

[Int J Hyperthermie](#). Autorenmanuskript; Verfügbar in PMC 2022 am 25. August.

In der endgültigen bearbeiteten Form veröffentlicht als:

[Int J Hyperthermie](#). 2021; 38(1): 561–575.

doi: [10.1080/02656736.2021.1905189](https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1905189)

PMCID: PMC9404673

NIHMSID: NIHMS1829369

PMID: [33827375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827375/)

Histotripsie: die erste nichtinvasive, nichtionisierende, nichtthermische Ablationstechnik auf Ultraschallbasis

[Zhen Xu](#) , ein [Timothy L. Hall](#) , ein [Eli Vlaisavljevich](#) , geb. und [Fred T. Lee, Jr.](#) ^c

[Informationen zum Autor Copyright- und Lizenzinformationen PMC-](#)

[Haftungsausschluss](#)

Die endgültige bearbeitete Version dieses Artikels des Herausgebers ist kostenlos bei [Int J Hyperthermia erhältlich](#)

[Gehe zu:](#)

Abstrakt

Histotripsie ist die erste nichtinvasive, nichtionisierende und nichtthermische Ablationstechnologie, die durch Echtzeitbildgebung gesteuert wird. Mithilfe von fokussiertem Ultraschall, der von außerhalb des Körpers abgegeben wird, zerstört die Histotripsie Gewebe mechanisch durch Kavitation und verwandelt das Ziel in azelluläre Trümmer. Das Material in der Histotripsie-Ablationszone wird innerhalb von 1–2 Monaten vom Körper absorbiert und hinterlässt eine minimale Restnarbe. Es wurde auch gezeigt, dass Histotripsie in Tiermodellen eine Immunantwort stimuliert und abkopale Effekte hervorruft, was positive Auswirkungen auf die zukünftige Krebsbehandlung haben könnte. Die Histotripsie wurde in präklinischen Studien für ein breites Anwendungsspektrum untersucht, darunter die Behandlung von Krebs, neurologischen Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Drei klinische Studien am Menschen wurden mit Histotripsie zur Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie, Leberkrebs und verkalkter Klappenstenose durchgeführt. Diese Übersicht bietet einen umfassenden Überblick über die Histotripsie und deckt Ursprung, Mechanismus, Bioeffekte, Parameter, Instrumente und die neuesten Ergebnisse präklinischer und humaner Studien ab.

Schlüsselwörter: Hochintensiver Ultraschall, Ultraschall, Physik, Bildgebung, Immuntherapie

[Gehe zu:](#)

Einführung

Ein wichtiger aktueller Trend bei medizinischen Eingriffen ist die umfassende Entwicklung hin zu weniger invasiven und dennoch wirksamen Verfahren. Viele Krankheiten können heute mit minimal-invasiven oder nicht-invasiven Ansätzen behandelt werden, und viele davon werden unter immer ausgefeilterer Bildführung durchgeführt. Der Übergang von der planaren Strahlentherapie zur stereotaktischen Körperbestrahlungstherapie (SBRT) ist ein solches Beispiel, aber die Toxizität begrenzt immer noch Behandlungsvolumen und -orte [[1](#) , [2](#)]. Wärmebasierte Ablationen werden am häufigsten perkutan unter Bildführung durchgeführt und umfassen Radiofrequenzablation [[3](#)], Mikrowellenablation [[4](#)] und Kryoablation [[5](#)]. Diese Technologien erhitzen oder gefrieren gezieltes Gewebe, um Nekrose zu erzeugen. [Zu](#) den Einschränkungen der thermischen Modalitäten gehört der durch den Blutfluss verursachte Wärmesenkeneneffekt, der die Ablationszone einschränkt und zu einer mangelnden Vorhersagbarkeit der Ränder sowie einer entscheidenden Abhängigkeit vom Fachwissen des Arztes führt [[6-8](#)]. Die thermische Ausbreitung schränkt die Behandlung von Tumoren in der Nähe empfindlicher Strukturen ein. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) ist eine nichtinvasive thermische Ablationstechnik, die extern angewendete Ultraschallenergie nutzt, um thermische Nekrose zu verursachen [[9](#) , [10](#)]. HIFU wurde klinisch zur Behandlung von Uterusmyomen, neurologischen Erkrankungen und Tumoren in Prostata, Brust, Leber und Bauchspeicheldrüse eingesetzt, seine klinische Anwendung ist jedoch aufgrund anatomischer Herausforderungen und langer Eingriffszeiten immer noch selten [[11-13](#)].

Histotripsie ist eine nichtinvasive fokussierte Ultraschalltechnologie ähnlich wie HIFU [[14](#) - [17](#)]. Der zugrunde liegende Mechanismus der Histotripsie ist jedoch grundlegend anders und beruht stattdessen auf einem mechanischen Effekt auf zellulärer Ebene, um Gewebe zu zerstören. Der Begriff „Histotripsie“ wurde 2004 an der University of

Michigan geprägt [[14](#)]. Im Griechischen bedeutet „Histo“ „Weichgewebe“ und „Tripsy“ bedeutet „Zusammenbruch“. Im Gegensatz zur thermischen HIFU, bei der kontinuierliche oder lange Ultraschallstöße mit mäßig hoher Intensität und hohem Arbeitszyklus (Ultraschall-Einschaltzeit/Gesamtbehandlungszeit $\geq 10\%$) zum Erhitzen des Gewebes verwendet werden [18], werden bei der Histotripsie kurze Ultraschallstöße (Länge im Mikrosekundenbereich] verwendet) mit einem niedrigen Arbeitszyklus ($\leq 1\%$), um die Erwärmung zu minimieren [[19](#)], und höheren Spitzendruckamplituden, um akustische Kavitation durch endogenes Gas in Geweben zu erzeugen. Akustische Kavitation ist die Erzeugung, Schwingung und Kollaps von Mikrobläschen, die durch Ultraschall aktiviert werden [[20](#)]. Ein sehr hoher Ultraschalldruck führt zu einer Trägheitsexpansion und einem Kollaps von Kavitationsblasen, die eine örtlich begrenzte starke Belastung hervorrufen, die Zellen [[21](#)] in azelluläre Trümmer zerbrechen kann [[16](#)]. Mithilfe der Ultraschallbildgebung kann der Histotripsievorgang in Echtzeit gesteuert und überwacht werden. Im Gegensatz zu vielen bestehenden minimalinvasiven Techniken kann mit der Histotripsie Gewebe nichtinvasiv entfernt werden. Wenn die Histotripsie auf eine Gewebe-Flüssigkeits-Grenzfläche (z. B. Blutgerinnsel oder Herzgewebe) angewendet wird, wird das Gewebe von der Oberfläche nach innen erodiert, wodurch Perforationen mit scharfen Grenzen entstehen [[14](#) , [17](#)]. Bei der gezielten Histotripsie innerhalb eines großen Gewebes (z. B. eines Tumors) verflüssigt die Histotripsie das Zielgewebe zu einem azellulären Homogenat, und die Trümmer werden über einen Zeitraum von 1–2 Monaten vom Körper absorbiert und hinterlassen kleine Narben [[22](#) , [23](#)] .

Vor der Erfindung der Histotripsie war bekannt, dass die beim thermischen HIFU erzeugte Kavitation strukturelle mechanische Schäden am Gewebe verursacht [[24](#) , [25](#)]. Kavitationsschäden im Weichgewebe wurden auch während der Lithotripsie beobachtet, insbesondere bei Verwendung hoher Pulswiederholungsfrequenzen [[26](#) , [27](#)]. Der Effekt wurde als gezielte chirurgische Technik namens „Stoßwellentherapie“ weiter untersucht, die auf Weichgewebe und Tumorzellen abzielt [[28–30](#)] . Folgearbeiten entwickelten eine besser kontrollierbare und wahrscheinlich langlebigere piezoelektrische Schallquelle [[31](#) , [32](#)]. Frühere Studien [[27](#) , [29](#) , [32–36](#)] zeigen, dass die Stoßwellentherapie in Tiermodellen absichtlich eine mechanische

Gewebezerstörung in Niere, Leber und Thrombus hervorrufen konnte, was mit dem übereinstimmt, was später als Histotripsie bekannt wurde. Die negative Phase der akustischen Welle nach dem positiven Schock ist bei diesen Systemen viel länger (einige Mikrosekunden) als bei aktuellen Histotripsiesystemen, wodurch eine größere Fokuszone mit spärlicheren Kavitationsstellen entsteht, obwohl eine vollständige Verflüssigung mit einer ausreichend großen Anzahl von Impulsen möglich war.

Die Fähigkeit, Gewebe effektiv zu entfernen, ermöglicht den Einsatz der Histotripsie in Anwendungen, die mit thermischen Techniken nicht möglich sind. Die nicht-thermische Natur ermöglicht es der Histotripsie auch, viele der mit thermischen Geräten verbundenen Einschränkungen zu überwinden (z. B. Wärmesenkeneffekt, Mangel an präzisen Rändern und Vorhersagbarkeit). Die Histotripsie wurde für viele präklinische Anwendungen untersucht, einschließlich der Behandlung von Tumoren in der Leber [37–41], der Niere [23 , 40 , 42 , 43] und der Prostata [44 , 45] sowie bei neurologischen Erkrankungen [46 , 47]. , Thrombose [48 - 51], Hämatom [52 - 54], angeborene Herzfehler bei Neugeborenen und Föten [17 , 55], Herzklappenerkrankungen [56 , 57], Nierensteine [58], Abszesse [59], Sehnen [60] und Biofilme [61–63]. Es wurden Phase-I-Studien am Menschen zur Histotripsie-Behandlung von gutartiger Prostatahyperplasie [64], Leberkrebs und verkalkter Klappenstenose [65] durchgeführt. Erste Ergebnisse deuten auf Sicherheit und Durchführbarkeit beim Menschen hin. Diese Übersicht bietet einen umfassenden Überblick über die Histotripsie, einschließlich des Mechanismus, der Bioeffekte, Parameter, Instrumente, präklinischer und klinischer Studien sowie der Vorteile und Einschränkungen im Vergleich zu verwandten Geräten.

Es ist zu beachten, dass sich dieser Aufsatz auf die Histotripsie konzentriert, eine Technik, die Mikrosekundenimpulse verwendet, um Trägheitskavitation zu erzeugen. In Abschnitt V gehen wir auch kurz auf die Siede-Histotripsie ein, eine verwandte Technik, die Ultraschallimpulse im Millisekundenbereich verwendet, um Siedebblasen zu erzeugen, um Zielgewebe zu verflüssigen.

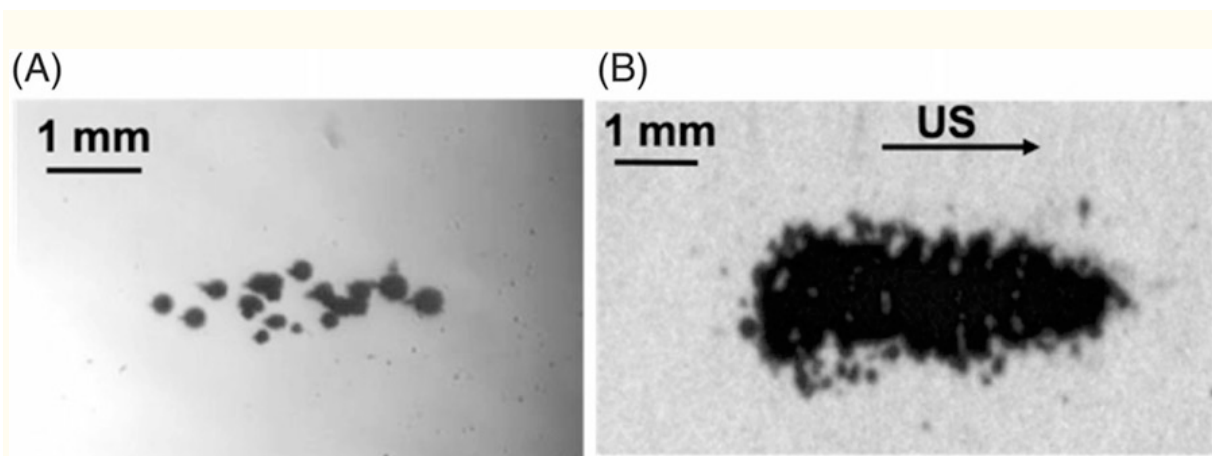
[Gehe zu:](#)

Mechanismus

Der Schlüsselmechanismus, der die Grundlage der Histotripsie bildet, ist die kontrollierbare Erzeugung akustischer Kavitation und die Wechselwirkung zwischen Kavitation und Gewebe, die zum Gewebeabbau führt [[66](#) , [67](#)]. Simulationen und experimentelle Beweise zeigen, dass Gastaschen im Nanometerbereich im Gewebe vorhanden sind und als Kavitationskerne fungieren können [[68](#) , [69](#)]. Die Erzeugung von Kavitation während der Histotripsie wird erreicht, wenn Impulse von Mikrosekundenlänge negative Drücke erreichen, die einen intrinsischen Schwellenwert überschreiten und die Oberflächenspannung bestehender Nanometer-Gastaschen überwinden. Dieser Schwellenwert wurde in *Ex-vivo*- Experimenten mit 26–30 MPa für wasserbasierte Gewebe wie Blutgerinnsel, Leber, Niere, Herz, Gehirn, Milz, Bauchspeicheldrüse sowie Blut und Wasser gemessen [[68](#)]. Frühere Studien legen nahe, dass dieser Druckschwellenwert der Oberflächenspannung von Gastaschen mit einem Durchmesser von 2–5 nm entsprechen würde [[69](#) , [70](#)]. Die intrinsische Schwelle ändert sich mit der Frequenz nur geringfügig. Beispielsweise wurde in einem Experiment ein kleiner Anstieg der intrinsischen Schwelle um 2–3 MPa beobachtet, als die Frequenz von 345 kHz auf 3 MHz erhöht wurde [[71](#)]. Der intrinsische Schwellenwert ist für Fettgewebe mit 14–17 MPa deutlich niedriger [[68](#)]. Druckfelder müssen die intrinsische Schwelle nur für den Bruchteil einer Mikrosekunde überschreiten, um zuverlässig Kavitation zu erzeugen.

Bei der Histotripsie werden typischerweise Ultraschallimpulse im Mikrosekundenbereich mit einer Burst-Dauer von ≤ 10 Schallzyklen verwendet, um eine Ansammlung von Mikrobläschen (Kavitationsblasenwolke) zu erzeugen. Es gibt zwei Mechanismen zur Entstehung einer Kavitationsblasenwolke. (1) Intrinsischer Schwellenwert: Wenn ein Ultraschallimpuls mit einer Dauer von 1–2 Zyklen mit einer einzelnen Unterdruckphase mit hoher Amplitude angewendet wird, übersteigt der Spitzenunterdruck direkt den intrinsischen Schwellenwert und es bildet sich eine Blasenwolke, wenn sich der Ultraschall von der Phase weg ausbreitet Wandler [[68](#)] ([Abbildung 1\(A\)](#)). (2) Stoßstreuung: Bei der Anwendung eines Ultraschallimpulses von 3–10 Zyklen mit einem maximalen Unterdruck unterhalb der intrinsischen Schwelle kann wahrscheinlich

in den ersten 1–2 Zyklen aus bereits vorhandenen Kavitationskernen eine erste einzelne Mikroblase erzeugt werden. Bei hohen Ultraschalldrücken entstehen aufgrund der nichtlinearen akustischen Ausbreitung Ultraschallstoßwellen mit hochfrequenten harmonischen Komponenten. Die nichtlineare akustische Ausbreitung komprimiert die positive Phase des akustischen Zyklus erheblich und erhöht die Spitzenamplitude. Diese verstärkte positive Stoßfront wird von der ursprünglichen Mikroblase reflektiert und kehrt aufgrund der niedrigen Impedanz des Mediums in der Blase ihre Phase um. Dies führt zu einer starken negativen Spitze, die zurück zum Wandler wandert und Kavitation erzeugt, wenn der Unterdruck den intrinsischen Schwellenwert überschreitet [72]. Bei Verwendung des Stoßstreuungsansatzes ist die Blasenwolke typischerweise fächerförmig und bildet sich zurück zum Wandler ([Abbildung 1\(B\)](#)). Bei der Stoßstreuung kann der maximale Unterdruck des übertragenen akustischen Feldes, der zur Erzeugung von Kavitation erforderlich ist, nur 15 MPa betragen.



[Abbildung 1.](#)

Hochgeschwindigkeitsfoto der Kavitation, die durch (A) intrinsische Schwellen-Histotripsie (modifiziert nach Lit. [69]) und (B) Schockstreu-Histotripsie (modifiziert nach Lit. [73]) erzeugt wird. Ultraschall breitet sich von links nach rechts aus.

Es wird angenommen, dass Kavitationsmikrobläschen typischerweise in der extrazellulären Matrix erzeugt werden. Blasen wachsen von 2–5 nm auf $>100\ \mu\text{m}$, gefolgt von einem energetischen Kollaps innerhalb weniger hundert Mikrosekunden. Dieses schnelle Ausdehnen und Kollabieren von Mikrobläschen führt zu einer sehr hohen Belastung und Beanspruchung unmittelbar benachbarter Zellen, was zu einer präzisen mechanischen Zerstörung führt, die gelegentlich sogar Zellen an der Ablationsgrenze halbieren kann [73]. Eine vollständige

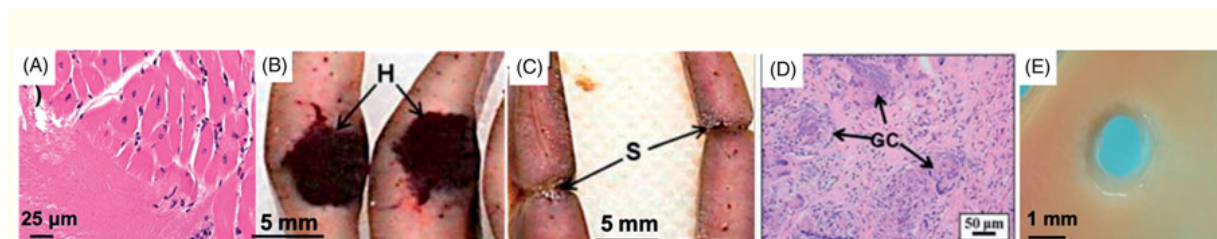
Zellzerstörung innerhalb des Ziels erfolgt nicht durch einen einzigen Impuls und erfordert die zyklische Belastung, die durch mehrere Impulse erzeugt wird [[21](#)].

[Gehe zu:](#)

Bioeffekte

In einem voluminösen Gewebe

Beim Zielen innerhalb eines großen Gewebevolumentums kann die Histotripsie das Zielgewebe vollständig zerstören und so ein Homogenat mit flüssiger Konsistenz ohne intakte Zellen erreichen ([Abbildung 2\(A\)](#)) [[74](#) , [75](#)]. Transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Aufnahmen von durch Histotripsie behandeltem Gewebe zeigen eine kaum erkennbare subzelluläre Struktur innerhalb der behandelten Region [[75](#)]. In *In-vivo*- Fällen werden die azellulären Trümmer in der Behandlungszone mit roten Blutkörperchen und roten Blutkörperchenfragmenten vermischt [[37](#)]. Die azellulären Trümmer werden vom Körper über einen Zeitraum von ca. 1–2 Monaten absorbiert, wobei nur ein kleiner Bereich mit faserigen Narben zurückbleibt ([Abbildung 2\(B--D\)](#)) [[23](#)].



[Figur 2.](#)

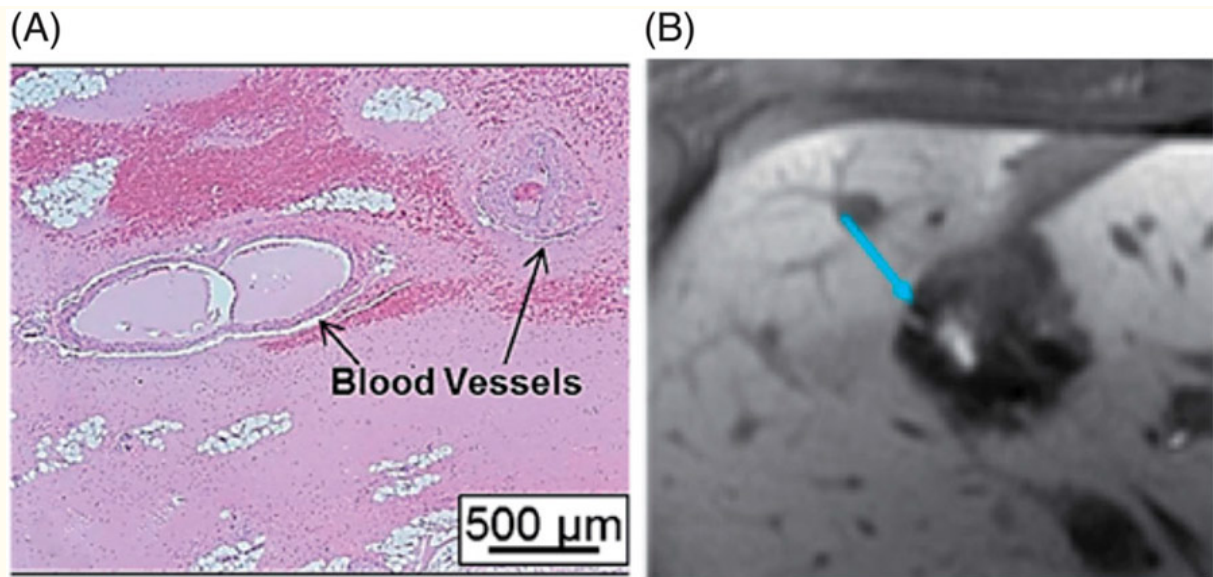
(A) Ein H&E-Objektträger eines durch Histotripsie behandelten *ex vivo* Schweineherzgewebes zeigt keine intakten Zellen innerhalb der behandelten Region und halbierte Zellen an der scharfen Läsionsgrenze. (B–C) Die grobe Morphologie der durch Histotripsie behandelten Rattenleber zeigt ein dunkel gefärbtes Hämatom innerhalb der mit Histotripsie behandelten Zone direkt nach der Behandlung (B) und nur eine kleine kontrahierte Narbe am 28. Tag (C). (D) Die Histologie der durch Histotripsie behandelten Rattenleber zeigt einen kleinen Fokus restlicher Narben- und Fremdkörper-Riesenzellen (GC) mit verkalkten, unverdauten Trümmern am 28. Tag. (B–D) werden basierend auf Bildern aus Lit. [22] [reproduziert](#). (E) Eine Perforation wird durch Histotripsie durch ein Stück *ex vivo* Schweinevorhofwand erzeugt.

An einer Gewebe-Flüssigkeits-Grenzfläche

Beim Zielen auf eine Gewebe-Flüssigkeits-Grenzfläche erodiert und entfernt die Histotripsie Oberflächengewebe [[76](#)]. Wenn man beispielsweise auf die Oberfläche des Vorhofseptums oder eines Blutgerinnsels zielt, erodiert die Histotripsie zunehmend von der Oberfläche, was schließlich zu einer Perforation mit einer scharfen Grenze durch das Vorhofseptum oder einen Strömungskanal durch das Blutgerinnsel führt ([Abbildung 2\(E\)](#)) [[14](#) , [48](#) , [49](#)]. Die nach der Histotripsie freigesetzten Trümmerpartikel sind mehrere Mikrometer groß oder kleiner [[77](#)].

Gewebeselektivität

Verschiedene Gewebe weisen spezifische Widerstandsschwellen gegenüber durch Histotripsie verursachten Schäden auf und erfordern eine unterschiedliche Anzahl von Ultraschallimpulsen und/oder Ultraschalldruckniveaus, um das Gewebe aufzubrechen. Mechanisch starke Gewebe auf Kollagenbasis (z. B. große Gefäße, Nerven, Gallengänge, Stroma oder das Nierensammelsystem) haben eine höhere Zugfestigkeit im Vergleich zu eher parenchymalen Strukturen (z. B. feste Organe und Tumoren in Leber, Niere usw.). Gehirn) [[78](#) - [81](#)]. Außerdem scheinen Mikrobläschen in steiferem Gewebe auf Kollagenbasis im Vergleich zu weicherem Zellgewebe gezwungen zu sein, sich auf einen kleineren maximalen Durchmesser auszudehnen, was zu einer geringeren Belastung führt [[80](#) , [82](#) , [83](#)]. Daher ist eine größere Anzahl von Histotripsieimpulsen und/oder veränderten Impulsparametern (z. B. niedrigere Frequenz, höherer Druck) erforderlich, um kollagenbasiertes Gewebe zu verflüssigen als nicht kollagenes Gewebe [[69](#) , [70](#) , [82](#)]. Dieser unterschiedliche Schwellenwert führt zu einem gewebe selektiven, dosisabhängigen Ablationsphänomen, das bei der Histotripsie beobachtet wird [[70](#)]. Beispielsweise können bei der Behandlung der Leber Zellen vollständig zerstört werden, während Gallenwege, größere Gefäße, Nerven und Bindegewebe innerhalb der Ablationszone intakt bleiben ([Figur 3](#)) [[37](#) , [84](#) , [85](#)]. Bei der Behandlung der Niere kann das Nierenrindengewebe vollständig verflüssigt werden, während das Sammelsystem strukturell intakt bleibt [[85](#) , [86](#)].



[Figur 3.](#)

(A) Große Blutgefäße bleiben intakt und von azellulären Trümmern in der durch Histotripsie behandelten *In-vivo*-Schweineleber umgeben (reproduziert basierend auf einem Bild aus Lit. [[37](#)]). (B) Kontrastverstärktes MR-Bild, das einen offenen Gallengang zeigt (blauer Pfeil.) innerhalb der dunklen Histotripsie-Behandlungszone (reproduziert basierend auf einem Bild aus Lit. [[84](#)]).

[Gehe zu:](#)

Ultraschallparameter

Die Behandlungspräzision der Histotripsie wird durch die Fokuszonengröße des Ultraschallstrahls bestimmt, die wiederum von der Frequenz und Geometrie des Wandlers abhängt [[71](#) , [87](#)]. Eine typische Fokuszone für eine Apertur mit sphärischem Querschnitt von 1 MHz ist eine elliptische Form mit einer kurzen Achse von 1–2 mm und einer langen Achse von 2–4 mm. Um ein Zielvolumen zu behandeln, werden mehrere Fokusvolumina übereinander gestapelt, um die gewünschte Form und Größe zu erhalten, indem der Fokus mechanisch oder elektronisch über die Ablationszone bewegt wird. Man geht davon aus, dass sich die einzelnen Fokusvolumina unabhängig voneinander verhalten, im Gegensatz zur thermischen Ablation, bei der sich die Wärme während eines Eingriffs auf benachbarte Regionen ausbreitet. Die Wirksamkeit und das Ausmaß der Histotripsie-Gewebeverflüssigung werden durch die Dynamik der Kavitationsblasen bestimmt, die von den verwendeten Ultraschallparametern und der Viskoelastizität des Zielgewebes abhängt [[71](#) , [88](#)] und letztendlich die Anzahl der Histotripsieimpulse und den Ultraschalldruck bestimmt, die zur vollständigen Erzeugung erforderlich sind Gewebestörung. Die Histotripsie verwendet ganz

andere Parameter als HIFU und Siede-Histotripsie, wie in [Tabelle 1](#).

Tabelle 1.

Typische Histotripsie-Parameter.

Parameter	Intrinsische Schwellen-Histotripsie	Schockstreuung de Histotripsie	Kochende Histotripsie	HIFU
<i>Frequenz</i>	250 kHz–3 MHz	500 kHz–3 MHz	1–3 MHz	1–5 MHz
<i>Pulsdauer</i>	1–2 Zyklen 0,5–4µs	3–10 Zyklen	100–200 1–20 ms	Kontinuierliche Wellen oder hohe Einschaltdauer
<i>P –</i>	>26 MPa	15–25 MPa	10–20 MPa	5–10 MPa
<i>P +</i>	Keine Anforderung	>50 MPa	>70 MPa	5–30 MPa
<i>Einschaltdauer r *</i>	≤1 %	≤1 %	≤2 %	10–100 %
<i>PRF</i>	1Hz – 1kHz	1Hz–1kHz	1Hz–2Hz	–
<i>Ich_{SPPA} **</i>	>30 kW/ cm ²	9–40 kW/ cm ²	8–30 kW/ cm ²	0,5–10 kW/ cm ²
<i>Ich_{SPTA} ***</i>	0,5–300 W/ cm ²	1–400 W/ cm ²	50–600 W/ cm ²	100–5000 W/ cm ²
<i>Anzahl der Impulse</i>	50–2000	50–2000	1–100	–
<i>Bioeffekt</i>	Mechanische Gewebeerweichung		Mechanische Gewebeerweichung	Thermische Nekrose
<i>Mechanismus</i>	Trägheitskavitation		Siedekavitation	Thermal

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

* Arbeitszyklus: Ultraschall-Einschaltzeit/Gesamtbehandlungszeit

** I_{SPPA} : Räumliche Spitzenpulsdurchschnittsintensität

*** I_{SPTA} : Räumliche durchschnittliche Intensität zur Spitzenzeit.

Die Histotripsie wurde typischerweise bei einer Frequenz von 250 kHz – 6 MHz [71 , 89], einem sehr hohen Druck ($p \rightarrow 15$ MPa) und einer Pulsdauer von ≤ 10 akustischen Zyklen angewendet [68 , 72]. Die intrinsische Schwellen-Histotripsie verwendet Impulse mit 1–2 Zyklen, während die Histotripsie mit Schockstreuung Impulse mit 3–10 Zyklen verwendet. Die Mikrosekundenlänge des Ultraschallimpulses ist gerade lang genug, um Kavitation auszulösen, aber nicht zu lang, um die Blasendynamik unkontrollierbar zu

machen. Ein niedriger Arbeitszyklus ($\leq 1\%$) oder eine lange Zeit (> 1 ms) zwischen Impulsen mit einer Länge von Mikrosekunden verhindert einen Wärmestau und gibt den Kavitationsblasen Zeit, sich nach dem Zusammenbruch ausreichend aufzulösen [90]. Aufgrund des geringen Arbeitszyklus ist die bei der Histotripsie verwendete zeitliche Durchschnittsintensität selbst bei sehr hohem Fokusdruck und Spitzenintensität niedriger als bei HIFU. Um das Zielgewebe vollständig zu verflüssigen, sind Dutzende (Gehirn) [47] bis Hunderte von Impulsen (Leber) [37, 40] oder eine Gesamtbehandlungszeit von 0,1–60 s pro Fokusstelle erforderlich, abhängig von den mechanischen Eigenschaften des Gewebes Zielgewebe. Wie bereits beschrieben, ist die Anzahl der Impulse zum Erreichen einer vollständigen Gewebeerstörung bei steiferem Gewebe und Gewebe mit hohen Kollagenkonzentrationen höher.

[Gehe zu:](#)

Kochende Histotripsie

Im Jahr 2011 haben Khokhlova et al. [91] zeigte erstmals, dass Ultraschallimpulse mit einer Länge von Millisekunden verwendet werden können, um kochende Blasen zu erzeugen, die das Zielgewebe zu azellulären Trümmern verflüssigen. Aufgrund der Ähnlichkeit des Mechanismus und der Gewebefeffekte wurde dieser Prozess als Siede-Histotripsie bezeichnet. Bei der kochenden Histotripsie wird ein negativer Spitzendruck (10–20 MPa) verwendet, der niedriger als bei der Histotripsie und höher als bei HIFU ist, aber mit einer sehr hohen positiven Stoßwelle ($p_+ > 70$ MPa) [92]. Die anderen bei der Siedehistotripsie verwendeten Parameter sind in zusammengefasst [Tabelle 1](#). Es wurde vorgeschlagen, dass die Gewebeerstäubung einer der Mechanismen ist, durch die die Kochhistotripsie Gewebeschäden verursacht [93, 94]. An der Gewebeoberfläche entstehen kochende Blasen, die gegen die Gewebeoberfläche spritzen und zu Projektilen führen [91, 95]. Innerhalb eines Massengewebes führt die Bildung von Siedebblasen nicht immer zum Ausstoßen, während die Rezirkulation der Fontänenprojekte innerhalb des Behandlungsvolumens für eine vollständige Homogenisierung des Gewebes erforderlich ist. Die kochende Histotripsie verursacht ähnliche Bioeffekte wie die Histotripsie und wurde zur Behandlung von Tumoren in der Leber

[[40](#)] und der Niere [[43](#)] sowie großen Hämatomen [[52](#) , [54](#)] untersucht.

[Gehe zu:](#)

Instrumentierung

Die wichtigsten Instrumentierungskomponenten, aus denen Histotripsiesysteme bestehen, sind ein fokussierter Ultraschallwandler und ein zugehöriges elektronisches Antriebssystem. Um den für die Histotripsie erforderlichen hohen Fokusdruck zu erreichen, ist ein Wandler mit großer Apertur und niedriger Blendenzahl (Wandlerapertur/Brennweite ≤ 1) [87] [und](#) einer hohen Fokusverstärkung (≥ 30) erforderlich [[96](#) , [97](#)]. Um den Ultraschallwandler für die Durchführung der Histotripsie anzutreiben, ist ein Hochspannungspulser erforderlich, der kurze Impulse von mehreren Tausend Volt und mehreren kW Spitzenleistung erzeugen kann.

Zusätzlich zu einem Ultraschallwandler und einem elektronischen Treiber umfasst ein vollständiges bildgeführtes Histotripsiesystem eine Ultraschall-Bildgebungsmaschine, eine Ultraschall-Bildgebungssonde, einen motorisierten Positionierer oder einen Roboterarm zur präzisen Bewegung des Wandlers und der Bildgebungssonde sowie ein Kopplungsmedium dazu sorgen für eine effiziente Ultraschallübertragung vom Schallkopf zur Haut [[17](#) , [98](#)] ([Figur 4](#)). Die Ultraschall-Bildgebungssonde wird typischerweise in die Mitte des Histotripsie-Wandlers eingeführt, um die Ebene abzubilden, die die fokale Ablationszone enthält. Die Histotripsie kann auch mittels MRT gesteuert werden [[99](#)], hierfür ist jedoch ein MR-kompatibler Ultraschallwandler und Positionierer erforderlich.



[Figur 4.](#)

Ein ultraschallgeführtes Histotripsiesystem, das eine Ultraschall-Bildgebungsmaschine, einen Histotripsie-Wandler mit der Bildgebungssonde in der Mitte (Einsatz) und einen Positionierungsarm, der den Histotripsie-Wandler mechanisch bewegt, enthält.

Um ein Zielvolumen (z. B. einen Tumor) zu behandeln, kann das Ziel mit überlappenden Fokuszonen abgedeckt werden, indem der Ultraschallwandler mechanisch mit einem motorisierten Positionierer oder einem Roboterarm bewegt wird [37]. Alternativ kann ein

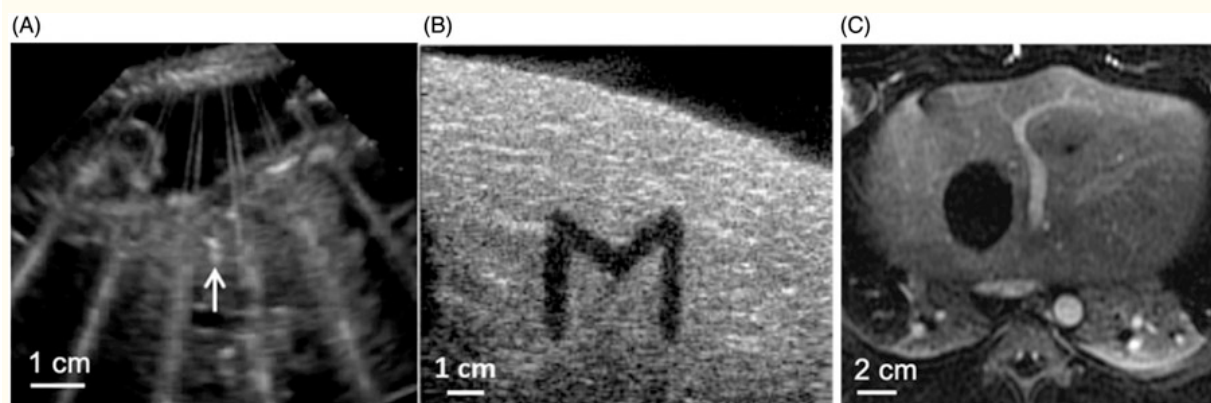
Phased-Array-Ultraschallwandler verwendet werden, um den Fokus elektronisch über das Zielvolumen zu steuern, indem die Phasen- oder Zeitverzögerung des Signaleingangs an jedes Element angepasst wird [100]. Ein Phased-Array-Wandler besteht typischerweise aus Hunderten bis Tausenden von Elementen, und jedes Element verfügt über eine unabhängige Antriebselektronik (im Wesentlichen ein separater Ultraschallwandler). Daher sind das Phased-Array und die zugehörige Antriebselektronik im Vergleich zum Einzelfokus-Wandler wesentlich komplexer.

[Gehe zu:](#)

Bildführung

Ultraschall

Die Ultraschallbildgebung wird typischerweise zur Steuerung der Histotripsie während der Behandlung eingesetzt, da Kavitation im B-Mode-Ultraschall als sich zeitlich verändernde (funkelnde), echoreiche (helle) Zone sichtbar gemacht werden kann ([Abbildung 5\(A\)](#)) [17, 101]. Für das Targeting vor der Behandlung wird die Histotripsie-Fokusposition auf dem Ultraschallbild markiert und durch Bewegen des Schallkopfs mit einem Roboterarm oder einem motorisierten Positionierer auf das Zielgewebe ausgerichtet. Die Zieltiefe kann durch Anpassen der Tiefe des Schallkopfs im Kopplungsmedium zwischen Schallkopf und Haut variiert werden. Um die Zielgenauigkeit zu bestätigen, wird eine kurze Testimpulssequenz verwendet, um sicherzustellen, dass die echoreiche Kavitationszone auf das Ziel ausgerichtet ist [84].



[Abbildung 5.](#)

(A) Durch Histotripsie erzeugte Kavitation wird im B-Mode-Ultraschall als hyperechoische Zone gesehen. (B) „M“-förmige Histotripsie-Läsion zeigt sich als echoarme Zone im B-Modus-Ultraschallbild. (C) Die Histotripsie-Ablationszone ist auf diesem T1-gewichteten kontrastmittelverstärkten MR-Bild als hypointenser (nicht anreichernder) Bereich zu erkennen.

Nachdem das Targeting bestätigt wurde, wird die Histotripsie-Behandlung durchgeführt. Die Histotripsie-Fokusposition wird mechanisch oder elektronisch bewegt, um das gesamte Zielvolumen abzudecken. Das darüber liegende Gewebe und die Ultraschalldämpfung variieren von Patient zu Patient, selbst wenn von außen dieselbe Ultraschalleistung angewendet wird. Daher wird die angelegte Leistung schrittweise erhöht, bis auf der Ultraschallbildgebung eine Kavitationsblasenwolke zu sehen ist, dh wenn der *In-situ*-Fokusdruck knapp über der Kavitationsschwelle liegt [[84](#) , [101](#)]. Dieses Echtzeit-Feedback minimiert die Energiedeposition für die Histotripsie-Behandlung und minimiert das Risiko von Kavitation oder Erwärmung außerhalb des Ziels.

Während der Behandlung wird die sich zeitlich ändernde hyperechoische Kavitationszone mit zunehmender flackernder Bewegung größer, da das Zielvolumengewebe allmählich in verflüssigte, azelluläre Trümmer zerlegt wird. Das Nachbehandlungsmaterial erscheint auf der Ultraschallbildgebung als echoarme (dunkle) Zone ([Abbildung 5\(B\)](#)), da Anzahl und Größe der Schallstreuer abnehmen, wenn das Gewebe verflüssigt wird [[102](#)]. Durch Histotripsie verursachte Gewebestörungen können auch durch Ultraschallelastographie überwacht werden [[98](#) , [103](#)].

Es gibt zwei wesentliche Einschränkungen bei der Ultraschall-Bildgebungsführung. Erstens sind bestimmte Tumoren im MRT oder CT deutlich zu erkennen, im Ultraschall jedoch nicht – häufig aufgrund eines unzureichenden diagnostischen Ultraschallfensters. In diesen Fällen ist es möglich, Ultraschallbilder gemeinsam mit MRT- oder CT-Scans vor der Behandlung zu registrieren und/oder zu verschmelzen, um die Zielgenauigkeit zu erhöhen. Zweitens kann 2D-Ultraschall während der Behandlung keine 3D-Volumenbildgebung ermöglichen. Für die Histotripsie-Führung wird jedoch die 2D-Ultraschallbildgebung verwendet, da der Platzbedarf einer 3D-Ultraschallbildsonde viel größer ist und einen Teil des akustischen

Fensterraums ersetzt, der für den Histotripsie-Therapiewandler benötigt wird.

MRT

Die MRT kann verwendet werden, um die Auswirkungen der Histotripsie nach der Behandlung zu bewerten [[104](#)]. Histotripsie-Ablationszonen werden auf T1-gewichteten, T2-gewichteten und kontrastverstärkten MR-Bildern deutlich sichtbar gemacht [[47](#) , [84](#) , [85](#)]. Auf T1-gewichteten Bildern sind die Ablationszonen aufgrund zurückgehaltener Blutprodukte hyperintens. Nach dem Kontrast verstärken sich die Ablationszonen nicht, was eine Unterscheidung der Ablationszone vom Resttumor ermöglicht [[105](#)] ([Abbildung 5\(C\)](#)). Bei der verfahrenstechnischen Bildgebung ist die durch Histotripsie verursachte Kavitation im MRT mit speziellen Pulssequenzen sichtbar, die mit den Ultraschallpulsen synchronisiert sind, was die Möglichkeit einer zukünftigen Echtzeitüberwachung erhöht [[99](#)] .

[Gehe zu:](#)

Präklinische Anwendungen

Die Histotripsie wurde für ein breites Spektrum präklinischer Anwendungen in großen und kleinen Tiermodellen untersucht. Die präklinischen Studien werden in den folgenden Abschnitten auf der Grundlage der anatomischen Lage des Zielgewebes zusammengefasst, die das Wandlerdesign und die für die Histotripsie verwendeten Parameter bestimmt.


Krebs (bei Tumoren außerhalb des Gehirns)

In diesem Abschnitt werden die präklinischen Studien zu Tumoren außerhalb des Gehirns zusammengefasst, darunter a) Leberkrebs, b) Prostatakrebs, c) Nierenkrebs, d) Brustkrebs, e) Bauchspeicheldrüsenkrebs und f) Muskel-Skelett-Krebs. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Histotripsie in tierischen Tumormodellen eine Immunantwort mit anschließender abskopaler Wirkung stimuliert, die in g) Immunantwort beschrieben wird. Für die Großtiermodelle (Schweine, Hunde und Kaninchen) wurden Frequenzen zwischen 700 kHz und 1 MHz verwendet. Für

Kleintiermodelle (Nagetiere und Mäuse) wurde ein 1-MHz-Kleintiersystem verwendet. Weitere Parameter sind in aufgeführt [Tabelle 1](#).

Leberkrebs

Es wurde gezeigt, dass die Histotripsy wirksame und sichere Ablationen in der normalen Schweineleber im menschlichen Maßstab *in vivo erzeugt* [[37](#) , [38](#) , [84](#) , [85](#) , [101](#) , [106](#)]. Ein Ziellebervolumen von 12–60 ml durch 3–12 cm darüber liegendes Gewebe wurde in 20–75 Minuten vollständig abgetragen ([Abbildung 6\(A--D\).D](#)). Innerhalb des abgetragenen Bereichs wurde eine gleichmäßige Gewebeerstörung erreicht, wobei keine intakten Zellen zurückblieben, während die Hauptgefäße und Gallengänge intakt waren.



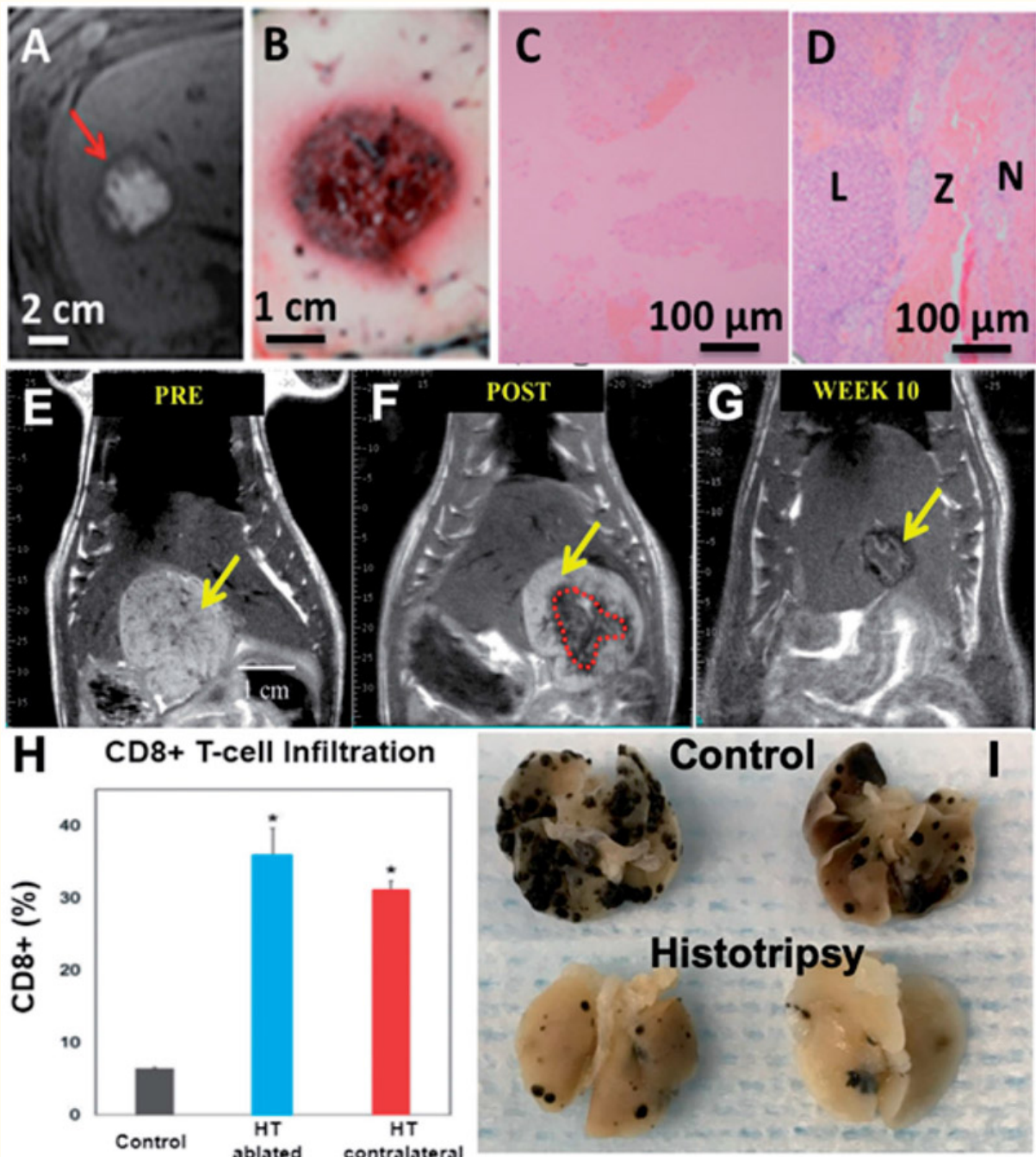


Abbildung 6.

(A-D) Histotripsie-Behandlung in der *In-vivo*-Schweineleber. Axiale T2-gewichtete MR-Bilder (A) und grobe Morphologie (B) zeigen das sphärische Ablationsvolumen. (C) H&E-Folie (100X) der Mitte der Ablationszone zeigt keine lebensfähigen Hepatozyten. (D) H&E-Folie (100X) der Peripherie der Ablation zeigt lebensfähige Leber (L), nekrotische Leber (N) und eine dünne Übergangszone (Z). (E-G) MR-Bilder einer partiellen Histotripsie-Behandlung in einem Nagetier-HCC-Modell. (E) Das Erscheinungsbild des ursprünglichen unbehandelten Tumors im T2-gewichteten MRT war hyperintens (gelber Pfeil). (F) Nach der Histotripsie zeigt die Ablationszone ein hypointenses T2-Signal (rote gestrichelte Linien). (G) Nach 12 Wochen ist im MRT an der ursprünglichen Tumorstelle nur *eine nicht-tumorale fibröse Gewebzone von etwa 5 mm erkennbar, was auf eine nahezu vollständige Auflösung der Ablationszone und des Tumors hinweist*. (H-I) Histotripsie-induzierte Immunantwort und abskopaler Effekt (Reproduktion basierend auf Bildern aus Lit. [39]). (H) FACS-Analyse von Histotripsie-

ablatierten (HT-ablatierten) und kontralateralen nicht-ablatierten Tumoren (HT-ablatierten) identifizierte vergleichbare Werte von intratumorale CD8⁺ T-Zell-Infiltration, die deutlich höher ist als bei den unbehandelten Kontrolltumoren. (I) Bei der groben Untersuchung waren die Lungenmetastasen bei Mäusen, die mit Histotripsie behandelt wurden, im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen reduziert.

Da Knochen für die Ultraschallausbreitung stark reflektierend und absorbierend sind, wurde die Durchführbarkeit und Sicherheit der Histotripsie durch Rippen untersucht [[84](#) , [101](#)]. Es wurde ein Fokusdruck knapp über der Kavitationsschwelle verwendet, indem die Ultraschallleistung schrittweise erhöht wurde, bis im Ultraschall Kavitation beobachtet wurde. Die Ablationszonen, die durch die vollständige Abdeckung des Brustkorbs im Vergleich zu nur darüberliegendem Weichgewebe erzeugt wurden, hatten vergleichbare Abmessungen. Der höchste Temperaturanstieg an den Rippen betrug $4,1 \pm 1,8$ °C, wenn der gesamte Brustkorb das akustische Fenster bedeckte, was nicht ausreichte, um eine thermische Schädigung der Rippen oder des umgebenden Gewebes zu verursachen. Im MRT wurden keine Körperwandschäden beobachtet.

In einem Artikel von Smolock et al. [[38](#)] Es wurde über Schäden an der Körperwand berichtet, die wahrscheinlich auf präfokale Kavitation an den Rippen zurückzuführen waren, aber diese Schäden wurden in anderen Studien [[84](#) , [101](#)] durch Senkung des Fokusdrucks auf knapp über die Kavitationsschwelle und/oder durch Senkung beseitigt das Tastverhältnis (auf <1 %). In bestimmten Fällen wurden innerhalb der Behandlungszone Pfortader- und Leberventhrombosen beobachtet [[38](#)], ähnlich wie bei der Hochfrequenz- und Mikrowellenablation, obwohl beobachtet wurde, dass die Thrombose vorübergehend war und sich bei der Nachuntersuchung vollständig auflöste.

Die längerfristige Reaktion auf die Behandlung der Leber durch Histotripsie wurde zunächst an einem normalen Nagetiermodell untersucht [[22](#)]. Das durch Histotripsie erzeugte azelluläre Homogenat wurde innerhalb von 28 Tagen absorbiert und hinterließ an der Behandlungsstelle nur einen submillimetergroßen faserigen Bereich. Die biologische Reaktion auf die Tumorbehandlung wurde in einem orthotopen, immunkompetenten Lebertumormodell von Nagetieren (N1-S1) untersucht [[41](#)]. Bei 9/9 Ratten mit vollständiger Tumorablation und 5/6 Ratten mit teilweiser Tumorablation war der

Tumor innerhalb von 7–10 Wochen nach der Histotripsie vollständig resorbiert ([Abbildung 6 \(E--G\).G](#)). Die Histologie nach 3 Monaten zeigte eine kleine Fibrosezone an der Ablationsstelle ohne Hinweise auf einen Resttumor.

Prostatakrebs

Die transabdominale Histotripsie wurde zur nichtinvasiven Verflüssigung von Prostatagewebe in einem *In-vivo*-Modell der normalen Prostata eines Hundes [81 , 107–110] und einem Modell eines implantierten Prostatatumors eines Hundes [44] eingesetzt . Die Anzahl der Histotripsieimpulse oder des Ultraschalldrucks, die zur Schädigung der Harnröhre erforderlich sind, ist viel höher als bei Prostataparenchym oder nicht-stromalen Prostatatumoren [111]. Dadurch wurde der Zieltumor oder das Parenchymgewebe vollständig zu azellulären Trümmern verflüssigt, während die Harnröhre und die Prostatakapsel intakt blieben. Allerdings kann die Harnröhre auch gezielt desintegriert werden, wenn ein ausreichend hoher Druck und eine hohe Anzahl von Impulsen angewendet werden, sodass die verflüssigten azellulären Trümmer beim Urinieren entleert werden können. Es wurde beobachtet, dass sich der vergrößerte Strömungskanal innerhalb von 28 Tagen erneut endothelialisierte [112].

Da die Histotripsie eine mechanische Zerstörung des Gewebes verursacht, besteht die Sorge, dass die Histotripsie die Blutgefäße zerstören und Blutungen verursachen könnte. Darüber hinaus erhalten potenzielle Patienten, die für eine Prostataablation in Frage kommen, häufig eine Langzeittherapie mit gerinnungshemmenden Mitteln. Um das Blutungsrisiko zu untersuchen, wurde die Histotripsie zur Behandlung der Hundeprostate bei gerinnungshemmenden Probanden eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten keine unerwünschten Ereignisse und keine klinisch signifikante Veränderung der Hämoglobinkonzentration nach der Histotripsie [113].

Nierenkrebs

Ähnlich wie bei den Beobachtungen in Leber und Prostata wurde Histotripsie verwendet, um Nierengewebe in normalen Nierenmodellen großer Tiere zu zerstören und gleichzeitig das Sammelsystem und das Urothel unmittelbar neben oder innerhalb der

Behandlungszone zu schonen [15 , 85 , 86] . Azelluläre Trümmer wurden innerhalb von 2 Monaten vollständig absorbiert und hinterließen nur eine kleine faserige Narbe [23]. Histotripsie wurde auch zur wirksamen Zerstörung von Tumoren in einem Kaninchen-Nieren-VX-2-Tumormodell eingesetzt [42].

Brustkrebs

Es wurde gezeigt, dass die Histotripsie Brusttumoren *in vitro* [74 , 114] und *in vivo* [115 , 116] sowohl in subkutanen als auch orthotopen Mausmodellen zerstört. Ergebnisse von Histotripsie-Behandlungen in einem orthotopischen 4T1-Mausmodell zeigten, dass die Histotripsie die Zielregionen der Brusttumoren effektiv zerstörte und in den drei Wochen nach der Behandlung zu einer Infiltration von angeborenen Immunzellen, der Expression entzündungsfördernder Zytokine und einer Verringerung metastatischer Kolonien führte korreliert mit einer Antitumor-Mikroumgebung [115 , 116]. Ähnliche Ergebnisse wurden für *In-vitro*- Kochhistotripsie-Behandlungen menschlicher Brustadenokarzinomzellen beobachtet, die zeigten, dass die Kochhistotripsie die Sekretion schadensassoziiertes molekularer Muster (CRT, HSP70, HMGB-1) und proinflammatorischer Zytokine (IFN- γ , IL-1 β , IL-18) und Chemokine (IL-8) [114].

Bauchspeicheldrüsenkrebs

Jüngste Studien haben die Histotripsie zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs *in vivo* sowohl in kleinen [117 , 118] als auch in großen Tiermodellen [117] untersucht. In einem immunkompetenten subkutanen Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Histotripsie Pan02-Pankreastumoren wirksam zerstört. Diese Studie zeigte außerdem, dass die Histotripsie-Behandlung von Bauchspeicheldrüsentumoren zur Freisetzung tumorassoziierter Proteine und DNA führte, was die Antitumor-Immunwege stimulierte und zu einer entzündlichen Immunantwort führte (siehe Abschnitt „Immunantwort“ weiter unten) . Laufende Studien untersuchen das Potenzial der Histotripsie zur Ablation von Bauchspeicheldrüsentumoren in einem neuartigen SCID-ähnlichen orthotopen Schweinetumormodell, das die Züchtung menschlicher Bauchspeicheldrüsentumoren in der Bauchspeicheldrüse von immungeschwächten Schweinen ermöglicht [117] . Im Rahmen dieser Arbeit [117] zeigten erste Pilotstudien an gesunden Schweinen, dass

die Histotripsie bei einigen Probanden auf die Bauchspeicheldrüse abzielen und eine Ablation innerhalb der Bauchspeicheldrüse bewirken kann, wobei eine konsistente Ausrichtung auf die Bauchspeicheldrüse aufgrund des darüber liegenden gasförmigen Gewebes schwierig ist.

Tumoren des Bewegungsapparates

Tumoren des Bewegungsapparates können von verschiedenen Weichteilen (Muskel, Knorpel) sowie Knochen ausgehen. Eine *Ex-vivo*- Studie zur Histotripsie unter Verwendung exzidiierter Osteosarkomtumoren bei Hunden zeigte, dass die Histotripsie zu einer vollständigen Ablation sowohl der Weichteilkomponenten des Tumors als auch von Regionen führen kann, die neoplastische Zellen enthalten, die von infiltrierender Osteoidmatrix umgeben sind [119]. Unter Verwendung derselben Behandlungsparameter zeigte die Histotripsie auch keine Schädigung von *Ex-vivo*- Nerven- und gesunden Knochenproben, was auf das Potenzial der Histotripsie für die gewebe selektive Ablation von Tumoren des Bewegungsapparates an Stellen in der Nähe kritischer Strukturen schließen lässt [119]. Laufende Studien untersuchen die *In-vivo*- Machbarkeit der Histotripsie zur Behandlung von spontanen Weichteilsarkomen und Osteosarkomtumoren bei Hunden. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Histotripsie beide Arten von Muskel-Skelett-Tumoren wirksam abtragen kann.

Immunreaktion

Es wurde gezeigt, dass die Histotripsie eine angeborene und adaptive starke Immunantwort in murinen Melanom- und Lebertumormodellen stimuliert [39]. Dies zeigte sich durch einen Anstieg von CD8+ TIL-Zellen, Neutrophilen (Ly6G+-Zellen), tumorspezifischen T-Zellen, dendritischen Zellen (CD11c+), hochmobilen Gruppenbox 1 (HMGB1) und aktivierten CD8+ T-Zellen (wie durch intrazellulär angezeigt). Interferon-gamma (IFN γ)-Expression)) 7–10 Tage nach der Behandlung ([Abbildung 6\(H\)](#)). Der durch Histotripsie induzierte Anstieg der Immunzellen war signifikant höher als bei Strahlentherapie oder Hochfrequenzablation. Die Histotripsie induzierte auch eine starke systemische Antitumor-Immunantwort und einen abskopalen Effekt. Qu et al. [39] zeigen, dass die Histotripsie von Flankentumoren die Lungenmetastasen im Vergleich

zu Kontrollen signifikant reduzierte ($p < 0,05$) ([Abbildung 6\(I\)](#)). Darüber hinaus hemmte in einem Zwei-Tumor-Modell die Histotripsie eines Tumors das Wachstum kontralateraler unbehandelter Tumoren. Es wurde auch beobachtet, dass kochende Histotripsie eine Immunantwort in einem Nierentumormodell stimuliert [[43](#)]. Es wurde angenommen, dass diese Befunde durch die Freisetzung tumorspezifischer Antigene aus den durch Histotripsie erzeugten azellulären Tumortrümmern und den durch Histotripsie verursachten immunologischen Tumortod verursacht werden.

Es ist erwähnenswert, dass frühere Studien zeigen, dass durch Lithotripsie induzierte Kavitation in Maustumormodellen zu einer geringfügigen bis teilweisen Zerstörung des Zieltumors führen kann. Einige Arbeiten zeigten keine negativen Auswirkungen auf die Metastasierung nach einer Lithotripsie-Tumorbehandlung [[120-122](#)], in anderen Studien wurde jedoch eine erhöhte Anzahl von Metastasen beobachtet [[123](#) , [124](#)]. In diesen früheren Lithotripsie-Studien wurden verschiedene Kavitationszustände geschaffen, die zu unterschiedlichen Graden der Tumorzerstörung führten, von spärlich bis vollständig, was zu unterschiedlichen systemischen Auswirkungen und Auswirkungen auf entfernte Tumoren führen kann.

Gehirnanwendungen

Zur nichtinvasiven Behandlung eines Ziels im Gehirn wird Ultraschall von außerhalb des Schädels abgegeben, um sich im Inneren des Gehirns zu fokussieren. Da der Schädel Ultraschall stark absorbiert und reflektiert, kommt es zu einer erheblichen Dämpfung und Aberration bei der Ultraschallausbreitung durch den Schädel [[125](#) , [126](#)]. Typischerweise wird für Gehirnanwendungen ein halbkugelförmiger Ultraschallwandler mit großer Apertur und niedriger Frequenz (~ 200 kHz – 700 kHz) und hoher Leistung verwendet.

Bei der transkraniellen MR-gesteuerten fokussierten Ultraschall-Thermoablation (tcMRgFUS) werden kontinuierliche oder lange Ultraschallbestrahlungen von außerhalb des Schädels eingesetzt, um Gewebe im Gehirn zu erwärmen, gesteuert durch MR-Thermometrie. Die TcMRgFUS-Thermoablation wurde von der FDA zur Behandlung von essentiellen Tremor zugelassen [[127](#) , [128](#)], und

es laufen derzeit Versuche am Menschen zur Behandlung zentral gelegener Hirntumoren ([NCT03028246](#)). Allerdings ist die tcMRgFUS-Thermoablation aufgrund der Möglichkeit einer Überhitzung des Schädels auf die Behandlung nur zentraler Stellen im Gehirn und kleiner Ziele (<1 cm) beschränkt. Da bei der Histotripsie Kavitation zum Erreichen der Gewebeverflüssigung und ein niedriger Arbeitszyklus (z. B. <0,1 %) mit dazwischenliegender Abkühlzeit zum Einsatz kommen, sind Einschränkungen der Behandlungsorte und -volumina aufgrund der Schädelwärmung bei der transkraniellen Histotripsie weniger ein Problem als bei der thermischen tcMRgFUS-Ablation.

Hirntumore

Die Histotripsie wurde als Option für die nichtinvasive Behandlung von Hirntumoren untersucht. Zunächst wurde das Potenzial der transkraniellen Histotripsie zur Behandlung einer Vielzahl von Orten und Volumina anhand eines herausgeschnittenen menschlichen Schädels untersucht. Es wurden hemisphärische transkranielle Histotripsie-Wandlerarrays (250 kHz und 500 kHz) mit 256 Elementen und einer Brennweite von 15 cm entworfen und konstruiert [[129](#)]. Unter Verwendung eines 500-kHz-Arrays, 1-Zyklus-Pulsen und einem Spitzenunterdruck von >30 MPa wurden 30 ml *ex vivo* Rinderhirn innerhalb von 30 Minuten durch einen herausgeschnittenen menschlichen Schädel mit elektronischer Fokussteuerung vollständig verflüssigt. Dieses *Ex-vivo* -Modell zeigte, dass die Histotripsie sowohl tiefe Strukturen im Gehirn als auch an flachen Stellen (ca. 5 mm von der Schädeloberfläche entfernt) abtragen kann. Thermoelementmessungen im Schädel zeigten, dass der Temperaturanstieg während einer 60-minütigen transkraniellen Histotripsie-Behandlung unter 4 °C gehalten wurde [[130](#)].

Es besteht die Sorge, dass eine durch Histotripsie verursachte mechanische Gewebestörung zu Blutungen oder Ödemen im Gehirn führen könnte. Dieses Sicherheitsrisiko wurde am *in vivo* normalen Schweinehirn untersucht [[47](#)]. Da der Schweineschädel zu flach und zu dick für die Ultraschallausbreitung ist, wurde ein Teil des Schweineschädels entfernt und eine Histotripsie von außerhalb der intakten Dura durchgeführt. Im kortikalen Gewebe des Gehirns wurden einzelne fokale und größere zusammenhängende Ablationszonen erzeugt. MRT und Histologie 2–4 Stunden und 3 Tage

nach der Behandlung zeigten, dass das Zielhirn zu azellulären Trümmern verflüssigt war. Außerhalb des Behandlungsbereichs wurden keine Blutungen, Ödeme oder andere erkennbare Schäden beobachtet, was die anfängliche Sicherheit einer *In-vivo*- Histotripsie-Gehirnbehandlung belegt.

Intrazerebrale Blutung (ICH)

ICH ist eine verheerende Form eines hämorrhagischen Schlaganfalls, der durch die Bildung von parenchymalen Blutgerinnseln aufgrund des Bruchs von Blutgefäßen im Gehirn verursacht wird [[131](#)]. Aktuelle Behandlungen umfassen die offene Kraniotomie [[132](#) , [133](#)] und einen minimalinvasiven Kraniopunkturansatz [[134](#)], bei dem ein Katheter durch ein kleines Bohrloch in den ICH eingeführt und thrombolytische Medikamente injiziert werden. Das lysierte ICH wird über einen Zeitraum von 3–7 Tagen *über* den Katheter abgeleitet. Der Kraniopunkturansatz erhöht das Risiko einer Nachblutung und ist bei großen Blutungen oft nicht wirksam [[135](#) , [136](#)]. *Transkranielle Histotripsie wurde verwendet, um ein In-vitro* -Gerinnsel schnell (innerhalb von 30 Minuten) durch einen herausgeschnittenen menschlichen Schädel zu verflüssigen , und das verflüssigte Gerinnsel wurde *über* einen Katheter ohne thrombolytische Medikamente abgelassen . Dieser Ansatz hat das Potenzial, die Behandlungszeit und den Aufenthalt auf der Intensivstation für Patienten zu verkürzen und möglicherweise ICH-bedingte sekundäre Hirnverletzungen zu reduzieren.

Gerhardson et al. zeigten, dass die Histotripsie ein großes Gerinnselvolumen durch einen intakten menschlichen Schädel mit einer Geschwindigkeit von bis zu 16 ml/min verflüssigen kann, ohne den Schädel zu überhitzen [[130](#)]. Gerhardson et al. [[137](#)] entwarf und baute außerdem ein katheterbasiertes Hydrophon, das eine intraprozedurale Aberrationskorrektur ermöglicht. Dieses katheterbasierte Hydrophon in Kombination mit einem Neuronavigationssystem würde die Durchführung der Histotripsie-ICH-Behandlung ermöglichen, ohne dass ein MRT-Scanner erforderlich wäre, was es für einen Notfalleingriff besser geeignet macht. Die anfängliche *In-vivo*- Sicherheit der Histotripsie-ICH-Behandlung wurde in einem *In-vivo*- Schweine-ICH-Modell nachgewiesen [[46](#)]. Mittels Histotripsie wurde das ICH im Schweinehirn verflüssigt, sodass ein

Millimeter Spielraum verblieb, ohne das umgebende Hirngewebe zu beschädigen.

Andere

- a. **Tiefe Venenthrombose (TVT)** – Unter TVT versteht man die Bildung von Blutgerinnseln in den tiefen Venen des Körpers, häufig in den Beinen. Es wurde gezeigt, dass die Histotripsie Blutgerinnsel nichtinvasiv auflöst und verstopfte Gefäße mithilfe eines externen Ultraschallwandlers bei *In-vitro*- Blutgerinnseln [[138](#)] und einem *In-vivo*- DVT-Modell vom Schwein [[48](#) , [49](#) , [139](#)] rekanalisiert. Die *In-vitro*-Messungen zeigten, dass die aus der Histotripsie resultierenden Gerinnselpartikel alle kleiner als 100 µm waren, wobei >99 % kleiner als 8 µm (Größe eines roten Blutkörperchens) waren. Im *In-vivo*- DVT-Modell für Schweine wurde mithilfe der intrinsischen Schwellen-Histotripsie [[49](#)] oder der Schockstreu-Histotripsie bei relativ hoher Frequenz (2,5 MHz) ein im Gefäß begrenzter Strömungskanal erzeugt, ohne das Gefäß zu beschädigen [[139](#)]. Die Histotripsie war auch bei der Behandlung von alten, zurückgezogenen Blutgerinnseln wirksam, die im Vergleich zu akuten Blutgerinnseln steifer und weniger porös waren, obwohl eine höhere Anzahl von Ultraschallimpulsen erforderlich war [[140](#)].
- b. **Hypoplastisches Herzsyndrom bei Neugeborenen** – Eine angeborene Herzerkrankung, die als hyperplastisches Linksherzsyndrom bezeichnet wird, erfordert die Schaffung eines Strömungskanals zwischen der linken und rechten Herzkammer bei Neugeborenen. Histotripsie wurde verwendet, um das Vorhofseptum in einem erwachsenen Hundeherzmodell mit offenem Brustkorb zu perforieren [[17](#)] und das Ventrikelseptum bei neugeborenen Schweinen durch einen intakten Brustkorb [[55](#) , [141](#)].
- c. **Verkalkte Aortenstenose** – Eine verkalkte Aortenstenose wird durch Kalkablagerungen auf den Klappensegeln verursacht, die zu einer Verengung des Lumens und einer eingeschränkten Durchblutung des Körpers führen. Aktuelle Behandlungen sind entweder der chirurgische Aortenklappenersatz (AVR) oder der Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR). *In-vivo*- Experimente an Schweinen zeigten die Sicherheit und Machbarkeit der Verwendung der transthorakalen Histotripsie

zur nichtinvasiven Erweichung der Aortenklappe als native Klappenreparatur ohne die Notwendigkeit einer Ersatzklappe [[56](#) , [57](#)].

- d. **Fetale Intervention** – Histotripsie wurde untersucht, um eine nichtinvasive fetale Intervention zur Behandlung und Vorbeugung von angeborenen Herzerkrankungen und fetalen Tumoren in einem Modell für trüchtige Schafe durchzuführen [[142](#) , [143](#)].
- e. **Nierensteine** – Histotripsie zerlegt Nierensteine nachweislich in mikrometergroße Trümmer [[58](#) , [144](#)]. Im Vergleich dazu kann die Lithotripsie Nierensteine fraktionieren, führt jedoch oft zu millimetergroßen Fragmenten, die schwer spontan passieren können und zu Harnwegsobstruktion führen können [[145](#)].
- f. **Sehne** – Obwohl kollagene Gewebe nachweislich resistenter gegen durch Histotripsie verursachte Gewebeschäden sind, haben Studien gezeigt, dass Histotripsie zur teilweisen oder vollständigen Ablation von Sehnen zur Behandlung von Erkrankungen des Bewegungsapparates [[56](#)] und zur nichtinvasiven Resektion der Sehnen eingesetzt werden kann basale Chordae bei der Behandlung der ischämischen Mitralinsuffizienz [[57](#)].
- g. **Bakterien und Biofilme** – Die Bildung von Biofilmen auf perkutanen und implantierten biomedizinischen Geräten ist ein häufiges und erhebliches klinisches Problem, das zu Infektionen und anderen schwerwiegenden Komplikationen führt. Biomaterialbedingte Infektionen sind eine häufige Komplikation nach einer Operation und führen zu schweren und schwer zu behandelnden Infektionen, die häufig zur Entfernung des Transplantats führen. Es wurde gezeigt, dass die Histotripsie Bakterien auf Biofilmen zerstört, die bei Hernienreparaturoperationen verwendet werden, ohne die chirurgischen Transplantate zu beschädigen [[61](#) , [62](#) , [146–148](#)]. Eine weitere häufige Quelle für im Krankenhaus erworbene Infektionen sind Harnkatheter, die häufig mit Biofilmen kontaminiert werden, was zu katheterassozierten Harnwegsinfektionen (CAUTIs) führt, die sich negativ auf die Patientenergebnisse auswirken. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass die Histotripsie präzise auf luminale Biofilme in Harnkathetern abzielen kann, was zu einer vollständigen Entfernung des Biofilms und einem nahezu

vollständigen Zelltod der assoziierten Bakterienzellen führt (4-log-Reduktion der koloniebildenden Einheiten pro ml) [149]. Zusätzliche Studien haben auch das Potenzial der Verwendung von Histotripsie zur Abtötung von Bakterien bei der Behandlung von Abszessen in einem *In-vivo* - Schweinemodell gezeigt. Die Ergebnisse zeigten eine Histotripsie-Verflüssigung des zähen Eiters und eine bis zu fünffache Reduzierung lebensfähiger Bakterien nach der Behandlung [[150](#)]. .

[Gehe zu:](#)

Menschliche Versuche

Bisher wurden drei Phase-I-Studien am Menschen durchgeführt, um die Sicherheit der Histotripsie bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, Leberkrebs und kalkhaltiger Aortenstenose zu untersuchen.

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

In einer Phase-I-Sicherheitsstudie in zwei medizinischen Zentren in den USA in den Jahren 2016–2017 ([NCT01896973](#)) [[64](#)] wurde ein klinischer Prototyp eines Prostata-Histotripsiegeräts (Vortx Rx), hergestellt von HistoSonics (Ann Arbor, MI), zur Behandlung von 25 Patienten verwendet BPH, bei dem eine vergrößerte Prostata die Harnröhre verengt und Schwierigkeiten beim Wasserlassen verursacht. Es wurden keine schwerwiegenden intraoperativen unerwünschten Ereignisse beobachtet. 68 % der Probanden erhielten eine Vollnarkose, während 32 % mit Sedierung behandelt wurden. Durch die transrektale Ultraschallbildgebung wurde bei allen Probanden die Erzeugung von Kavitation beobachtet, eine Gewebeerstörung wurde jedoch nicht beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu den präklinischen Studien an Hunden, bei denen durch Histotripsie das Zielgewebe der Prostata verflüssigt wurde und das verflüssigte Gewebe *über* eine durch Histotripsie in der Harnröhre erzeugte Perforation abgeleitet wurde, was zu einer wirksamen Entblähung führte [[81](#) , [108](#) , [109](#) , [111](#) , [113](#)]. Der International Prostate Symptom Score (IPSS) verbesserte sich im Vergleich zum

Ausgangswert vor der Behandlung deutlich und betrug durchschnittlich 52,4 % nach 1 Monat, 50,8 % nach 3 Monaten und 44,0 % nach 6 Monaten ($p < 0,001$). Die Ergebnisse wurden als gleichwertig mit den Ergebnissen bei Patienten angesehen, die mit oralen Medikamenten behandelt wurden. Im Vergleich zur transabdominalen Ultraschallabgabe an die Prostata des Hundes wurde die Ultraschallabgabe beim Menschen transperineal durchgeführt, wobei es zu einer stärkeren Knochenblockade kam und die Prostata tiefer unter der Hautoberfläche lag. Daher ist es möglich, dass der im Humanversuch verwendete Ultraschalldruck aufgrund des begrenzten akustischen Fensters nicht für eine wirksame Gewebeerstörung ausreichte. Es ist auch möglich, dass die Zerstörung des menschlichen Prostatagewebes einen höheren Druck oder eine größere Anzahl von Histotripsyimpulsen erfordert. Diese Studie hat zunächst die Sicherheit beim Menschen nachgewiesen, das Gerät und/oder die Parameter müssen jedoch verbessert werden, um die Wirksamkeit bei der Zerstörung des Prostata-Histotripsy-Gewebes zu beweisen.

Leberkrebs

Die erste Phase-I-Studie am Menschen zur hepatischen Histotripsy bei nicht heilenden Patienten mit multifokaler maligner Lebererkrankung wurde 2019 in Barcelona, Spanien, durchgeführt ([NCT03741088](#)). Es wurde ein klinischer Prototyp eines hepatischen Histotripsygeräts verwendet, das von Histosonics, Inc. (Ann Arbor, MI) hergestellt wurde. Elf Tumoren (Bereich 0,5–2,1 cm) wurden bei acht Patienten behandelt, darunter ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und zehn Metastasen (Darm-, Brust- und Gallenblasenkrebs) in der Leber. Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Eingriff auf, was die frühzeitige Sicherheit der hepatischen Histotripsy belegt. Alle Eingriffe erreichten den primären Endpunkt, die Erstellung einer Ablation gemäß Plan, wie durch MRT 1 Tag nach dem Eingriff beurteilt. Ein einzelner 5-mm-Tumor wurde aufgrund von Einschränkungen bei der diagnostischen Ultraschallbildgebung fehlgeleitet, während bei allen anderen Tumoren nach 2 Monaten mittels MRT eine lokale Tumorrogression beobachtet wurde. Die Volumenkontraktion der Ablationszone betrug durchschnittlich 36,0 % nach 1 Woche, 53,6 % nach 1 Monat und 71,8 % nach 2 Monaten, gemessen mittels T1-gewichteter Kontrast-MRT. Bei zwei Patienten (2/8, 25 %), jeweils einer mit HCC und

Darmkrebs (CRC), kam es nach dem Eingriff zu einem kontinuierlichen Rückgang der Tumormarker, und bei dem Patienten mit CRC kam es 8 Wochen nach dem Eingriff zu einer Schrumpfung der Nichtzieltumoren. Diese Phase-I-Studie demonstrierte die anfängliche Sicherheit und Wirksamkeit der hepatischen Histotripsie und liefert den ersten Beweis für einen möglichen abkopalen Effekt, der durch die Histotripsie beim Menschen hervorgerufen wird.

Verkalkte Aortenstenose

Die nichtinvasive Ultraschalltherapie der kalkhaltigen Aortenstenose kann in die Familie der Histotripsie insgesamt einbezogen werden, da sie auf einem ähnlichen Druckbereich und Impulsen von mehreren zehn Mikrosekunden Dauer beruht. Im Gegensatz zur konventionellen Histotripsie, die eine Verflüssigung des Weichgewebes zum Ziel hat, basiert die nichtinvasive Therapie kalkhaltiger Klappen jedoch auf der Erweichung des kalkhaltigen Gewebes, um die Beweglichkeit des Klappensegels wiederherzustellen. Die Machbarkeit und Sicherheit des Ansatzes wurden in präklinischen Studien nachgewiesen [56 , 57]. [Als nächstes wurde 2019 in Frankreich und den Niederlanden eine Phase-I-Studie am Menschen zur kardialen Histotripsie an 10 Patienten mit schwerer kalkhaltiger Aortenstenose unter Verwendung des Valvosoft-Geräts \(NCT03779620 \)](#) von Cardiawave in Frankreich und den Niederlanden durchgeführt [65]. Diese Patienten waren im fortgeschrittenen Alter ($84,1 \pm 6,5$ Jahre, 50 % Frauen), hatten schwere Komorbiditäten (8 mit Herzinsuffizienz, 5 mit koronarer Herzkrankheit und 5 mit Nierenversagen) und kamen weder für einen perkutanen Aortenklappenersatz noch für eine offene Aortenklappe in Frage - Herzoperation. Ein externer fokussierter Multielement-Ultraschallwandler (Bandbreite 700 kHz – 1,25 MHz) wurde verwendet, um eine bis zu 60-minütige Histotripsie bei einer PRF von 100–300 Hz, einem Arbeitszyklus von 0,25 % und einem Spitzenunterdruck von 15–20 MPa durchzuführen, um zu behandeln und zu behandeln Erweichen Sie die verkalkten Bereiche der Aortenklappe. Einen Monat nach dem Eingriff kam es bei 6 Patienten zu einer durchschnittlichen Vergrößerung der Aortenklappenfläche von 27,6 % ($p = 0,03$) und einer durchschnittlichen Druckgradientenabnahme von 23,5 % ($p = 0,03$), und bei keinem Patienten traten signifikante Nebenwirkungen auf einschließlich zerebrovaskulärer Unfälle, Verschlechterung der kognitiven Funktion

und es kam zu keinen Todesfällen. Insgesamt wurden 6 Patienten als Responder und 4 als Non-Responder eingestuft. Bei den 6 Responder-Patienten waren die angewandte Ultraschallenergie und die Behandlungsdauer im Vergleich zu den anderen 4 Patienten länger. Nach 6 Monaten blieb der Behandlungseffekt für den Aortenklappenbereich in der Responder-Gruppe bestehen. Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr waren vier Patienten an einer Progression der Herzinsuffizienz gestorben, die nicht mit dem Histotripsie-Verfahren in Zusammenhang stand, und einer hatte sich einem perkutanen Aortenklappenersatz unterzogen, während bei den übrigen fünf Patienten keine größeren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Verfahren auftraten. Diese Studie legt nahe, dass die nichtinvasive Therapie der kalkhaltigen Aortenstenose sicher und machbar ist.

[Gehe zu:](#)

Vorteile und Einschränkungen

Die Histotripsie steuert präzise die akustische Kavitation, um Zielgewebe mechanisch in azelluläre Trümmer zu zerstören, die vom Körper absorbiert werden. Es gibt erhebliche Unterschiede zwischen der Histotripsie und den klinischen Standard-Thermoablationsmethoden wie der Hochfrequenzablation und der Mikrowellenablation, was sowohl zu einzigartigen Vorteilen als auch zu Einschränkungen führt, wie unten zusammengefasst.

Vorteile

- a. **Nichtinvasivität** – Die Histotripsie verwendet von außen zugeführten transkutanen Ultraschall und erfordert keine Einschnitte oder Punktionen. Diese Eigenschaft reduziert die Risiken, die häufig mit perkutanen Geräten verbunden sind, wie Blutungen, Organschäden und Tumorausbreitung entlang der Einführbahn der Nadel.
- b. **Gewebeentfernung/Debulking** – Histotripsie verflüssigt das Zielgewebe mechanisch in azelluläre Trümmer, die vom Körper absorbiert werden und zu einer effektiven Gewebeentfernung führen. Dies ermöglicht den Einsatz der Histotripsie bei Anwendungen, bei denen eine Gewebeentfernung erforderlich

ist, beispielsweise bei Thrombosen. Präklinische Tierstudien und ein Pilotversuch am Menschen zeigten, dass das behandelte Gewebevolumen innerhalb von 1–2 Monaten absorbiert wird [[22](#) , [23](#)]. Diese schnelle Rückbildung der Ablationszone kann die Erkennung unvollständig behandelter oder wiederkehrender Tumoren erleichtern.

- c. **Gewebeselektivität** – Der Ultraschalldruck und die Anzahl der Histotripsieimpulse zur Zerstörung von kollagenbasiertem Gewebe oder Gewebe mit größerer mechanischer Festigkeit (z. B. Gallengänge, normale große Gefäße, Darm, Nerven, Sammelsystem, Harnröhre) sind viel höher als bei nicht kollagenem Gewebe (wie Parenchymorgane und Tumore) [[69](#)]. Mit diesem unterschiedlichen Schwellenwert können geeignete Ultraschallparameter ausgewählt werden, um die Histotripsie sicher an Stellen in der Nähe kritischer Strukturen anzuwenden, um den Zieltumor abzutragen und gleichzeitig benachbarte kritische Strukturen zu erhalten.
- d. **Scharfe Grenze** – Histotripsie erzeugt einen binären Effekt, bei dem durch Kavitation verursachte Schäden nur dann auftreten, wenn der Ultraschalldruck die Kavitationsschwelle überschreitet [[68](#)]. Daher ist die Übergangszone der teilweisen Schädigung zwischen den azellulären Trümmern innerhalb der Histotripsie-Ablationszone und den umgebenden lebensfähigen Zellen sehr schmal (einige hundert Mikrometer in nicht beweglichen Geweben). Die Grenze einer thermischen Ablationszone umfasst eine Übergangszone aus teilweise beschädigtem Gewebe zwischen nekrotischem und lebensfähigem Gewebe, die aufgrund eines Wärmegradienten oft mehrere Millimeter oder breiter ist. Dieser Bereich der teilweisen Ablation kann zu einer unvollständigen Tumorabtötung führen.
- e. **Vermeidung von Blutungen** – Veröffentlichte große Tierstudien haben gezeigt, dass nach der Histotripsie kein Blutungsrisiko in Gefäßorganen besteht, selbst bei antikoagulierten Probanden [[113](#)] oder wenn die Zielregion große Gefäße enthält [[37](#) , [106](#)]. Es wird angenommen, dass die durch Histotripsie verursachte Gerinnung zwei Ursachen hat. Erstens enthalten große Gefäße erhebliche Mengen an Kollagen, wodurch sie resistenter gegen durch Histotripsie verursachte Schäden sind. Zweitens ist bekannt, dass die während der Histotripsie erzeugte Kavitation die Gerinnung

fördert, indem sie die Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen induziert.

- f. **Bildgebungs-Feedback** – Die Histotripsie wird durch Echtzeit-Ultraschallbildgebung gesteuert und überwacht. Dieses Echtzeit-Bildfeedback ermöglicht die Überwachung der Behandlung, die Anpassung der Behandlungsparameter für einen einzelnen Patienten und die Bewertung des Behandlungseffekts unmittelbar nach der Behandlung. Diese einzigartige Funktion gewährleistet eine hohe Behandlungsgenauigkeit und Wirksamkeit.
- g. **Immunantwort** – Histotripsie stimuliert nachweislich eine starke Immun- und Abskopelreaktion in präklinischen Tiertumormodellen [[39](#)] und möglicherweise in der Phase-I-Studie zu Leberkrebs am Menschen. Bei Tieren führte diese Immunantwort zur Rückbildung des verbleibenden unbehandelten Tumors, zur Reduzierung von Metastasen und zur Verstärkung der Immuntherapie. Auch wenn der Mechanismus nicht klar geklärt ist, kann der globale Behandlungseffekt über die lokale Tumorablation hinaus zusätzliche Vorteile mit sich bringen und die klinischen Ergebnisse für Krebspatienten verbessern.

Einschränkungen

- a. **Gashaltige Organe** – Einige Organe wie die Lunge und der Magen-Darm-Trakt enthalten Gas und sind möglicherweise kein geeignetes Ziel für die Histotripsie. Da die Kavitationsschwelle in gashaltigen Organen sehr niedrig ist, könnte die Histotripsie zu umfangreichen Kollateralschäden am umgebenden normalen Gewebe führen.
- b. **Akustischer Zugang** – Histotripsie erfordert sehr hohe Ultraschalldrücke, und der erreichbare Druck ist proportional zur Größe der Wandleröffnung, die nicht durch Knochen (z. B. Rippen) oder Gas (z. B. Lunge) blockiert wird. Daher können einige Stellen im Körper aufgrund von Gas- oder Knochenblockaden nicht durch Histotripsie mit extern zugeführtem Ultraschall behandelt werden, beispielsweise die zentrale Lunge und möglicherweise die Bauchspeicheldrüse. Aufgrund der zunehmenden Ultraschallschwächung mit zunehmender Gewebetiefe gibt es

auch eine Einschränkung hinsichtlich der Tiefe des Gewebes, das durch extern durchgeführte Histotripsie behandelt werden kann, was die Verwendung bei sehr fettleibigen Personen ausschließen kann.

- c. **Thrombose** – Histotripsie kann eine Thrombose in Gefäßen innerhalb der behandelten Region auslösen, wahrscheinlich aufgrund der Thrombozytenaktivierung und -aggregation durch Kavitation [[84](#)]. Dieser Thromboseeffekt wird bis zu einem gewissen Grad auch nach Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation beobachtet [[85](#) , [151](#) , [152](#)].
- d. **Risiko von Metastasen** – Da die Histotripsie das Zielgewebe mechanisch zerstört, besteht theoretisch das Risiko, dass sich durch die Histotripsie Tumorzellen aus dem Zieltumor lösen und freisetzen, was zu einem erhöhten Metastasenrisiko führt. Bisherige Studien haben jedoch keinen Anstieg [[42](#)] oder ein verringertes Metastasenrisiko nach Histotripsie gezeigt, was wahrscheinlich auf eine begleitende Immunantwort zurückzuführen ist [[39](#)].

[Gehe zu:](#)

Zusammenfassung

Histotripsie ist eine nichtinvasive, nichtionisierende und nichtthermische Ablationstechnologie, die auf Ultraschall basiert und durch Echtzeitbildgebung gesteuert wird. Mit akustischer Kavitation als primärem Mechanismus weist die Histotripsie einzigartige Merkmale auf, die sie von aktuellen Ablationstechnologien unterscheiden, einschließlich physikalischer Gewebeentfernung, gewebe selektiver Ablation und einer präzisen Grenze. Die Histotripsie kann mit bildgebendem Echtzeit-Feedback durchgeführt werden, und frühe Tierstudien belegen eine Stimulierung des Immunsystems. Phase-I-Studien am Menschen haben die anfängliche Sicherheit und Wirksamkeit der Histotripsie zur Behandlung von Patienten mit bösartigen Lebertumoren, BPH und verkalkter Aortenstenose gezeigt. Trotz erheblicher technischer, präklinischer und klinischer Fortschritte bis heute ist noch viel Arbeit für die technische Entwicklung, präklinische Forschung und Humanstudien erforderlich, bevor die Histotripsie zu einer weit verbreiteten klinischen Behandlungsmethode werden kann.

Danksagungen

Die Autoren möchten diesen Artikel Professor Charles Cain widmen, der am 27. März 2020 verstorben ist. Prof. Cain prägte den Begriff „Histotripsie“ und war einer der Haupterfinder und Anführer bei der Entwicklung der Histotripsie. Als Teil großer Histotripsie-Teams an der University of Michigan, der University of Wisconsin, Virginia Tech und HistoSonics möchten die Autoren den vielen Studenten, Postdoktoranden, Forschern und Mitarbeitern danken, die zur Forschung beigetragen haben hierin berichtet. Die Autoren möchten außerdem Dr. Daniel Suarez von Cardiawave für seine Hilfe im Abschnitt über den Histotripsie-Humanversuch zur Behandlung der verkalkten Aortenstenose (IX.C) danken.

Finanzierung

Diese Arbeit wurde von den US National Institutes of Health (R01 EB008998, R01 CA 211217, R01 NS108042, R01 DK 091267, R01 HL141967, R01 EB 028309), der American Cancer Society (RSG-13-101-01-CCE) unterstützt. die Hartwell Foundation, die Focus Ultrasound Foundation.