Vorliegen eines Resttumors und in nachfolgenden Kontrollen auf das Auftreten von Lokalrezidiven und Zweitumoren hin untersucht werden. Ein bis drei Jahre nach Ablation kann die Nachsorge halbjährlich und ab drei Jahren dann in jährlichen Abständen erfolgen, soweit es der klinische Zustand des Patienten zulässt (55,61,63).

2.2.3 Mikrowellenablation

Auch die Mikrowellenablation (MWA) zählt zu den hyperthermen Ablationsmethoden. Mikrowellengeneratoren erzeugen mit einer Leistung von 45 bis 200 W elektromagnetische Wellen im Frequenzbereich von 900 bis 2450 MHz, die über mehrere Minuten von einer oder mehreren antennenartigen Elektroden an das umliegende Gewebe abgegeben werden. Dort werden Wassermoleküle aufgrund ihrer Dipol-Eigenschaften entlang des oszillierenden elektrischen Feldvektors zu rotierenden Bewegungen angeregt, wodurch Reibung und Hitze entstehen, die bei mehrminütig anhaltenden Temperaturen über 60 °C zu einer Koagulationsnekrose mit irreversibler Gewebeschädigung führen können. Das Ausmaß der Schädigung ist im Wesentlichen von der Frequenz der Mikrowellen, der Applikationsdauer, der Elektrodeneigenschaften und der Entfernung zum Applikationsort abhängig (66–71).

Die MWA kann wie die RFA perkutan, laparoskopisch und offen-chirurgisch angewendet werden. Je nach Herangehensweise erfolgt die Durchführung der Ablation in Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie und die Platzierung der Elektroden CT- oder Sonographie-gesteuert (66,72).

Während oder nach der Mikrowellenablation kann es zu Major-Komplikationen wie z.B. einem Pseudoaneurysma der Nierenarterie, retroperitonealen oder intrakapsulären Hämatom, Fistel- und Abszessbildung oder auch zu einer Ureterabgangsstenose mit konsekutiver Hydronephrose kommen. Minor-Komplikationen nach MWA wären beispielsweise Schmerzen, Übelkeit, Fieber, Hämaturie oder Harnverhalt. Im Vergleich zur Radiofrequenzablation treten Minor-Komplikationen mit 17,5 % in etwa gleich häufig auf, die Rate für Major-Komplikationen fällt mit 1,8 % allerdings bei trotzdem sehr guter technischer und onkologischer Wirksamkeit deutlich geringer aus (73).

Weitere Vorteile der Mikrowellenablation, vor allem im Vergleich zu anderen hyperthermen Ablationsverfahren, sind die Ausbildung höherer intratumoraler Temperaturen, die vermutlich unter anderem durch einen geringeren Einfluss des Perfusionsbedingten Heat-sink Effekts zustande kommen, und die günstige Weiterleitung der generierten Energien. Daraus resultierend erwirkt die MWA größere und vollständigere Tumor-Ablationszonen, respektive ohne Skipping Lesions, mit geringerem Zeitaufwand (62–71).

In einer Meta-Analyse aus 13 retrospektiven Kohorten-Studien mit mittleren Follow-Up-Zeiten von 8 - 25,7 Monaten errechneten Choi et al. eine durchschnittliche Lokalrezidivrate von etwa 2,1 % nach Anwendung von MWA bei Nierentumoren < 4 cm und stellten damit im Vergleich zur RFA eine größere therapeutische Effektivität fest (73).

Während bei der RFA die ableitenden Harnwege durch antegrade Pyeloperfusion effektiv vor den Auswirkungen der Hitzeentwicklung geschützt und die Größe der Ablationszone positiv beeinflusst werden können, konnten diese Effekte bei der MWA nicht nachgewiesen werden (74,75).

2.2.4 Kryoablation

Eine weitere thermoablativ Methode, die zurzeit durch die S3 - Leitlinie für die Therapie kleiner Nierenzellkarzinome empfohlen wird, ist die Kryoablation (21).

Bei der Kryoablation wird das Zielgewebe über eine Sonde wiederholt eingefroren und aufgetaut und dadurch eine Gewebeschädigung mit Koagulationsnekrose induziert (76). Wenn sich komprimierte Gase besonders schnell ausdehnen, können thermale Energien generiert werden und dann die Temperatur ihrer Umgebung beeinflussen. Diese Eigenschaft wird in der Literatur als Joule - Thomson Effekt beschrieben. Unter Ausnutzung dieses Effekts wird bei der Kryoablation über einen Applikator Gewebe vereist und auch wieder aufgetaut. Die derzeit gängigen Systeme verwenden Argon als Element zur Vereisung und Helium für die Erwärmung des Gewebes (77–79).

Die Erklärungsansätze zum Mechanismus der Zellschädigung beruhen vor allem auf den direkten thermischen und indirekten vaskulären Einflüssen durch die Kryoablation: In unmittelbarer Umgebung der Sonden bilden sich durch die rasche Abkühlung des Gewebes intrazelluläre Eiskristalle aus, die zur direkten mechanischen Zerstörung von

Zellorganellen und Zellmembranen führen (77,80). In größerer Entfernung zu den Sonden kommt es durch langsamere Abkühlung vor allem zu extrazellulärer Eiskristallbildung mit konsekutivem Anstieg der extrazellulären Osmolarität. Durch osmotische Prozesse dehydrieren die angrenzenden Zellen, was je nach Ausmaß zum Zelltod führt (80,81). Beim Auftauen kommt es unter anderem zum Wassereinstrom aus dem Extrazellulärraum nach intrazellulär, was weitere Schädigungen der Zellen bis hin zum Zerplatzen der Zellmembran zur Folge hat. Das intrazelluläre Wasser steht dann auch für einen zweiten Vereisungsprozess zur Verfügung, es bilden sich noch größere Eiskristalle und das Ausmaß der Zellschädigung kann damit bei wiederholter Anwendung höher ausfallen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Sensitivität der unterschiedlichen Gewebe gegenüber Kälte deutlich variiert (82,83).

Zusätzlich kommt es nach Kryoablation zu Vaskularisations-bedingten Sekundärschäden. Extreme Kälte induziert Vasokonstriktion bis hin zum Sistieren des Blutflusses. Bei der Erwärmung kommt es zu einer kurzen hyperämischen Phase mit konsekutiver Endothelschädigung, welche mit verstärkter Thrombozytenaggregation einhergeht und letztendlich zum Verschluss kleiner Blutgefäße führt. Die Folge ist eine Ischämie-bedingte Koagulationsnekrose des betroffenen Gewebes, wobei diese nicht eindeutig von der direkten thermischen Zellschädigung abgegrenzt werden kann (76,84). Möglicherweise könnten auch immunologische Prozesse zu einer Zellschädigung beitragen. Diese Theorie ist allerdings noch nicht hinreichend untersucht und spielt daher derzeit eine untergeordnete Rolle (78).

Zondervan et al. vergleichen die Kryoablation in einem Review mit der partiellen Nephrektomie und kommen zu dem Ergebnis, dass die Komplikationsrate nach Kryoablation signifikant geringer ausfällt (85). Häufigste Symptome sind Blutungen, Anämie und Hämaturie, die bei 2,6% der Patienten auftreten, teilweise aber auch selbstlimitierend sein können. Dem gegenüber steht die Lokalrezidiv-Rate, die nach Kryoablation höher ist als nach partieller Nephrektomie. Lokalrezidive treten hauptsächlich innerhalb der ersten 2 Jahren nach Intervention auf. Schmerzen und mildere Komplikationen wie z.B. grippeähnliche Symptome treten durchaus häufiger auf (85).

Bei etwa gleicher Effizienz und Komplikationsrate, ist die Kryoablation ein zur RFA gleichwertiges Verfahren (60,86). Ein entscheidender Vorteil der Kryoablation ist die gute intraprozedurale Erfolgskontrolle und verhältnismäßig genaue Abschätzung der Ablationszone in der CT (87), die sich hier bereits während des Ablationsvorgangs

hypodens darstellt (36) und die geringe Beeinträchtigung der Bildgebung, da keine elektrischen Ströme durch die Ablation erzeugt werden (83). Zhong et al. haben das Auftreten eines kompletten Post-Ablations-Syndroms mit Fieber, Myalgien und Übelkeit nach Kryoablation untersucht. Bei der Kryoablation scheint es mit etwa 9% der Patienten im Vergleich zur RFA etwas seltener aufzutreten (88).

Analog zum Heat-sink Effekt bei der RFA, scheint die Effektivität der Kryoablation beeinträchtigt, wenn Gefäße und harnleitende Strukturen die Kälteeinwirkung durch Erwärmung des angrenzenden Gewebes mindern (89). Folge des analog als „Cold-sink Effekt“ bezeichneten Phänomens sind auch hier Skipping Lesions, eine unvollständige Ablation. Zusätzlich besteht bei Ablation in unmittelbarer Nähe zu diesen Strukturen ein erhöhtes Komplikationsrisiko durch Perforation und Thrombosierung von Gefäßen und Strukturen des Nierenbecken-Kelch-Systems (45).

Die hohen Kosten der Materialien werden derzeit nicht komplett durch das DRG-System der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland gedeckt und stellen einen weiteren Nachteil der Kryoablation dar (83).

2.2.5 Weitere thermale Ablationsmethoden

Die Ablation mittels High intensity focused Ultrasound beruht auf den physikalischen Eigenschaften des piezoelektrischen Effekts. Die Ultraschallwellen werden auf einen Bereich im Gewebe konzentriert, wo ihre Energie in Wärme umgewandelt wird und es durch die rapide Temperaturerhöhung zur Gewebeerstörung mittels Nekrose kommt. Die Durchführung kann prinzipiell perkutan oder laparoskopisch erfolgen, wobei die Grenzen der perkutanen HIFU durch die Nierenbewegung während der Atmung, der einschränkenden Sicht durch das Thoraxskelett und die anwenderabhängige manuelle Steuerung schnell erreicht sind (90). Bei der laparoskopischen HIFU wird nach Präparation des OP-Gebietes die Ultraschallschallsonde über einen 18mm dicken Port eingeführt und das Zielgewebe über 10-40 min ablatiert, wobei (bei einer Leistung von 8-35 W) Temperaturen von über 90 °C erzeugt werden und eine Koagulationsnekrose entsteht (45,91).

Ein entscheidender Vorteil der HIFU besteht darin, dass das Tumorgewebe für die Ablation nicht punktiert werden muss und somit das Risiko einer Tumorzellverschleppung und Blutungen bei gut vaskularisierten Tumoren verringert wird (92). Bei der

extrakorporalen, d.h. perkutanen Durchführung steht die äußerst geringe Invasivität mit minimaler Schädigung des umliegenden Gewebes im Vordergrund. Schwere Komplikationen treten selten auf, sodass eine Entlassung der Patienten aus der stationären Versorgung in der Regel nach 24 h erfolgen kann (93). Die Vorteile der laparoskopischen HIFU sind durch die gute Steuerbarkeit bei der Auswahl der Ablationszone mit vollständiger intratumoraler Gewebeerstörung gekennzeichnet (90,91).

Durch die verhältnismäßig aufwändige Präparation der Ablationszone, bei der das perirenale Fettgewebe entfernt werden muss, ist die Invasivität der HIFU verglichen mit der RFA erhöht (91). Zudem ist auch die Effektivität der HIFU bisher noch nicht zufriedenstellend nachgewiesen, unter anderem da vor allem zentral gelegene Tumoranteile durch die HIFU nicht erreicht werden (90,91,93), sodass diese Methode derzeit klinisch nicht in der Therapie von Nierentumoren eingesetzt wird.

Auch die Laserthermoablation (LITT) findet bei der fokalen Therapie von Nierentumoren bisher keine Verwendung, da zum aktuellen Zeitpunkt noch keine größeren Studien vorliegen (90,94).

In der S3-Leitlinie von 2021 wird die stereotaktisch-ablative Radiotherapie als weiteres Ablationsverfahren erwähnt. Hier wird Gewebe mittels extrinsischer hochenergetischer (Photonen-) Strahlung zerstört. Durch CT-gestützte Anwendung kann der Einsatz sehr präzise geplant und durch Bündelung der Strahlen auf einen lokalen Fokus gezielt Tumorgewebe ablatiert werden. Auch wenn erste Ergebnisse vergleichbar zu KA und RFA scheinen, werden stereotaktische Verfahren noch als experimentell eingestuft (95).

2.3 IRE

Die Irreversible Elektroporation ist eine nicht-thermale Ablationsmethode, die aus der im Rahmen der Elektrochemotherapie bereits etablierten Reversiblen Elektroporation hervorgegangen ist. Davalos et al. publizierten 2005 Ergebnisse eines mathematischen Modells zur Irreversiblen Elektroporation und stellen die IRE in dieser Studie erstmals als neue minimal invasive Methode der chirurgischen Tumorthherapie ohne relevante thermale Effekte vor (96). Seit 2008 hat die IRE in Europa die Zulassung zur Anwendung im Rahmen von Studien (97).

2.3.1 Technische Grundlagen

Bei der IRE erzeugt ein per Fußpedal aktivierbarer Generator zwischen nadelförmigen Elektroden mittels multipler hochenergetischer elektrischer Strompulse eine Spannung. In der Regel werden mindestens zwei und maximal sechs 15 cm oder 25 cm lange Elektroden mit einem Durchmesser von 19 Gauge verwendet. Den aktiven Teil der Elektroden bilden die nichtisolierten distalen Enden, welche individuell auf eine Länge von 0,5 cm bis 4 cm eingestellt werden können (98–100). Die Elektroden werden CT- oder ultraschallgesteuert möglichst parallel in einem Abstand von 1,5 cm bis 2 cm platziert (101). Typischerweise werden für die IRE 90 elektrische Impulse mit einer Dauer von 70 bis 100 μ s appliziert. Diese Einstellungen können individualisiert und der Vorgang in mehrere Zyklen fraktioniert werden (45,102–106). Die optimalen Einstellungen können mittels der von AngioDynamics bereitgestellten NanoKnife® Planning Software ermittelt werden. Bei der IRE entsteht lokal ein elektrisches Feld, welches das Transmembranpotenzial von Zellen beeinflusst und bei der Irreversiblen Elektroporation eine Feldstärke von über 1000 V/cm bis zu 3000 V/cm hat (45,101,105,107). Überschreitet das Transmembranpotenzial der Zellen dann den Schwellenwert im Bereich von 250-350 mV (108), entstehen kleinste Poren in ihrer Zellmembran. Der Durchmesser dieser Poren liegt überwiegend im Bereich von 340-360 nm (109). Der genaue Mechanismus der Porenbildung ist bisher noch nicht geklärt. Basierend auf Simulationsstudien an Phospholipid-Membranen von Tieleman (2004) und Tarek (2005) vermutet man, dass sich Wassermoleküle innerhalb von Nanosekunden nach Generierung des elektrischen Feldes aneinanderreihen und Kanäle durch die Lipiddoppelschicht formen, die sich bei Fortbestehen des elektrischen Feldes zu wassergefüllten Poren erweitern. Sie werden im weiteren Verlauf stabilisiert,

indem sich die hydrophilen Kopfgruppen der Lipidmoleküle vom Rand zur Membranzentrum umorientieren (110,111). Dieser Prozess ist nach Deipolyi et al. abhängig vom Ausmaß des lokalen mechanischen Stresses und von den Eigenschaften des elektrischen Feldes, welches vor allem von Intensität, Dauer und Frequenz der elektrischen Pulse beeinflusst wird. Darüber hinaus spielen auch Anzahl, Abstand und Durchmesser der Elektroden, sowie die Eigenschaften der einzelnen Zellen wie z.B. Zellart, -alter, -morphologie und -größe, eine Rolle (96,112–115).

2.3.2 Mechanismen der Gewebeerstörung

Lee et al. konnten nach IRE an der Leber im Tiermodell innerhalb von 24 h keine mikroskopisch vitalen Zellen in der Ablationszone feststellen (116). Bei ausreichender Pulsintensität und -dauer kann die zelluläre Homöostase durch die erhöhte Permeabilität der Zellmembran nicht aufrechterhalten werden und führt zum konsekutiven Zelltod (45,117,118). Sowohl Faroja et al. als auch Deodhar et al. zeigen im Tierexperiment, dass unter bestimmten Voraussetzungen auch geringe thermische Schädigung durch die IRE hervorgerufen werden kann, die vor allem unmittelbar angrenzend an die Einstichkanäle der Elektroden nachweisbar ist (104,119). Der größte Anteil der Gewebeschädigung scheint dennoch durch nicht-thermale Effekte verursacht zu sein (104).

Makroskopisch und mikroskopisch kann der Ablationsbereich vom restlichen Gewebe scharf abgegrenzt und in verschiedene Zonen eingeteilt werden: Wendler et al. beschreiben in ihrer präklinischen Studie an Schweine-Nieren 28 Tage nach IRE eine zentrale Zone aus überwiegend fibrösem Ersatzgewebe, die durch eine unter 1 mm große Transitionszone mit hochgradig atrophieren Tubuli vom normalen Nierenparenchym abgegrenzt ist. In Cortex und Medulla waren noch vereinzelt tubuläre Strukturen nachweisbar, die am ehesten als Sammelrohre mit regenerativem Epithel klassifiziert wurden (120). In histologischen Untersuchungen drei bzw. vier Wochen nach IRE der Niere sind auch Mineralisierungen oder kalzifizierte Granulome zu finden (119–121).

Die Vulnerabilität des Gewebes gegenüber der IRE ist außerdem stark von der individuellen Struktur abhängig: Je heterogener ein Gewebe, desto heterogener ist auch das entstehende elektrische Feld und damit der Einfluss auf die Form der Ablationszone und die Zellen (104,122,123). Golberg et al. beschreiben beispielsweise einen

„Electric Field Sink Effect“, der von der Größe und Vernetzung der Gefäße im Ablationsgebiet abhängig ist (124).

Bisher ist die Datenlage widersprüchlich, ob die IRE den Zelltod durch Apoptose oder Nekrose auslöst: Lee et al. konnten mittels BCL-2-Onkoprotein- und TUNEL-Färbungen Apoptose-typische Aktivität in den Ablationszonen nachweisen (116). Faroja et al. konnten mittels Caspase 3-Färbungen ebenfalls typische Apoptose-Marker nach IRE nachweisen. Vor allem in der Peripherie der Ablationszone scheint die Apoptose der führende Mechanismus zu sein, während zentral keine typischen Apoptose-Marker nachweisbar waren (104). Andere Publikationen beschreiben in ihren histologischen Untersuchungen nach IRE hingegen nekrotische Gewebeveränderungen mit inflammatorischen Infiltraten (119,125,126). Neuere Untersuchungen zum Zelltod beschreiben programmierte, mit Inflammation einhergehende Formen, die weder eindeutig der klassischen Nekrose noch der Apoptose zuzuordnen sind. Es scheint Mischformen zu geben, wie zum Beispiel die Nekroptose, die Britt Hanson in ihrem Review näher untersucht hat (127). Die ursprünglichen Definitionen reichen also möglicherweise nicht mehr für eine adäquate Beschreibung der Mechanismen aus und könnten auch bei der IRE führend sein. Tekle et al. beschreiben in ihrer Studie an Maus-Lymphozyten, dass durch Reorganisation der Zellmembran infolge eines externen elektrischen Feldes Phosphatidylserin an die äußere Oberfläche der Zellen als Markermolekül für Phagozyten gelangt (128). Eine solche Veränderung der Zelloberflächenmoleküle ist ebenfalls für den Abbau apoptotischer Zellen verantwortlich (129,130). Ein Teil der Gewebeschädigung infolge der IRE könnte also durch diese Beobachtung zu erklären sein. Möglicherweise führen die elektrischen Pulse auch an intrazellulären Membranen zu Porenbildung, sodass ein erhöhter Calcium-Ausstrom aus dem endoplasmatischen Retikulum oder Cytochrom c-Freisetzung aus den Mitochondrien die Apoptose-Induktion auslösen könnten (112). Zusätzlich lassen sich in den Ablationszonen nach IRE inflammatorische Infiltrate (119,126,131) und eine systemische Aktivierung des Immunsystems (132) nachweisen, sodass eine immunologische Komponente der Zellerstörung denkbar wäre.

Bisherige Versuche haben gezeigt, dass die Architektur des Gewebes in der Ablationszone nach IRE im Gegensatz zu thermalen Ablationsverfahren bei erfolgreicher Zerstörung vitaler Zellen erhalten bleibt. Vor allem proteinreiche Strukturen wie Kollagen und elastische Fasern im Bindegewebe inklusive größerer Gefäße, Gallengängen, Nervenscheiden mit Schwann-Zellen und Nierenbeckenkelchsystem bleiben

nach IRE auch nach einem Zeitraum von 28 Tagen weitestgehend erhalten (121,133,134). Allerdings kann die Funktion dieser Strukturen vorübergehend beeinträchtigt sein, da die zellulären Anteile durch die IRE zerstört werden (133). So kann es beispielsweise nach IRE zu einer transienten Hepatitis kommen. Das Gewebe scheint sich jedoch innerhalb von 14 Tagen (Normalisierung der laborchemischen Parameter wie Transaminasen und Bilirubin) zu erholen (135). Hinweise auf eine akut beeinträchtigte Nierenfunktion nach IRE (mittels Urinzytologie, Ausscheidungsurographie und MRT-T1-Thrive5-3D-GE urogram scans) im tierexperimentellen Studienansatz waren im Verlauf spätestens nach 28 Tagen rückläufig (121) und auch in Patientenstudien konnte kurzzeitig nach IRE keine Einschränkung der Nierenfunktion festgestellt werden (136). Einschränkungen der nervalen Funktion zeigten sich im Tierversuch ebenfalls im Verlauf von einigen Wochen nach IRE rückläufig (137).

2.3.3 Komplikationen/ unerwünschte Effekte

Der größte limitierende Faktor der IRE stellten in den ersten Versuchen induzierte Herzrhythmusstörungen. Vor allem bei herznaher Ablation kommt es vermehrt zu schwerwiegenden kardialen Komplikationen, wie ventrikulären Tachykardien. Dieses Risiko konnte durch EKG-synchronisierte Applikation der elektrischen Pulse in die refraktäre Phase der Herzaktion minimiert werden. Nach EKG-Synchronisation treten teilweise noch milde kardiale Komplikationen wie selbstlimitierende, nicht hämodynamisch relevante supraventrikuläre Arrhythmien auf (138–142). Durch das induzierte elektrische Feld können an den motorischen Endplatten Aktionspotenziale ausgelöst werden und zu generalisierten Muskelkontraktionen führen. Bei einigen Patienten löst dies ein Muskelkatergefühl (143) aus und es kann intraoperativ zu ungewollter Bewegung der Elektroden führen. In bisherigen Untersuchungen scheint es unter generalisierter Muskelrelaxation dabei jedoch nicht zur Dislokation der Elektroden gekommen zu sein (99,138,144). Das Risiko einer Rhabdomyolyse mit konsekutiver Nephropathie durch generalisierte Kontraktionen scheint durch den Einsatz von Muskelrelaxantien minimiert (105). Weiterhin ist mehrfach ein deutlicher Blutdruckanstieg durch die IRE beschrieben. In den meisten Fällen führten einfache unmittelbare Maßnahmen, wie zum Beispiel die Vertiefung der Narkose zu Normalisierung der Werte (99,138,140). Im klinischen Verlauf scheinen vor allem nach IRE von Leber und Pankreas thrombotische Gefäßverschlüsse, insbesondere der Portalvene und Gallengänge aufzutreten,

wobei die Nähe zur Ablationszone keinen signifikanten Faktor darstellte (142,145,146). Weitere Komplikationen sind die Verletzung von Blutgefäßen, angrenzenden Organen und Strukturen durch die Punktionsnadeln, wie Nebenniere oder Pleura mit Ausbildung eines Pneumo- oder Hämatothorax (99,142) und Entzündungen der Zielorgane oder umgebenden Strukturen, wie zum Beispiel Harnwegsinfekt, Epididymitis, Pankreatitis und Hepatitis (138,145,147,148). Einige klinische Studien verzeichnen vorübergehende postinterventionelle Neurapraxien, die am ehesten lagerungsbedingt und nicht durch direkte elektrische Ströme bedingt sind (99,144). Nach IRE der Niere treten hauptsächlich milde und selbstlimitierende Komplikationen auf. Am häufigsten kommt es zu transienter Hämaturie, perirenenalen Hämatomen und analgetikasensiblen Schmerzen. Anstiege des Serumkreatinins oder Abfall der GFR nach IRE ohne klinische Bedeutung, sowie eine Ureterstenose bei einem mit RFA vorbehandelten Patienten werden beschrieben (99,126).

Teilweise kommt es zu Rezidiven des Tumors im Stichkanal, was möglicherweise durch Tumorzellverschleppung bei der Platzierung der Elektroden provoziert werden kann (99,149). Eine Ablation des Stichkanals, wie bei der RFA üblich, ist derzeit noch kein fester Bestandteil des Verfahrens (150).

2.3.4 Kontraindikationen

Für die IRE gibt es aufgrund der unerwünschten Effekte auch Zulassungsbeschränkungen. Der Hersteller AngioDynamics deklariert die chirurgische Ablation von Weichgewebe als den offiziellen Verwendungszweck des Gerätes. Kontraindiziert ist laut Benutzerhandbuch eine Anwendung bei Patienten mit Epilepsie, kürzlich stattgehabtem Herzinfarkt, implantierten elektronischen Geräten oder metallhaltigen Implantaten, sowie eine Ablation der Augen (151). So beschreiben beispielsweise Cornelis et al. in ihrer Studie einen negativen Effekt von metallhaltigen Implantation auf die Effektivität der IRE, insbesondere wenn sich diese in der Ablationszone befinden (122). Zusätzlich weist der Hersteller auf das hohe Risiko von Herzrhythmusstörungen hin, insbesondere bei struktureller Herzerkrankung, langer QT-Zeit oder vorbestehenden Herzrhythmusstörungen, da hier keine präzise R-Wellen-Detektion für die EKG-synchronisierte Pulsapplikation möglich ist (151). Nielsen et al. relativieren in ihrer Diskussion diese Kontraindikation, da hierzu keine bestätigende Literatur vorliegt und unter anderem die technische Grundlage der Kardioversion bei Vorhofflimmern ebenfalls die R-Wellen-Detektion ist (138). In derselben Studie wurde ein simultanes Monitoring der

zerebralen Aktivität durchgeführt, das jeden elektrischen Puls der IRE als Spike im EEG darstellt. Nielsen et al. werteten dies als Artefakt ohne epileptische Aktivität; bei keinem der Patienten trat eine reaktive zerebrale Antwort auf (138). Aufgrund des mehrfach in direktem Zusammenhang zur IRE beschriebenen Anstiegs der Blutdruckwerte, ist bei Patienten mit schwer kontrollierbarer Hypertonie in der Anamnese Vorsicht geboten (105,138). Vor Anwendung der IRE sollte laut Narayanan et al. ein erhöhtes Komplikationsrisiko durch Verhältnisse, die für eine unsichere perkutane Applikation der Sonden sprechen oder Varizen, die beispielsweise im Rahmen einer portalen Hypertension auftreten und zu schweren Blutungen führen können, evaluiert werden (101).

2.3.5 Vorteile

Vorteile der IRE resultieren hauptsächlich aus dem selektiven Ablationsmechanismus. Größe und Form der Ablationszonen scheinen unabhängig von der Nähe zu Blutgefäßen zu sein (115). Im Gegensatz zu thermalen Ablationsverfahren kann die Ausbildung der Ablationszone mit großer Genauigkeit zeitgleich zur Ablation in der Sonographie beobachtet werden. Die Ablationszone ist für 24 h als hypoechogenes Areal, vermutlich durch Ödembildung und Hyperämie, darstellbar und kann daher als „Real-Time-Monitoring“ angewendet werden (116). Gefäße sowie die strukturelle Integrität der Organe bleiben weitestgehend erhalten und kutane Narben oder abdominelle Verwachsungen werden durch den minimal invasiven Charakter vermieden (143).

Speziell an der Niere bedeutet dies ein Erhalt des Nierenbeckenkelchsystems ohne Harnfisteln, Obstruktionen, Vernarbungen oder Schrumpfung unter Erhalt der Nierenfunktion und ohne die Ausbildung nekrotischer Ulzerationen (121). Der Einsatz postoperativer Antibiotika ist laut Hsiao et al. meist nicht nötig (105). Positiv ist auch die kurze Expositionsdauer von 1 - 3 min (102,115,116,131), während für thermale Verfahren wie die RFA 5 - 20 min oder für die KA in etwa 30 min benötigt werden (36). Nach der Ablation treten in knapp der Hälfte der Fälle keine Schmerzen auf und nur selten stärkere Schmerzen, die jedoch mit Opioid-Analgetika gut kontrollierbar sind. Narayanan et al. haben das Auftreten postoperativer Schmerzen und den Analgetikaverbrauch nach IRE und RFA gegenübergestellt und konnten keinen Unterschied feststellen (152). Dies führt auch zu einer meist kurzen Hospitalisierungsdauer von wenigen Tagen, teilweise ist sogar am selben Tag noch eine Entlassung in die ambulante Versorgung möglich (99,105).

2.3.6 Nachteile

Die meisten Nachteile ergeben sich aus den unter 2.3.3. aufgezählten unerwünschten Wirkungen im Rahmen der IRE. Trotz der minimalen Invasivität der IRE ist für den Eingriff aufgrund der Muskelkontraktionen eine generalisierte Muskelrelaxation und damit auch eine Allgemeinanästhesie notwendig (99). Für Patienten mit Herzrhythmusstörungen und unkontrollierter Hypertonie kann die Applikation elektrischer Impulse zu gefährlichen kardiovaskulären Komplikationen führen (99,151). Für die IRE werden zwei oder mehr Elektroden benötigt, deren korrekte Platzierung teilweise durch Rippen, Knorpel oder andere Strukturen behindert wird, was die Qualität der Ablation beeinträchtigt (99). Tumore, die größer als 3,5 cm sind oder sich in unmittelbarer Nähe zu Metallimplantaten befinden, gehen häufig mit unvollständiger Ablation einher (99,122). Zudem scheint es derzeit noch häufiger zu Lokalrezidiven zu kommen als nach thermaler Ablation oder partieller Nephrektomie (63,85,149,153) und es besteht ein noch nicht quantifiziertes Risiko der Tumorzellverschleppung (99).

3. Material und Methoden

3.1 Geräte

3.1.1 IRE

Für die IRE gibt es derzeit nur ein offiziell zugelassenes Gerät. Das NanoKnife® - System der Firma AngioDynamics (Queensbury, NY) besteht aus einem Generator, einem Fußpedal und sterilen Nadelelektroden für den Einmalgebrauch. Es können bis zu sechs Elektroden gleichzeitig an das Gerät angeschlossen und die Pulsintensität durch individuelle Einstellungen angepasst werden. Wie auch bei Wendler et al. beschrieben, werden die für das Zielgewebe optimalen Einstellungen zu Elektrodenkonfiguration und Impulsintensität mithilfe der NanoKnife® Planning Software anhand Größe und Form der gewünschten Ablationszone berechnet (154).

Durchführung:

Basierend auf Messwerten in der präoperativen Bildgebung berechnet das Gerät mittels eines Algorithmus die Anzahl und Anordnung der benötigten Elektroden (155). Einstellungen zu Intensität und Dauer der elektrischen Pulse werden in der Regel basierend auf präklinischen Daten vorgenommen (102,155). Um die für eine adäquate Ablation von SRM benötigte Stromstärke von 30 bis 40 A zu erreichen, beschreiben Sorokin et al. eine Spannung von 2000 V/cm eingestellt und für Nierentumore < 1,5 cm drei triangulär platzierte Elektroden und für Tumore von 1,5 bis 2,5 cm vier rhomboid angeordnete Elektroden verwendet zu haben (150). Da es durch die IRE zur Reizung der motorischen Endplatten und damit zu Muskelkontraktionen kommt, erfolgt die klinische Anwendung in Intubationsnarkose und vollständiger Muskelrelaxation mit vollständigem Ausfall der Reizantwort (entsprechend einer TOF-Zahl von 0) in der Relaxometrie (138). Zur Vermeidung von Ventrikulären Tachykardien ist eine Synchronisierung der elektrischen Pulse und Applikation in die refraktäre Phase der Herzaktion unmittelbar nach der R-Zacke im EKG, entsprechend der elektrischen Erregungsausbreitung im Kammermyokard, erforderlich (101,139). Deodhar et al. haben in ihren Ablationsversuchen jedoch bei ausreichendem Abstand der Ablationszone zum Kammermyokard auf eine kardiale Synchronisation verzichtet (119). Hsiao et al. raten darüber hinaus ein intraoperatives Monitoring der Vitalparameter wie Sauerstoffsättigung und Blutdruck, inklusive der Körpertemperatur, der Urinausscheidung, Kapnometrie und EKG zu etablieren und empfehlen postoperative laborchemische Kontrollen des Blutbildes, der Muskelenzyme und der Leber- und Nierenfunktion für einige

Tage (105). In klinischen Studien hat sich bisher gezeigt, dass ein postoperatives Schmerzmanagement mit oraler Analgesie in der Regel ausreichend und der Einsatz einer antibiotischen Therapie nicht notwendig scheint. Meistens war die Entlassung der Patienten in die ambulante Versorgung innerhalb einer Woche möglich (105,138). Zur klinischen Anwendung der IRE speziell an der Niere gibt derzeit noch sehr wenige Publikationen. Bisherige Untersuchungen zeigen die IRE der Niere als durchführbare und sichere Ablationsmethode für Nierenzellkarzinome im Stadium pT1a. Die Nierenfunktion und eGFR blieben bei allen Patienten stabil; eine vollständige Tumorablation konnte in der Hälfte der Ablationen erreicht werden (106,126,156,157). Für den Zeitraum von 2 Jahren nach IRE wird von Canvasser et al. eine tumorfreie Überlebensrate von 83 % beschrieben (149). Ausführlichere klinische Erprobung der IRE erfolgte bisher in prospektiven und retrospektiven Studien an Leber (141,158,159), Prostata (143,147) und Pankreas (160). Andere Publikationen beschreiben erste klinische Anwendungen der IRE an Lunge, Schilddrüse, Lymphknoten und Weichteilen in Studien oder Fallbeschreibungen (99,142,161–163). Simmerman et al. stellen die IRE als vielversprechende Begleitmaßnahme bei chirurgischer Therapie von soliden Tumoren vor, um die Lokalrezidivrate bei positiven Resektionsrändern zu senken (164). Neue Anwendungsgebiete wurden bislang in präklinischen Studien an Rektum, Dünndarm, Knochen und Mammakarzinom im Tiermodell (165–168) und Mikroorganismen (169–172) untersucht.

In dieser Versuchsreihe wurde das NanoKnife®-System mit zwei unipolaren 18 G-Sonden und einer aktiven Spitze von 20 mm für die IRE genutzt.

Die Verwendung von zwei Sonden für die Ablation generiert eine im Querschnitt ovale Ablationszone, die die Form zweier zentral verschmolzener Ovoide annimmt (151).

Ablation mit zwei Elektroden

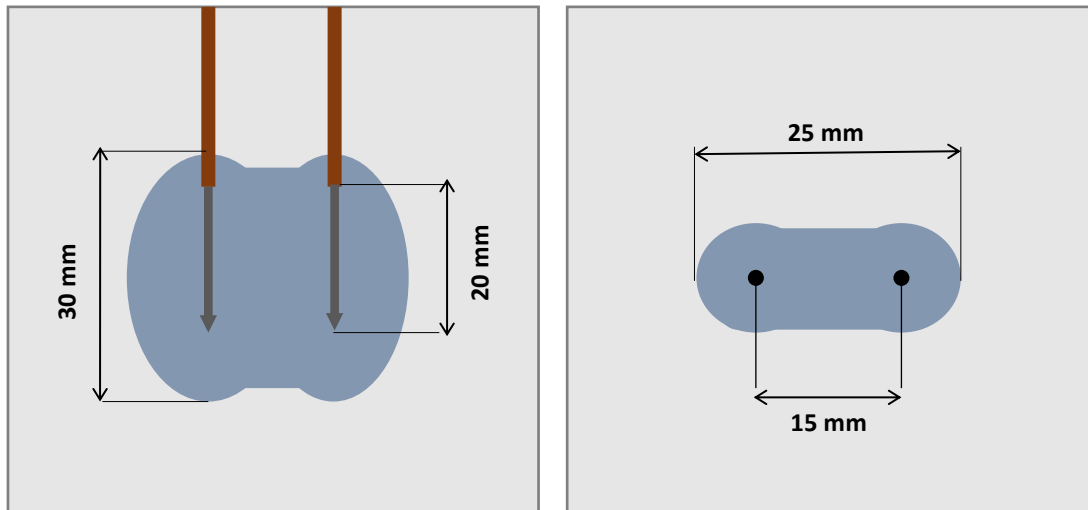


Abbildung 1: Erwartete Ablationszone bei zwei monopolaren Elektroden im Auswahlmodus der NanoKnife® -Software. Aus dem NanoKnife® User Manual United States Edition Version 2.2.0 (151)

Die Sondenapplikation erfolgte sonographisch gesteuert, um die Elektroden möglichst parallel in einem Abstand von etwa 15 mm zu platzieren. Je Niere waren zwei Ablationen geplant, idealerweise jeweils eine am Ober- und eine am Unterepol, um Überschneidungen der Ablationszonen zu vermeiden. Die Zielzonen sollten Nierenrinde und -mark beinhalten. Nierenbecken sowie anatomische Auffälligkeiten, z.B. Zysten, sollten möglichst gemieden werden. Teilweise gestaltete sich der Zugang zur Zielzone, insbesondere in den Oberpolen, aufgrund anatomischer Gegebenheiten wie Lage der Niere hinter den Rippen oder zystische Strukturen im Nierenparenchym schwierig, so dass die tatsächlichen Ablationszonen nicht in den geplanten Zielbereichen liegen.

Die Einstellung der Ablationsparameter erfolgte anhand der von der Planungssoftware vorgeschlagenen Größen. Die Elektrodenspitze wurde auf 20 mm (in Anlehnung an z.B. Ben-David et al. 2013, Dunki-Jacobs et al. 2014) eingestellt und ein Elektrodenabstand von 15 mm angestrebt (173).

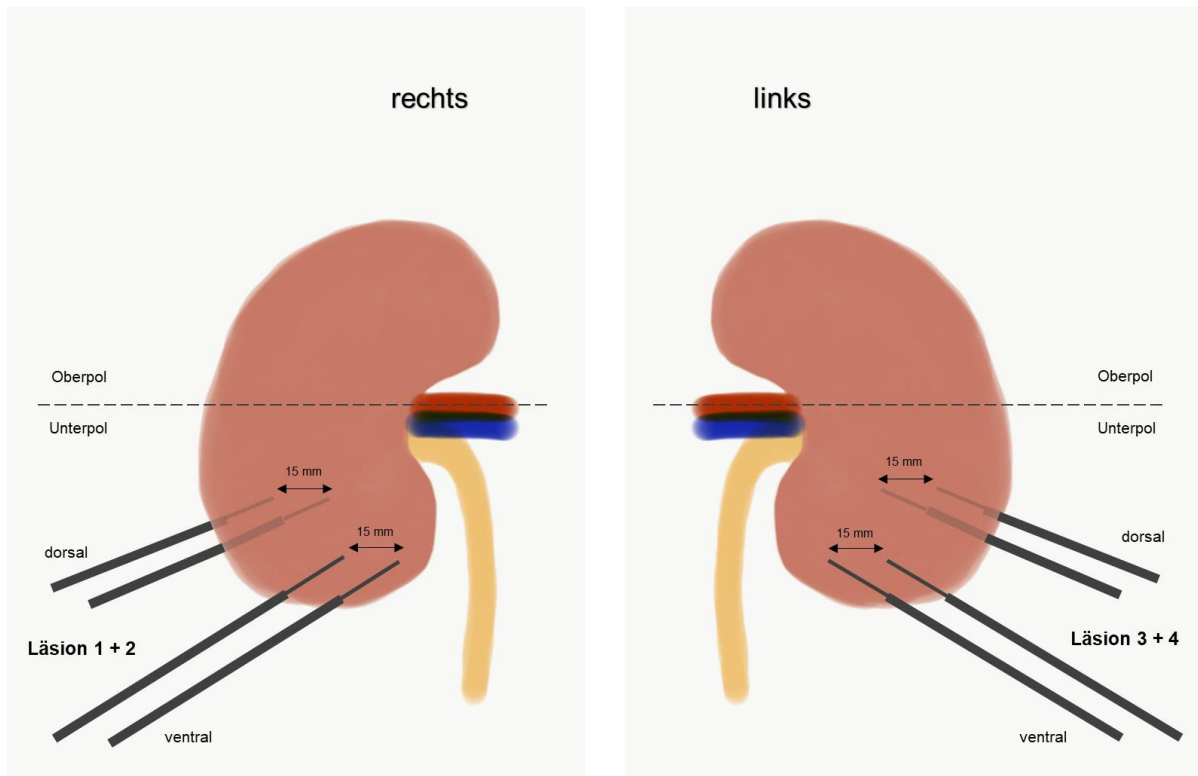


Abbildung 2: Skizze zur Planung der Ablationszonen. Läsion 1 (24 h Zeitpunkt) und 2 (12 h Zeitpunkt) rechter Unterpol dorsal oder ventral. Läsion 3 (6 h Zeitpunkt) und 4 (2 h Zeitpunkt) linker Unterpol dorsal oder ventral.

Um größere Muskelkontraktionen und Bewegungen des Tieres zu vermeiden, wurde der gesamte Versuch nach Narkoseinduktion und Intubation in totalintravenöser Allgemeinanästhesie und zusätzlicher temporärer tiefer Muskelrelaxierung für die Ablationen durchgeführt.

Zur Koordination der Strompulse und Vermeidung kardialer Rhythmusstörungen lässt sich das NanoKnife®-System mit speziellen EKG-Synchronisationsgeräten koppeln. Diese detektieren in der EKG-Ableitung automatisch die R-Zacke und leiten ein Signal an den NanoKnife®-Computer weiter (174), welcher dann die Strompulse unmittelbar in die refraktäre Phase der Herzaktion appliziert. Nach erfolgreicher Applikation von 10 Testimpulsen wird die Ablation an den voreingestellten Elektrodenpaaren durchgeführt.

3.1.2 MRT

Für die bildmorphologische Darstellung der Ablationszonen wurde eine Magnetresonanztomographie nach der letzten Ablation durchgeführt.

Physikalische Grundlage der Bildentwicklung in der MRT ist die Interaktion zwischen Atomen und Radiofrequenzimpulsen. Für die MRT wird mittels elektrischen Stroms in einer Spule ein Magnetfeld erzeugt, das auf die Bewegung der Atome im Körper einwirkt. Umgekehrt kann die Präzessionsbewegung magnetischer Elemente in einer Spule auch Strom erzeugen und somit ein elektrisches Signal generieren (175,176). Mithilfe einer Gradientenspule können die magnetischen Momente im Körper schichtweise in eine bestimmte Frequenz angeregt werden. Dieses Prinzip ist die Grundlage für die MRT als Schnittbildgebung (175).

Wird der anregende Impuls beendet, tritt sowohl eine longitudinale als auch eine transversale Relaxation ein, sodass der Längsvektor wieder zu- und der Quervektor abnimmt. Dieser Prozess wird u.a. durch die Molekülzusammensetzung im Körper beeinflusst und kann beispielsweise auch durch Calciumsalze oder paramagnetische Substanzen beschleunigt sowie durch eine Erhöhung der magnetischen Feldstärke verlangsamt werden. In einer T1-gewichteten Aufnahme produzieren Substanzen mit schnell ablaufender longitudinaler Relaxation, wie zum Beispiel Fettmoleküle, ein starkes Signal und sind im Bild als helle Struktur zu erkennen. Wenn man weitere Radiofrequenzimpulse abgibt, können Strukturen mit kurzer T1-Zeit erneut angeregt werden und ein weiteres Signal abgeben. So kann mit der Auswahl der Repetitionszeit bestimmtes Gewebe selektiert werden (176). Gadoliniumchelate haben paramagnetische Eigenschaften, sodass die longitudinale Relaxation in Umgebung des Gadoliniums schneller abläuft und das T1-gewichtete Signal verstärkt wird. Daher wird es in der MRT-Bildgebung auch als Kontrastmittel eingesetzt (177).

Je inhomogener ein Gewebe ist und je statischer die Bindungen innerhalb dieses Gewebes sind, desto schneller erfolgt die transversale Relaxation. Die magnetische Feldstärke hat keinen Einfluss auf diesen Prozess. Das ermittelte Signal ist umso stärker, je größer die Phasenkohärenz ist. Bei Fettmolekülen verringert sich die Phasenkohärenz schneller und erscheinen daher in T2-gewichteten Aufnahmen dunkel. Um optimale Gewebekontraste darzustellen, sollte die Echozeit möglichst der T2-Zeit des Zielgewebes entsprechen (176,178). Bei den meisten Substanzen läuft die T2-Relaxation deutlich schneller als die T1-Relaxation ab (176).

Die generierte Signalintensität nach Anregung durch die Radiofrequenzimpulse und damit der Bildkontrast, können durch das Timing der Impulsabgabe beeinflusst werden. TR (Repetitionszeit) ist die Zeit zwischen den Radiofrequenzpulsen und TE

(Echozeit) ist die Zeit zwischen Radiofrequenzpuls und Signalermittlung. Spulen verbessern das Signal-Rausch-Verhältnis und können so die Signalintensität in ihrer Umgebung verbessern (178). Je nachdem wie diese Pulssequenzen gewählt werden, setzt sich das Bild aus den unterschiedlich gewichteten Kontrastmechanismen zusammen. Beispielsweise akquirieren Radiofrequenzpulse mit kurzer TR und kurzer TE eine Bildkontrastierung, die hauptsächlich auf longitudinaler Relaxation, also T1-gewichteter Signalzusammensetzung, beruht (175,178).

Zur Verkürzung der Messdauer werden mehrere Schichten auf einmal gemessen. Die limitierenden Faktoren sind hier vor allem die Repetitionszeit und die Echozeit, welche teilweise von den technischen Voraussetzungen des Gerätes abhängen.

Aufgrund der besseren Weichteilkontrastierung im Vergleich zur CT und fehlenden Exposition gegenüber Röntgenstrahlung wurde in dieser Versuchsreihe die MRT zur bildmorphologischen Beurteilung der Ablationszone gewählt.

3.2 Tiermodell

Vor Beginn der Versuchsreihe wurde ein Tierversuchsantrag gestellt, der von der Tierschutzkommission des Landesuntersuchungsamtes Rheinland-Pfalz genehmigt wurde.

Aufgrund der anatomischen, physiologischen und funktionellen Ähnlichkeiten zum menschlichen Organismus, besonders der Nieren und der Leber, bieten sich Schweine als Großtiermodelle für experimentelle Versuche an (179).

Für diese Versuchsreihe konnte auf Erfahrungen von Rümmler et al. zurückgegriffen werden, die ebenfalls Versuche am Großtiermodell mit Tieren desselben Züchters durchgeführt haben (180).

In Anlehnung an diese Versuche wurden junge, männliche Hausschweine (*Sus scrofa domesticus*) von einem lokalen Züchter bezogen.

3.3 Versuchsablauf

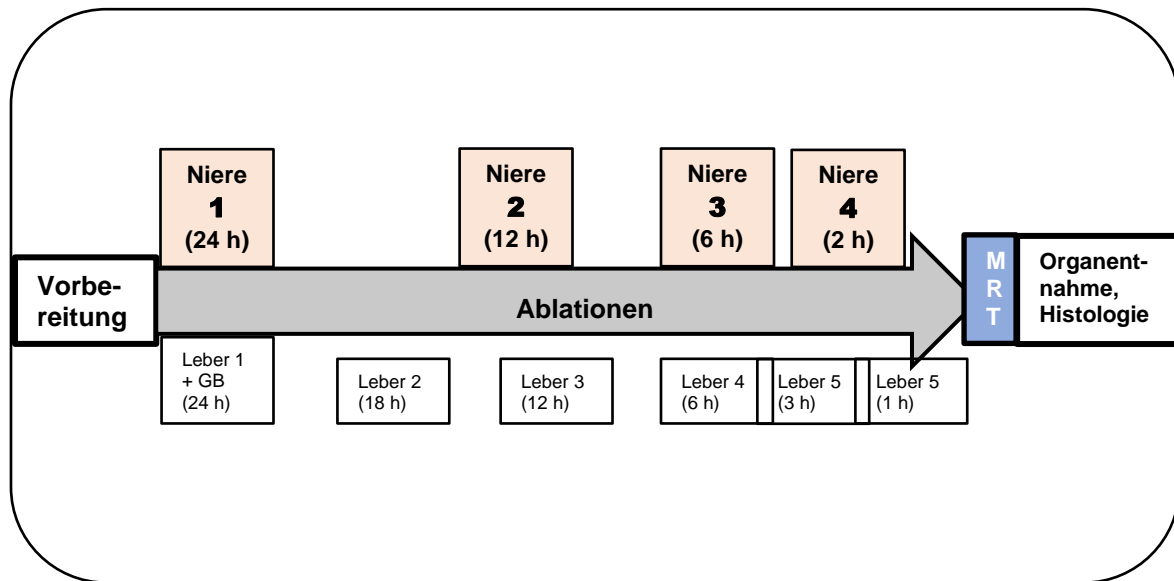


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. GB = Gallenblase

Entsprechend des Tierversuchsantrags erfolgte die Durchführung der Versuche in Räumlichkeiten der Unimedizin Mainz. Die einzelnen Versuche wurden für eine Dauer von 24 h konzipiert.

3.3.1 Vorbereitung des Versuchs

Für den Transport wurden die Versuchstiere sediert (Ketamin, Azaperone i.m.). Nach Ankunft in den Räumlichkeiten der Unimedizin Mainz wurde die Narkose mit Fentanyl und Propofol über einen venösen Zugang über eine Ohrvene eingeleitet und während des gesamten Versuches als TIVA (Fentanyl und Propofol) über Perfusoren aufrechterhalten. Es erfolgte die endotracheale Intubation nach Relaxierung mit Atracurium für die kontrollierte invasive Beatmung, die über ein Intensivbeatmungsgerät gesteuert wurde. Zur weiteren Überwachung der hämodynamischen Parameter während des Versuches wurden ein ZVK und arterieller Zugang über die Vasa femoralia eingerichtet. Anschließend erfolgte die perkutane Anlage eines Harnblasendauerkatheters, über den die Urinausscheidung und eventuelle Verletzungen des Nierenbeckenkelchsystems überwacht werden konnten.

Das Monitoring der Vitalparameter beinhaltete die kontinuierliche Kontrolle des arteriellen Blutdrucks, die nichtinvasive Messung der Sauerstoffsättigung, die Überwachung des Herzrhythmus mittels EKG-Ableitung, kontinuierliche rektale Temperaturmessung,

Kapnometrie und Kontrolle der Beatmungsparameter (PEEP, Spitzendruck, Tidalvolumen, AMV). Bei Bedarf erfolgten Blutgasanalysen inklusive Bestimmung von Elektrolytkonzentrationen und Stoffwechselfparametern wie Serumglukose und Serumlaktat.

3.3.2 IRE

Die Ablationen erfolgten nach oben gezeigtem Schema (s. Abbildung) in festgelegten zeitlichen Abständen. Im Rahmen derselben Versuchsreihe wurden auch Ablationen an der Leber durchgeführt, die nicht Gegenstand dieser Arbeit sind und nur der Vollständigkeit halber im Schema aufgeführt sind. An jedem Tier wurden nacheinander je Niere zwei Ablationen durchgeführt. Dabei erfolgte je eine Ablation zu Versuchsbeginn, nach 12 h, nach 18 h und nach 22 h. So kann jeder Ablation ein Zeitpunkt zugeordnet und der zeitliche Verlauf abgeschätzt werden. Die Applikation der beiden Sonden erfolgte in Rücken- oder Seitenlage, je nach besserer Zugänglichkeit der Zielzonen.

Parallel wurde jeweils eine Muskelrelaxation durchgeführt, aufgrund der im ersten Versuch subjektiv besseren Wirksamkeit, mit einer Kombination aus Atracurium und Rocuronium und die Narkose durch zusätzliche Propofol- und Fentanylboli vertieft. Nach einer Anschlagszeit von etwa 3 – 5 min wurde der Ablationsvorgang mit 10 Testimpulsen gestartet. Hierbei wertete die NanoKnife®-Software die Zielparameter aus. Gegebenenfalls konnten die Einstellungen dann noch angepasst werden, um die gewünschten Ablationsparameter zu erreichen. Und anschließend wurde die eigentliche Ablation gestartet.

3.3.3 MRT

Die abschließende Bildgebung erfolgte ca. 2 h nach der letzten Ablation der Niere mit dem MRT-Scanner MAGNETOM Prisma der Firma Siemens mit einer Feldstärke von 3 T. Die einzelnen Sequenzen waren:

- nicht kontrastverstärkte T1_tra
- nicht kontrastverstärkte T2_haste_tra
- nicht kontrastverstärkte T2_haste_cor und T2_haste_sag
- Diffusionsgewichtete Aufnahmen (DWI) in sag Ausrichtung
- kontrastverstärkte dynamische Serien_T1 in cor Ausrichtung
- Spätphase T1_cor

Für die Untersuchungen wurde eine 18 Kanal Body Spule verwendet und für die Sequenzen mit Kontrastmittel wurde Dotarem® mit dem Gadolinium-haltigen Wirkstoff Gadobutrol intravenös verabreicht. Um Artefakte zu vermeiden, wurden einzelne Sequenzen in Apnoe (durch Pausieren der maschinellen Beatmung) durchgeführt.

3.3.4 Versuchsende

Der Abschluss der MRT-Untersuchung stellt gleichzeitig den Endzeitpunkt der Versuche dar. Die Euthanasie der Versuchstiere wurde mit kardioplegischer Kalium-Chlorid-Lösung sowie Fentanyl- und Propofolboli durchgeführt. Anschließend erfolgte die Entnahme von Leber und beiden Nieren zur weiteren Untersuchung der Ablationszonen.



Abbildung 4: Versuchsaufbau während der Platzierung der Elektroden für eine Ablation der Leber.

3.4 Gewebegewinnung und histopathologische Auswertung mittels QuPath

Die Ablationszonen wurden unter Einbeziehung der Bildgebung als Gewebeblock ausgeschnitten und in Phosphat-gepufferter 4 %-iger Standard-Formalinlösung fixiert und zur weiteren Verarbeitung in Paraffin eingebettet. Anschließend wurde jedes Präparat mit Hämatoxylin-Eosin zur histomorphologischen Beurteilung gefärbt und digitalisiert. Die Beurteilung der Bilddateien erfolgte mittels der Analysesoftware QuPath durch einen erfahrenen Pathologen des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

QuPath ist eine freiverfügbare Software, die speziell zur Auswertung digitalisierter histologischer Präparate entwickelt wurde. Das Programm enthält Algorithmen zur automatischen Erkennung von Zellen und Gewebegrenzen und kann benutzerspezifisch adaptiert werden. Durch diese interaktive maschinelle Lernfunktion werden durch einen erfahrenen Pathologen Pixel und Objekte zur detaillierten phänotypischen Beschreibung aller Zellen der Gewebeprobe herangezogen und in unterschiedliche Zell- oder Gewebetypen klassifiziert. Zusätzlich können Gewebeproben anhand dieser Klassifikation aufgeschlüsselt, in dem die Verhältnisse der zuvor definierten Objekttypen ermittelt und im integrierten „TMA data viewer“ statistisch ausgewertet und visualisiert werden (181).

3.5 Datensammlung und -analyse

Alle Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms MS Excel (Microsoft® Excel® Version 2010) gesammelt, ausgewertet und in Graphiken visualisiert.

Auf eine ausführliche statistische Auswertung der Messergebnisse wurde aufgrund der zu geringen Datenmenge verzichtet.

4. Ergebnisse

Die IRE wurde an sieben jungen, männlichen Hausschweinen (Gewicht von 29-35 kg) durchgeführt, von denen zwei Tiere nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Im ersten Versuch wurden die Rahmenbedingungen für die Versuchsreihe in einem Pilotversuch ermittelt. Im sechsten Versuch verstarb das Tier vor Versuchsende bereits nach dem zweiten Ablationszyklus und wurde deshalb aus der Auswertung ausgeschlossen.

4.1 Vitalparameter während IRE und im Verlauf

Zur allgemeinen klinischen Narkoseüberwachung und Einschätzung der Reaktion der Versuchstiere auf die Ablation wurden während des gesamten Verlaufs die Vital- und Beatmungsparameter der Tiere überwacht.

Auffallend waren klinische Stressreaktionen der Tiere während der Ablation trotz unmittelbarer Vertiefung der Narkose und Analgesie, v.a. erkennbar an den steigenden Blutdruckparametern zum Zeitpunkt der IRE und Normalisierung kurz nach Nachlassen des Reizes. Zusätzlich wurden Maßnahmen zur Temperaturstabilisierung unter aktivem Wärmemanagement mit konvektiver Wärme und teilweise Infusionswärme ggf. Kühlung ergriffen. Teilweise wurden bei den Versuchstieren im Verlauf steigende Temperaturen gemessen mit einer maximalen Temperatur von 39,6 °C. Ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zu den Ablationen bestand dabei nicht.

Exemplarische Darstellung der Narkoseüberwachung:

Tabelle 1: Vitalparameter und Dosierung der Narkosemedikamente zu den Ablationszeitpunkten im Versuch Nr. 5

Tier Nr. 5 (32 kg)	Temp. [°C]	RR_(sys/dias) [mmHg]	HF [bpm]	SpO₂ [%]	etCO₂ [mmHg]	P_{max}/ PEEP [mbar]	Narkose (Propofol/ Fentanyl) [ml/h]
Versuchs- beginn	36,9	90/50	75	100	35	26/7	14/6
T1N – 24h	36,7	90/45	75	100	39	25/6	14/6
T2N – 12h	37,3	100/65	56	100	38	31/6	14/8
T3N – 6h	39,6	90/41	82	100	38	31/7	14/8
T4N – 2h	37,9	120/86	70	100	33	31/6	14/8
Urin: T3N 6h → 1300 ml Urin, klar							

4.2 MRT

4.2.1 Allgemeine Auswertung

Im zweiten Versuch wurde die erste Ablation (re/u/d) an veränderter Position (re/o/v) wiederholt. In der Auswertung wurden die Messwerte der initialen Position (re/u/d) berücksichtigt. Von fünf Versuchen wurden somit insgesamt zwanzig Ablationszonen ausgewertet, zugeordnet zu vier verschiedenen Zeitpunkten.

In der MRT sind die Ablationszonen nach IRE an der Niere gut darstellbar. In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel sind die Einstichkanäle der Sonden im Zentrum der Ablationszone im Querschnitt als zwei teils konfluierende rund-ovale und im Längsschnitt als zwei längliche, annähernd parallel verlaufende hypointense Zonen abzugrenzen. Die Sonden verursachen beim Einbringen in die Zielzone minimale Blutungen, weshalb es hier zu Artefakten mit verminderter Signalintensität kommt.

Peripher umgibt ein ovaler hyperintenser Randsaum die Ablationszone. In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel zeigen sich bereits 2 h nach Ablation im Bereich der Einstichkanäle der Sonden hypointense Bereiche, die von einem hyperintensen Randsaum umgeben sind. Teilweise überlappen die hyperintensen Anteile zentral zwischen den Einstichkanälen und teilweise berühren sich bereits die hypointensen Areale im Zentrum der Ablationszone. Innerhalb der hypointensen Zone sind bei Tier Nr. 7 zusätzlich hyperintense Inhomogenitäten darstellbar. Diese morphologischen Charakteristika zeigen sich auch zu den späteren Zeitpunkten in der MRT.

Zur Einstellung der Mess-Ebene wurden die Sondeneinstichkanäle im Querschnitt dargestellt, was meist der sagittalen Schnittebene entsprach. Für die Messung des Sondenabstands in der MRT wurde die T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel gewählt, da hier eine genauere Ausrichtung in die richtige Ebene möglich schien. Zusätzlich wurden jeweils Fläche und Diameter in der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel, sowie in der T2-gewichteten und Diffusions-gewichteten Sequenz gemessen. In der nativen T1-gewichteten Sequenz sind die Ablationszonen nicht eindeutig vom restlichen Gewebe abgrenzbar und wurde deshalb in den Messungen nicht berücksichtigt.

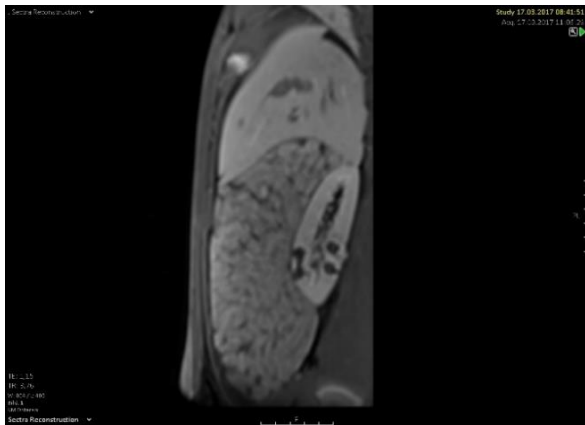
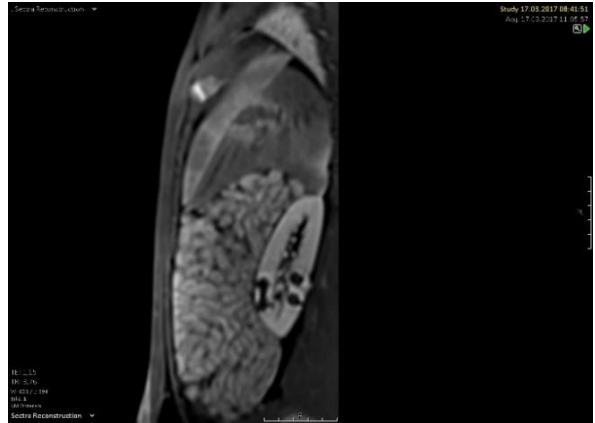
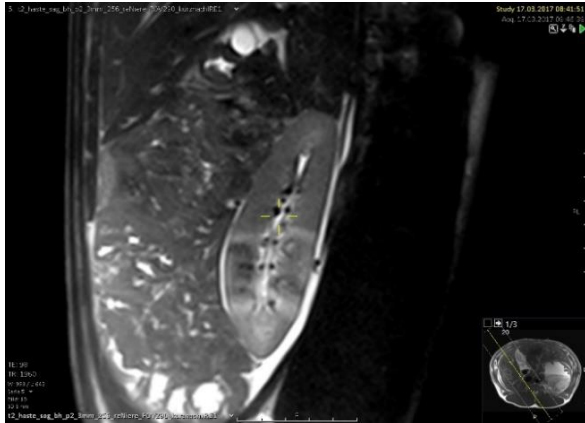


Abbildung 5: Versuch Nr. 5, Niere rechts. Oben links T2w sagittal, oben rechts T1w_KM arterielle Phase, unten links T1w_KM venöse Phase, unten rechts DWI

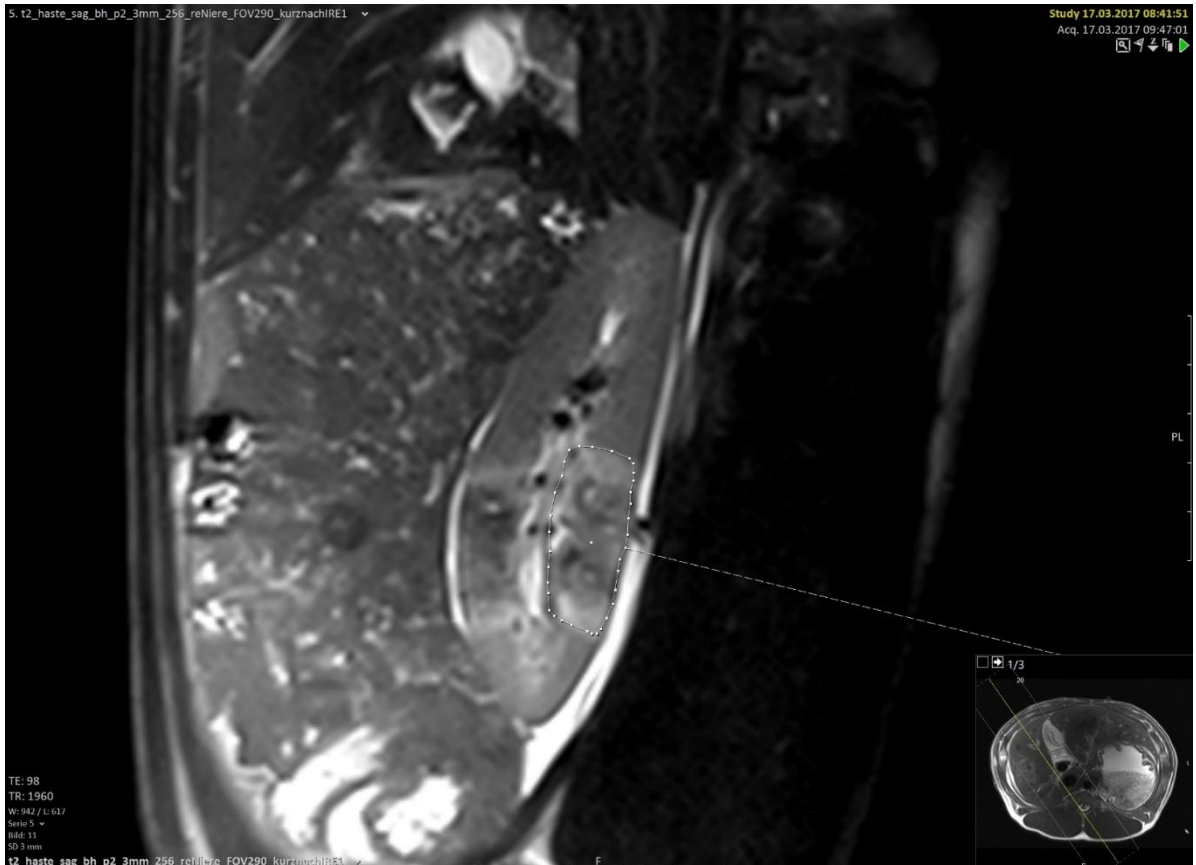


Abbildung 6: Beispielmessung Region of interest (ROI) Versuch Nr. 5, rechte Niere dorsal (entspricht $t = 12$ h) T2w.

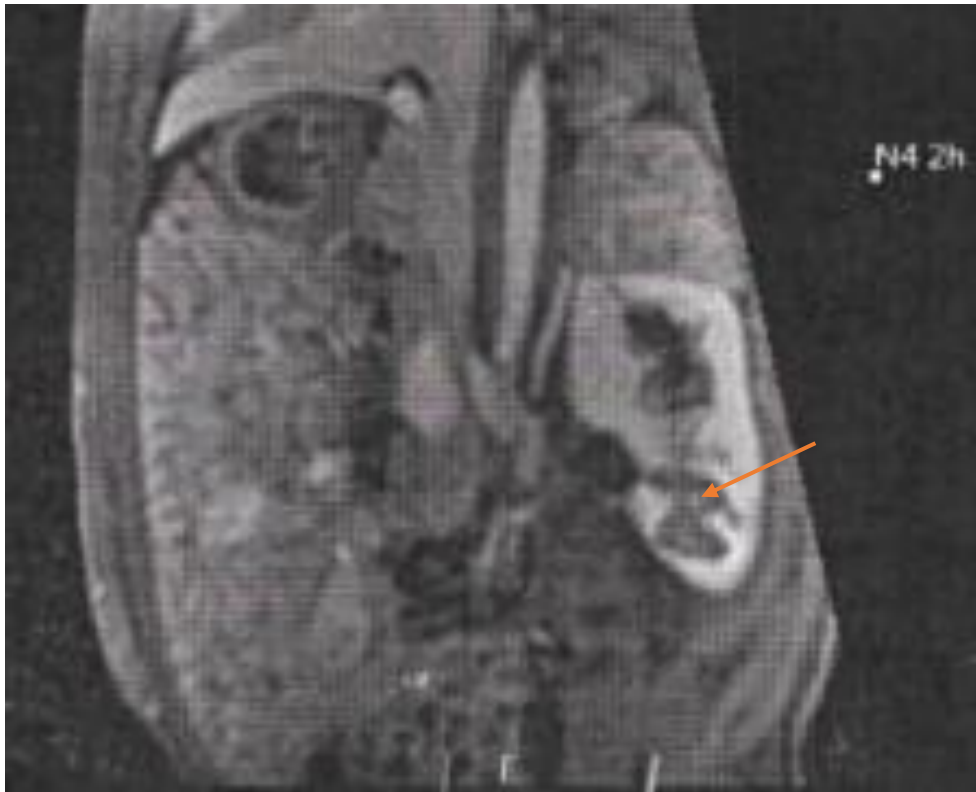


Abbildung 7: MRT-Darstellung 2 h nach IRE (Versuch Nr. 7), Pfeilspitze zeigt den hyperintensiven Bereich innerhalb der hypointensen Zone.

4.2.2 T2w

In allen fünf ausgewerteten Versuchen ist die Fläche der Ablationszone in der T2-gewichteten Sequenz 24 h nach Ablation größer als nach 2 h (s. Tabelle 8 - 12 im Anhang). In den Versuchen Nr. 2; 4 und 5 ist die Fläche 24 h nach Ablation auch insgesamt am größten (s. Tabelle 8, 10 und 11 im Anhang). In Versuch Nr. 3 liegt die größte Ausdehnung der Ablationszone bei 6 h (s. Tabelle 9 im Anhang) und in Versuch Nr. 7 bei 12 h nach Ablation (s. Tabelle 12 im Anhang). Der niedrigste Wert für die Ausdehnung der Ablationszone liegt in den Versuchen Nr. 3; 4; 5 und 7 bei 2 h nach Ablation und bei Versuch Nr. 2 bei 6 h nach Ablation. Betrachtet man die zeitlichen Verläufe der Ablationszonen in der T2-gewichteten Sequenz für jeden einzelnen Versuch, lässt sich in Versuch Nr. 4 und 5 eine kontinuierliche Zunahme der Ausdehnung darstellen ($t(2h)_4 = 320$; $t(6h)_4 = 356$; $t(12h)_4 = 390$; $t(24h)_4 = 415$; $t(2h)_5 = 346$; $t(6h)_5 = 392$; $t(12h)_5 = 450$; $t(24h)_5 = 480$). In Versuch Nr. 2 fällt der Wert vom 2 h-Zeitpunkt zum 6 h-Zeitpunkt ab und steigt bis zum 24 h-Zeitpunkt wieder kontinuierlich an ($t(2h)_2 = 328$; $t(6h)_2 = 303$; $t(12h)_2 = 368$; $t(24h)_2 = 462$). In Versuch Nr. 3 ist der zeitliche Verlauf genau gegensätzlich: Der Wert steigt vom 2 h-Zeitpunkt zum 6 h-Zeitpunkt

auf den Höchstwert in diesem Versuch an und fällt bis zum 24 h-Zeitpunkt wieder kontinuierlich ab ($t(2h)_3 = 230$; $t(6h)_3 = 368$; $t(12h)_3 = 324$; $t(24h)_3 = 303$). In Versuch Nr. 7 nimmt die Ausdehnung der Ablationszone bis zum Höchstwert bei 12 h zu und fällt dann auf den zweitniedrigsten Wert in diesem Versuch wieder ab ($t(2h)_7 = 381$; $t(6h)_7 = 436$; $t(12h)_7 = 510$; $t(24h)_7 = 408$).

Im Vergleich der Mittelwerte der Flächenausdehnung zu den einzelnen Zeitpunkten zeigt sich, dass die Ablationszone in der T2-gewichteten Sequenz mit zunehmendem Abstand zum Ablationszeitpunkt kontinuierlich größer wird ($\bar{x}_{t(2h)} = 321$; $\bar{x}_{t(6h)} = 371$; $\bar{x}_{t(12h)} = 408$; $\bar{x}_{t(24h)} = 414$). Ein linearer Zusammenhang besteht dabei jedoch nicht.

4.2.3 T1w_KM

In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel ist die Fläche der Ablationszone nur in den Versuchen Nr. 2; 3 und 5 zum Zeitpunkt von 24 h nach Ablation größer als nach 2 h und der 2 h-Wert auch insgesamt der niedrigste Wert. In Versuch Nr. 2 nimmt die Größe der Ablationszone mit zunehmendem zum Ablationszeitpunkt kontinuierlich zu ($t(2h)_2 = 238$; $t(6h)_2 = 325$; $t(12h)_2 = 332$; $t(24h)_2 = 366$). In Versuch Nr. 3 liegt die maximale Ausdehnung der Ablationszone nach kontinuierlicher Zunahme beim 12 h-Zeitpunkt und fällt zum 24 h-Zeitpunkt wieder leicht auf den zweithöchsten Wert ab ($t(2h)_3 = 214$; $t(6h)_3 = 278$; $t(12h)_3 = 330$; $t(24h)_3 = 287$). In Versuch Nr. 5 nimmt die Ausdehnung der Ablationszone zum 6 h-Zeitpunkt zu, fällt zum 12 h-Zeitpunkt wieder ab und erreicht zum Zeitpunkt 24 h nach Ablation den Maximalwert ($t(2h)_5 = 323$; $t(6h)_5 = 367$; $t(12h)_5 = 334$; $t(24h)_5 = 369$).

In Versuch Nr. 4 ist die Ausdehnung der Ablationszone zum Zeitpunkt 2 h nach Ablation am größten und nimmt bis zum 12 h-Zeitpunkt kontinuierlich auf den niedrigsten Wert ab. Zu beachten ist hierbei, dass bei der vierten Ablation (entspricht der Ablation für den 2 h-Zeitpunkt) die Elektroden während der Impulsabgabe durch Muskelkontraktionen disloziert sind. Zum 24 h-Zeitpunkt kommt es zu einem erneuten minimalen Anstieg ($t(2h)_4 = 332$; $t(6h)_4 = 298$; $t(12h)_4 = 281$; $t(24h)_4 = 283$). Die maximale Ausdehnung der Ablationszone in Versuch Nr. 7 ist 6 h nach Ablation zu messen. Die Ablationsfläche nimmt vom zweithöchsten Wert zum 2 h-Zeitpunkt zu und fällt dann kontinuierlich auf den niedrigsten Wert zum 24 h-Zeitpunkt ab ($t(2h)_7 = 410$; $t(6h)_7 = 507$; $t(12h)_7 = 398$; $t(24h)_7 = 339$).

Der Mittelwert der Fläche ist in der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel 24 h nach Ablation größer als nach 2 h. Unter Berücksichtigung der Mittelwerte besteht die

maximale Ausdehnung der Ablationszone 6 h nach Ablation und fällt dann kontinuierlich auf den zweitniedrigsten Wert zum Zeitpunkt 24 h nach Ablation ab ($\bar{x}_{t(2h)} = 303$; $\bar{x}_{t(6h)} = 355$; $\bar{x}_{t(12h)} = 335$; $\bar{x}_{t(24h)} = 329$).

Der sonographisch gemessene Sondenabstand während der Ablation entspricht weitestgehend dem Sondenabstand in der MRT zum jeweiligen Versuchsende. Die Differenzen betragen maximal ± 2 mm (s. Tabelle 8 - 12 im Anhang).

Insgesamt demarkieren sich die Ränder der Ablationszonen in der T2-gewichteten Sequenz am besten und umso deutlicher, je länger die Ablation innerhalb des 24 h-Bewertungszeitraums zurück liegt. In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel gelingt die Abgrenzung der Ablationszonen weniger eindeutig und die Messwerte fallen oft kleiner als in der T2-gewichteten Sequenz aus (15/20 Messwerte). Dieser Effekt wird durch die Mittelwertbildung ausgeglichen. Die Mittelwerte der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel sind zu allen vier Zeitpunkten kleiner als in der T2-gewichteten Sequenz. In den Diffusions-gewichteten Sequenzen scheinen die Ablationszonen deutlich größer verglichen mit den Werten der anderen Sequenzen. Die interindividuellen Messwerte zeigen hier zusätzlich eine deutlich größere Variabilität, vor allem im letzten Versuch fallen die Werte deutlich geringer aus als in den vorherigen Versuchen.

Tabellarische Darstellung der MRT-Messwerte der einzelnen Versuche:

Tabelle 2: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 2)

Versuch 2	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab- stand	MRT Sonden- abstand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif- fusion)
Zeit								
2 h	li/u/d	14	13	38	328	25	238	1057
6 h	li/o/d	16	16	34	303	30	325	1291
12 h	re/u/v	15	16	36	368	29	332	1164
24 h	re/u/d	16	17	41	462	33	366	1368

Messwerte der Ablationszone in [mm bzw. mm²]

Tabelle 3: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 3)

Versuch 3	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab- stand	MRT Sonden- abstand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif- fusion)
Zeit								
2 h	li/u/d	15	14	30	230	29	214	1326
6 h	li/o/v	14	14	36	368	30	278	1108
12 h	re/u/d	14	14	33	324	28	330	1330
24 h	re/u/v	13	14	32	303	28	287	1185

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabelle 4: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 4)

Versuch 4	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Zeit								
2 h	li/u/v	14	14	32	320	31	332*	1404
6 h	li/u/d	15	15	36	356	31	298	1216
12 h	re/u/v	15	14	35	390	29	281	1325
24 h	re/u/d	15	15	36	415	29	283	1322

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]; * Dislokation der Sonde während des Ablationsvorganges

Tabelle 5: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 5)

Versuch 5	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Zeit								
2 h	li/u/d	15	14	31	346	28	323	1046
6 h	li/u/v	15	14	34	392	31	367	1147
12 h	re/u/d	15	16	39	450	29	334	1371
24 h	re/u/v	14	15	36	480	33	369	1365

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabelle 6: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²] im zeitlichen Verlauf (Versuch Nr. 7)

Versuch 7	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Zeit								
2 h	li/u/d	15	15	36	381	34	410	702
6 h	li/u/v	15	17	38	436	37	507	nicht messbar
12 h	re/u/d	16	16	38	510	34	398	1094
24 h	re/u/v	14	14	32	408	28	339	986

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabellarische Darstellung der MRT-Messwerte in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt nach Ablation:

Tabelle 7: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach Ablation.

t(2h)	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Versuch								
Nr. 2	li/u/d	14	13	38	328	25	238	1057
Nr. 3	li/u/d	15	14	30	230	29	214	1326
Nr. 4	li/u/v	14	14	32	320	31	332	1404
Nr. 5	li/u/d	15	14	31	346	28	323	1046
Nr. 7	li/u/d	15	15	36	381	34	410	702
Mittelwert				31	321		303	

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabelle 8: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach Ablation.

t(6h)	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Versuch								
Nr. 2	li/o/d	16	16	34	303	30	325	1291
Nr. 3	li/o/v	14	14	36	368	30	278	1108
Nr. 4	li/u/d	15	15	36	356	31	298	1216
Nr. 5	li/u/v	15	14	34	392	31	367	1147
Nr. 7	li/u/v	15	17	38	436	37	507	nicht messbar, Artefakte
Mittelwert				34	371		355	

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabelle 9: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach Ablation.

t(12h)	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Versuch								
Nr. 2	re/u/v	15	16	36	368	29	332	1164
Nr. 3	re/u/d	14	14	33	324	28	330	1330
Nr. 4	re/u/v	15	14	35	390	29	281	1325
Nr. 5	re/u/d	15	16	39	450	29	334	1371
Nr. 7	re/u/d	16	16	38	510	34	398	1094
Mittelwert				36	408		335	

Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

Tabelle 10: MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach Ablation.

t(24h)	Lokalisation	Sonograph. Sonden-ab-stand	MRT Sonden-ab-stand	Diameter T2	Fläche T2	Diameter T1 + KM	Fläche T1 + KM	ADC (Dif-fusion)
Versuch								
Nr. 2	re/u/d	16	17	41	462	33	366	1268
Nr. 3	re/u/v	13	14	32	303	28	287	1185
Nr. 4	re/u/d	15	15	36	415	29	283	1322
Nr. 5	re/u/v	14	15	36	480	33	369	1365
Nr. 7	re/u/v	14	14	32	408	28	339	986
Mittelwert				35	414		329	

MRT-Messwerte der Ablationszone [mm bzw. mm²]

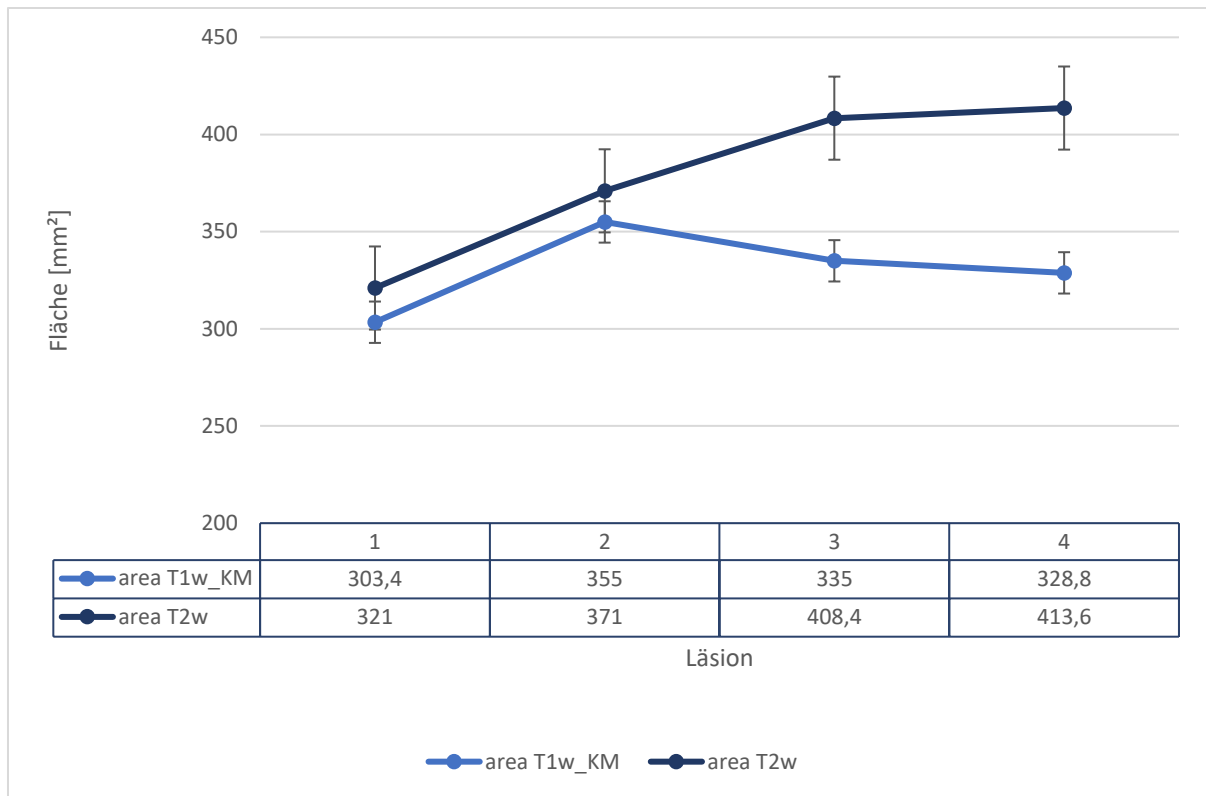


Abbildung 8: Fläche der Ablationszone im MRT im zeitlichen Verlauf. Läsion 1 entspricht $t(2\text{ h})$, Läsion 2 entspricht $t(6\text{ h})$, Läsion 3 entspricht $t(12\text{ h})$, Läsion 4 entspricht $t(24\text{ h})$.

Wie in Abbildung 8 dargestellt, kann im zeitlichen Verlauf eine Größenprogredienz der Ablationszone nachgewiesen werden. Vor allem in der T2-gewichteten Sequenz zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der hyperintensiven Randzone bis 24 h nach der Ablation. Würde man diese Kurve extrapolieren, könnte man eine Sättigungskurve darstellen, deren Maximum sich dem Zeitpunkt von 24 h nach Ablation nähert. In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel scheint die Ablationszone nach 6 h wieder kleiner zu werden, bleibt jedoch auch 24 h nach Ablation größer als nach 2 h. Diese Befunde unterstützen die Vermutung, dass das unmittelbar angrenzende Nierengewebe maßgeblich mit einer Ödembildung auf die IRE reagiert.

4.3 Patho- und histopathologische Auswertung

Aus jeder Ablationszone wurden zwei Präparate erstellt, die das betroffene Gewebe in orthogonaler Ebene zum Sondenverlauf zeigen sollten. Das eine Präparat zeigt die zentrale Zone zwischen beiden Einstichkanälen, das andere Präparat zeigt den peripheren Bereich der Ablationszone zusammen mit Anteilen „gesunder“ Niere. Somit wurden insgesamt 40 histologische Präparate in die Auswertung einbezogen.

Makroskopisch:

An den entnommenen Nieren konnten die Einstichkanäle der Ablationssonden eindeutig identifiziert werden. Die Ablationszonen waren bereits nach 2 h gegenüber des restlichen Nierenparenchyms als ellipsenförmige blasse Fläche um die punktförmigen Einstichkanäle herum deutlich abgrenzbar. Unmittelbar an die Einstichkanäle grenzt eine schmale weißliche Zone, die von einem hämorrhagischen Kreis umgeben ist.

Schematische Darstellung der Schnitte:

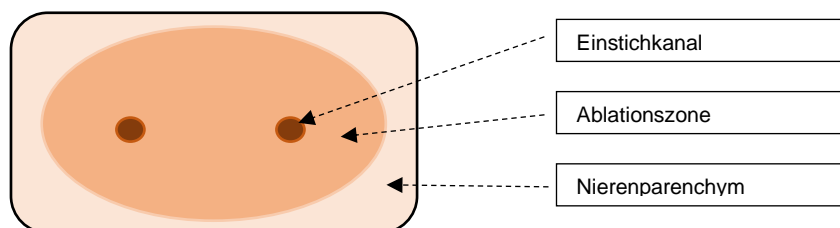


Abbildung 9: Zentralzone zwischen den Einstichkanälen der beiden Ablationssonden

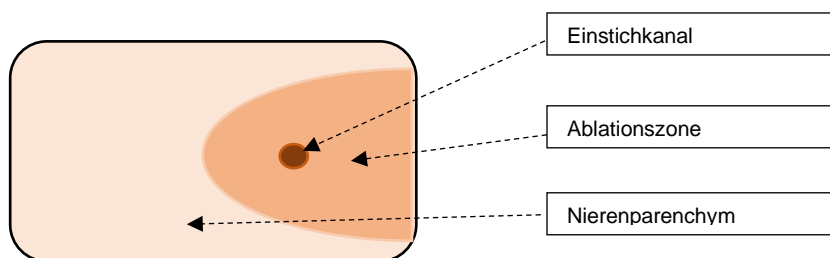


Abbildung 10: Periphere Zone mit Übergang zum nicht-ablatierten Nierenparenchym

Beispielbilder der angefertigten makroskopischen Präparate aus der Ablationszone:



Abbildung 11: Makroskopische Darstellung der Ablationszone $t = 2h, 6h, 12h$ und $24h$ unmittelbar nach Organentnahme



Abbildung 12: Makroskopische Darstellung der Ablationszone $t=2h$ nach Fixierung in Formalin-Lösung

Beispielbilder der mikroskopischen Präparate und Auswertung mit QuPath:

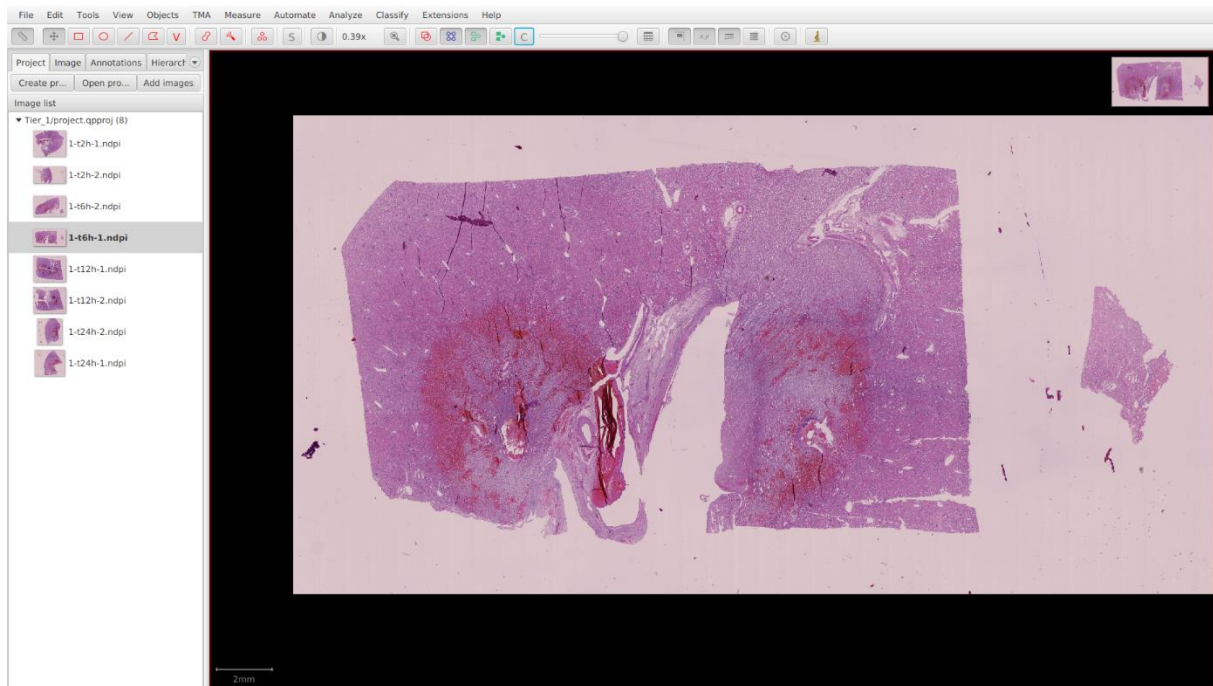


Abbildung 13: Zentraler Anteil der Ablationszone in der Histologie. HE-Färbung, Darstellung im QuPath-Layout

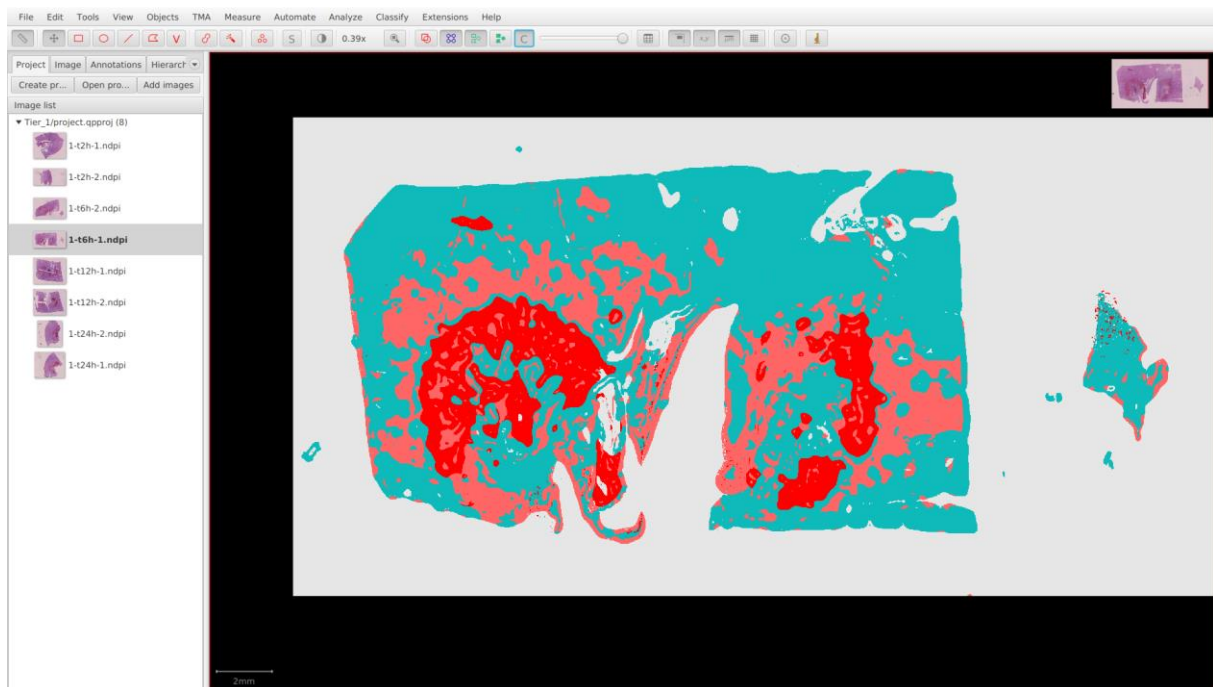


Abbildung 14: Darstellung der in QuPath kategorisierten Anteile der Ablationszone. Grün: Nierenparenchym, Rot: Blutung/ Vaskularisation, Rosa: Nekrose

Mikroskopisch:

Mittels QuPath wurden die Zellen der histologischen Präparate in drei Kategorien aufgeteilt („Nierenparenchym“, „Blutung/ Vaskularisation“ und „Nekrose“) und deren jeweilige Fläche in μm^2 ermittelt. Da zu jeder Ablationszone zwei histologische Präparate vorlagen, wurde der jeweilige Mittelwert für die weiteren Berechnungen gebildet.

Jeweils um die Einstichkanäle herum zeigt sich eine annähernd kreisförmige Zone mit zahlreichen, im Interzellularraum angesammelten Erythrozyten, die in QuPath als „Blutung/ Vaskularisation“ kategorisiert wurde. Diese beiden Zonen werden von einer ellipsenförmigen Zone, die vor allem aus zerstörten Zellen besteht, umgeben. Die digitale Kategorisierung der Zellen in vital bzw. gesund versus nekrotisch erfolgte anhand der optischen Einschätzung eines erfahrenen Pathologen.

Die Mittelwerte aller drei Kategorien wurden als Referenzwert für die Gesamtfläche addiert und anschließend die jeweiligen Anteile der einzelnen Kategorien ermittelt. Aus diesen Werten der einzelnen Versuche wurde dann der Mittelwert für die jeweiligen Zeitpunkte gebildet.

Darstellung der histopathologischen Messwerte (Mittelwerte der Zentral- und Randzone) in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt nach Ablation:

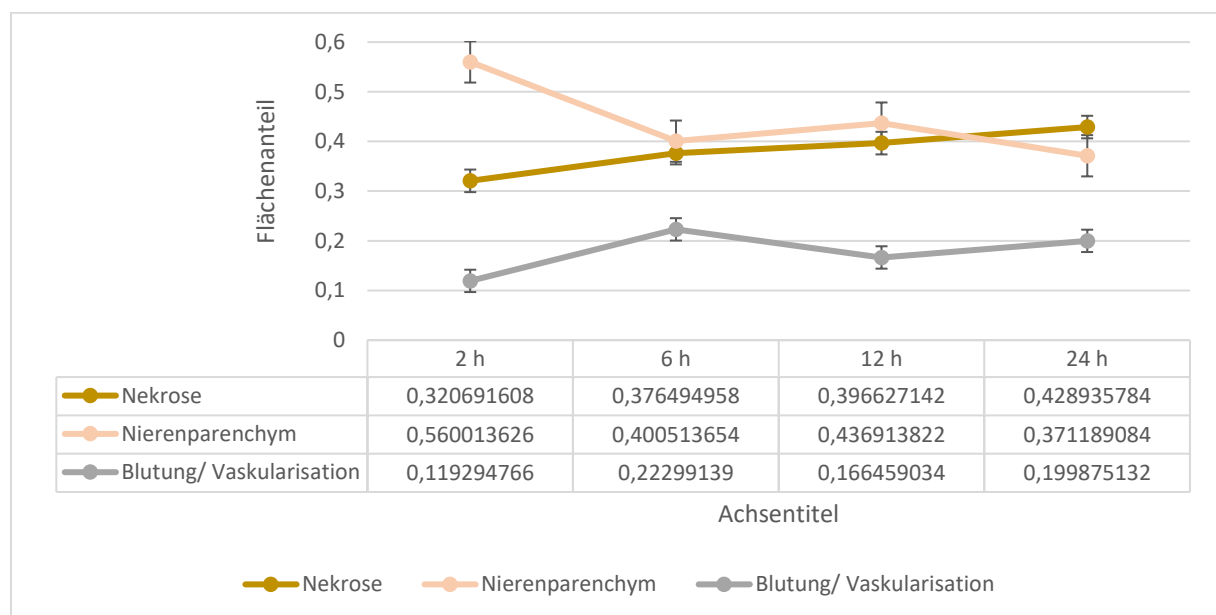


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Mittelwerte der histologischen Zonen im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte vor allem eine steigende Tendenz des Nekrose-Anteils mit fortschreitendem Abstand zum Ablationszeitpunkt

($\bar{x}_{t(2h)} = 32 \%$; $\bar{x}_{t(6h)} = 38 \%$; $\bar{x}_{t(12h)} = 40 \%$; $\bar{x}_{t(24h)} = 43 \%$), während der Nierenparenchym-Anteil ($\bar{x}_{t(2h)} = 56 \%$; $\bar{x}_{t(6h)} = 40 \%$; $\bar{x}_{t(12h)} = 44 \%$; $\bar{x}_{t(24h)} = 37 \%$) und der Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ($\bar{x}_{t(2h)} = 12 \%$; $\bar{x}_{t(6h)} = 22 \%$; $\bar{x}_{t(12h)} = 17 \%$; $\bar{x}_{t(24h)} = 20 \%$) diese Tendenz nicht aufweisen und gegenläufigen Schwankungen unterliegen (s. Abbildung 15). In allen ausgewerteten Versuchen fällt der Nekrose-Anteil zu jedem Zeitpunkt größer aus als der Anteil an Blutung/ Vaskularisation.

Zu den unterschiedlichen Zeitpunkten variieren die einzelnen Anteile der Ablationszone deutlich. Vor allem bei Versuch Nr. 7 fallen die Anteile der Nekrosezone und der Blutung/ Vaskularisation insgesamt deutlich geringer aus als in den anderen Versuchen. Der Anteil des Nierenparenchyms ist demnach deutlich größer als in den Versuchen Nr. 2; 3; 4 und 5.

2 h nach der Ablation ist der Anteil des Nierenparenchyms in allen Versuchen außer in Versuch Nr. 5 der größte Anteil und der Anteil an Blutung/ Vaskularisation der kleinste. Zum 6 h-Zeitpunkt ist der Nekrose-Anteil in Versuch Nr. 3; 4 und 5 der größte Anteil und in den Versuchen Nr. 2 und 7 der Nierenparenchym-Anteil. Am kleinsten ist zum 6 h-Zeitpunkt der Anteil an Blutung/ Vaskularisation in den Versuchen Nr. 2; 4 und 7. In den Versuchen Nr. 3 und 5 ist hier der Nierenparenchym-Anteil der kleinste der Anteile. 12 h nach der Ablation ist in den Versuchen Nr. 2; 3 und 5 der Nekrose-Anteil und in den Versuchen Nr. 4 und 7 der Nierenparenchym-Anteil am größten. In allen fünf ausgewerteten Versuchen ist hier der Anteil an Blutung/ Vaskularisation am kleinsten.

Zum 24 h-Zeitpunkt ist der Nekrose-Anteil in Versuch Nr. 2; 3 und 5 der größte Anteil und in den Versuchen Nr. 3 und 7 der Nierenparenchym-Anteil. Am kleinsten ist zum 24 h-Zeitpunkt der Anteil an Blutung/ Vaskularisation in den Versuchen Nr. 3; 4 und 7. In den Versuchen Nr. 2 und 5 ist hier der Nierenparenchym-Anteil der kleinste der Anteile.

Betrachtet man die Versuche einzeln, zeigt sich in Versuch Nr. 2 eine kontinuierliche Reduktion des Nierenparenchym-Anteils ($t(2h)_2 = 72 \%$; $t(6h)_2 = 48 \%$; $t(12h)_2 = 34 \%$; $t(24h)_2 = 7 \%$), was in keinem der restlichen Versuche beobachtet werden kann. In Versuch Nr. 3, 4 und 5 fällt der Nierenparenchym-Anteil vom 2 h-Zeitpunkt zum 6 h-Zeitpunkt zunächst ab ($t(2h)_3 = 60 \%$; $t(6h)_3 = 12 \%$; $t(2h)_4 = 48 \%$; $t(6h)_4 = 41 \%$; $t(2h)_5 = 21 \%$; $t(6h)_5 = 15 \%$), steigt zum 12 h-Zeitpunkt wieder an und fällt zum 24 h-

Zeitpunkt wieder leicht ab ($t(12h)_3 = 38 \%$; $t(24h)_3 = 33 \%$; $t(12h)_4 = 49 \%$; $t(24h)_4 = 48 \%$; $t(12h)_5 = 22 \%$; $t(24h)_5 = 20 \%$). In Versuch Nr. 7 steigt der Anteil des Nierenparenchyms zunächst an, fällt zum 12 h-Zeitpunkt wieder ab und steigt zum 24 h-Zeitpunkt auf einen Wert minimal unterhalb des 2 h-Zeitpunktes an ($t(2h)_7 = 79 \%$; $t(6h)_7 = 86 \%$; $t(12h)_7 = 76 \%$; $t(24h)_7 = 78 \%$).

Der Nekrose-Anteil verhält sich in allen fünf ausgewerteten Versuchen unterschiedlich. In Versuch Nr. 2 steigt er vom 2 h-Zeitpunkt zum 6 h-Zeitpunkt an, fällt zum 12 h-Zeitpunkt wieder leicht ab und steigt zum 24 h-Zeitpunkt wieder an ($t(2h)_2 = 23 \%$; $t(6h)_2 = 41 \%$; $t(12h)_2 = 38 \%$; $t(24h)_2 = 72 \%$).

In Versuch Nr. 3 verhalten sich die Werte zu den ersten drei Zeitpunkten ähnlich zueinander wie in Versuch Nr. 2. Der 24 h-Wert fällt allerdings im Vergleich zum 12 h-Zeitpunkt wieder minimal ab ($t(2h)_3 = 34 \%$; $t(6h)_3 = 51 \%$; $t(12h)_3 = 47 \%$; $t(24h)_3 = 46 \%$). In Versuch Nr. 4 bleibt der Anteil der Nekrose zum 2 h- und 6 h-Zeitpunkt annähernd gleich und fällt dann kontinuierlich bis zum 24 h-Zeitpunkt ab ($t(2h)_4 = 41 \%$; $t(6h)_4 = 41 \%$; $t(12h)_4 = 37 \%$; $t(24h)_4 = 32 \%$).

In Versuch Nr. 5 gibt es einen minimalen Abfall vom 2 h- zum 6 h-Zeitpunkt. Zum 12 h-Zeitpunkt ist er hier am höchsten und fällt dann wieder annähernd auf das 6 h-Niveau ab ($t(2h)_5 = 47 \%$; $t(6h)_5 = 46 \%$; $t(12h)_5 = 59 \%$; $t(24h)_5 = 46 \%$).

In Versuch Nr. 7 zeigt sich ein Abfall des Anteils vom 2 h- zum 6 h-Zeitpunkt und anschließend zum 12 h-Zeitpunkt wieder einen Anstieg bis leicht über das 2 h-Niveau und weiteren minimalen Anstieg zum 24 h-Zeitpunkt ($t(2h)_7 = 16 \%$; $t(6h)_7 = 8 \%$; $t(12h)_7 = 17 \%$; $t(24h)_7 = 19 \%$). Insgesamt fallen in diesem Versuch zu allen Zeitpunkten verhältnismäßig kleine Anteile an Nekrose sowie Blutung/ Vaskularisation auf.

Der Anteil der Blutungs-/ Vaskularisationszone steigt in den Versuchen Nr. 2; 3; 4 und 5 vom 2 h-Zeitpunkt zum 6 h-Zeitpunkt an ($t(2h)_2 = 5 \%$; $t(6h)_2 = 11 \%$; $t(2h)_3 = 6 \%$; $t(6h)_3 = 38 \%$; $t(2h)_4 = 12 \%$; $t(6h)_4 = 18 \%$; $t(2h)_5 = 32 \%$; $t(6h)_5 = 39 \%$), während der Wert in Versuch Nr. 7 annähernd gleich bleibt ($t(2h)_7 = 6 \%$; $t(6h)_7 = 6 \%$). Zum 12 h-Zeitpunkt steigt der Anteil in den Versuchen Nr. 2 und 7 und fällt zum 24 h-Zeitpunkt wieder ab ($t(12h)_2 = 28 \%$; $t(24h)_2 = 21 \%$; $t(12h)_7 = 6 \%$; $t(24h)_7 = 3 \%$). In den Versuchen Nr. 3; 4 und 5 fällt der Wert zum 12 h-Zeitpunkt ab und steigt zum 24 h-

Zeitpunkt erneut an $t(12h)_3 = 15 \%$; $t(24h)_3 = 21 \%$; $t(12h)_4 = 15 \%$; $t(24h)_4 = 20 \%$; $t(12h)_5 = 19 \%$; $t(24h)_5 = 35 \%$.

Tabellarische Darstellung der histologischen Auswertung mittels QuPath

Tabelle 11: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach der (vierten) Ablation.

t(2h)	Lokalisation	Fläche gesamt [μm^2]	Anteil Nierenparenchym	Anteil Nekrose	Anteil Blutung/ Vaskularisation
Versuch					
Nr. 2	li/u/d	287611043	0,72	0,23	0,05
Nr. 3	li/u/d	300931595	0,60	0,34	0,06
Nr. 4	li/u/v	274324713	0,48	0,41	0,12
Nr. 5	li/u/d	311210246	0,21	0,47	0,32
Nr. 7	li/u/d	241595341	0,79	0,16	0,06
Mittelwert			0,56	0,32	0,12

Tabelle 12: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach der (dritten) Ablation.

t(6h)	Lokalisation	Fläche gesamt [μm^2]	Anteil Nierenparenchym	Anteil Nekrose	Anteil Blutung/ Vaskularisation
Versuch					
Nr. 2	li/o/d	277408383	0,48	0,41	0,11
Nr. 3	li/o/v	223025834	0,12	0,51	0,38
Nr. 4	li/u/d	278190938	0,41	0,41	0,18
Nr. 5	li/u/v	283261550	0,15	0,46	0,39
Nr. 7	li/u/v	187747391	0,86	0,08	0,06
Mittelwert			0,40	0,38	0,22

Tabelle 13: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach der (zweiten) Ablation.

t(12h)	Lokalisation	Fläche gesamt [μm^2]	Anteil Nierenparenchym	Anteil Nekrose	Anteil Blutung/ Vaskularisation
Versuch					
Nr. 2	re/u/v	357098090	0,34	0,38	0,28
Nr. 3	re/u/d	307908380	0,38	0,47	0,15
Nr. 4	re/u/v	294672003	0,49	0,37	0,15
Nr. 5	re/u/d	283572111	0,22	0,59	0,19
Nr. 7	re/u/d	231236979	0,76	0,17	0,07
Mittelwert			0,44	0,40	0,17

Tabelle 14: Messwerte der einzelnen Anteile der Ablationszone in QuPath. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach der (ersten) Ablation.

t(24h)	Lokalisation	Fläche gesamt [μm^2]	Anteil Nierenparenchym	Anteil Nekrose	Anteil Blutung/ Vaskularisation
Versuch					
Nr. 2	re/u/d	377174467	0,07	0,72	0,21
Nr. 3	re/u/v	259052183	0,33	0,46	0,21
Nr. 4	re/u/d	274460542	0,48	0,32	0,20

Nr. 5	re/u/v	297790639	0,20	0,46	0,35
Nr. 7	re/u/v	255952888	0,78	0,19	0,03
Mittelwert			0,37	0,43	0,20

4.4 Korrelation von Histologie und MRT

Im Vergleich der Mittelwerte von pathologischer und bildmorphologischer Auswertung zeigt sich, dass vor allem die Fläche in der T2-gewichteten Sequenz im MRT und der Anteil der Nekrosezone in der Histologie im zeitlichen Verlauf miteinander korrelieren und kontinuierlich ansteigen. Allerdings sind die Kurven in der graphischen Darstellung nicht kongruent (s. Abbildung 16). Die Kurve der Fläche in der T2-gewichteten Sequenz erinnert eher an eine flach ansteigende Kurve, die sich einem Sättigungsniveau annähert, während der Anteil der Nekrosezone im zeitlichen Verlauf eher durch eine annähernd linear ansteigende Kurve abgebildet wird. Die Kurven der restlichen Parameter (T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel im MRT, Anteil der Blutung/ Vaskularisation und Anteil des Nierenparenchyms an der Gesamtzellzahl in der Histologie im zeitlichen Verlauf) zeigen keine einander ähnlichen Verläufe.

Addiert man die Mittelwerte des Nekrose-Anteils und des Blutungs-/ Vaskularisations-Anteils als Anteil der Gesamtschädigung in der Histologie zu den einzelnen Zeitpunkten und trägt die Werte graphisch auf, ergibt das ebenfalls keinen mit der MRT übereinstimmenden zeitlichen Verlauf der Ablationszone.

Darstellung der MRT- und histopathologischen Messwerte im Vergleich:

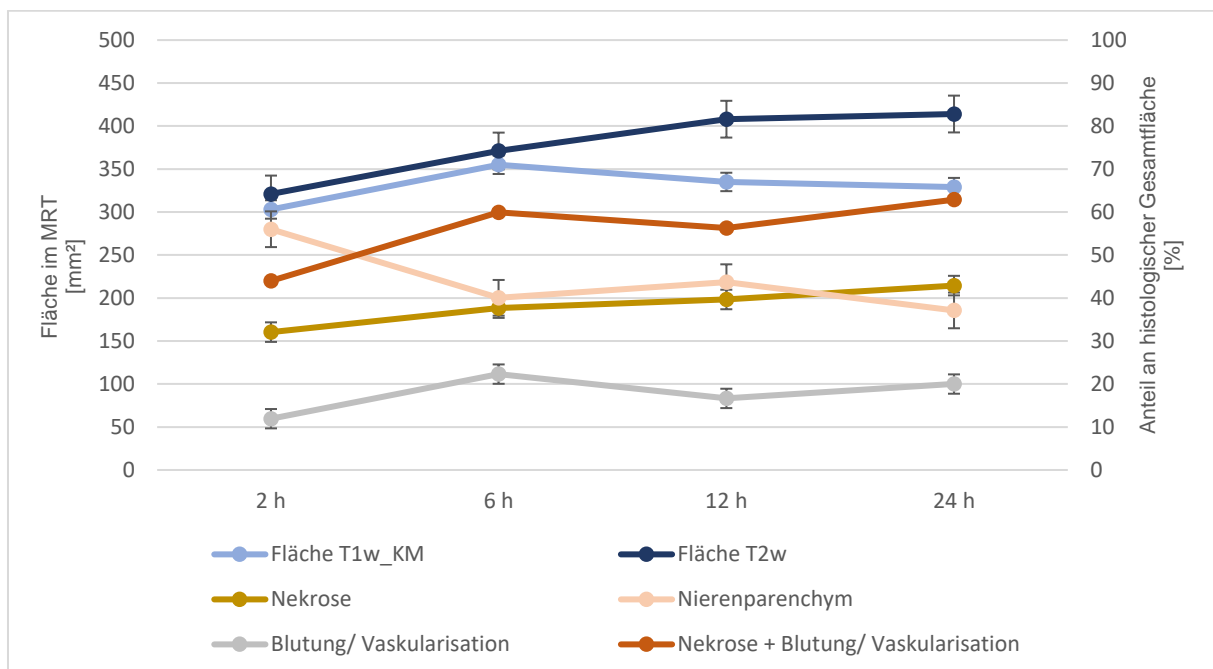


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Mittelwerte der MRT- und histopathologischen Messwerte. Gemessene Fläche im MRT [mm²]; Anteile der histologischen Zonen an der Gesamtzellzahl [%].

Tabelle 15: Mittelwerte der MRT-Auswertung und Mittelwerte der histopathologischen Untersuchung im direkten Vergleich zu den 4 Messzeitpunkten.

Zeit	Fläche T1w_KM	Fläche T2w	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/ Vaskularisation	Anteil Nekrose + Blutung/ Vaskularisation
2 h	303	321	32,07	56,00	11,93	44,00
6 h	355	371	37,65	40,05	22,30	59,95
12 h	335	408	39,66	43,69	16,65	56,31
24 h	329	414	42,89	37,12	19,99	62,88

Flächen-Messwerte [mm²], Anteile (histopathologisch) [%]

Bei Betrachtung der einzelnen Versuche kann die Beobachtung der Mittelwerte nicht immer reproduziert werden.

Es zeigt sich zum Beispiel in Versuch Nr. 2, dass die Ablationszonen in der MRT mit zunehmendem Abstand zum Ablationszeitpunkt kontinuierlich größer werden. In der histopathologischen Auswertung von Versuch Nr. 2 gibt es diese Tendenz nicht. Der niedrigste Wert besteht beim Nekrose-Anteil hingegen 24 h nach Ablation, beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 2 h nach Ablation und beim Nierenparenchym-Anteil 12 h nach Ablation. Der Maximalwert liegt beim Nekrose-Anteil 6 h nach Ablation, beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 12 h nach Ablation und beim Nierenparenchym-Anteil 2 h nach Ablation. Während die Fläche der Ablationszone in der MRT 24 h nach Ablation größer ist als die Fläche 2 h nach Ablation und der Anteil an Blutung/ Vaskularisation zum 24 h-Zeitpunkt ebenfalls größer ist als zum 2 h-Zeitpunkt, ist der Anteil der Nekrose 24 h nach Ablation kleiner als 2 h nach Ablation (s. Tabelle 3).

In Versuch Nr. 3 ist die Fläche der Ablationszone in der MRT (T1w_KM; T2w) 24 h nach Ablation größer als die Fläche 2 h nach Ablation. In der histopathologischen Auswertung kann diese Tendenz sowohl beim Nekrose-Anteil als auch beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ebenfalls beobachtet werden. Die niedrigsten Werte liegen in der MRT (T1w_KM; T2w) und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil sowie beim Nekrose-Anteil 2 h nach Ablation vor. Beim Nierenparenchym-Anteil ist der Wert 6 h nach Ablation am kleinsten. Der Maximalwert liegt in der MRT bei der T2-gewichteten Sequenz bei 6 h und in der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel bei 12 h nach Ablation. Beim Nekrose-Anteil und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ist der Wert 2 h nach Ablation, beim Nierenparenchym-Anteil 2 h nach Ablation am größten. Die Verhältnisse der Zahlenwerte zu den einzelnen Zeitpunkten zeigen bei der T2-

gewichteten Sequenz im MRT und beim Nekrose-Anteil in der Histologie die gleichen Tendenzen (s. Tabelle 4).

In Versuch Nr. 4 ist die Fläche der Ablationszone in der MRT bei der T2-gewichteten Sequenz und der Anteil an Blutung/ Vaskularisation in der Histologie 24 h nach Ablation größer als die Fläche 2 h nach Ablation. Bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT und beim Nekrose-Anteil in der Histologie ist der Wert 24 h nach Ablation kleiner als 2 h nach Ablation. In der MRT bei der T2-gewichteten Sequenz und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ist der Wert 2 h nach Ablation am kleinsten und 24 h nach Ablation am größten. Der Maximalwert liegt bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT 2 h nach Ablation und beim Nekrose-Anteil in der Histologie 6 h nach Ablation vor. Bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT ist der Wert 12 h nach Ablation und beim Nekrose-Anteil in der Histologie 24 h nach Ablation am kleinsten. Die Verhältnisse der Zahlenwerte zu den einzelnen Zeitpunkten zeigen bei der T2-gewichteten MRT-Sequenz und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil in der Histologie die gleichen Tendenzen (s. Tabelle 5).

In Versuch Nr. 5 ist die Fläche der Ablationszone in der MRT (T1w_KM; T2w) 24 h nach Ablation größer als die Fläche 2 h nach Ablation. In der histopathologischen Auswertung kann diese Tendenz beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ebenfalls beobachtet werden. Der Maximalwert in der MRT (T1w_KM; T2w) ist 24 h nach Ablation, in der Histologie beim Nekrose-Anteil 12 h nach Ablation und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 6 h nach Ablation erreicht. Am kleinsten sind die Werte in der MRT (T1w_KM; T2w) 2 h nach Ablation, in der Histologie beim Nekrose-Anteil 24 h nach Ablation und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 6 h nach Ablation (s. Tabelle 6).

In Versuch Nr. 7 ist die Fläche der Ablationszone in der MRT bei der T2-gewichteten Sequenz und der Nekrose-Anteil in der Histologie 24 h nach Ablation größer als die Fläche 2 h nach Ablation. Bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil in der Histologie ist der Wert 24 h nach Ablation kleiner als 2 h nach Ablation. Die Werte der T2-gewichteten Sequenz in der MRT und dem Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil in der Histologie weisen in ihren Verhältnissen zueinander annähernd die gleichen Tendenzen auf: Es kommt zunächst zu einem Anstieg der Werte bis zum Maximum bei 12 h nach Ablation und anschließend zu einem Abfall zum 24 h-Zeitpunkt. Der kleinste Wert liegt in der T2-gewichteten

Sequenz in der MRT 2 h nach Ablation und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 24 h nach Ablation vor. Bei der T1-gewichteten Sequenz in der MRT ist der Maximalwert 6 h nach Ablation und beim Nekrose-Anteil in der Histologie 12 h nach Ablation erreicht. Die kleinsten Werte liegen bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT sowie beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil 24 h nach Ablation, bei der T2-gewichteten Sequenz in der MRT 2 h nach Ablation und beim Nekrose-Anteil in der Histologie 6 h nach Ablation vor (s. Tabelle 7).

Der 24 h-Wert ist in der T2-gewichteten Sequenz in allen fünf ausgewerteten Versuchen größer als der 2 h-Wert. Das trifft bei der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel auf die Versuche Nr. 2; 3 und 5 zu, in der Histologie beim Nekrose-Anteil auf die Versuche Nr. 3 und 7 und beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil auf die Versuche Nr. 2; 3; 4 und 5 zu.

Der zeitliche Verlauf der T2-gewichteten Sequenz in der MRT entspricht in Versuch Nr. 4 und 7 dem zeitlichen Verlauf des Blutungs-/ Vaskularisations-Anteils in der Histologie. Im Beobachtungszeitraum von 2 h bis 12 h nach Ablation trifft das auch die Versuche Nr. 2 und 3 zu. In Versuch Nr. 5 entspricht der zeitliche Verlauf des Blutungs-/ Vaskularisations-Anteils in der Histologie dem der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT. In Versuch Nr. 3 liegen die größten Übereinstimmungen des zeitlichen Verlaufs bei der T2-gewichteten Sequenz in der MRT und des Nekrose-Anteils in der Histologie. In den restlichen Versuchen (Nr. 2; 4; 5 und 7) sind die Übereinstimmungen des zeitlichen Verlaufs des Nekrose-Anteils in der Histologie mit der T2-gewichteten Sequenz sowie der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der MRT sehr gering (s. Tabelle 3 - 7, s. Tabelle 21 - 24 im Anhang).

Tabellarische Darstellung der MRT- und histopathologischen Messwerte der einzelnen Versuche:

Tabelle 16: MRT- und histopathologische Messwerte des zweiten Versuchs.

Nr. 2	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Zeitpunkt						
2h	li/u/d	238	328	23,34	72,04	4,63
6h	li/o/d	325	303	41,44	47,78	10,78
12h	re/u/v	332	368	38,22	33,93	27,85
24h	re/u/d	366	462	21,00	72,00	7,04

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 17: MRT- und histopathologische Messwerte des dritten Versuchs.

Nr. 3	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Zeitpunkt						
2h	li/u/d	214	230	33,58	60,39	6,03
6h	li/o/v	278	368	50,63	11,47	37,90
12h	re/u/d	330	324	47,24	37,60	15,16
24h	re/u/v	287	303	45,99	33,10	20,94

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 18: MRT- und histopathologische Messwerte des vierten Versuchs.

Nr. 4	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Zeitpunkt						
2h	li/u/v	332	320	40,72	47,75	11,53
6h	li/u/d	298	356	41,40	40,62	17,98
12h	re/u/v	281	390	36,74	48,64	14,62
24h	re/u/d	283	415	31,60	48,00	20,40

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 19: MRT- und histopathologische Messwerte des fünften Versuchs.

Nr. 5	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Zeitpunkt						
2h	li/u/d	323	346	47,10	21,14	31,77
6h	li/u/v	367	392	46,41	14,51	39,08
12h	re/u/d	334	450	59,08	22,05	18,88
24h	re/u/v	369	480	45,88	19,46	34,66

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 20: MRT- und histopathologische Messwerte des siebten Versuchs.

Nr. 7	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Zeitpunkt						
2h	li/u/d	410	381	15,61	78,70	5,70
6h	li/u/v	507	436	8,38	85,87	5,75
12h	re/u/d	398	510	17,03	76,25	6,72
24h	re/u/v	339	408	18,99	78,03	2,98

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabellarische Darstellung der MRT- und histopathologischen Messwerte der einzelnen Versuche in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt nach Ablation:

Tabelle 21: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 2 h nach der (vierten) Ablation.

t(2h)	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Versuch						
Nr. 2	li/u/d	238	328	23,34	72,04	4,63
Nr. 3	li/u/d	214	230	33,58	60,39	6,03
Nr. 4	li/u/v	332	320	40,72	47,75	11,53
Nr. 5	li/u/d	323	346	47,10	21,14	31,77
Nr. 7	li/u/d	410	381	15,61	78,70	5,70
Mittelwert		303	321	32,07	56,00	11,93

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 22: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 6 h nach der (dritten) Ablation.

t(6h)	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Versuch						
Nr. 2	li/o/d	325	303	41,44	47,78	10,78
Nr. 3	li/o/v	278	368	50,63	11,47	37,90
Nr. 4	li/u/d	298	356	41,40	40,62	17,98
Nr. 5	li/u/v	367	392	46,41	14,51	39,08
Nr. 7	li/u/v	507	436	8,38	85,87	5,75
Mittelwert		355	371	37,65	40,05	22,30

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 23: MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 12 h nach der (zweiten) Ablation.

t(12h)	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Versuch						
Nr. 2	re/u/v	332	368	38,22	33,93	27,85
Nr. 3	re/u/d	330	324	47,24	37,60	15,16
Nr. 4	re/u/v	281	390	36,74	48,64	14,62
Nr. 5	re/u/d	334	450	59,08	22,05	18,88
Nr. 7	re/u/d	398	510	17,03	76,25	6,72
Mittelwert		335	408	39,66	43,69	16,65

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

Tabelle 24 MRT- und histopathologische Messwerte. Der Zeitpunkt entspricht 24 h nach der (ersten) Ablation.

t(24h)	Lokalisation	Fläche T1 + KM	Fläche T2	Anteil Nekrose	Anteil Nierenparenchym	Anteil Blutung/Vaskularisation
Versuch						
Nr. 2	re/u/d	366	462	21,00	72,00	7,04
Nr. 3	re/u/v	287	303	45,99	33,10	20,94
Nr. 4	re/u/d	283	415	31,60	48,00	20,40
Nr. 5	re/u/v	369	480	45,88	19,46	34,66
Nr. 7	re/u/v	339	408	18,99	78,03	2,98
Mittelwert		329	414	42,89	37,12	19,99

Fläche der Ablationszone in der MRT in der Kontrastmittel-gewichteten T1-Sequenz und in der T2-Sequenz [mm²], jeweiliger Anteil der in QuPath ermittelten Strukturen [%].

5. Diskussion

Diese Versuchsreihe untersucht den zeitlichen Verlauf nach perkutaner Irreversibler Elektroporation der Niere innerhalb von 24 h in der bildmorphologischen Darstellung mittels MRT und ob dazu Übereinstimmungen zu histopathologischen Veränderungen in der digitalen Bildanalyse bestehen.

So können weitere wichtige Erkenntnisse über den Ablauf und das Ausmaß der Gewebeschädigung der noch wenig erforschten Ablationsmethode gewonnen werden. Darüber hinaus könnte diese Versuchsreihe wichtige Hinweise für die klinische Anwendung und Überwachung des Verlaufs der IRE liefern.

5.1 Beurteilung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

Folgende Hypothesen dienten als Grundlage für diese Versuchsreihe:

- Die IRE ist eine komplikationsarme Ablationsmethode mit überwiegend nicht-thermalelem Charakter (103,107).
- Sie ist damit eine besonders schonende Ablationsmethode, die innerhalb der Ablationszone effektiv Nierengewebe zerstört, aber Bindegewebe und wichtige Strukturen wie Gefäße und ableitende Harnwege erhält (119,121,182).
- Die Ablationszone nach IRE ist gewebespezifisch aufgebaut und bei zwei parallel angeordneten Elektroden ellipsenförmig um die Einstichkanäle angeordnet und durch den Sondenabstand und die Sondenlänge beeinflussbar (119,173).
- Die MRT-Befunde der Ablationszone korrelieren 28 Tage nach Ablation gut mit den histologischen Veränderungen. 30 min nach Ablation zeigt sich in der T2-gewichteten Darstellung eine hyperintense Ablationszone. 7 Tage nach IRE besteht die Ablationszone in der T2-gewichteten Darstellung in der MRT aus einer zentralen hypointensen Zone, die von einem hyperintensen Randsaum umgeben ist (120,121).
- Die Ablationszone nach IRE weist reproduzierbare histologische Charakteristika auf und ist bereits nach 24 h deutlich vom Nierenparenchym abgrenzbar. Typischerweise setzt sie sich aus einer hämorrhagischen Zone unmittelbar um die Einstichkanäle der Elektroden herum, einer zentralen Zone mit Koagulationsnekrose der Tubuli und Glomeruli und einer schmalen Transitionszone mit teilweise degenerierten Tubuluszellen zusammen. Etwa drei bis vier Wochen

nach Ablation bildet sich fibröses Narbengewebe ohne nachweisbare stoffwechselaktive Zellen im zentralen Bereich der Ablationszone (119,120,182), teilweise jedoch mit regenerierenden Tubulusstrukturen (119). Daran grenzt gesundes Nierenparenchym an, das sich vom Parenchym unbehandelter Nieren qualitativ nicht unterscheidet (120).

- Effekt und mögliche Komplikationen der IRE an der Niere können klinisch, nicht-invasiv mittels MRT überwacht werden (120): Es zeigt sich in der T2-gewichteten Sequenz unmittelbar nach der Ablation ein begrenztes hyperintenses Ödem. Nach 7 Tagen besteht die Läsion aus einer hypointensen, Nekrose-ähnlichen Zentralzone mit hyperintensem Randsaum und nach 28 Tagen aus einer geschrumpften „non-intense scar-like lesion“ (121).

Ein Großteil der Autoren beschreibt bislang die CT-gesteuerte Anwendung der perkutanen IRE an der Niere (119–121,183–185) und nimmt dabei die Strahlenexposition für Patienten und interventionellem Radiologen in Kauf. In dieser Versuchsreihe wurde auf eine CT-gesteuerte Anwendung verzichtet und die Platzierung der Ablationssonden stattdessen sonographisch gesteuert. Die gemessenen Sondenabstände in Sonographie und anschließend durchgeführter MRT stimmen weitestgehend (± 2 mm) überein. Somit kann mittels Sonographie eine gut kontrollierbare Platzierung der Elektroden ohne Strahlenbelastung gewährleistet werden. Das ist vor allem dann ein Vorteil, wenn die weiteren Verlaufskontrollen mittels MRT statt CT aufgrund besserer Differenzierbarkeit des Weichteilgewebes erfolgen. Voraussetzung in der klinischen Anwendung bleibt hierbei jedoch die exakte Abgrenzbarkeit der Zielstruktur mit Sonographie-gestützten Methoden, was gerade im Fall der Nieren teilweise durch Artefakte aufgrund der Rippen - bedingt durch die anatomische Lage – problematisch werden kann.

Diehl et al. (2016) haben in ihren Untersuchungen zum Ansprechen von Tumorgewebe auf die Ablation mittels IRE die Signaländerung in einer Kontrastmittel-gestützten T1-gewichteten Darstellung als Kriterium gewählt. Diameter-basierte Messungen lieferten ihrer Ergebnisdiskussion nach keine verlässlichen Informationen als Verlaufsparemeter (186). Wendler et al. haben die ersten Ergebnisse zur Verlaufsbeurteilung der IRE mittels MRT veröffentlicht. Im Vergleich zur CT halten sie die MRT aufgrund des hö-

heren Weichteilkontrastes für die besser geeignete Methode, insbesondere bei Anwendung einer T2 gewichteten Sequenz. Sie haben die Nieren 30 min, sieben Tage und 28 Tage nach Ablation mittels MRT untersucht. Nach 30 min zeigte sich im Bereich der Ablationszone ein lokales Ödem ohne erhebliche Schädigung. Sieben Tage nach Ablation bestand die Läsion aus einer nekroseartigen hypointensen Ablationszone mit peripherem Ödem, nach 28 Tagen zeigten sich eine scharf begrenzte narbenähnliche Zone ohne Kontrastmittelanreicherung und ein Randödem (120).

Passend zu dieser Erkenntnis gelang auch in der hier vorgestellten Versuchsreihe die adäquateste Darstellung der Ablationszone in der MRT mit einer T2-gewichteten Sequenz. Die typische Gliederung der Ablationszone konnte analog zu bisher veröffentlichten Beschreibungen bereits nach 2 h nachgewiesen werden, hat sich im weiteren Verlauf bis 24 h nach Ablation aber noch deutlicher demarkiert.

In einer prospektiven Studie haben Buijs et al. MRT- und CT-Messungen in einem Zeitraum von 12 Monaten nach einer IRE mit 3 bis 6 Elektroden von SRM durchgeführt und miteinander verglichen. Sie bewerten die Aussagekraft der T2-gewichteten Sequenz allerdings als unzureichend, haben jedoch auch ein MRT mit einer geringeren Feldstärke (1.5 Tesla) verwendet, was die Auflösung insgesamt verringert haben wird. Im zeitlichen Verlauf der Ablationszone beschreiben sie zunächst eine Zunahme bis 7 Tage nach Ablation, die jedoch nach 3 Monaten schon rückläufig ist und auch im weiteren Verlauf bis 12 Monate nach Ablation noch weiter abnimmt. Sie führen diese initiale Größenzunahme auf Ödembildung, potenzielle reaktive Inflammation und transiente Hyperämie zurück, nicht auf tatsächliche Zunahme der Zellzerstörung. Die von ihnen zusätzlich ausgewertete DWI-Sequenzen beurteilen sie analog zur hier durchgeführten Versuchsreihe als redundant, da sie keinen zusätzlichen klinischen Effekt generierten (187). Grundsätzlich bewerten sie aber wie auch Wendler et al. die MRT der CT überlegen in Bezug auf die differenzierte morphologische Beurteilung der Ablationszone. Insbesondere bei Unklarheiten, ob eine Signalerhöhung durch einen Residualtumor oder beispielsweise Ödem vorliegt, konnten sie diese mittels Subtraktionsmessungen in der MRT auflösen (120,187).

In der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel zeigen sich bereits 2 h nach Ablation im Bereich der Einstichkanäle der Sonden hypointense Bereiche, die von einem hy-

perintensen Randsaum umgeben sind. Teilweise überlappen die hyperintensen Anteile zentral zwischen den Einstichkanälen, teilweise berühren sich bereits die hypointensen Areale im Zentrum der Ablationszone. Innerhalb der hypointensen Zone sind vereinzelt Inhomogenitäten mit hyperintensiven Bereichen darstellbar. Diese morphologischen Charakteristika zeigen sich auch zu den späteren Zeitpunkten und insbesondere nach 24 h in der MRT. Diese Ergebnisse entsprechen vor allem den Beschreibungen der MRT-Morphologie 7 d nach Ablation von Wendler et al. in ihrer 2013 publizierten Studie, in Abgrenzung zu ihren Ergebnissen zum Zeitpunkt 30 min nach Ablation (120). Eine MRT-gestützte Einschätzung der Ablationszone könnte also bereits 2 h nach IRE sinnvoll sein und damit in der klinischen Anwendung für eine zeitigere Entlassung in die Häuslichkeit sorgen.

In dieser Versuchsreihe ist die Ablationszone in der T2-gewichteten Darstellung nach 24 h jedoch jedes Mal größer als nach 2 h. Die endgültige Ausdehnung der Ablationszone wird höchstwahrscheinlich 2 h nach IRE also noch nicht endgültig erreicht sein und die Beurteilung sollte zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Diese Beobachtung trifft in der Kontrastmittel-gestützten T1-gewichteten Sequenz nur in 3 von 5 Versuchen zu. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen zur Überprüfung der statistischen Relevanz sind demnach unerlässlich.

Bezieht man auch die histopathologischen Ergebnisse mit ein, fällt es nochmal schwerer eine Aussage über den geeigneten Kontrollzeitpunkt zu treffen. Eine eindeutige zeitliche Dynamik der nekrotischen Anteile der histologischen Präparate sowie des Blutungs-/ Vaskularisations-Anteils lässt sich nicht ermitteln. Der Nekrose-Anteil ist nur in 2 der 5 ausgewerteten Versuche zum 24 h-Zeitpunkt größer als 2 h nach IRE. Beim Blutungs-/ Vaskularisations-Anteil ist dies immerhin in 4 der 5 ausgewerteten Versuche der Fall. Dass Zweites eher mit der zeitlichen Dynamik der MRT-Befunde übereinstimmt, unterstützt die Vermutung, dass vor allem Blutung und Ödem den Hauptanteil der Ablationszone ausmachen und im Zeitraum von 24 h noch keine endgültige valide Aussage über die Gewebeerstörung mittels MRT getroffen werden kann.

Diese Fragestellung kann auch noch nicht durch neue Erkenntnisse von Buijs et al. gelöst werden, die zeigen, dass eine Zunahme der Ablationszone in der MRT innerhalb der ersten 7 Tage nach Ablation auftritt. Sie vergleichen das antizipierte Volumen mit dem nach 7 Tagen gemessenen Volumen ohne zwischenzeitliche MRT-Messungen durchzuführen. Die unmittelbar nach Ablation gemessene Ausdehnung in der CT ist

als Vergleichswert nicht geeignet, da die Ausdehnung in der CT grundsätzlich geringer ausfiel als in der MRT. In den Messungen nach 3 Monaten konnten sie dann sowohl in der CT als auch in der MRT eine Reduktion des Ablationsvolumens darstellen, wobei sie zu keinem Zeitpunkt histologische Korrelate als Vergleich nehmen konnten (187). Wendler et al. führten bereits 28 Tage nach IRE eine MRT durch, die eine Retraktionsnarbe mit korrelativer Histologie darstellte (120). Dies führt zu der Annahme, dass zur Beurteilung des Ablationserfolges mittels MRT ein späterer Zeitpunkt als 24 h sinnvoll scheint, um Fehlinterpretationen durch die initialen inflammatorischen Effekte zu vermeiden. Deodhar et al. konnten bereits 3 Wochen nach IRE in der CT größtenteils lediglich partielle oder keine Ablationszonen mehr darstellen (119), sodass in weiteren Studien untersucht werden sollte, ob eine MRT-gestützte Evaluation der Ablationszone bereits zu diesem Zeitpunkt valide Aussagen möglich macht. Allerdings haben sie die IRE an gesundem Nierengewebe im Tierversuch durchgeführt, während Buijs et al., die auch nach 12 Monaten noch eine Ablationszone darstellen konnten, die IRE als kurativen Therapieansatz bei Patienten mit SRM ausgewertet haben (119,187). Unterschiede könnten auch durch gesundes bzw. primär karzinogen verändertes Gewebe bedingt sein.

Tracy et al haben 2011 die Ergebnisse ihrer histologischen Auswertung nach laparoskopischer IRE an der Niere von acht Schweinen veröffentlicht: Hier waren die Ablationszonen in der Kohorte 7 d nach IRE genauso groß wie in der Kohorte, die 10 min nach Ablation untersucht wurde. Bereits unmittelbar nach der Ablation konnten sie histologisch eine vom umgebenden Nierenparenchym scharf abgrenzbare Ablationszone mit diffuser zelluärer Eosinophilie und pyknotischen Zellkernen nachweisen. 7 d nach Ablation wurden dieselben Merkmale in stärkerer Ausprägung und zusätzliche Inflammationscharakteristika beschrieben (182). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Ausdehnung der Ablationszone bereits unmittelbar nach der IRE die volle Größe erreicht, das Ausmaß der Gewebeschädigung innerhalb dieses Bereichs jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt feststeht. Allein um klinisch die Ausdehnung der Ablationszone mittels MRT einzuschätzen und somit, ob beispielsweise ein Tumor komplett erfasst wurde, scheint damit der gewählte Zeitraum von 24 h gerechtfertigt.

Zum Ausmaß der Gewebeschädigung lässt sich auch in dieser Studie jedoch histologisch kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen 2 h und 24 h feststellen. Für die Beurteilung des klinischen Ansprechens eines Tumors auf die Ablation

mittels MRT, kann - wie auch oben schon beschrieben - nach diesem Zeitraum also noch keine verlässliche Aussage getroffen werden, da wie auch Buijs et al. beschreiben, regulär Artefakte durch Ödeme, Gaseinschlüsse und Hyperämie entstehen und die Interpretation erschweren (187).

Tracy et al. stellten erst 14 d nach IRE in der entsprechenden Kohorte eine eindeutige Kontraktion der Ablationszone fest. Hier beschreiben sie innerhalb der Ablationszone eine chronische Inflammation, Granulationsgewebe und Fibrosierung des stromalen Bindegewebes. Urothelschäden stellten sie vor allem bei Verwendung von bipolaren Elektroden fest, welche die harnleitenden Strukturen penetrieren und für eine direkte Stromapplikation sorgten. Die Gefäßintegrität trotz vollständiger Abtötung der angrenzenden Zellen schien in ihrer Studie hingegen kaum gestört, was sie als Vorteil für den Erhalt des angrenzenden gesunden Nierenparenchyms werteten (182).

Auch bei Deodhar et al. und Wendler et al. ließ sich 3 Wochen bzw. 28 d nach IRE eine Narbe aus fibrösem Gewebe mit wenigen tubulären Strukturen im Bereich der Ablationszone nachweisen, die von einer < 1 mm breiten Transitionszone mit hochgradig atrophischen Tubuli und daran anschließendem gesunden Nierenparenchym umgeben war (120).

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine klinische Beurteilung des Ablationserfolgs erst nach diesem Zeitraum sinnvoll ist und der in dieser Studie gewählte 24 h-Zeitraum keine verlässliche Aussage darüber möglich macht. Weitere Erkenntnisse könnten weiterführende Studien bringen, welche die Korrelation der histologischen Ergebnisse und MRT-Befunde zu den Zeitpunkten 14 d, 21 d und 28 d nach Ablation untersuchen. Interessant wäre auch eine Untersuchung und Auswertung des bislang nicht untersuchten Zeitraums zwischen 7 und 14 d nach Ablation.

Lee et al. haben die Effektivität der IRE am Leberparenchym von Schweinen untersucht und herausgefunden, dass bereits 24 h nach IRE innerhalb der gut abgrenzbaren Ablationszone der Tod aller Zellen bei erhaltenen großen Gefäßen und Gallengängen eingetreten ist (116). Die insgesamt eher geringen Unterschiede im Ausmaß der Nekrosezone in der histologischen Auswertung bei 24h und 2h in einzelnen Versuchen dieser Studie könnten auch ein Hinweis darauf sein, dass der definitive Gewebeschaden schon unmittelbar nach Ablation festgelegt ist. Für die genauere Untersuchung dieser Überlegung wäre die Anwendung weiterer (immun-) histologischer Färbungen

sinnvoll, wie zum Beispiel eine NADH-Färbung oder TUNEL-Färbung, mithilfe derer Lee et al. oder Deodhar et al. den Gewebeschaden nach IRE untersucht haben (116,119). Vor allem für die Auswertung mittels digitaler Bildanalyseprogramme könnte dies präzisere Ergebnisse liefern als die hier erfolgte Auswertung von Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparaten.

Dennoch ist zu bedenken, dass Ergebnisse von Untersuchungen an der Leber nicht ohne weiteres auf die Niere oder andere Organe übertragen werden können: Ben-David et al. haben mit der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse wichtige Hinweise darauf geliefert, dass die IRE nicht nur von den technischen Einstellungen, sondern auch von der Gewebheterogenität und insbesondere ihrer elektrischen Leitfähigkeit, abhängt (173).

Auch wenn, wie u.a. bei Lee et al. gezeigt, die Gewebeerstörung durch IRE hauptsächlich durch die Schädigung von Zellmembranen verursacht wird und wichtige Organstrukturen schont (116), haben viele histologische Untersuchungen bislang gezeigt, dass die IRE direkt nach Ablation nachweisbare und vor allem in unmittelbarer Umgebung der Elektroden lokalisierte thermale Gewebeschäden verursacht, die mit einer Zerstörung der Gewebearchitektur einhergehen (119,188). Dunki-Jacobs et al. und Ben-David et al. haben Hinweise darauf gefunden, dass die Niere im Vergleich zu anderen Organen anfälliger für thermale Schädigung ist (173,188). Die thermalen Schädigungen nach IRE wurden in dieser Studie nicht beurteilt, sind jedoch ein wichtiger limitierender Faktor für die Sicherheit und klinische Anwendbarkeit als Ablationsmethode, die weiterführenden Untersuchungen bezüglich unmittelbarer und langfristiger Folgen bedürfen.

Golberg et al. haben herausgefunden, dass Leberzellen, die der Nähe von großen Gefäßen bzw. dichten Gefäßnetzen liegen, weniger stark von einer Irreversiblen Elektroporation beeinträchtigt sind als solche, die in der Nähe kleinerer, isolierter Gefäße bzw. im Leberparenchym liegen. Sie zeigen damit, dass die Zusammensetzung eines Gewebes erheblichen Einfluss auf seine elektrische Leitfähigkeit und damit auf den Ablationseffekt der IRE hat (124). Der Anteil der begleitenden Hämorrhagie bei den individuellen Ablationen ist in den hier durchgeführten Versuchen sehr variabel. Da bei der perkutanen Platzierung auch trotz sonographisch gesteuerter Punktion die Verlet-

zung von Blutgefäßen nicht ausgeschlossen ist, kann es zu größeren Blutungen kommen, die möglicherweise auch die Qualität der dann durchgeführten IRE beeinträchtigen.

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist ein gut vaskularisierter Tumor (189). Inwiefern eine Begleithämorrhagie den Ablationserfolg beeinträchtigt, sollte in weiteren Studien – zum Beispiel am Tumormodell – überprüft und bei der Planung der Ablationszonen berücksichtigt werden.

5.2 Methodenkritik

Diese Studie ist durch mehrere Gegebenheiten limitiert, die bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Der größte limitierende Faktor für die Beurteilung der Ergebnisse ist die geringe Fallzahl. Statistische Berechnungen und damit eine Verallgemeinerung von Befunden sind bei der Auswertung von insgesamt fünf Fällen nicht sinnvoll. Jede einzelne Beobachtung könnte ein Zufallsprodukt sein und mindert die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich. Die große Streuung der Messwerte kann bei kleiner Fallzahl durch die Mittelwertbildung nicht adäquat ausgeglichen werden. Die Wahrscheinlichkeit daraufhin einen tatsächlichen Zusammenhang nicht zu erkennen, würde mit zunehmendem Stichprobenumfang sinken (190).

Lee et al. haben in ihrer Studie u.a. den Zusammenhang zwischen der makroskopischen pathologischen Auswertung und Ultraschallbefunden untersucht und einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit ihren Daten von 35 Ablationszonen aus 9 Tieren berechnet. Sie schließen aus ihren Werten auf einen starken Zusammenhang zwischen beiden Parametern, obwohl sie einen p-Wert von 0,335 errechnet haben (116) und damit nach statistischen Vorgaben die Nullhypothese (also in der Regel die Annahme, dass kein Zusammenhang besteht,) beibehalten werden müsste (190). Die Daten der histologischen Auswertung und der MRT-Befunde aus dieser Studie hätten in ähnlicher Art mit statistischen Tests korreliert werden können. Die Berechnung eines Korrelationseffizienten mit einer Gesamtzahl von 20 Ablationen, bzw. einer Zahl von 5 Ablationen je Zeitpunkt, erschien jedoch nicht sinnvoll.

Diese Studie ist so konstruiert, dass der zeitliche Verlauf nur hypothetisch nachvollzogen werden kann, da die einzelnen Tiere multiplen Ablationen unterzogen wurden.

Dadurch entstehende potenzielle Gewebeveränderungen können nicht ausgeschlossen werden. Beispielsweise könnte durch die erste Ablation bereits eine Aktivierung des Immunsystems erfolgt sein, die dann die Reaktion des Gewebes auf die folgenden Ablationen beispielsweise durch Inflammation beeinflusst.

Ben-David et al. haben die Leitfähigkeit von Gewebetypen vor und nach IRE untersucht und im Fall der Niere postablativ eine Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit nachgewiesen (173), was die Effektivität der IRE mindern würde. Ob dieser Umstand auch bei den gewählten Zeitabständen in dieser Studie einen Effekt auf die Ablationswirkung der IRE hat, bleibt offen. Multiple Ablationen in einer Sitzung entsprechen jedoch kaum der klinischen Anwendbarkeit.

Weiterhin bleibt offen, wie sich die Werte verhalten, wenn andere Anteile der Niere ablatiert werden. In dieser Studie wurden nur peripher lokalisierte Ablationen durchgeführt. Der hilusnahe Bereich mit dem Nierenbecken könnte einen erheblichen Einfluss auf die IRE haben, sodass weiterführende Untersuchungen dahingehend erforderlich sind. Sommer et al. haben sich in ihrer Studie mit dieser Frage auseinandergesetzt. Sie beschreiben in der histopathologischen Beurteilung der Ablationszone eine Schädigung der tubulären Strukturen und einen Urothelverlust bei intakter Basalmembran und damit erhaltener Regenerationsfähigkeit (185). Allerdings ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine geringe Fallzahl eingeschränkt und die Beurteilung erfolgte innerhalb einer Stunde nach Ablation, sodass eventuelle verzögerte Reaktionen nicht untersucht wurden.

Die histopathologische Auswertung mittels QuPath kann ebenfalls keine hundertprozentige Darstellung der realen Ablationszone widerspiegeln. Da die Ablationszone nicht im Gesamten auf einen Objektträger passte, wurden je Ablationszone zwei Schnitte angefertigt. Der erste Schnitt fokussierte hauptsächlich die Zone zwischen den Sonden und der zweite Schnitt den Bereich um eine Sonde unter Einschluss des Ablationsrands, der auf dem ersten Schnitt fehlt. Um die Doppelung der Zellen bei der Auswertung zu berücksichtigen, wurde der Mittelwert beider Schnitte je Ablationszone gebildet. Dieser entspricht jedoch nicht der tatsächlichen Ablationszone und ist durch die Auswahl der Schnittträger maßgeblich beeinflusst. Auch die Auswertung des ge-

samten Gewebes der histologischen Schnitte führt durch die uneinheitliche Randbestimmung zu großer Ungenauigkeit, was ansatzweise durch die Mittelwertbildung aus zwei Anschnitten und die Berechnung der prozentualen Anteile ausgeglichen wird. Über den zeitlichen Verlauf der histologisch nachweisbaren Gewebeschädigung, vor allem des nekrotischen Gewebes, kann in dieser Studie nur eine grobe Einschätzung gewonnen werden.

Für die Abschätzung des zeitlichen Verlaufs wurden aus allen fünf Einzelversuchen die jeweiligen Mittelwerte bestimmt. Die Streuung der einzelnen Werte war jedoch groß und kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht sicher ausgeglichen werden. Teilweise liegen die einzelnen gemessenen Werte auch so nah beieinander, dass Messungenauigkeiten anzunehmen sind.

Betrachtet man beispielsweise den zeitlichen Verlauf der Nekrosewerte für jeden einzelnen Versuch, wird die kontinuierliche Zunahme der Mittelwerte in keinem Einzelfall ebenso widergespiegelt.

Der Anteil an Blutung/ Vaskularisation in der Histologie ist wenig verlässlich als Vergleichskategorie, da das Blutungsausmaß maßgeblich vom Vorgehen bei der Platzierung der Elektroden, z.B. durch Gefäßverletzung bei traumatischer Punktion und Lagekorrekturen, abhängt.

Vor jeder Ablation wird die genaue Elektrodenkonfiguration mithilfe mathematischer Modelle durch die NanoKnife®-Software bestimmt (107,123). Weitere Störungen mit Einfluss auf die Ablationszone sind demnach durch Dislokationen der Elektroden während der Ablation durch starke Muskelkontraktionen bedingt. In Versuch Nr. 4 besteht in der MRT die größte Ausdehnung in der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel bereits nach 2 h. Die hier dokumentierte Elektrodendislokation könnte ursächlich für diese Beobachtung sein.

Diese Beobachtung bestätigt sich jedoch weder in der T2-gewichteten Sequenz noch in der histopathologischen Auswertung, wo in diesem Fall eine im Verhältnis größere Nekrose- oder Blutungs-/ Vaskularisationszone zu erwarten wäre. Auch in der vor Ort durchgeführten Sonographie zur visuellen Kontrolle während der Ablation war eine eindeutige Darstellung nicht möglich. Unter diesem Gesichtspunkt könnte eine CT-gesteuerte Durchführung der IRE sinnvoll sein.

Ob eine Elektrodendislokation während der Ablation zu einer Vergrößerung der Ablationszone führt oder aber eine Abschwächung der Effektivität der IRE verursacht, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

In allen Versuchen übersteigt zu jedem Zeitpunkt der Anteil der Nekrosezone den Anteil an Blutung/ Vaskularisation. Der zeitliche Verlauf der Ablationszone in der MRT entspricht jedoch am ehesten dem histologischen Blutungs-/ Vaskularisationsanteil. Rückschlüsse auf die Aussagekraft der MRT-Befunde bezüglich der spezifischen Gewebeschädigung sind damit nicht eindeutig zu treffen. Auch Wendler et al. scheint in der MRT die Differenzierung zwischen Elektroporation des Randbereichs und postinterventioneller Inflammation nicht möglich (120).

Ob der Gewebeschaden damit durch die IRE größer als ist als durch die Verletzung von Gefäßen, lässt sich nicht mit den Daten dieser Studie nicht eindeutig klären. Um diese Frage weiter zu untersuchen, wären Verlaufskontrollen zur Generierung von Langzeitdaten nötig.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft besteht darin, dass die Auswertung der Ablationszonen in einer zweidimensionalen Ausdehnung erfolgte, um die histologischen Ergebnisse mit den MRT-Befunden vergleichen zu können. Die IRE mit zwei monopolen Elektroden bewirkt allerdings eine dreidimensionale Ablationszone. Wenn auch genauer als eine rein Diameter-basierte Untersuchung, kommt es bei der Flächen-basierten Auswertung also zu Ungenauigkeiten, wenn in der MRT und bei der Anfertigung der histologischen Schnitte nicht der gleiche Anschnitt gewählt und möglicherweise auch nicht der maximale Durchmesser ausgewählt wurde.

In den meisten der bisher veröffentlichten Studien zur IRE wurde die Methode in Kombination mit der CT untersucht. Hierbei ergibt sich der große Vorteil, dass mittels CT die Planung und Steuerung der Elektrodenapplikation sowie die Beurteilung der Ablationszone durch dasselbe Gerät durchgeführt werden können während sich die zeitaufwändigere MRT vor allem zur Beurteilung der Gewebe-Veränderung und des funktionellen Assessments nach IRE eignet (107).

Sowohl Golberg et al. als auch Wendler et al. beschreiben eine gute Übereinstimmung der MRT-Befunde von IRE-Ablationszonen und der histopathologischen Untersuchung

(107,120,121). Diese Ergebnisse sowie die Übereinstimmung der gemessenen Sondenabstände in Sonographie und postablativer MRT deuten auf eine verlässliche Kombination beider Methoden für die Anwendungskontrolle der IRE hin, mit dem entscheidenden Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. Zu beachten ist dann allerdings, dass für die erfolgreiche Ablation in der Tumorthherapie eine gute Darstellung des Tumors während der Sondenapplikation entscheidend ist.

Histologische Kriterien für Zelltod sind nach Lee et al. in ihrer Publikation zur irreversiblen Elektroporation der Leber solche Zellen, deren Zytoplasma eosinophil und Nuklei pyknotisch und hyperchromatisch verändert sind. In den Ablationszonen stellen sie zusätzlich einen deutlichen Parenchymschaden fest (116).

Tracy et al. haben Nierengewebe nach IRE in HE-Färbung untersucht, indem sie die Ablationszone vom normalen Nierenparenchym abgegrenzt und die Gewebeschädigung anhand des Ausmaßes von Koagulationsnekrose, Zellkernpyknose, eosinophilen Epithelzellen der Tubuli, epithelialer Desquamation innerhalb der Tubuli, Inflammation, Grad der Urothelschädigung und eines Skipping-Effekts klassifiziert haben (182).

Die histologische Auswertung der HE-gefärbten Schnitte mittels QuPath in dieser Studie war deutlich undifferenzierter: Durch die Software unterstützte Auswertung des entnommenen Nierengewebes erfolgte eine rein quantitative Auswertung durch die Einteilung der Schnitte in Nekrose, also zerstörte Zellen und Strukturen, in Blutung oder Vaskularisation und in intaktes Nierenparenchym. Aussagen über den zeitlichen Verlauf der Gewebeschädigung auf zellulärer Ebene sind damit ungenau und qualitative sowie differenzierte Aussagen zur Art der Gewebeschädigung können nicht getroffen werden.

In dieser Versuchsreihe musste ein Tier (Versuch Nr. 6) aus der Beurteilung ausgeschlossen werden, da es vor Durchführung aller Ablationen vor Versuchsende verstorben ist. Die genaue Todesursache ist unklar. Aufgrund der bekannten Risiken, wie beispielsweise Blutungen oder Herzrhythmusstörungen, können die IRE-Ablationen als Ursache nicht sicher ausgeschlossen werden. Ebenso entspricht die hier durchgeführte 24 h-stündige Narkose mit wiederholten Ablationen keiner realitätsnahen Anwendung der IRE und lässt damit keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Sicherheit der Ablationsmethode zu.

5.3 Weitere Forschungsansätze/ Ausblick

Guo et al. haben mittels MRT in der „Inversion Recovery-prepared“ T1-gewichteten Sequenz die Penumbra-ähnliche Zone, im Sinne reversibler Elektroporation, in direkter Umgebung der eigentlichen Ablationszone nach IRE der Leber herausarbeiten können und stellen damit eine genauere Kontrollmöglichkeit des Ablationserfolges in Aussicht (191).

Reversible Elektroporation entsteht bei der Verwendung geringerer elektrischer Spannungen zwischen den Elektroden, sodass sich die in der Zellmembran entstehenden Nanoporen wieder zurückbilden können. Sie findet klinische Anwendung, um Substanzen in Zellen einzuschleusen (101). Ob dieser Effekt auch auf die IRE an der Niere übertragbar ist zur Beurteilung oder Erhöhung des Ablationserfolgs, wäre eine interessante Fragestellung für weiterführende Untersuchungen.

Shangguan et al. haben mittels diffusionsgewichteter MR-Aufnahmen die Ablationszonen nach IRE der Leber in irreversibel geschädigtes Gewebe und reversible Penumbra unterteilen können (192). Diese Beobachtung kann mithilfe der hier durchgeführten MRT nach IRE nicht auf die Niere übertragen werden, da die diffusionsgewichteten Sequenzen keine aussagekräftigen Befunde lieferten. Ob sich mittels MRT auch eine Penumbra nach IRE der Niere darstellen lässt, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

Wendler et al. haben festgestellt, dass die IRE innerhalb einer gut abgrenzbaren Zone Glomeruli und Tubuli effektiv zerstört, während die Basalmembran der ableitenden Harnwege erhalten bleibt und Regenerationspotenzial für das Urothel bietet (120). Diese Beobachtung ist ein beruhigender Hinweis darauf, dass langfristig die Nierenfunktion nach IRE erhalten bleibt. Andererseits stellt sich die Frage, ob die Zerstörung von Tumorzellen dann gewährleistet wird und die IRE als Alternative zu anderen ablativen Verfahren, wie der RFA, gelten kann. Studien zur Beurteilung der Regeneration und Sicherheit der IRE über einen längeren Zeitraum und speziell an Nierentumoren würden entscheidende Informationen zum Abwägungsprozess gegenüber den einzelnen Verfahren beitragen.

Buijs et al. liefern erste Erkenntnisse hierzu und beschreiben einen guten Ablationserfolg auch nach 12 Monaten, gemessen am Tumor-Enhancement in MRT und CT nach

IRE. Jedoch ist auch hier die Aussagekraft durch eine geringe Fallzahl sehr eingeschränkt (187).

Die 2021 aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt thermale Ablationsverfahren, insb. Kryoablation und Radiofrequenzablation, derzeit für sehr kleine maligne Nierentumoren bei Patienten, für die eine Nierenteilresektion aufgrund begrenzter Lebenserwartung und/oder relevanter Komorbidität nicht infrage kommt nach bioptischer Diagnosesicherung. Die Irreversible Elektroporation wird als weiteres ablatives Verfahren erwähnt, aufgrund unzureichender Datenlage jedoch auf eine evidenzbasierte Bewertung der Methode verzichtet (95). In den meisten Fällen trifft die Empfehlung der Anwendung minimal invasiver Ablationsmethoden auf Patienten zu, für die die erforderliche Narkose mit einem zu großen gesundheitlichen Risiko behaftet wäre. Da für die IRE jedoch ebenfalls eine Narkose aufgrund der Muskelrelaxierung nötig ist, die beispielsweise bei Wendler et al. im Durchschnitt über zwei Stunden andauerte (126), kann die IRE kaum eine Alternative für diese Patienten darstellen.

Die IRE geht insgesamt mit einer relativ geringen Komplikationsrate einher. Trimmer et al. und Diehl et al. können in ihren Untersuchungen keine Abnahme der Nierenfunktion nach IRE feststellen (184,186). Für Patienten mit einem RCC und Einzelniere oder zentral gelegenen Tumoren, für die von der Anwendung der RFA abgeraten wird, könnte die IRE möglicherweise sinnvoll sein (45).

Die positiven Ergebnisse von Wendler et al., die eine gute Ansprechrate nach 28 d postulieren, sollten jedoch vorerst in weiteren Untersuchungen überprüft und mit größeren Fallzahlen bestätigt werden (126).

Neuere Studien zur klinischen Anwendbarkeit der IRE bei SRM von Wah et al. und Dai et al. haben initiale Erfolgsraten von 73 % bzw. knapp 92 % ermittelt, verbleibende Residualtumoren wurden mit thermalen Ablationsmethoden bzw. partieller Nephrektomie therapiert. Die daraufhin nach zwei Jahren gemessene Rate des Lokalrezidivfreien Überlebens war bei Wah et al. 91 % und bei Dai et al. nach fünf Jahren 81 %, die allgemeine Überlebensrate nach fünf Jahren bei Dai et al. lag bei > 90 % (193,194). Wah et al. bewerten die IRE anhand ihrer Studie den etablierten Behandlungsmethoden für SRM gemessen an der Lokalrezidiv-freien Überlebensrate immer noch unterlegen. Sie vermuten jedoch, diese Rate durch eine Optimierung der Patientenauswahl und Behandlerexpertise steigern zu können (194).

Chen et al. haben in ihrem Review weitere Überlegungen zur Verbesserung der Methode durch chemische Modifizierung der Mikroumgebung der Zielzone aufgearbeitet. Sie schlagen vor die Zellen durch Senken der elektrischen Reizschwelle beispielsweise durch Calciumgabe, zytotoxische Medikamente oder wie von Pan et al. untersucht durch arterielle Lidocain-Injektion gegenüber der IRE zu sensibilisieren (118,195).

Möglicherweise könnte auch die Anwendung einer High-frequency IRE Erfolg versprechen. Dong et al. haben Sicherheit und Effektivität der High-frequency bipolaren IRE durch ein von ihnen entwickeltes Gerät an der Prostata untersucht: Es kommt zu weniger Muskelkontraktionen und Herzrhythmusstörungen. Eventuell entsteht auch weniger Abhängigkeit von Zellgröße und Gewebearchitektur (196). Zusätzlich könnte die IRE in Zukunft eine wichtige Rolle in der adjuvanten Tumorthherapie einnehmen, wie zum Beispiel bei Simmerman et al. als intraoperative Exzisionsrand-Behandlung beschrieben oder analog zur von Scheltema et al. untersuchten Salvagetherapie bei rekurrendem Prostatakarzinom (164,197).

In dieser Studie wurde die IRE an physiologischem Nierengewebe und im peripheren Nierenbereich durchgeführt. Die Übertragung der Ergebnisse auf die hilusnahen Bereiche oder auf Tumorgewebe ist nur eingeschränkt möglich, da die IRE hier möglicherweise anders wirkt. Ben-David et al. beschreiben einen ausgeprägten gewebeabhängigen Effekt der IRE, ebenso wie Einflüsse durch elektrische Leitfähigkeit bei Muskelgewebe oder Metallclips (173). Unterschiede in der Reaktion verschiedener Strukturen können zusätzlich durch weitere von der IRE unabhängige Einflussfaktoren (Zelleigenschaften, Gene, Microenvironment) beeinflusst werden.

Weiterhin ungeklärt bleibt die Frage nach dem genauen Mechanismus der Gewebezerstörung durch IRE. Möglicherweise spielen neben der oben beschriebenen Homöostase-Störung und thermischen Schädigungen auch immunologische Mechanismen eine Rolle: Ringel-Scaia et al. konnten beispielsweise eine erhöhte Expression immunaktivierender Gene nach IRE am Tumor-Mausmodell nachweisen und bieten darüber hinaus Hinweise darauf, dass die Tumorzellen durch die IRE eine veränderte Antigenstruktur aufweisen, was zu geringerer Immunevasion führt (198). Beitel-White et al.

beschreiben einen durch die IRE ausgelösten modulatorischen Effekt auf T-Zellen, der mit dem applizierten Stromfluss im Gewebe korreliert und zukünftig als Grundlage für eine kombinierte Elektro-Immuntherapie dienen könnte (199). Die genaue Relevanz dieser Ergebnisse für den Mechanismus der Gewebeerstörung ist allerdings noch unklar.

Als neue Methode mit nur einem zertifizierten Anbieter ist die IRE ein noch relativ teures Verfahren. Martin et al. geben allein für die Elektroden Kosten von ungefähr 2000 US-Dollar an (200). Für die Etablierung der IRE in der Therapie von Nierenzellkarzinomen ist die Anzahl evidenter Publikationen aktuell noch zu niedrig. Besonders randomisiert-kontrollierte Studien mit Schwerpunkt des Langzeit-Überlebens nach Ablation und Rezidivraten sollten noch weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist die vergleichende Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der bildmorphologischen Darstellung mittels MRT und der histopathologischen Veränderungen in der digitalen Bildanalyse im Zeitraum von 24 h nach Irreversibler Elektroporation der Niere. So können weitere wichtige Erkenntnisse über den Ablauf und das Ausmaß der Gewebeschädigung der bislang noch wenig erforschten Ablationsmethode gewonnen werden. Darüber hinaus könnte diese Versuchsreihe wichtige Hinweise für die klinische Anwendung und Überwachung des Verlaufs der IRE liefern.

An insgesamt fünf Hausschweinen wurde in Allgemeinanästhesie zu vier Zeitpunkten ($t = 2 \text{ h}$; 6 h ; 12 h ; 24 h) innerhalb von 24 h eine sonographisch gesteuerte perkutane IRE-Ablation mit dem NanoKnife®-System durchgeführt. Zum Versuchsende erfolgte eine MRT-Untersuchung zur schnittbildgebenden Darstellung der Ablationszonen. Im Anschluss daran wurden die histologischen Veränderungen an HE-gefärbten Präparaten mittels des digitalen Analyseprogrammes QuPath quantifiziert.

In der MRT sind die Ablationszonen bereits 2 h nach Ablation gut abgrenzbar. Am besten gelang die Ausmessung der Zonen in der T2-gewichteten Sequenz. Die diffusions-gewichtete Sequenz ließ hingegen keine genaue Beurteilung der Ablationszonen zu. Alle Ablationszonen des 24 h-Zeitpunktes waren größer als die Ablationszonen des 2 h-Zeitpunktes. Eine kontinuierliche Zunahme über diesen Zeitraum konnte nicht beobachtet werden. Auch die histologische Beurteilung der Ablationszonen zeigt im zeitlichen Verlauf wenig Übereinstimmungen zum zeitlichen Verlauf in der MRT. Die einzelnen Versuche ergeben bezüglich der histologischen Beurteilung der Gewebeszerstörung keine einheitlichen Befunde. Insgesamt unterscheiden sich die Ausdehnungen der Ablationszonen histologisch kaum.

Diese Ergebnisse müssen aufgrund der geringen Fallzahl jedoch kritisch hinterfragt und in weiterführenden Studien validiert werden.

Die IRE ist eine nicht-thermale Ablationsmethode, die als gewebeschonende Therapie von Tumorentitäten einen vielversprechenden Ansatz darstellt. Um die IRE auch als Therapiealternative kleiner Nierenzellkarzinome zu prüfen und etablieren, sollten diese Untersuchungen, wie beispielsweise bei Wendler et al. (126), auch an Tumorgewebe durchgeführt werden. Besonders interessant ist in dem Zusammenhang auch die Gegenüberstellung zu den bereits besser erforschten thermalen Ablationsverfahren.

7. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. In: Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 290–317.
2. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Niere und Salz-/Wasserhaushalt. In: Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 295–336.
3. Riede U-N, Werner M, Schaefer H-E, Rumpelt H-J, Sauter G, Schmid O, et al. Allgemeine und Spezielle Pathologie - Uropoetisches System. In: Allgemeine und Spezielle Pathologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 809–49.
4. Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, Bauer C, Kurtz A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. *J Clin Invest.* 1992 Mar 1 [cited 2019 Nov 14]; 89(3):753–60.
5. Antonelli A, Minervini A, Sandri M, Bertini R, Bertolo R, Carini M, et al. Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *European Urology.* 2018 Nov 1 [cited 2018 Nov 9]; 661–7.
6. Larcher A, Capitanio U, Terrone C, Volpe A, De Angelis P, Dehó F, et al. Elective Nephron Sparing Surgery Decreases Other Cause Mortality Relative to Radical Nephrectomy Only in Specific Subgroups of Patients with Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2016 Oct 1 [cited 2019 Oct 29]; 196(4):1008–13.
7. Spix DC, Kaatsch DP, Luttmann DS, Stegmaier C, Katalinic PDA, Hentschel DS, et al. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin; 2017 [cited 2018 Sep 17].
8. Herold G, Mitarbeiter. Nierenzellkarzinom. In: Innere Medizin 2017. Köln: Herold, Gerd; 2017. p. 598–656.
9. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration. *Cancer.* 2008 Jul 1 [cited 2019 Jun 3]; 113(1):78–83.
10. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. *Eur Urol.* 2015 [cited 2018 Sep 17]; 67(3):519–30.
11. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010 May 1 [cited 2018 Sep 17]; 7(5):245–57.
12. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005 Mar 10 [cited 2019 Jun 3]; 114(1):101–8.
13. Renehan AG, Tyson M; Egger M; Heller RF; Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and a meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008 [cited 2019 Jun 3]; 371(9612):569–78.
14. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008 [cited 2019 Jun 3]; 167(4):438–46.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5):E359–86.
16. Moore SC, Chow W-H, Schatzkin A, Adams KF, Park Y, Ballard-Barbash R, et

- al. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 15 [cited 2019 Jun 3]; 168(2):149–57.
17. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in Dialysis Patients: A Population-Based Study. *Am J Kidney Dis*. 1989 Aug 1 [cited 2019 Dec 8]; 14(2):119–23.
 18. Kleine-Döpke D, Oelke M, Schwarz A, Schwager Y, Lehner F, Klempnauer J, et al. Renal cell cancer after kidney transplantation. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018 [cited 2019 Nov 25]; 403(5):631–41.
 19. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC. Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Nov 1 [cited 2019 Dec 8]; 10(9):1001–4.
 20. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary Renal Cancers. *Radiology*. 2003 Jan 1 [cited 2019 Nov 23]; 226(1):33–46.
 21. Doehn C, Krege S, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. In: *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion*. Berlin; 2017. p. 1–219.
 22. Hallscheidt PJ, Bock M, Riedasch G. et al. Diagnostic Accuracy of Staging Renal Cell Carcinomas Using Multidetector-Row Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 [cited 2018 Nov 9]; 28(3):333–9.
 23. Flamm M, Nußbaumer B, Mesgarpour B, et al. "Literatursuche und Evidenzsynthese: S3-Leitlinie maligne Nierentumore" Teil 1: Forschungsfrage Diagnostik. AWMF, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2013.
 24. Beer AJ, Dobritz M, Zantl N, Weirich G, Stollfuss J, Rummeny EJ. Comparison of 16-MDCT and MRI for Characterization of Kidney Lesions. *Am J Roentgenol*. 2006 [cited 2019 Nov 23]; 186(6):1639–50.
 25. Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, et al. Renal Vein and Inferior Vena Cava Tumor Thrombus in Renal Cell Carcinoma: CT, US, MRI and Venacavography. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 [cited 2019 Nov 23]; 16(2):240–7.
 26. Dunnick NR. Renal cell carcinoma: staging and surveillance. *Abdom Radiol*. 2016 [cited 2018 Nov 14]; 41(6):1079–85.
 27. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997 [cited 2019 Oct 31]; 183(2):131–3.
 28. Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SS. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Discrimination from Other Renal Cell Carcinoma Subtypes and Oncocytoma at Multiphasic Multidetector CT. *Radiology*. 2013 [cited 2019 Nov 25]; 267(2):444–53.
 29. Brufau BP, Cerqueda CS, Villalba LB, Izquierdo RS, González BM, Molina CN. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Radiologic Findings and Assessment of Response to Targeted Antiangiogenic Therapy by Using Multidetector CT. *RadioGraphics*. 2013 [cited 2019 Oct 31]; 33(6):1691–716.
 30. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans. *Am J Roentgenol*. 2002 [cited 2019 Nov 25]; 178(6):1499–506.
 31. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *Am J Roentgenol*. 2008 [cited 2019 Oct 31]; 191(4):1220–32.
 32. Dizman N, Adashek JJ, Hsu J, Bergerot PG, Bergerot CD, Pal SK. Adjuvant

- treatment in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 [cited 2018 Nov 15]; 16(8):555–63.
33. Bai Y, Li S, Jia Z, Ding Y, Gu C, Yang J. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018 [cited 2019 Dec 2]; 36(2):79.e1-79.e10.
 34. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 [cited 2019 Dec 2]; 16(6):e1101–15.
 35. Baum RA, Baum S. Interventional Radiology: A Half Century of Innovation. *Radiology*. 2014 [cited 2018 Sep 7]; 273(2S):S75–91.
 36. Regier M, Chun F. Thermal Ablation of Renal Tumors. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2015;112(24):412–9.
 37. Filippiadis DK, Tutton S, Kelekis A. Percutaneous bone lesion ablation. *Radiol Med*. 2014 [cited 2018 Sep 7]; 119(7):462–9.
 38. Sheu YR, Hong K. Percutaneous Lung Tumor Ablation. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013 [cited 2018 Sep 7]; 16(4):239–52.
 39. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 [cited 2018 Sep 7]; 27(8):3199–210.
 40. Wells SA, Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Brace CL, Lee FTJ. Liver Ablation: Best Practice. *Radiol Clin North Am*. 2015 [cited 2018 Sep 7]; 53(5):933–71.
 41. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. *Radiology*. 2011 [cited 2018 Sep 7]; 258(2):351–69.
 42. Charytoniuk T, Małyszko M, Bączek J, Piotr F, Siedlaczek K, Małyszko J. Progression to chronic kidney disease in patients undergoing nephrectomy for small renal masses: a price to pay for a therapeutic success? *Postgrad Med*. 2018 [cited 2018 Sep 17]; 1–8.
 43. Hu X, Shao Y-X, Wang Y, Yang Z-Q, Yang W-X, Li X. Partial nephrectomy versus ablative therapies for cT1a renal masses: A Systematic Review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019 [cited 2020 May 4]; 45(9):1527–35.
 44. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny M-O, van Gansbeke D, Noel J-C, et al. Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) Is a Possible New Modality for Treatment of Renal Cancer: Ex Vivo and in Vivo Experience. *J Endourol*. 1997 [cited 2018 Aug 15]; 11(4):251–8.
 45. Wendler JJ, Friebe B, Baumunk D, Blana A, Franiel T, Ganzer R, et al. Fokale Therapie von kleinen Nierentumoren. *Urologe*. 2016 [cited 2018 Aug 15]; 55(5):594–606.
 46. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential Techniques for Successful Radio-frequency Thermal Ablation of Malignant Hepatic Tumors. *RadioGraphics*. 2001 [cited 2018 Sep 11]; 21(Supplement 1):S17–39.
 47. Tatli S, Tapan Ü, Morrison PR, Silverman SG. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. *Diagnostic Interv Radiol*. 2012 [cited 2018 Sep 11]; 18(5):508–16.
 48. Salas N, Ramanathan R, Dummett S, Leveillee RJ. Results of radiofrequency kidney tumor ablation: renal function preservation and oncologic efficacy. *World J Urol*. 2010 [cited 2018 Sep 11]; 28(5):583–91.

49. Duffey BG, Kyle Anderson J. Current and future technology for minimally invasive ablation of renal cell carcinoma. *Indian J Urol.* 2010 [cited 2018 Aug 15]; 26(3):410–7.
50. Hsu TH., Fidler ME, Gill IS. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology.* 2000 [cited 2019 Dec 27]; 56(5):872–5.
51. Kim Y, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee MW, Park MJ. Coagulation Necrosis Induced by Radiofrequency Ablation in the Liver: Histopathologic and Radiologic Review of Usual to Extremely Rare Changes. *RadioGraphics.* 2011 [cited 2019 Dec 27]; 31(2):377–90.
52. Botsa E, Poulou LS, Koutsogiannis I, Ziakas PD, Koundouraki A, Alexopoulou E, et al. CT-guided radiofrequency tumor ablation in children. *Pediatr Radiol.* 2014 [cited 2018 Sep 11]; 44(11):1421–5.
53. Castle SM, Gorbatiy V, Avallone MA, Eldefrawy A, Caulton DE, Leveillee RJ. Cost comparison of nephron-sparing treatments for cT1a renal masses. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013 [cited 2018 Sep 11]; 31(7):1327–32.
54. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014 [cited 2018 Aug 15]; 113(3):416–28.
55. Heißler O, Seklehner S, Fellner H, Engelhardt PF, Chemelli A, Riedl C. Perkutane computertomographiegezielte Radiofrequenzablation bei kleinen Nierentumoren. *Urologe.* 2018; 57(7):828–35.
56. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H, Liss MA, Farrell AM, Rodriguez R, et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 [cited 2018 Sep 6]; 29(1):18–29.
57. Yin X, Cui L, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Radiofrequency Ablation Versus Partial Nephrectomy in Treating Small Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 [cited 2018 Aug 16]; 94(50):e2255.
58. Klingler HC, Marberger M, Mauermann J, Remzi M, Susani M. “Skipping” is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int.* 2007 [cited 2018 Aug 15]; 99(5):998–1001.
59. Inoue K, Karashima T, Iiyama T, Ashida S, Kamada M, Shuin T, et al. Pathobiological Influence of a Radiofrequency Ablation System. *Pathobiology.* 2010 [cited 2020 Jan 12]; 77(2):64–77.
60. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int.* 2012 [cited 2018 Aug 16]; 110(4):510–6.
61. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol.* 2015 [cited 2018 Sep 11]; 67(5):913–24.
62. Kurup A. Percutaneous Ablation for Small Renal Masses—Complications. *Semin Intervent Radiol.* 2014 [cited 2019 Jan 11]; 31(01):042–9.
63. Curry D, Pahuja A, Loan W, Thwaini A. Radiofrequency Ablation of Small Renal Masses: Outcomes, Complications and Effects on Renal Function. *Curr Urol.* 2017; 11(4):196–200.
64. Ito K, Soga S, Seguchi K, Shinchi Y, Masunaga A, Tasaki S, et al. Clinical outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for small renal cancer. *Oncol Lett.* 2017 [cited 2019 Jan 11]; 14(1):918–24.
65. Acosta Ruiz V, Lönnemark M, Brekkan E, Dahlman P, Wernroth L, Magnusson A. Predictive factors for complete renal tumor ablation using RFA. *Acta radiol.*

- 2016 [cited 2019 Jan 11]; 57(7):886–93.
66. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005 [cited 2018 Sep 5]; 25 Suppl 1(suppl_1):S69-83.
 67. Brace CL. Microwave Ablation Technology: What Every User Should Know. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009 [cited 2018 Sep 12]; 38(2):61–7.
 68. Cheng Z, Xiao Q, Wang Y, Sun Y, Lu T, Liang P. 915MHz microwave ablation with implanted internal cooled-shaft antenna: initial experimental study in in vivo porcine livers. *Eur J Radiol*. 2011 [cited 2018 Sep 12]; 79(1):131–5.
 69. de Baere T, Deschamps F. New tumor ablation techniques for cancer treatment (microwave, electroporation). *Diagn Interv Imaging*. 2014 [cited 2018 Sep 12]; 95(7–8):677–82.
 70. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *Am J Roentgenol*. 2000 [cited 2018 Sep 15]; 174(2):323–31.
 71. Bartoletti R, Cai T, Tosoratti N, Amabile C, Crisci A, Tinacci G, et al. In vivo microwave-induced porcine kidney thermoablation: results and perspectives from a pilot study of a new probe. *BJU Int*. 2010 [cited 2018 Sep 15]; 106(11):1817–21.
 72. Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Fontana F, Dionigi G, Boni L, et al. Microwave tumors ablation: Principles, clinical applications and review of preliminary experiences. *Int J Surg*. 2008 [cited 2018 Sep 15]; 6(Supplement 1):S65–9.
 73. Choi SH, Kim JW, Kim JH, Kim KW. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012. *Korean J Radiol*. 2018 [cited 2018 Sep 5]; 19(5):938–49.
 74. Isfort P, Penzkofer T, Tanaka T, Bruners P, Westphal S, Kennes LN, et al. Efficacy of antegrade pyeloperfusion to protect the renal pelvis in kidney microwave ablation using an in vivo swine model. *Invest Radiol*. 2013;48(12):863–8.
 75. Hwang S Il, Cho JY, Kim SH, Jun SR, Lee HJ, Moon KC, et al. Protection of the renal collecting system during radiofrequency ablation with antegrade cold dextrose infusion. *Radiology*. 2010 [cited 2019 Mar 3]; 256(3):759–66.
 76. Rupp CC, Hoffmann NE, Schmidlin FR, Swanlund DJ, Bischof JC, Coad JE. Cryosurgical changes in the porcine kidney: histologic analysis with thermal history correlation. *Cryobiology*. 2002 [cited 2018 Aug 16]; 45(2):167–82.
 77. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016 [cited 2018 Aug 19]; 22(4):509–15.
 78. Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, Koch G, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol*. 2016; 33(140):1–16.
 79. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002 [cited 2020 Feb 19]; 60(Supplement 2A):40–9.
 80. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Physiol Physiol*. 1984 [cited 2019 Nov 4]; 247(3):125–42.
 81. Gage AA, Baust J. Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology*. 1998 [cited 2019 Nov 4]; 37(3):171–86.
 82. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology*. 2009 [cited 2020 Mar 9]; 59(3):229–43.
 83. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo*. 2018 [cited 2018 Aug 16]; 190(9):836–46.

84. Bishoff JT, Chen RB, Lee BR, Chan DY, Huso D, Rodriguez R, et al. Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathologic effects in an animal model and application in a clinical trial. *J Endourol.* 1999 [cited 2018 Sep 6]; 13(4):233–9.
85. Zondervan PJ, Buijs M, de la Rosette JJ, van Delden O, van Lienden K, Laguna MP. Cryoablation of small kidney tumors. *Int J Surg.* 2016 [cited 2018 Aug 19]; 36(Pt C):533–40.
86. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 [cited 2018 Sep 6]; 200(2):461–6.
87. Blute Jr ML, Okhunov Z, Moreira DM, George AK, Sunday S, Lobko II, et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation: preoperative risk factors for recurrence and complications. *BJU Int.* 2013 [cited 2020 Nov 23]; 111(4b):E181–5.
88. Zhong J, Bambrook J, Bhambra B, Smith J, Cartledge J, Ralph C, et al. Incidence of Post-ablation Syndrome Following Image-Guided Percutaneous Cryoablation of Renal Cell Carcinoma: A Prospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 [cited 2018 Aug 19]; 41(2):270–6.
89. Park SY, Won JY, Oh YT, Jung DC, Kim GM, Kim MD. Assessment of cold sink effect in postulated renal cryoablation by analyzing radiographic ice ball on computed tomography. *Br J Radiol.* 2019 [cited 2020 Mar 15]; 92(20170951):1–5.
90. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol.* 2014 [cited 2018 Sep 11]; 32(3):597–605.
91. Ritchie RW, Leslie TA, Turner GDH, Roberts ISD, D'Urso L, Collura D, et al. Laparoscopic high-intensity focused ultrasound for renal tumours: a proof of concept study. *BJU Int.* 2010 [cited 2018 Sep 25]; 107(8):1290–6.
92. Klingler HC, Susani M, Seip R, Mauermann J, Sanghvi N, Marberger MJ. A Novel Approach to Energy Ablative Therapy of Small Renal Tumours: Laparoscopic High-Intensity Focused Ultrasound. *Eur Urol.* 2008 [cited 2020 Mar 15]; 53(4):810–8.
93. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, Wu F, Illing R, ter Haar G, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int.* 2010 [cited 2018 Sep 25]; 106(7):1004–9.
94. Vallo S, Eichler K, Kelly K, Schulz B, Bartsch G, Haferkamp A, et al. MR-guided laser-induced thermotherapy in ex vivo porcine kidney: Comparison of four different imaging sequences. *Lasers Surg Med.* 2014 [cited 2020 Mar 15]; 46(7):558–62.
95. Krebshilfe D, Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik , Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Leitlinienprogr Onkol. 2021; AWMF-Regis(Zugriff am: 26.05.2022):1–81.
96. Davalos R V., Mir LM, Rubinsky B. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Ann Biomed Eng.* 2005 [cited 2019 Oct 21];33(2):223–31.
97. Liehr U-B, Wendler JJ, Blaschke S, Porsch M, Janitzky A, Baumunk D, et al. Irreversible Elektroporation: Die neue Generation lokaler Ablationsverfahren beim Nierenzellkarzinom. *Urologe.* 2012 [cited 2018 Aug 15]; 51(12):1728–34.
98. Bertacchini C, Margotti PM, Bergamini E, Lodi A, Ronchetti M, Cadossi R.

- Design of an irreversible electroporation system for clinical use. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 [cited 2018 Apr 16]; 6(4):313–20.
99. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, et al. Investigation of the Safety of Irreversible Electroporation in Humans. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 [cited 2020 Mar 26]; 22(5):611–21.
 100. AngioDynamics. NanoKnife® 3.0 Sales Brochure [Internet]. 2019
 101. Narayanan G. Irreversible Electroporation. *Semin Intervent Radiol*. 2015 [cited 2020 Apr 8]; 32(4):349–55.
 102. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: A novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver*. 2010 [cited 2020 Apr 9]; 4(SUPPL. 1):S99-104.
 103. O'Brien TJ, Lorenzo MF, Zhao Y, Neal II RE, Robertson JL, Goldberg SN, et al. Cycled pulsing to mitigate thermal damage for multi-electrode irreversible electroporation therapy. *Int J Hyperth*. 2019 [cited 2020 Mar 26];36(1):952–62.
 104. Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, Ben-David E, Moussa M, Sosna J, et al. Irreversible Electroporation Ablation: Is All the Damage Nonthermal? *Radiology*. 2013 [cited 2018 Apr 10]; 266(2):462–70.
 105. Hsiao C-Y, Huang K-W. Irreversible Electroporation: A Novel Ultrasound-guided Modality for Non-thermal Tumor Ablation. *J Med Ultrasound*. 2017 [cited 2018 Aug 15]; 25(4):195–200.
 106. Buijs M, Zondervan PJ, de Bruin DM, van Lienden KP, Bex A, van Delden OM. Feasibility and safety of irreversible electroporation (IRE) in patients with small renal masses: Results of a prospective study. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019 [cited 2020 Mar 26]; 37(3):183.e1-183.e8.
 107. Golberg A, Yarmush ML. Nonthermal irreversible electroporation: Fundamentals, applications, and challenges. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013; 60(3):707–14.
 108. Lee RC. Cell Injury by Electric Forces. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 [cited 2020 Mar 29]; 1066(1):85–91.
 109. Lee EW, Wong D, Prikhodko S V., Perez A, Tran C, Loh CT, et al. Electron Microscopic Demonstration and Evaluation of Irreversible Electroporation-Induced Nanopores on Hepatocyte Membranes. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 [cited 2020 Mar 24]; 23(1):107–13.
 110. Tarek M. Membrane electroporation: A molecular dynamics simulation. *Biophys J*. 2005 [cited 2020 Mar 30]; 88(6):4045–53.
 111. Tieleman DP. The molecular basis of electroporation. *BMC Biochem*. 2004 [cited 2020 Mar 30]; 5(10):1–12.
 112. Deipolyi AR, Golberg A, Yarmush ML, Arellano RS, Oklu R. Irreversible electroporation: Evolution of a laboratory technique in interventional oncology. *Diagnostic Interv Radiol*. 2014 [cited 2020 Apr 2]; 20(2):147–54.
 113. Davalos R V., Rubinsky B. Temperature considerations during irreversible electroporation. *Int J Heat Mass Trans*. 2008;51(23–24):5617–22.
 114. Silk M, Tahour D, Srimathveeravalli G, Solomon SB, Thornton RH. The state of irreversible electroporation in interventional oncology. *Semin Intervent Radiol*. 2014 [cited 2020 Apr 8]; 31(2): 111–7.
 115. Ben-David E, Appelbaum L, Sosna J, Nissenbaum I, Goldberg SN. Characterization of Irreversible Electroporation Ablation in In Vivo Porcine Liver. *Am J Roentgenol*. 2012 [cited 2020 Mar 27]; 198(1):W62–8.
 116. Lee EW, Chen C, Prieto VE, Dry SM, Loh CT, Kee ST. Advanced Hepatic Ablation Technique for Creating Complete Cell Death: Irreversible Electroporation. *Radiology*. 2010 [cited 2020 Apr 26]; 255(2):426–33.
 117. Wagstaff P, Buijs M, van den Bos W, de Bruin D, Zondervan P, de la Rosette

- J, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *Onco Targets Ther.* 2016 [cited 2020 Apr 10]; 9:2437.
118. Chen Y, Moser MAJ, Luo Y, Zhang W, Zhang B. Chemical Enhancement of Irreversible Electroporation: A Review and Future Suggestions. *Technol Cancer Res Treat.* 2019 [cited 2020 Apr 24]; 18:1–13.
 119. Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton R, Maybody M, et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: Preliminary results in a porcine model. *Urology.* 2011 [cited 2020 Apr 10]; 77(3):754–60.
 120. Wendler JJ, Porsch M, Hühne S, Baumunk D, Buhtz P, Fischbach F, et al. Short- and mid-term effects of irreversible electroporation on normal renal tissue: an animal model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36(2):512–20.
 121. Wendler JJ, Pech M, Porsch M, Janitzky A, Fischbach F, Buhtz P, et al. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: Acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 [cited 2020 Apr 11]; 35(4):921–6.
 122. Cornelis FH, Cindrič H, Kos B, Fujimori M, Petre EN, Miklavčič D, et al. Peritumoral Metallic Implants Reduce the Efficacy of Irreversible Electroporation for the Ablation of Colorectal Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 [cited 2020 Apr 24]; 43(1):84–93.
 123. Edd JF, Davalos R V. Mathematical Modeling of Irreversible Electroporation for Treatment Planning. *Technol Cancer Res Treat.* 2007 [cited 2019 Oct 21]; 6(4):275–86.
 124. Golberg A, Bruinsma BG, Uygun BE, Yarmush ML. Tissue heterogeneity in structure and conductivity contribute to cell survival during irreversible electroporation ablation by “electric field sinks.” *Sci Rep.* 2014 [cited 2020 Apr 24]; 5(8485):1–7.
 125. Olweny EO, Kapur P, Tan YK, Park SK, Adibi M, Cadeddu JA. Irreversible electroporation: Evaluation of nonthermal and thermal ablative capabilities in the porcine kidney. *Urology.* 2013 [cited 2020 Apr 10]; 81(3):679–84.
 126. Wendler JJ, Pech M, Köllermann J, Friebe B, Siedentopf S, Blaschke S, et al. Upper-Urinary-Tract Effects After Irreversible Electroporation (IRE) of Human Localised Renal-Cell Carcinoma (RCC) in the IRENE Pilot Phase 2a Ablate-and-Resect Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 [cited 2020 Apr 20]; 41(3):466–76.
 127. Hanson B. Necroptosis: A new way of dying? [Internet]. Vol. 17, *Cancer Biology and Therapy.* Taylor & Francis; 2016 [cited 2018 Apr 25]. p. 899–910.
 128. Tekle E, Wolfe MD, Oubrahim H, Chock PB. Phagocytic clearance of electric field induced ‘apoptosis-mimetic’ cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 [cited 2020 Apr 26]; 376(2):256–60.
 129. Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol.* 1992 [cited 2020 May 5]; 148(7):2207–16.
 130. Platt N, da Silva RP, Gordon S. Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends Cell Biol.* 1998 [cited 2020 May 5]; 8(9):365–72.
 131. Edd JF, Horowitz L, Davalos R V., Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: Irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006 [cited 2018 Apr 10]; 53(7):1409–15.
 132. Zhao J, Wen X, Tian L, Li T, Xu C, Wen X, et al. Irreversible electroporation reverses resistance to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Nat*

- Commun. 2019 [cited 2020 May 6]; 10(899):1–14.
133. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, Deodhar A, Maybody M, Erinjeri JP, et al. Acute and Subacute Effects of Irreversible Electroporation on Nerves: Experimental Study in a Pig Model. *Radiology*. 2011 [cited 2020 Apr 11]; 260(2):421–7.
 134. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, Maybody M, Erinjeri JP, Stubblefield MD, et al. The delayed effects of irreversible electroporation ablation on nerves. *Eur Radiol*. 2013 [cited 2020 Apr 11]; 23(2):375–80.
 135. Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, Crezee J, Dijk F, Verheij J, et al. Time-Dependent Impact of Irreversible Electroporation on Pancreas, Liver, Blood Vessels and Nerves: A Systematic Review of Experimental Studies. Rakonczay Z, editor. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0166987.
 136. Narayanan G, Doshi MH. Irreversible Electroporation (IRE) in Renal Tumors. *Curr Urol Rep*. 2016 [cited 2020 Apr 20]; 17(2):1–7.
 137. Li W, Fan Q, Ji Z, Qiu X, Li Z. The Effects of Irreversible Electroporation (IRE) on Nerves. Ulasov I, editor. *PLoS One*. 2011 [cited 2020 Apr 20]; 6(4):e18831.
 138. Nielsen K, Scheffer HJ, Vieveen JM, van Tilborg AAJM, Meijer S, van Kuijk C, et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation. *Br J Anaesth*. 2014 [cited 2020 Mar 26]; 113(6):985–92.
 139. Deodhar A, Dickfeld T, Single GW, Hamilton WC, Thornton RH, Sofocleous CT, et al. Irreversible Electroporation Near the Heart: Ventricular Arrhythmias Can Be Prevented With ECG Synchronization. *Am J Roentgenol*. 2011 [cited 2020 Apr 22]; 196(3):W330–5.
 140. Saito T. Anesthetic management of patients undergoing percutaneous irreversible electroporation. *J Clin Anesth*. 2019 [cited 2020 Mar 26]; 58:27–8.
 141. Scheffer HJ, Nielsen K, van Tilborg AAJM, Vieveen JM, Bouwman RA, Kazemier G, et al. Ablation of colorectal liver metastases by irreversible electroporation: results of the COLDFIRE-I ablate-and-resect study. *Eur Radiol*. 2014; 24(10):2467–75.
 142. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, van Tilborg AAJM, Vieveen JM, Bouwman A (R. A.), et al. Irreversible Electroporation for Nonthermal Tumor Ablation in the Clinical Setting: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 [cited 2020 Apr 24]; 25(7):997–1011.
 143. Wiggermann P, Bränn K, Bäuml W. Irreversible Elektroporation (IRE). *Radiologe*. 2017 [cited 2020 Apr 24]; 57(8):637–40.
 144. Ball C, Thomson KR, Kavvoudias H. Irreversible Electroporation: A New Challenge in “Out of Operating Theater” Anesthesia. *Anesth Analg*. 2010 [cited 2020 Apr 23]; 110(5):1305–9.
 145. Lafranceschina S, Brunetti O, Delvecchio A, Conticchio M, Ammendola M, Currò G, et al. Systematic Review of Irreversible Electroporation Role in Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 [cited 2020 Apr 24]; 11(1718).
 146. Narayanan G, Bhatia S, Echenique A, Suthar R, Barbary K, Yrizarry J. Vessel Patency Post Irreversible Electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 [cited 2020 Apr 26]; 37(6):1523–9.
 147. Karagiannis A, Varkarakis J. Irreversible Electroporation for the Ablation of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2019 [cited 2020 Apr 24]; 20(63):1–8.
 148. Murray KS, Ehdaie B, Musser J, Mashni J, Srimathveeravalli G, Durack JC, et al. Pilot Study to Assess Safety and Clinical Outcomes of Irreversible Electroporation for Partial Gland Ablation in Men with Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 [cited 2020 Apr 27]; 196(3):883–90.

149. Canvasser NE, Sorokin I, Lay AH, Morgan MSC, Ozayar A, Trimmer C, et al. Irreversible electroporation of small renal masses: suboptimal oncologic efficacy in an early series. *World J Urol.* 2017 [cited 2020 Apr 23]; 35(10):1549–55.
150. Sorokin I, Lay AH, Reddy NK, Canvasser NE, Chamarthy M, Cadeddu JA. Pain After Percutaneous Irreversible Electroporation of Renal Tumors Is Not Dependent on Tumor Location. *J Endourol.* 2017 [cited 2020 Apr 26]; 31(8):751–5.
151. AngioDynamics. NanoKnife® User Manual United States Edition. AngioDynamics Inc.; 2009 [cited 2020 Apr 10]. 1–91 p.
152. Narayanan G, Froud T, Lo K, Barbery KJ, Perez-Rojas E, Yrizarry J. Pain Analysis in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Irreversible Electroporation versus Radiofrequency Ablation—Initial Observations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 [cited 2020 Apr 26]; 36(1):176–82.
153. Takagi T, Yoshida K, Wada A, Kondo T, Fukuda H, Ishihara H, et al. Predictive factors for recurrence after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a retrospective study of 1227 cases from a single institution. *Int J Clin Oncol.* 2020 [cited 2020 May 4]; 25(5):892–8.
154. Wendler JJ, Porsch M, Nitschke S, Köllermann J, Siedentopf S, Pech M, et al. A prospective Phase 2a pilot study investigating focal percutaneous irreversible electroporation (IRE) ablation by NanoKnife in patients with localised renal cell carcinoma (RCC) with delayed interval tumour resection (IRENE trial). *Contemp Clin Trials.* 2015 [cited 2020 May 5]; 43:10–9.
155. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol.* 2013 [cited 2020 Apr 23]; 107(5):544–9.
156. Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: A first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 [cited 2020 Apr 10]; 34(1):132–8.
157. Wendler JJ, Ricke J, Pech M, Fischbach F, Jürgens J, Siedentopf S, et al. First Delayed Resection Findings After Irreversible Electroporation (IRE) of Human Localised Renal Cell Carcinoma (RCC) in the IRENE Pilot Phase 2a Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016 [cited 2020 May 5]; 39(2):239–50.
158. Sutter O, Calvo J, N’Kontchou G, , et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology.* 2017 [cited 2018 Mar 7]; 284(3):877–86.
159. Din ATU, Tameez-ud-din A, Chaudhary FMD, Chaudhary NA, Siddiqui KH. Irreversible Electroporation For Liver Tumors: A Review Of Literature. *Cureus.* 2019 [cited 2020 Apr 24]; 11(6):1–6.
160. Paiella S, Salvia R, Ramera M, Girelli R, Frigerio I, Giardino A, et al. Local Ablative Strategies for Ductal Pancreatic Cancer (Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation): A Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2016 [cited 2020 Apr 24]; 2016(4508376):1–10.
161. Savic LJ, Chapiro J, Hamm B, Gebauer B, Colletini F. Irreversible Electroporation in Interventional Oncology: Where We Stand and Where We Go. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2016 [cited 2020 Apr 22]; 188(8):735–45.
162. Meijerink MR, Scheffer HJ, de Bree R, Sedee R-J. Percutaneous Irreversible Electroporation for Recurrent Thyroid Cancer—A Case Report. *J Vasc Interv*

- Radiol. 2015 [cited 2020 Apr 24]; 26(8):1180–2.
163. Niessen C, Jung E-M, Schreyer AG, Wohlgemuth WA, Trabold B, Hahn J, et al. Palliative treatment of presacral recurrence of endometrial cancer using irreversible electroporation: a case report. *J Med Case Rep.* 2013 [cited 2020 Apr 26]; 7(128).
 164. Simmerman E, Chung J, Lawson A, Kruse E. Application of Irreversible Electroporation Ablation as Adjunctive Treatment for Margin Enhancement: Safety and Efficacy. *J Surg Res.* 2020 [cited 2021 Apr 5]; 246:260–8.
 165. Zhang W, Chai W, Zeng J, Chen J, Bi L, Niu L. Irreversible electroporation for the treatment of rabbit VX2 breast cancer. *Biomed Microdevices.* 2017; 19(29):1–12.
 166. Phillips MA, Narayan R, Padath T, Rubinsky B. Irreversible electroporation on the small intestine. *Br J Cancer.* 2012 [cited 2020 Apr 24]; 106(3):490–5.
 167. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, Single G, Maybody M, Weiser MR, et al. Irreversible Electroporation Adjacent to the Rectum: Evaluation of Pathological Effects in a Pig Model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 [cited 2020 Apr 24]; 36(1):213–20.
 168. Song Y, Zheng J, Yan M, Ding W, Xu K, Fan Q, et al. The Effect of Irreversible Electroporation on the Femur: Experimental Study in a Rabbit Model. *Sci Rep.* 2015 [cited 2020 Apr 26]; 5(1):18187.
 169. Rowan NJ, MacGregor SJ, Anderson JG, Fouracre RA, Farish O. Pulsed electric field inactivation of diarrhoeagenic *Bacillus cereus* through irreversible electroporation. *Lett Appl Microbiol.* 2000 [cited 2020 Apr 24]; 31(2):110–4.
 170. Garner AL. Pulsed electric field inactivation of microorganisms: from fundamental biophysics to synergistic treatments. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 [cited 2020 Mar 26]; 103(19):7917–29.
 171. Korem M, Goldberg NS, Cahan A, Cohen MJ, Nissenbaum I, Moses AE. Clinically applicable irreversible electroporation for eradication of microorganisms. *Lett Appl Microbiol.* 2018 [cited 2020 Apr 24]; 67(1):15–21.
 172. Muñoz NM, Minhaj AA, Dupuis CJ, Ensor JE, Golardi N, Jaso JM, et al. What Are the Effects of Irreversible Electroporation on a *Staphylococcus aureus* Rabbit Model of Osteomyelitis? *Clin Orthop Relat Res.* 2019 [cited 2020 Mar 26]; 477(10):2367–77.
 173. Ben-David E, Ahmed M, Faroja M, Moussa M, Wandel A, Sosna J, et al. Irreversible Electroporation: Treatment Effect Is Susceptible to Local Environment and Tissue Properties. *Radiology.* 2013 [cited 2020 Apr 26]; 269(3):738–47.
 174. AccuSync Medical Research Corporation. *AccuSync 72 - Accusync Medical Research Corporation.* [cited 2020 May 21].
 175. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH. *Praxiskurs MRT. 2. Auflage.* Georg Thieme Verlag KG; 2011. 2–9 p.
 176. Gibby WA. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2005 [cited 2020 Dec 1]; 16(1):1–64.
 177. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH. *Praxiskurs MRT. 2. Auflage.* Georg Thieme Verlag KG; 2011. 32–33 p.
 178. Seeger LL. Physical Principles of Magnetic Resonance Imaging. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 [cited 2020 Dec 1]; (244):7–16.
 179. Tang H, Mayersohn M. Porcine Prediction of Pharmacokinetic Parameters in People: A Pig in a Poke? *Drug Metab Dispos.* 2018 [cited 2020 Dec 3]; 46(11):1712–24.
 180. Ruemmler R, Ziebart A, Moellmann C, Garcia-Bardon A, Kamuf J, Kuroпка F,

- et al. Ultra-low tidal volume ventilation-A novel and effective ventilation strategy during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2018 [cited 2021 Apr 12]; 132:56–62.
181. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 [cited 2018 Dec 19]; 7(1):16878.
 182. Tracy CR, Kabbani W, Cadeddu JA. Irreversible Electroporation (IRE): A Novel Method for Renal Tissue Ablation. *BJU Int*. 2011; 107(12):1982–7.
 183. Wimmer T, Srimathveeravalli G, Gutta N, Ezell PC, Monette S, Maybody M, et al. Planning Irreversible Electroporation in the Porcine Kidney: Are Numerical Simulations Reliable for Predicting Empiric Ablation Outcomes? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 [cited 2021 Feb 10]; 38(1):182–90.
 184. Trimmer CK, Khosla A, Morgan M, Stephenson SL, Ozayar A, Cadeddu JA. Minimally Invasive Percutaneous Treatment of Small Renal Tumors with Irreversible Electroporation: A Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 [cited 2021 Feb 4]; 26(10):1465–71.
 185. Sommer CM, Fritz S, Wachter MF, Vollherbst D, Stampfl U, Bellemann N, et al. Irreversible Electroporation of the Pig Kidney with Involvement of the Renal Pelvis: Technical Aspects, Clinical Outcome, and Three-dimensional CT Rendering for Assessment of the Treatment Zone. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 [cited 2021 Feb 10]; 24(12):1888–97.
 186. Diehl SJ, Rathmann N, Kostrzewa M, Ritter M, Smakic A, Schoenberg SO, et al. Irreversible Electroporation for Surgical Renal Masses in Solitary Kidneys: Short-Term Interventional and Functional Outcome. *J Vasc Interv Radiol*. 2016 [cited 2020 Apr 23]; 27(9):1407–13.
 187. Buijs M, de Bruin DM, Wagstaff PG, J Zondervan P, Scheltema MJ, W Engelbrecht M, et al. MRI and CT in the follow-up after irreversible electroporation of small renal masses. *Diagn Interv Radiol*. 2021 [cited 2022 Jul 14]; 27(5):654–63.
 188. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin II RCG. Evaluation of thermal injury to liver, pancreas and kidney during irreversible electroporation in an in vivo experimental model. *Br J Surg*. 2014 [cited 2020 Apr 24]; 101(9):1113–21.
 189. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2006 [cited 2019 Oct 29]; 26(6):1795–806.
 190. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Auflage. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag GmbH Deutschland; 2019. 1–331 p.
 191. Guo Y, Zhang Y, Nijm GM, Sahakian A V., Yang G-Y, Omary RA, et al. Irreversible Electroporation in the Liver: Contrast-enhanced Inversion-Recovery MR Imaging Approaches to Differentiate Reversibly Electroporated Penumbra from Irreversibly Electroporated Ablation Zones. *Radiology*. 2011 [cited 2021 Mar 3]; 258(2):461–8.
 192. Shangquan AJ, Sun C, Wang B, Pan L, Ma Q, Hu S, et al. DWI and DCE-MRI approaches for differentiating reversibly electroporated penumbra from irreversibly electroporated ablation zones in a rabbit liver model. *Am J Cancer Res*. 2019 [cited 2021 Jan 26]; 9(9):1982–94.
 193. Dai JC, Morgan TN, Steinberg RL, Johnson BA, Garbens A, Cadeddu JA. Irreversible Electroporation for the Treatment of Small Renal Masses: 5-Year Outcomes. *J Endourol*. 2021 [cited 2022 Jul 17]; 35(11):1586–92.
 194. Wah TM, Lenton J, Smith J, Bassett P, Jagdev S, Ralph C, et al. Irreversible

- electroporation (IRE) in renal cell carcinoma (RCC): a mid-term clinical experience. *Eur Radiol.* 2021 [cited 2022 Jul 15]; 31(10):7491–9.
195. Pan F, Vollherbst DF, Do T, Ridder DA, Pereira PL, Kauczor HU, et al. Intra-Arterial Injection of Lidocaine as a Cell Sensitizer during Irreversible Electroporation. *J Vasc Interv Radiol.* 2020 [cited 2020 Mar 26]; 31(5):831-839.e2
 196. Dong S, Wang H, Zhao Y, Sun Y, Yao C. First Human Trial of High-Frequency Irreversible Electroporation Therapy for Prostate Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 [cited 2021 Apr 5]; 17:1533033818789692.
 197. Scheltema MJ, van den Bos W, Siriwardana AR, Kalsbeek AMF, Thompson JE, Ting F, et al. Feasibility and safety of focal irreversible electroporation as salvage treatment for localized radio-recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2017 [cited 2021 Apr 5]; 120(Supplement 3):51–8.
 198. Ringel-Scaia VM, Beitel-White N, Lorenzo MF, Brock RM, Huie KE, Coutermarsh-Ott S, et al. High-frequency irreversible electroporation is an effective tumor ablation strategy that induces immunologic cell death and promotes systemic anti-tumor immunity. *EBioMedicine.* 2019 [cited 2020 Mar 26]; 44:112–25.
 199. Beitel-White N, Martin RCG, Li Y, Brock RM, Allen IC, Davalos R V. Real-time prediction of patient immune cell modulation during irreversible electroporation therapy. *Sci Rep.* 2019 [cited 2020 Mar 26]; 9(1):17739.
 200. Martin RCG, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: Potential improved overall survival. *Ann Surg Oncol.* 2013 [cited 2020 Apr 22]; 20(3 SUPPL.):443–9.

Danksagung

Lebenslauf/ Curriculum vitae