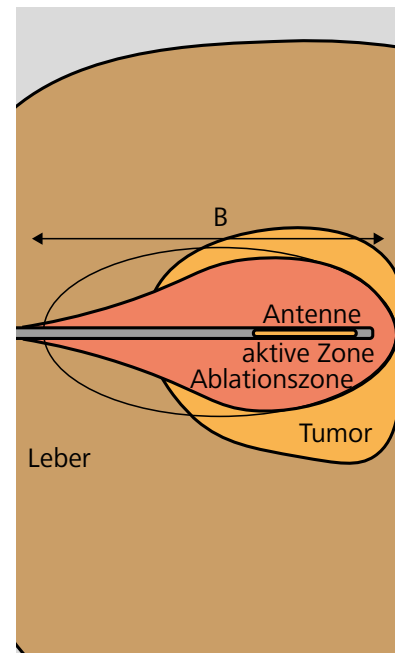


F. Streitparth, A. Gäble

5. Technische Grundlagen und Materialien der Mikrowellenablation (MWA)



5.1 Einleitung

5.2 Physikalische und biologische Grundlagen der Mikrowellenablation

5.2.1 Physikalisches Funktionsprinzip der Mikrowellenablation

5.2.2 Biologische Effekte der Zellschädigung durch hypertherme Ablation

5.3 Bestandteile des Mikrowellenablationssystems

5.4 Überblick verschiedener MWA-Systeme und Hersteller

5.5 Die Mikrowellenablation im Vergleich mit anderen lokalablativen Verfahren

5.5.1 Im Vergleich mit der Radiofrequenzablation (RFA)

5.5.2 Im Vergleich mit der Kryoablation

5.5.3 Im Vergleich mit der irreversiblen Elektroporation (IRE)

5.5.4 Im Vergleich mit der Brachytherapie

5.6 Zusammenfassung

5.1

Einleitung

Nach mehreren Jahrzehnten der Grundlagenforschung und Produktentwicklung wurden die ersten experimentell-klinischen Anwendungen von Mikrowellen in den 1940er Jahren durchgeführt.^{1,2} Heute gehört die Mikrowellenablation (MWA) zu den etablierten hyperthermen Ablationsverfahren, die durch eine Gewebeerwärmung von über 50 °C zu einer irreversiblen Koagulationsnekrose des Tumors führen. Da Tumoren hitzeempfindlicher als normales Gewebe sind, wird das angrenzende gesunde Gewebe geschont.³ Das Verfahren kann sowohl perkutan als auch laparoskopisch oder offen chirurgisch eingesetzt werden. Zudem ist eine Kombination mit anderen lokalen oder systemischen Therapien möglich.⁴

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die physikalischen und biologischen Grundlagen der Methode, eine Übersicht des technischen Aufbaus der aktuell verfügbaren Mikrowellenablationssysteme sowie einen orientierenden Vergleich der MWA zu anderen lokal-ablativen Verfahren.

Take Home Message

Die Mikrowellenablation ist ein hyperthermes Ablationsverfahren und führt durch die Erwärmung von Tumorgewebe auf über 50 °C zu einer Koagulationsnekrose.

5.2

Physikalische und biologische Grundlagen der Mikrowellenablation

5.2.1 Physikalisches Funktionsprinzip der Mikrowellenablation

Mikrowellen liegen im elektromagnetischen Wellenspektrum zwischen der Infrarotstrahlung und den Radiowellen. Der für die Ablation verwendete Frequenzbereich reicht von 900 MHz bis 2 500 MHz. Die Mikrowellen generieren ein elektromagnetisches Wechselfeld, dessen Polarität sich entsprechend der verwendeten Frequenz pro Sekunde 900- bis 2 500-mal 10^6 ändert. An diesem Wechselfeld richten Dipolmoleküle ihre Ladung aus. Da der wichtigste Dipol für die hypertherme Ablation das Wassermolekül (H_2O) darstellt, wird die Energie vor allem in Geweben mit hohem Wasseranteil absorbiert.⁵ Der Dipolcharakter des Wassermoleküls ist auf die höhere Elektronegativität des Sauerstoffatoms im Vergleich zu den Wasserstoffatomen zurückzuführen (Abb. 5.1). Die Wassermoleküle werden durch die periodisch wechselnde Ausrichtung im elektromagnetischen Wechselfeld angeregt. Diese Oszillation erhöht die kinetische Energie der Wassermoleküle und führt auf Grund von Reibung zur Gewebeerwärmung. Der Effekt ist als „dielektrische Hysterese“ bekannt. Die größte Auswirkung hat dieser Effekt in flüssiger Phase, da sich hier die Wassermoleküle frei bewegen können, jedoch noch ausreichend nah aneinander liegen, um Reibungswärme zu erzeugen.^{4,6,7}

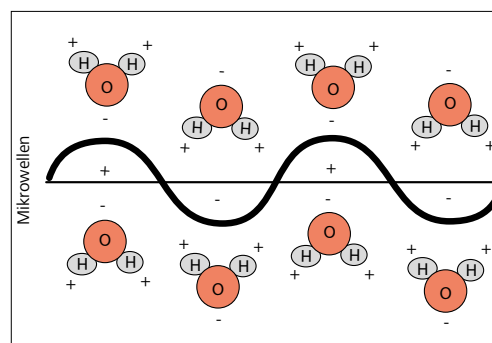


Abb. 5.1: Schematische Darstellung der Ausrichtung von Wassermolekülen am elektromagnetischen Wechselfeld der Mikrowellen (modifiziert nach Simon, C.J. et al.⁸)

Die Applikation der Mikrowellen erfolgt je nach System über eine oder mehrere nadelförmige Sonden, die in das Zielgewebe eingebracht werden. Anschließend wird die gewünschte Energie über eine am Gerät gewählte Leistung und Applikationsdauer in das Gewebe eingebracht. Die hierbei entstehende Wärme wird über die Größe des elektromagnetischen Wechselfeldes hinaus fortgeleitet. Zudem können mehrere Applikatoren eingebracht und gleichzeitig betrieben werden. Werden die Sonden hierbei phasensynchron betrieben, macht man sich die synergistische Wirkung basierend auf konstruktiver Interferenz zunutze, die eine effizientere Gewebeerwärmung und höhere Temperaturen ermöglicht und zu einem größeren kontinuierlichen Ablationsareal führt.⁵ Der Wärmeeintrag im Maximum der interferierenden Felder kann hierbei um den Faktor N^2 erhöht werden, wobei N der Anzahl der verwendeten Applikatoren entspricht. Werden mehrere Applikatoren eingebracht, jedoch nicht phasensynchron betrieben, entstehen voneinander unabhängige Ablationsareale (Abb. 5.2).⁷

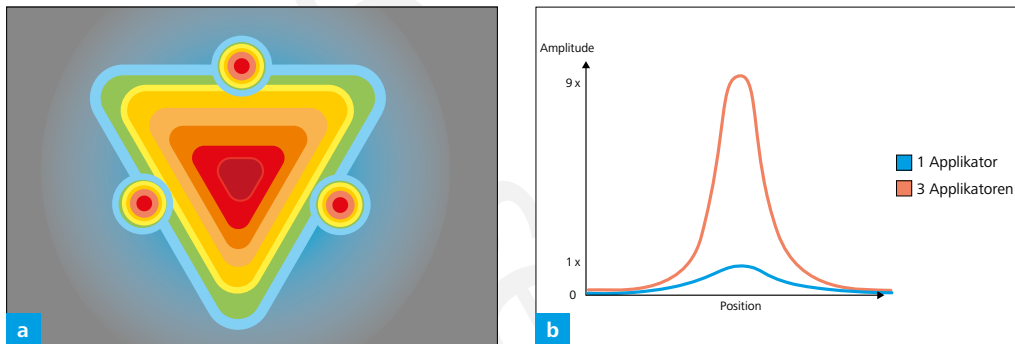


Abb. 5.2: (a) Schematische Darstellung des Ablationsareals bei der Verwendung von drei Applikatoren. Die phasensynchrone Anwendung führt auf Grund der konstruktiven Interferenz zu einem kontinuierlichen Ablationsareal mit höherer Temperatur im zentralen Anteil. (b) Die phasensynchrone Anwendung von drei Applikatoren kann im Vergleich zu einem einzelnen Applikator im Maximum der interferierenden Felder einen neunmal (3^2) höheren Energieeintrag generieren. (Modifiziert nach Brace, C. L. et al.⁷)

Take Home Message

Mikrowellen richten Wassermoleküle in ihrem Wechselfeld oszillierend aus, und diese erwärmen sich durch die innere Reibung.

5.2.2 Biologische Effekte der Zellschädigung durch hypertherme Ablation

Ziel der Thermoablation ist es, einen irreversiblen Zellschaden im Tumorgewebe zu verursachen, der zur Koagulationsnekrose des Tumorgewebes führt. Die gegenüber gesundem Gewebe erhöhte Temperaturempfindlichkeit von Tumoren wird hierbei auf ein erhöhtes metabolisches Stresslevel, eine verringerte Wärmeableitung und einen niedrigen pH im Interstitium zurückgeführt.⁹

Das Ablationsareal kann in drei Zonen unterteilt werden (Abb. 5.3):

- Die zentrale Zone umgibt die Spitze des Applikators. In diesem Bereich entsteht eine durch die Ablation induzierte Koagulationsnekrose.
- Die Wärme wird auch in die weiter peripher gelegene Übergangszone fortgeleitet. Die Temperaturen in diesem Bereich führen entweder zu einem reversiblen Zellschaden oder zur Apoptose.
- Das umgebende Gewebe weist keine Effekte durch die Thermoablation auf.⁹

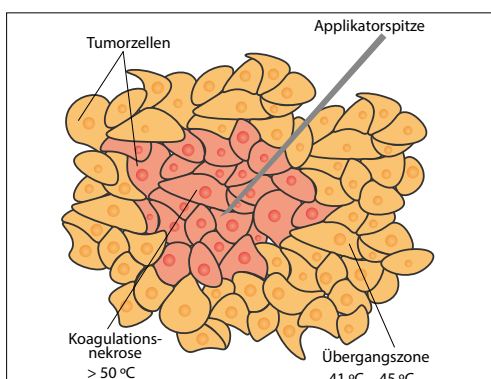


Abb. 5.3: Angrenzend an die Applikatorspitze entsteht in der zentralen Zone eine Koagulationsnekrose. In der Übergangszone führt die fortgeleitete Wärme entweder zu einem reversiblen Zellschaden oder zur Apoptose. (Modifiziert nach Chu, K. F. et al.⁹)

Die Ausprägung der direkten Zellschädigung hängt ab von der applizierten Energie, der Tumorbilologie und der Tumormikroumgebung. Mit steigender Temperatur sinkt zunächst die Enzymaktivität. Über 60 °C denaturieren Proteine und wirken zytotoxisch auf die Zelle.³ Die induzierte Hyperthermie schädigt zudem die Mitochondrien, hemmt die DNS-Replikation und stört die RNS-Synthese. Zudem wird die Permeabilität der Zellmembran gestört, sodass Metabolite in den Zellen akkumulieren. Zusammen mit einer zunehmenden Instabilität des Zytoskeletts wird eine Zytolyse der Zellen induziert.^{9, 10}

Die indirekte oder verzögerte Zellschädigung tritt zum Teil erst nach Beendigung der Ablation auf. Die zugrunde liegenden Mechanismen umfassen die Induktion von Apoptosemechanismen, ischämische Veränderungen auf Grund von Gefäßschäden sowie die Freisetzung von Zytokinen und Lysosomeninhalten.^{3, 10}

Ein weiterer Effekt ist die Stimulation der lokalen und systemischen Immunantwort, die über die Freisetzung und Präsentation von Tumorantigenen und eine gesteigerte Aktivität von T-Zellen vermittelt wird.^{11–13} Eine derartige Modulation der Immunantwort wird als Grundlage für den abkopalen Effekt angenommen, der die Änderung der Tumormasse in einem nicht lokal behandelten Körperabschnitt beschreibt. Der abkopale Effekt ist durch zahlreiche Case Reports dokumentiert und Gegenstand der aktuellen Forschung.^{13, 14} Im Tierversuch wurden sowohl der positive abkopale Effekt, der zu einer Reduktion des Tumolvolumens führt, als auch der negative abkopale Effekt beschrieben, der ein erhöhtes Tumolvolumen zur Folge hat.^{15–17} In Genanalysen konnten veränderte Expressionsmuster sowohl angrenzend an das hepatische Ablationsareal als auch im nicht behandelten Leberlappen nachgewiesen werden.¹⁷ Hierbei hat eine gesteigerte Expression von Wachstumsfaktoren zwar einen positiven Einfluss auf die Regeneration des behandelten Lebergewebes, begünstigt jedoch gleichzeitig durch eine pro-onkogene Wirkung das Tumorstadium im Sinne eines negativen abkopalen Effektes. Eine gezielte Expressionshemmung der beteiligten Wachstumsfaktoren könnte diese negativen Effekte der lokalablativen Therapie verhindern und ist als therapeutischer Ansatz Gegenstand der Forschung.^{18, 19} Das Prinzip des positiven abkopalen Effektes auf nicht therapiertes Gewebe wird auf eine Freisetzung von Tumorantigenen zurückgeführt, die eine intensivierte Immunantwort auf das Tumorgewebe zur Folge hat.¹⁴ Im Rahmen von präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der positive abkopale Effekt durch den zusätzlichen Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren und Immunmodulatoren verstärkt werden kann. Diese Ergebnisse werden derzeit im Rahmen klinischer Studien überprüft.¹⁵

Take Home Message

Der abkopale Effekt beschreibt die systemische Auswirkung auf nicht behandeltes Gewebe nach lokaler Tumorthherapie durch Modulation der Immunantwort.

In Studien konnte gezeigt werden, dass vorbestehende Lebergrunderkrankungen die Ausdehnung des Ablationsareals beeinflussen und zu Abweichungen von den Herstellerangaben führen. Diese Angaben zur anzuwendenden Energie und der resultierenden Größe des Ablationsareals in der Leber basieren auf Anwendungserfahrungen an nicht hepatisch vorkrankter Ex-vivo-Rinder- und In-vivo-Schweineleber.^{20, 21} Mehrere Studien konnten zeigen, dass bei gleicher Energie und Ablationsdauer in zirrhotisch verändertem Leberparenchym kleinere Ablationsvolumina erreicht werden sowohl im Vergleich zu nicht zirrhotischem Leberparenchym als auch im Vergleich zu den Herstellerangaben.^{21–23} Als zugrunde liegende Ursache wird hierbei von einer höheren Wärmetoleranz von fibrotischem und zirrhotischem Leberparenchym ausgegangen, sodass in diesen Fällen eine höhere Energie und eine längere Ablationszeit benötigt werden, um das gleiche Ablationsvolumen zu erreichen.²¹ Moderne Weiterentwicklungen der Mikrowellenablationstechnik ermöglichen eine Kontrolle der applizierten Temperatur, der Form des magnetischen Feldes und der Wellenlänge. Ziel ist eine zuverlässigere Vorhersage der Ablationsvolumina, weniger abhängig von einer vorbestehenden Leberzirrhose oder vorangegangener systemischer Chemotherapie.²³