

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: **CT-Perfusion von Lungenmetastasen vor und nach laserinduzierter
Thermotherapie (LITT)**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von:

Behrendt, Nicole

geb. am: 21.01.1983

in: Grevesmühlen

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer
1. Gutachter: PD Dr. med. Ralf Puls (Greifswald)
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Stroszczynski (Regensburg)
Ort, Raum: Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, Demonstrationsraum
des Institutes für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
Tag der Disputation: 30. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis:

1 Einführung.....	5
1.1 Lungenmetastasen.....	5
1.2 Laserinduzierte Thermotheapie (LITT).....	6
1.2.1 Grundlagen der LITT.....	6
1.2.2 Besonderheiten der Lungen-LITT.....	7
1.3 Wertung des Therapieerfolges der LITT.....	7
1.3.1 Größenverhalten des Ablationsbereiches.....	8
1.3.2 Kontrastmittel-Verhalten des Ablationsbereiches.....	9
1.4 Grundlagen der CT-Perfusion.....	9
1.4.1 Neoangiogenese.....	9
1.4.2 Grundlagen der Perfusion.....	10
1.4.3 Perfusionsuntersuchung.....	12
1.5 Ziel der Studie.....	12
 2 Material und Methoden.....	 13
2.1 Patienten.....	13
2.1.1 Auswahl der Patienten.....	13
2.2 Technische Durchführung.....	15
2.2.1 Akquisitionsparameter.....	15
2.2.2 Periinterventionelles Prozedere.....	16
2.2.3 Ablauf der LITT mit CTP.....	16
2.2.3.1 Vorbereitungen für LITT und erste Perfusion.....	16
2.2.3.2 Durchführung der LITT.....	17
2.2.3.3 Zweite und dritte Perfusion.....	19
2.2.4 Berechnung und Nachbearbeitung der Perfusionsdaten.....	19
2.2.5 Verlaufskontrollen.....	26
2.3 Auswertung.....	26
2.3.1 Statistische Analysen.....	26
2.3.2 Bewertung der Messdaten.....	26
 3 Ergebnisse.....	 28
3.1 Patientendaten.....	29

3.2 Perfusionsergebnisse.....	30
3.2.1 Perfusionsauswertung.....	37
3.3 Ergebnisse im Follow-up.....	37
4 Diskussion.....	40
4.1 Methoden.....	40
4.2 Ergebnisse.....	43
4.3 Andere therapeutische Strategien.....	46
4.4 Einschränkungen.....	47
5 Zusammenfassung.....	50
6 Literaturverzeichnis.....	51
7 Abkürzungsverzeichnis.....	64
8 Abbildungsverzeichnis.....	66
9 Tabellenverzeichnis.....	67
10 Wissenschaftliche Publikationen.....	68
10.1 Originalarbeit.....	68
10.2 Abstract.....	68
11 Eidesstattliche Erklärung.....	69
12 Lebenslauf.....	70
13 Danksagung.....	72

1 Einführung

Für Patienten mit Tumoren haben sich in den letzten Jahrzehnten die kurativen, palliativen und supportiven Therapieoptionen und Überlebensraten teilweise deutlich verbessert [1 - 4]. Insbesondere die Therapie von Metastasen war neben der des Primärtumors Gegenstand der Forschung [5 - 8].

1.1 Lungenmetastasen

Pulmonale Metastasen treten bei 20 - 54 % aller Krebspatienten auf [9]. Die Lunge ist nach der Leber das am zweithäufigsten betroffene Organ bei einer Metastasierung des Tumors. In 15 - 25 % der Fälle findet sich eine auf die Lunge beschränkte Metastasierung [10, 11]. Zu den häufigsten pulmonal metastasierenden Primärtumoren zählen z. B. das Rektumkarzinom, das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinom sowie das Osteo- und Weichteilkarzinom [12].

Therapeutischer Goldstandard für pulmonale Metastasen ist bei gegebener onkologischer und funktioneller Operabilität die Metastasektomie. Die Überlebenschancen der Patienten verbessern sich durch die chirurgische Therapie deutlich [5, 13, 14]. Pastorino et al. publizierten die bislang größte Studie zu Langzeitergebnissen nach pulmonaler Metastasektomie mit 5206 Fällen („The International Registry of Lung Metastases“) und beschrieben die operative Metastasenresektion als ein sicheres und potenziell kuratives Verfahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Studienpatienten betrug 36 % [5]. Andere Studien zu diesem Thema erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 16 - 40 % [15 - 18].

Bei einem Teil der Patienten sind die Metastasen jedoch aufgrund von Komorbiditäten irresektabel. Es wird z. B. bei zu stark eingeschränkter Einsekundenkapazität der Lunge von einer Resektion der Metastasen Abstand genommen [19].

Für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine operative Therapie und für jene, die eine operative Behandlung ablehnen, bieten sich alternative kurative und palliative Therapieverfahren an. Zu diesen zählen die Chemotherapie, z. B. bei Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms und die Strahlentherapie, die bei spezieller Indikationsstellung z. B. bei fortgeschrittenen primären Lungentumoren angewendet wird [20 - 22]. Eine andere Option sind die minimal invasiven Therapieverfahren. Zu diesen Verfahren, die in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewinnen, zählen u. a. die Photodynamische Therapie [23], die Chemoembolisation [24], die Alkohol-Injektion [25], die stereotaktische Radiotherapie

[26] sowie die thermischen Ablationsverfahren mittels Radiowellen [27 - 36] und Laserlicht [6, 27, 37 - 51].

Die thermische Ablation erscheint als ein minimal invasives Verfahren Erfolg versprechend [28, 31, 33, 46]. Dabei unterscheidet man zwei Techniken, die Radiofrequenzablation (RFA) und die Laserablation, welche auch als laserinduzierte Thermotherapie (LITT) bezeichnet wird [27]. Während von den meisten Studiengruppen die RFA verwendet wird [27 - 36], führen u. a. Hosten et al., Puls et al., Rosenberg et al., Weigel et al., Vogl et al. sowie von Ritz et al. die LITT durch [27, 44 - 50].

1.2 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Seit 26 Jahren gibt es Erfahrungen mit der laserinduzierten Thermotherapie [52]. Gegenwärtig findet die LITT u. a. Anwendung bei der Therapie von sekundären Lungen- und Lebermalignomen [6, 27, 46 - 51]. Klinische und experimentelle Erfahrungen wurden ebenfalls zur Therapie von Tumoren des Gehirns, des Kopf- und Halsbereiches, der Mamma, des Pankreas sowie für die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie gesammelt [40, 41, 43, 53, 54].

1.2.1 Grundlagen der LITT

Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein thermoablatives Verfahren zur Zerstörung von pathologischem Gewebe, welches erstmals von Stephen G. Bown im Jahre 1983 beschrieben wurde [52]. Diese thermische Tumorablation ermöglicht es, bösartige Zellen auf minimal invasivem Weg zu zerstören, ohne die angrenzenden lebenswichtigen Strukturen zu beschädigen [55]. Sie ist ein parenchymschonendes Verfahren [46].

Die Laserinduzierte Thermotherapie nutzt als Wirkmechanismus die Bewegung von Ionen [55]. Sie wird unter Lokalanästhesie und Analgosedierung durchgeführt [27, 49]. Prinzipiell ist dieses thermische Ablationsverfahren perkutan oder ggf. intraoperativ möglich [44, 46, 56]. Bei ihrer Durchführung wird Laserstrahlung über einen flexiblen Lichtwellenleiter direkt in das Zielvolumen gebracht [57]. Bei der LITT wird monochromatisches Licht verwendet, das das Gewebe absorbiert [27]. Das Licht wird in Wärme umgewandelt [58]. Bis 40 °C bleibt eine zelluläre Homöostase bei langsamer Erwärmung erhalten [55]. Zwischen 45 °C und 60 °C ist die Zellzerstörung zeitabhängig [55, 58]. Bei einer Erwärmung des Gewebes in Applikatornähe auf über 60 °C bei einer Einwirkdauer von ca. 10 min werden thermische Nekrosen induziert, weil es ab 60 °C zur Koagulation der Proteine kommt [57, 59 - 60]. Eine Studie von Goldberg et al. beschreibt die Auswirkungen

dieser Schädigung auf die Zelle [55]. Sie benennt u. a. die irreversible Schädigung von Schlüsselenzymen im Zytosol und in den Mitochondrien als Folge der thermischen Schädigung [55].

Um den Applikator korrekt zu platzieren, wird ein Schnittbildverfahren, wie z. B. die Computertomografie (CT) oder die Magnetresonanztomografie (MRT), verwendet [27, 42, 49]. Bei der Ablation ist es wichtig, einen ausreichenden Sicherheitsraum um den Tumor einzuhalten, um das Auftreten von Lokalrezidiven zu vermeiden [61, 58]. Ebenfalls ist eine ständige Kühlung der Laserfaser notwendig, um eine Karbonisation (Verkohlung) des Gewebes, welche eine weitere Ausbreitung der thermischen Energie behindert, zu vermeiden [49]. Für die Lungen-LITT hat sich z. B. ein Nd-Yag-Laser (Dornier Medilas 5100 Fibertom) bewährt [49]. Eine Wiederholung der Ablation z. B. durch eine erneute LITT einer Lungenmetastase ist möglich und erfolgt bei lokalem Tumorprogress [44].

In den letzten Jahren konnten die Ergebnisse der Ablationen durch die Weiterentwicklung der Applikatoren und des technischen Ablaufes der LITT verbessert werden [49, 59].

1.2.2 Besonderheiten der Lungen-LITT

Die Besonderheiten für die Lungen-LITT ergeben sich aus den anatomischen und biophysikalischen Unterschieden der Lunge zu anderen Geweben, wie z. B. dem der Leber. Sie besitzt z. B. keine Regenerationsfähigkeit wie die Leber, deshalb versucht man so parenchymsparend wie möglich zu therapieren [49]. Da sie ebenfalls auf große Applikatoren sehr empfindlich reagiert, z. B. mit einem Pneumothorax oder mit einer Parenchymlutung, wird ein geeigneteres Miniatur-Applikatorsystem verwendet [49]. Die LITT wird im Lungenparenchym von den optischen Eigenschaften des Gewebes beeinflusst [37]. Einerseits führt die niedrige thermische Leitfähigkeit von Luft zu einem geringen Wärmeabtransport („insulating effect“) [27]. Andererseits wird die Wärme durch zirkulierendes Blut („heat sink effect“) [62] und ventilierte Luft [63] abtransportiert.

1.3 Wertung des Therapieerfolges der LITT

Man kann nach Goldberg et al. den technischen Therapieerfolg von der technischen Effektivität unterscheiden [64]. Nach dieser Studie bedeutet ein technischer Erfolg, dass der Tumor nach Protokoll abladiert und der gesamte Tumor erfasst wurde [64]. Die technische Effektivität bedeutet eine durch Kontroll-CT belegte „komplette Ablation“ makroskopischen Tumors zu einem definierten Zeitpunkt [64]. Demnach bedeutet z. B. der fehlende Anhalt

für Malignität im Ablationsbereich ein Jahr nach laserinduzierter Thermotherapie eine technisch effektive Intervention.

Die vorhandenen Daten für lokale Ablationen von Tumoren der Lunge deuten darauf hin, dass das Überleben und die Rezidivraten direkt davon abhängen, wie vollständig die thermische Nekrose erzielt werden kann. Eine komplette Nekrose führt zu signifikant verbesserten Überlebensraten [7, 28, 44]. Daher ist eine frühzeitige Erkennung von vitalen Tumorresten nach lokaler Thermotherapie eine wesentliche Voraussetzung für die frühzeitige Anpassung des individuellen Therapiekonzepts und für die Prognoseeinschätzung eines Patienten. Um beurteilen zu können, ob eine komplette Tumorablation erzielt worden ist, bedient man sich verschiedener Strategien. Es gibt z. B. die Leitlinien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren, die „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) [65]. Zur Beurteilung des Ablationsergebnisses kommen heutzutage überwiegend die CT-, z. B. bei Lungenmetastasen, und die MRT-Bildgebung, z. B. bei Lebermetastasen, zur Anwendung [6, 27, 46 - 51, 61]. Dabei ist es wichtig, die Reaktion des Gewebes auf die LITT zu berücksichtigen. Für die Auswertung der Bilddaten werden für die Metastasen bzw. die Ablationsbereiche z. B. das Größenverhalten oder eine Anreicherung von Kontrastmittel (KM) im Gewebe, das KM-Enhancement, oder beides im zeitlichen Verlauf berücksichtigt [29, 44 - 46, 48].

1.3.1 Größenverhalten des Ablationsbereiches

Eine Beurteilung des therapeutischen Erfolgs anhand des Größenverhaltens ist in der Literatur frühestens nach einem Follow-up von drei Monaten beschrieben [6, 7, 30].

Die jüngsten Daten deuten darauf hin, dass sich die CT-Bildmorphologie von abladierten Lungenmetastasen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach LITT stark ändert [44]. Unmittelbar nach der laserinduzierten Thermotherapie, kommt es im Lungenparenchym durch eine entzündliche Reaktion auf die thermische Schädigung zu einer Größenzunahme des Ablationsareals [48]. Ebenfalls stellt sich die Kühlflüssigkeit des offen gekühlten Applikators im Bereich distal der Metastase als eine Dichteanhebung dar [46, 48]. Diese milchglasartigen Veränderungen, die um das abladierte Tumorgewebe entsteht, bezeichnet man als „ground-glass-opacities“ [34]. Diese entzündliche Reaktion mit Vergrößerung Ablationsareals kurz nach LITT wird von Hoffmann et al. als normal betrachtet [29].

In der nativen CT ist benignes Gewebe von malignen Raumforderungen nicht sicher abzugrenzen [66], das heißt, man kann nicht sicher zwischen Narben- und Tumorgewebe

unterscheiden. Zu einer Verbesserung dieser Unterscheidung führte die zusätzliche Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens im Ablationsareal.

1.3.2 Kontrastmittel-Verhalten des Ablationsbereiches

Die kontrastmittelgestützte Computertomografie zeigt im Bereich von (unbehandelten) malignen pulmonalen Rundherden ein verstärktes Kontrastmittel-Enhancement [67]. Der absolute Wert der KM-Anreicherung vor und nach Ablation sowie eine bestimmte Änderung des KM-Verhaltens sind laut Jin et al. die wichtigsten Faktoren zur Definition einer vollständigen Ablation [68].

Die Autoren Hoffmann et al., Weigel et al. und Rosenberg et al. fanden bei einem Teil der KM-CT-Untersuchungen nach LITT eine reproduzierbare, im Ablationsbereich sichtbare sinkende Kontrastmittel-Anreicherung [8, 33, 49]. Ihrer Meinung nach könnte sich die Tumordurchblutung als ein Maß des Therapieerfolges eignen [8, 33, 49].

1.4 Grundlagen der CT-Perfusion

Die CT-Perfusion ist eine etablierte Methode, die Durchblutung eines Gewebes zu messen [69 - 90]. Ihre heutige klinische Anwendung wurde u. a. erst durch die Entwicklung von schnellen Akquisitionstechniken und neuer Software möglich [77].

1.4.1 Neoangiogenese

Tumore weisen im Vergleich zu normalem Lungengewebe in der Mehrzahl der Fälle eine erhöhte Durchblutung auf. Eine Sauerstoffversorgung ist für jedes menschliches Gewebe eine lebensnotwendige Grundlage. Bei der dafür notwendigen Bildung von Blutgefäßen gibt es neben der Vaskulogenese in der embryonalen Phase die Angiogenese, auch Neoangiogenese genannt, bei der per Definition die Bildung neuer Gefäße aus bereits bestehenden Gefäßen erfolgt [90]. Von besonderem Interesse ist der Zusammenhang der Gefäßneubildung mit den Tumoren, da sie für deren Wachstum und Metastasierung essenziell ist [90, 91]. Ab einer kritischen tumortypischen Größe müssen die Tumore eine eigene Mikrozirkulation aufbauen, um lebensfähig zu bleiben. Die Sauerstoffversorgung erfolgt nicht mehr über Diffusion, sondern durch eigene kapilläre Strukturen. Der Stimulus zur Neoangiogenese ist z. B. die Hypoxie. Eine verbesserte Gefäßsituation ermöglicht dem Tumor ein exponentielles Wachstum auf Grundlage eines Ungleichgewichtes aus Zellneubildung und Apoptose [90]. Ein Ansatz der Tumorthherapie und Gegenstand der Forschung ist daher die Hemmung der Angiogenese [92 - 94].

1.4.2 Grundlagen der Perfusion

Die Techniken zur CT-Perfusion basieren generell auf der Auswertung einer Bilderserie, die in einer konstanten Schicht (bzw. mehreren angrenzenden bei Multislice-Scannern) liegt. Essenziell ist dabei die Verabreichung von sogenannten Tracern, das sind Substanzen, deren Bewegung gleich oder sehr ähnlich der Bewegung von Blut ist und die durch eine beobachtbare physikalische Eigenschaft eindeutig identifizierbar sind. Mit ihnen sind quantitative Konzentrationsmessungen möglich. Für Perfusionsmessungen werden z. B. bei der CT Röntgenstrahlen abschwächende Tracer (Kontrastmittel) verwendet [73].

Die benötigte Bildserie wird bei der CTP nach einer intravenösen Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels über eine bestimmte Zeit mit vorgegebenen Scanintervallen aufgenommen. In eine zu untersuchenden Region wird ein Messbereich, die „region of interest“ (ROI), eingezeichnet [86]. In dieser werden die Röntgenstrahlenabschwächungswerte in Hounsfield-Einheiten (HU) zu definierten Zeitpunkten bestimmt und zu einer Abschwächungs-Zeit-Kurve („time attenuation curve“) zusammengetragen [86].

Da die im CT gemessene Röntgenabschwächung proportional zur Konzentration des Kontrastmittels ist [95, 96], kann man eine äquivalente Konzentrations-Zeit-Kurve erstellen. Parallel zur Messung der KM-Konzentration im Gewebe wird die arterielle Inputfunktion aus dem KM-Konzentrations-Zeitverlauf in einer Arterie unter Verwendung der gleichen Messmethodik mit einer ROI bestimmt.

Im Mittelpunkt des Interesses stehen bei der Untersuchung u. a. die arteriellen Gefäße. Im Verlauf der Kurve zeigt sich bis zum Anfluten des Kontrastmittels eine basale, native Abschwächung. Diese kann als Nulllinie dienen, auf die sich alle weiteren HU-Werte beziehen. Danach steigt die Röntgenabschwächung durch die Anflutung des Kontrastmittels im Verlauf der Kurve bis zu einem Maximalwert an [86]. Dann fallen die HU-Werte ab und die Kurve zeigt anschließend im weiteren Verlauf kleine Gipfel, die durch die KM-Rezirkulation zu erklären sind [86].

Zur Berechnung der Perfusionswerte bedient man sich verschiedener Modelle. In Abhängigkeit davon können folgende Parameter durch die Auswertung der Abschwächungs-Zeit-Kurven bestimmt werden [86, 98]:

1. der Blutfluss (BF) als Volumenflussrate in Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen, Venen und arteriovenösen Shunts
2. das Blutvolumen (BV) als Maß für strömendes Blut innerhalb der Gefäße

3. die mittlere Transitzeit (MTT) als durchschnittliche Flusszeit der Blutbestandteile vom arteriellen zum venösen Anteil des Gefäßbettes

Informationen zur Durchlässigkeit eines Gefäßbettes liefert das kapilläre Permeabilitätsflächenprodukt (PS) (Crone-Renkin-Konstante), welches das Produkt aus dem Permeabilitätskoeffizienten für einen bestimmten Indikator und der für den Transfer zur Verfügung stehenden Fläche ist [86].

Mit Softwareprodukten zur Perfusionsanalyse kann man für die Parameter Funktionskarten erstellen lassen, wobei die oben genannten Messgrößen für jeden Pixel der gewählten Schichtebene einzeln bestimmt und anschließend farblich kodiert abgebildet werden [86].

Zu den verwendeten Modellen zur Berechnung der Perfusionsparameter gehört die Indikatorverdünnungstheorie [91, 97].

Die Dekonvolution-Methode ist ebenfalls eine geeignete Technik zur Perfusionsmessung [69]. Hierbei wird die Impulsrestfunktion, „impulse-response/residue-function“ (IRF), verwendet. Diese entspricht der Abschwächungs-Zeit-Kurve eines Gewebe und geht von einer im Gewebe verbleibenden Kontrastmittelmenge aus, welche nach einer idealen Injektion innerhalb eines Zeitintervalls von 0 s anflutet und direkt am Eintrittspunkt des Gefäßbettes auftritt [86].

Die einzelnen Perfusionsparameter können aus der IRF abgeleitet werden. Die Autoren Meier und Zierler, Axel sowie Miles et al. haben in ihren Studien die Einzelheiten zu den weiterführenden Berechnungen erläutert [89, 97 - 98].

Die Berechnung des Blutfluss erfolgt beispielsweise auf der theoretischen Grundlage des Fick'schen Prinzips mit Hilfe der Abschwächungs-Zeit-Kurven einer Inputarterie (wie z. B. die Aorta) und der des zu untersuchenden Gewebes [86]. Der Blutflusses ergibt sich aus dem Anfangswert der blutflussskalierten IRF und die mittlere Transitzeit durch den Quotienten aus dem Integral unter der IRF und deren Wert zum Zeitpunkt Null [98 - 99]. Das zentrale Volumentheorem beinhaltet, dass das Blutvolumen das Produkt aus Blutfluss und mittlere Transitzeit ist [97, 99].

Zur Beschreibung des Stoffaustausches und zur Berechnung der PS existieren mehrere Ansätze. U. a. kann man das Zwei-Kompartiment-Modell verwenden, das Intra- und Extravasalraum unterscheidet [100]. Die Dekonvolution-Methode wird bei dieser Berechnung ebenfalls verwendet, sie rechnet mit einer höheren Zeitauflösung der Perfusionsserie als die kompartimentale Analyse [69].

1.4.3 Perfusionsuntersuchung

Die moderne dynamische Mehrzeilen-Spiral-CT erlaubt eine quantitative Erfassung der Tumorperfusion mit Hilfe der computertomografischen Perfusion (CTP). Laut einer Studie von Ma et al. von 2008 korreliert die Mehrzeilen-Spiral-CT-Perfusion (Multi-Slice-CT-Perfusion) eng mit der Tumorneoangiogenese [78].

Die CTP hat sich in der Routinediagnostik des akuten Schlaganfalls etabliert [79 - 81]. Eine Reihe von Artikeln wurde zum Thema CT-Perfusion veröffentlicht: u. a. zur Diagnose, Charakterisierung, Überwachung und Behandlung von Gehirntumoren [72, 82], von Bronchialkarzinomen [73, 76] und von Kopf-/Hals-Tumoren [83]. Ebenso gibt es Studien zur CT-Perfusion von Rektum- [70], Leber- [84], Pankreas- [71] und Prostatatumoren [101] sowie zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lungenrundherden [85, 87]. Perfusionsuntersuchungen sind ebenfalls mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET), der Einzelphotonen-Emissions-Tomografie (SPECT), der Magnetresonanztomografie (MRT) und der Xenon-CT möglich [71, 102, 103].

Bei Perfusionsuntersuchungen mit dem MRT von Schmitt et al. zeigte sich im Bereich einer Nekrose keine messbare Perfusion [103]. Dies könnte evtl. auch für nekrotische Areale nach erfolgreicher thermischer Ablation gelten und mit der CT-Perfusion nachweisbar sein.

1.5 Ziel der Studie

Das Ziel war die Analyse der frühzeitigen Veränderungen der Durchblutungsparameter von pulmonalen Metastasen nach perkutaner laserinduzierter Thermotherapie (LITT) mittels CT-Perfusion (CTP).

Es wurden folgende Fragen untersucht:

1. Wie ändern sich die CT-Perfusionsparameter nach LITT im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Intervention?
2. Ist die computertomografische Tumorperfusion geeignet, um Narbengewebe von vitalem Tumorgewebe zu unterscheiden?
3. Ist es mit der CT-Perfusion möglich, frühzeitig nach Therapie eine komplette bzw. inkomplette Ablation durch die LITT (technischer Erfolg) zu erkennen?
4. Könnte man mit Hilfe der CTP Rückschlüsse auf den weiteren lokalen Krankheitsverlauf nach LITT (technische Effektivität) ziehen?

2 Materialien und Methoden

Bei dieser prospektiven, klinisch-experimentellen Studie handelt es sich um eine offene, einfache Beobachtungsstudie der Phase I/II. Sie wurde im Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt. Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommission wurde eingeholt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in einem ärztlichen Gespräch und mit einem Patienteninformationsblatt umfassend über die geplante Studie aufgeklärt und stimmten nach einer Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden mündlich und schriftlich zu.

2.1 Patienten

Insgesamt wurden zwölf Patienten mit Lungenmetastasen in die Studie eingeschlossen, welche sich zur Behandlung dieser einer laserinduzierten Thermotherapie (LITT) unterzogen. Die 22 behandelten Metastasen wurden vor der Ablation aufgrund der Morphologie und des klinischen Verlaufs als Lungenmetastasen gewertet. In drei Fällen waren die Lungenmetastasen bei den Patienten histologisch gesichert. Eine Lungenveränderung eines Patienten wurde nach allgemeinem klinischen Verständnis dann als Lungenmetastase gewertet, wenn ein CT-Rundherd neu auftrat und folgende Bedingungen erfüllt waren: ein bekannter und bereits therapierter Primärtumor, für den eine pulmonale Metastasierung typisch ist, mit dem Tumorstadium vereinbare Fernmetastasen sowie malignitätsverdächtiges Kontrastmittel- und Größenverhalten dieses Rundherdes.

Die Indikation zur Durchführung einer LITT wurde durch einen Konsens der Ärzte im Tumorbord des Universitätsklinikums Greifswald gestellt. Dies ist eine regelmäßige fächerübergreifende Veranstaltung, bei der Internisten, Chirurgen, Gynäkologen, Radiologen, Pathologen und Vertreter anderer medizinischer Fachgebiete eine patientenzentrierte individuelle onkologische Fallbesprechung durchführen und Therapieentscheidungen treffen. Voraussetzung für die Indikation einer LITT war die fehlende Alternative einer Resektion der Lungenmetastasen.

2.1.1 Auswahl der Patienten

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach den in Tabelle 1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden ebenfalls Abbruchkriterien definiert.

<u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> - Alter > 18 Jahre - unterschriebene Einverständniserklärung - interdisziplinärer Konsens über die weitere Therapie des Patienten
<u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> - schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 60 %) oder schlechte Compliance - pulmonale Rundherde ohne Weichteilkorrelat im Weichteilfenster - bekannte Kontrastmittelallergie - nach den Standardkriterien eingeschränkte Nierenfunktion (> 200 mmol/l Kreatinin im Serum) - nach den Standardkriterien unzureichende Blutgerinnung (Thrombozyten < 50,000/mm³, PTT > 50 s, Quick < 50 %) - nach Standardkriterien manifeste Hyperthyreose (TSH < 0,3 Units/l, fT4 > 25 pmol/l, fT3 > 3,6 nmol/l) - im CT sichtbares bullöses Lungenemphysem - fieberhafter Infekt, insbesondere Pneumonie/Bronchitis - Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von > 5,5 cm - mehr als zehn pulmonale Metastasen - eine zentrale Nekrose der Metastase mit Drainage in den Bronchus
<u>Abbruchkriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> - Abbruch durch Patienten: auf eigenen Wunsch zu jedem beliebigen Zeitpunkt - Abbruch durch Studienleiter: bei schwerer allergischer Reaktion des Patienten auf das Kontrastmittel oder bei der Entwicklung einer nach Standardkriterien definierten Hyperthyreose oder Niereninsuffizienz

Tab. 1: Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme war, dass die Studienpatienten über genug funktionelle Lungenkapazität verfügten, um einen Pneumothorax, eine mögliche Komplikation der LITT, kurzfristig zu tolerieren. Als Ausschlusskriterien galten eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine manifeste Hyperthyreose, da beide Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe sind. Eine unzureichende Blutgerinnung führte zum Ausschluss, da bei dieser eine Lungenpunktion kontraindiziert ist.

2.2 Technische Durchführung

Für jede therapierte Metastase wurde dreimal, einmal vor und zweimal mal nach der laserinduzierten Thermotherapie, eine CT-Perfusion durchgeführt. Die Durchführung erfolgte:

1. unmittelbar vor LITT (U1)
2. am ersten Tag nach LITT (U2)
3. vier bis sechs Wochen nach LITT (U3)

Bei Patienten mit mehreren mit LITT therapierten Metastasen wurden diese einzeln mit der CTP untersucht und im Verlauf kontrolliert. An jeden Untersuchungstag wurde jeweils nur eine CTP von einer Metastase bzw. von einem Ablationsbereich durchgeführt.

2.2.1 Akquisitionsparameter

Scanner	8-Zeilen-Spiral-CT (Light Speed Ultra, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)	
Scan	Helixfilter Scan vor KM-Gabe	Perfusions-CT-Scan
Röhrenspannung (kV)	120	120
Röhrenstrom pro Sekunde (mAs)	80 - 120	115
Rotationszeit (s)	0,8	1.0
Pitch Faktor	1,35:1	0
Sichtfeld (mm)	500	500
Matrix (mm)	512	512
Akquisitionszeit/Scandauer (s)	–	40
Kollimation	–	8 x 2,5mm
Schichtanzahl	–	2
Schichtdicke (mm)	–	10
Scanverzögerung nach KM-Gabe (s)	–	10

Tab. 2: CT-Akquisitionsparameter

Die verwendeten Akquisitionsparameter wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

2.2.2 Periinterventionelles Prozedere

Die Patienten wurden am Tag vor der Lasertherapie stationär aufgenommen und bei unkompliziertem Verlauf in der Regel am zweiten postinterventionellen Tag wieder entlassen. Die Patienten bekamen für jede Behandlung einen Arztbrief und wurden schriftlich zum dritten Perfusionstermin wieder einbestellt.

2.2.3 Ablauf und Technik der LITT mit CTP

Die Reihenfolge der Untersuchungen war für alle Studienpatienten gleich. Es wurde bei Patienten mit mehreren Metastasen nach LITT immer jeweils eine untersucht. Eine genaue Beschreibung der verwendeten LITT-Technik wurde von der Gruppe Hosten et al. und Weigel et al. veröffentlicht [6, 49]. Die genaue Technik und die theoretischen Grundlagen der CT-Perfusion wurden in der Literatur von Meier und Zierler sowie von Johnson und Wilson beschrieben [97, 104].

2.2.3.1 Vorbereitungen für LITT und erste Perfusion

Die laserinduzierte Thermotherapie als Intervention und die CT-Perfusion wurden von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt. Für die Perfusionsmessungen war keine zusätzliche Patientenvorbereitung erforderlich, die über die einer routinemäßigen Thorax-CT hinausging.

Für die LITT war es notwendig, dass die Patienten nüchtern blieben. Die Intervention erfolgte morgens. Nachdem alle technischen Vorbereitungen, inklusive Bereitstellen und Aufbauen des Lasers, für die LITT getroffen worden waren, wurde der Patient in den Therapieraum gebeten. Je nach Position der Zielmetastase im Thorax und dem besten Zugangsweg wurden die Patienten entweder in Rücken-, Bauch- oder Seitenlage im CT gelagert.

Die erste Perfusion fand direkt vor der LITT statt. Ein initiales natives Thorax-CT wurde für die Planung der LITT und der dynamischen Untersuchung gefahren. Mit Hilfe dieses CT-Scans vor KM-Gabe wurden für die CTP zwei Schichten von je 10 mm Dicke im Zentrum

der Metastase. Mit Hilfe einer automatischen Kontrastmittelpumpe wurde ein 40 ml Kontrastmittelbolus (Accupaque 350) mit einer Rate von 4 ml/s intravenös appliziert. Eine 40 ml Bolusinjektion von Natriumchloridlösung (0,9 %) erfolgte unmittelbar nach der Kontrastmittelinfusion. Als Kontrastmittelpumpe wurde ein automatischer Doppel-Kopf Pumpen-Injektor (EZEM INC Westburg, New York, USA) mit einem intravenösen 18 G Katheter und als Kontrastmittel Accupaque 350 (Amersham, GE Healthcare Bio Sciences, Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) mit einer Jodkonzentration von 350 mg/ml verwendet. Zehn Sekunden nach dem Beginn der Kontrastmittelinfusion wurden unter Atemstopp serielle Scans der ausgewählten Schichten durchgeführt.

Im Anschluss an die Perfusionsuntersuchung erfolgte unter sterilen Bedingungen die laserinduzierte Thermotherapie.

2.2.3.2 Durchführung der LITT

Für die laserinduzierte Thermotherapie wurde der Applikator Monocath (Fa. Trumpf, Umkirch [46]), 3 cm Dom und der Nd-Yag-Laser (Dornier Medilas 5100 Fibertom) verwendet.

Vor der Intervention wurde das gesamte Instrumentarium aufgebaut bzw. bereitgelegt. Die Laserfasern wurden mit den Lasern verbunden, die Applikatoren vormontiert und komplett mit Kühlflüssigkeit gefüllt. Anhand der Voraufnahmen wurde die Lagerung des Patienten geplant (Bauch-, Rücken- oder Seitenlage). Einem erschwerten Zugang durch die Schulterblätter konnte durch Verlagerung der Arme neben den Brustkorb oder über den Kopf begegnet werden. Die Mammæ wurden gegebenenfalls durch Pflaster verlagert und fixiert.

Nach Durchführung einer nativen CT des voraussichtlichen Therapiebereichs erfolgte die Markierung der Einstichstelle auf der äußeren Haut. Dieser Bereich wurde nachfolgend steril abgewaschen und der Patient mit sterilen Tüchern abgedeckt.

Da für die Intervention die Atemmitarbeit des Patienten erforderlich war, wurde der Eingriff nicht in Allgemeinnarkose, sondern unter Analgosedierung unter Verwendung von 10 mg Haloperidol, 20 mg Metoclopramid, 100 mg Pethidin in 500 ml Natriumchloridinfusionslösung (0,9 %) oder alternativ 20 – 40 mg Morphin in Kombination mit 20 mg Metoclopramid ebenfalls in Natriumchloridinfusionslösung verwendet. Nach dem Einbringen von 10 – 20 ml Xylocitin 1 % in den Zugangsweg bis an die Pleura parietalis heran wurde der Applikator durch eine kleine Hautinzision leicht vorgeschoben. Je nach Zugänglichkeit der jeweiligen Metastase durch den Interkostalraum

wurde die Punktion in Inspirations- oder Expirationslage gewählt. Die Punktionsnadel wurde am Rippenoberrand eingeführt.

Um eine erforderliche Korrektur des Applikators intrapulmonal möglichst zu vermeiden, wurde die Position der Nadel, die für die Installation des Lokalanästhetikums genutzt wurde, in Bezug zur Metastase per CT kontrolliert. Nach regelrechter Platzierung des Applikators in der Metastase wurde die Verschraubung des Mandrins mit dem Teflonapplikator gelöst und die Spitze in den Teflonschlauch zurückgezogen, um eine Verletzung von Gefäßen, Bronchien und Alveolen zu vermeiden. In dieser Position konnte der Applikator in der Lunge verbleiben, während evtl. ein zweiter Applikator platziert wurde. Durch die Gabe eines Tropfens sterilen Öls in den Applikator wurde ein Luftabschluss im System erreicht. Von der assistierenden Schwester wurde dann der Mandrin bei Expiration und Atemstillstand des Patienten langsam gezogen und im gleichen Arbeitsschritt vom Arzt durch die vorfixierte Laserfaser ersetzt. Waren alle Applikatoren positioniert, wurden sie mit Pflaster am Körper des Patienten fixiert und es wurde unmittelbar mit der Thermoablation begonnen. Das Vorgehen bei der Punktion wurde individuell festgelegt und u. a. von der Konsistenz der Metastase bestimmt. Es wurden 1 - 2 Applikatoren verwendet. Die Ablation mit einem Einzelapplikator erfolgte z. B. mit einer Ablationsenergie von 14 W über 20 min. Nach Beendigung der Ablation wurden die Applikatoren entfernt und zur Kontrolle eine CT des Thorax zum Ausschluss von Komplikationen akquiriert.

Abb. 1 zeigt zwei Laserfasern in einer zentralen Metastase und einen Applikator in einer peripheren Metastase. Es wurde jeweils ein ventraler bzw. dorsaler Zugangsweg gewählt.

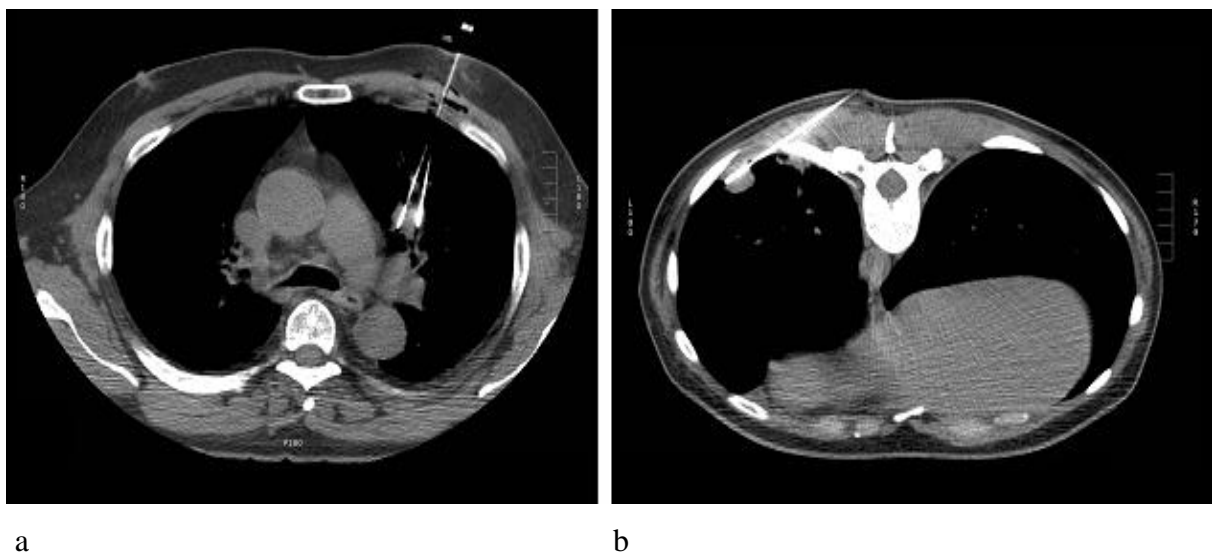


Abb. 1: CT-Bilder der Lungen-LITT: ein Laserapplikator in einer (a) zentralen und einer (b) peripheren Metastase.

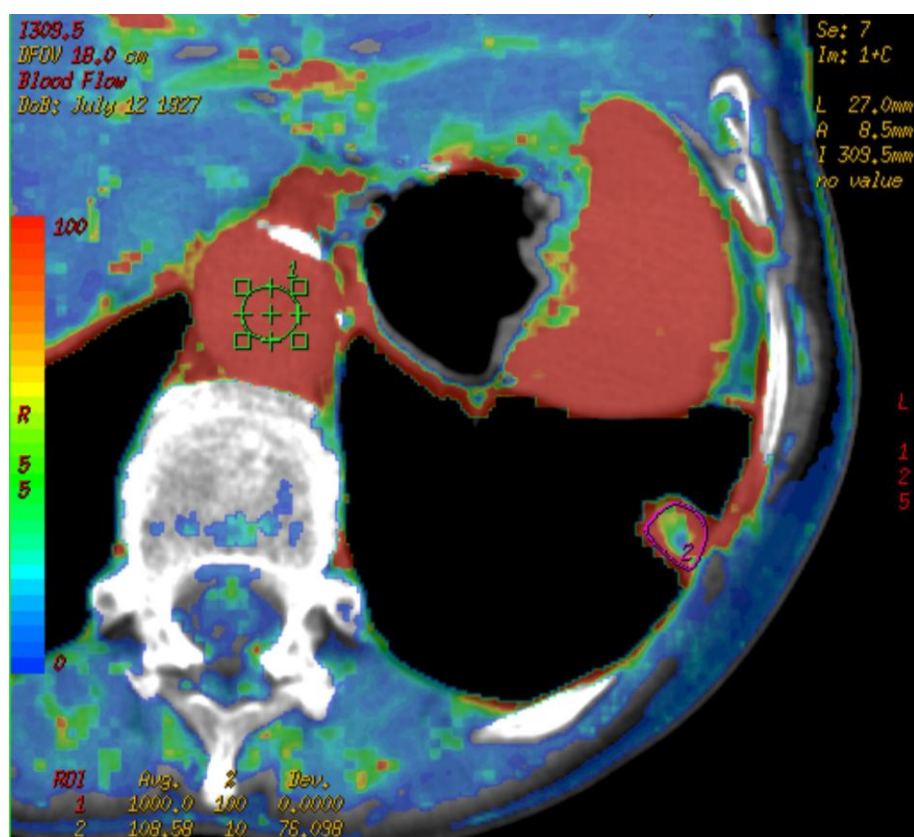
2.2.3.3 Zweite und dritte Perfusion

Die zweite Perfusionsuntersuchung erfolgte im Rahmen der für die LITT üblichen CT-Kontrolle am ersten postinterventionellen Tag, mit der Komplikationen ausgeschlossen oder ggf. diagnostiziert und therapiert wurden. Das Prozedere dieser und der dritten Perfusionen war mit dem der ersten Perfusion identisch. Die dritte Perfusion erfolgte vier bis sechs Wochen nach der laserinduzierten Thermotherapie.

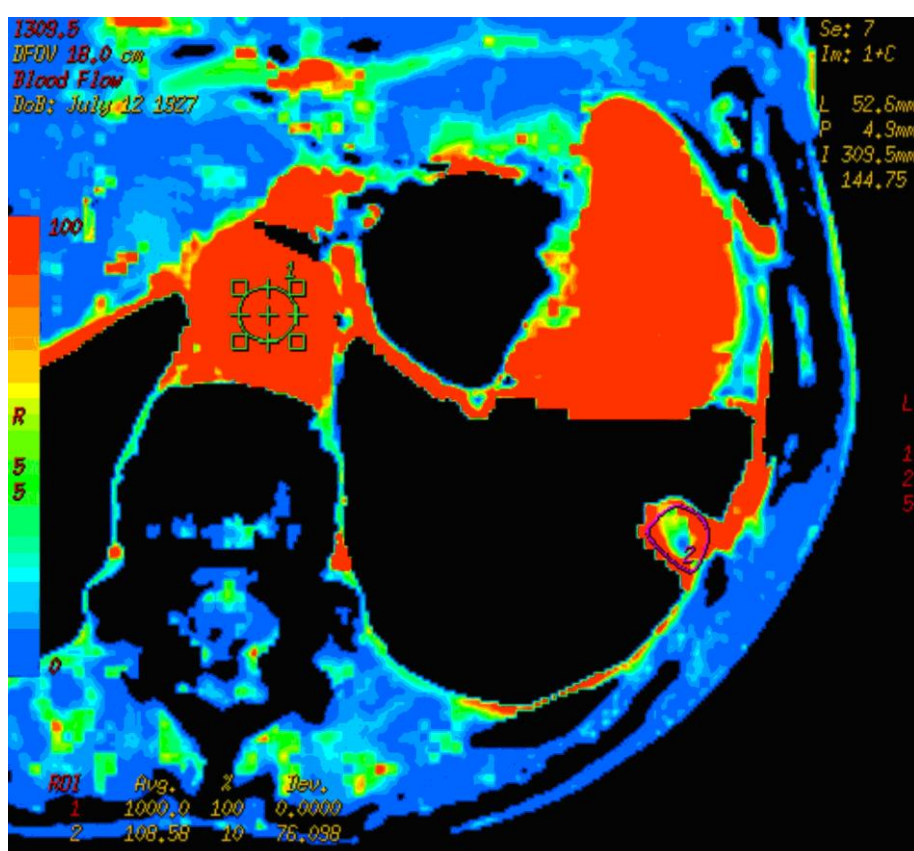
2.2.4 Berechnung und Nachbearbeitung der Perfusionsdaten

Für die Studie wurden die Daten auf einen Nachbearbeitungsplatz (Advantage Workstation 4.0, GE Medical Systems) transferiert und mit Hilfe kommerzieller Software (Body Perfusion, GE Medical Systems) analysiert. Die Software nutzt den Dekonvolution-Algorithmus als Messprinzip [88, 97]. Die Analyse basiert auf den Grundsätzen des Johnson und Wilson Modells [104].

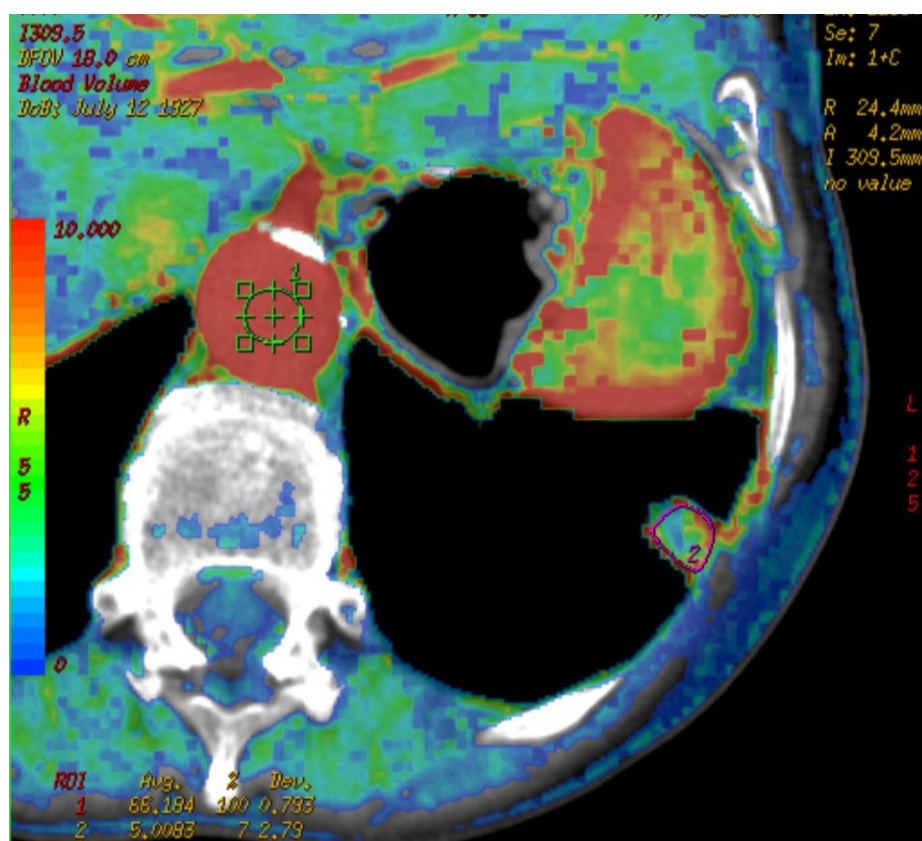
Es wurden für jede CTP der Blutfluss (BF in Milliliter pro 100 g nassen Gewebe pro Minute), das Blutvolumen (BV in Milliliter pro 100 g nassen Gewebe), die mittlere Transitzeit (MTT in Sekunden), und das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt (PS in Milliliter pro 100 g nassen Gewebe pro Minute) der Metastasen vor LITT und des Ablationsbereiches nach LITT berechnet sowie für jeden Parameter jeder CTP mehrfarbige parametrische Bilder (Abb. 2) generiert.



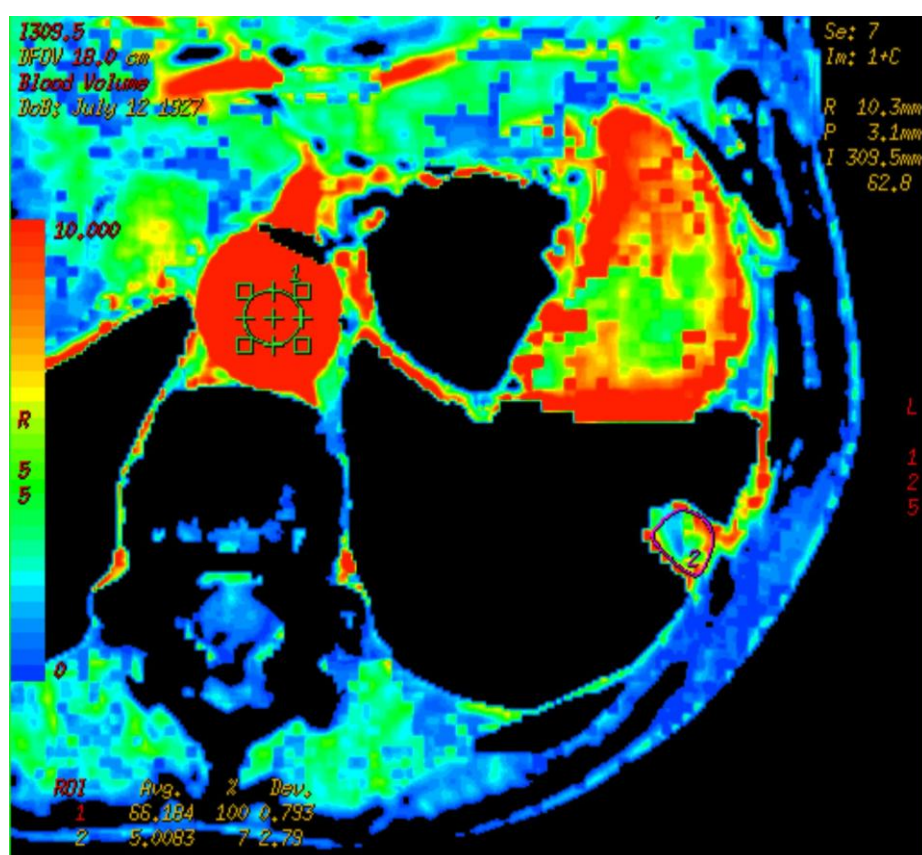
a*



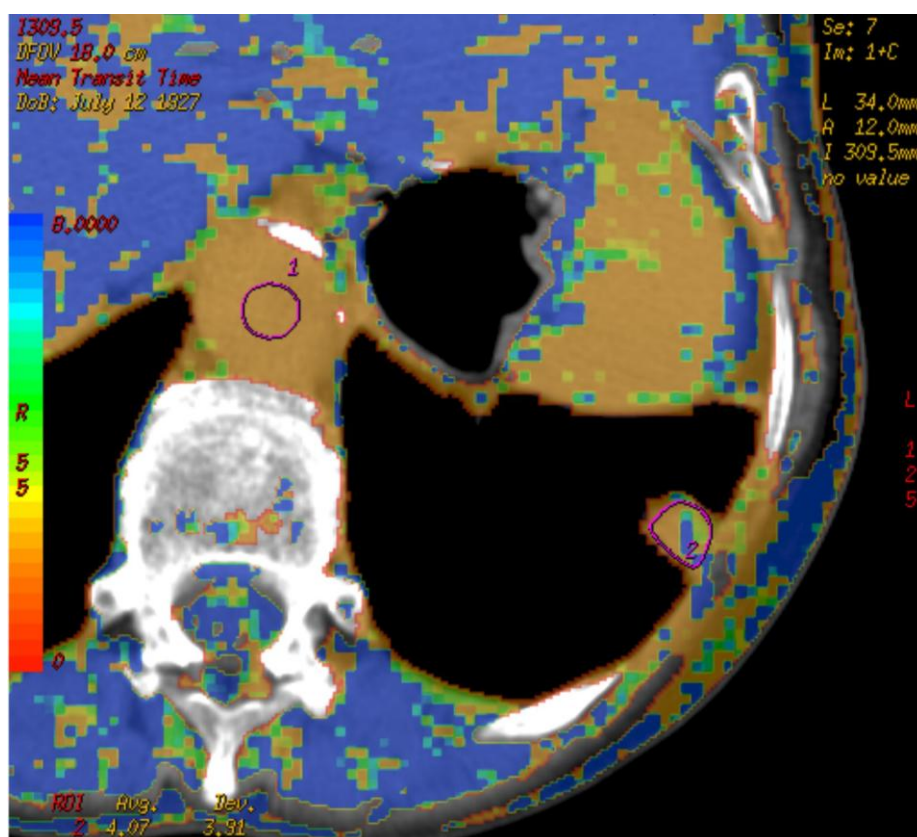
a'



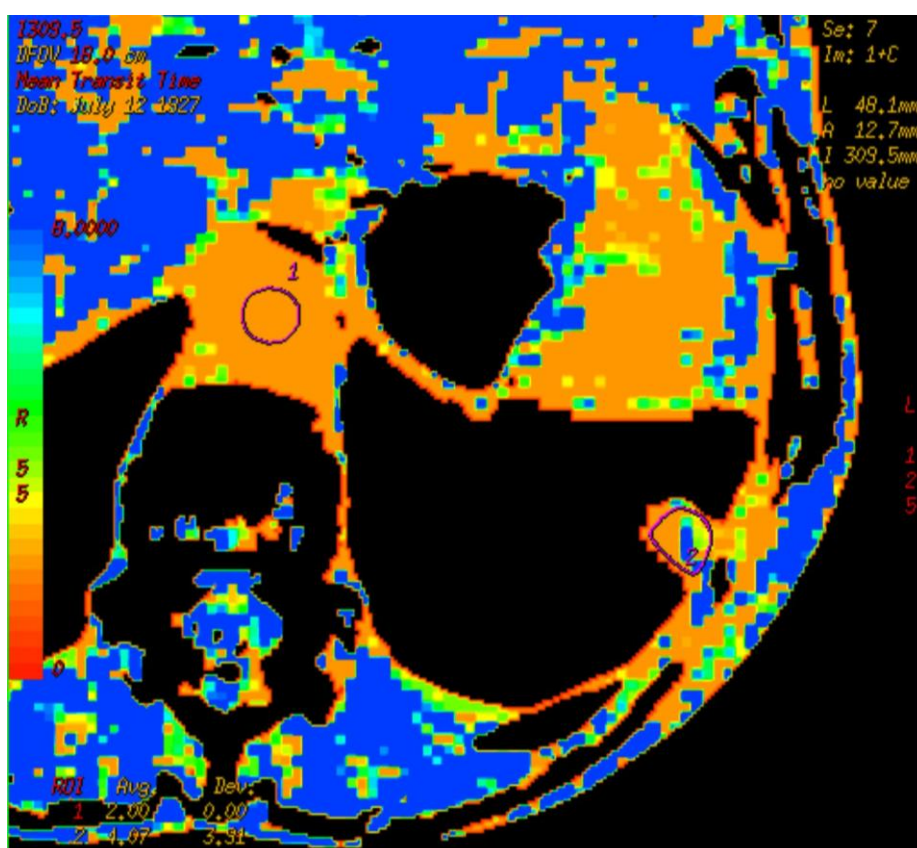
b*



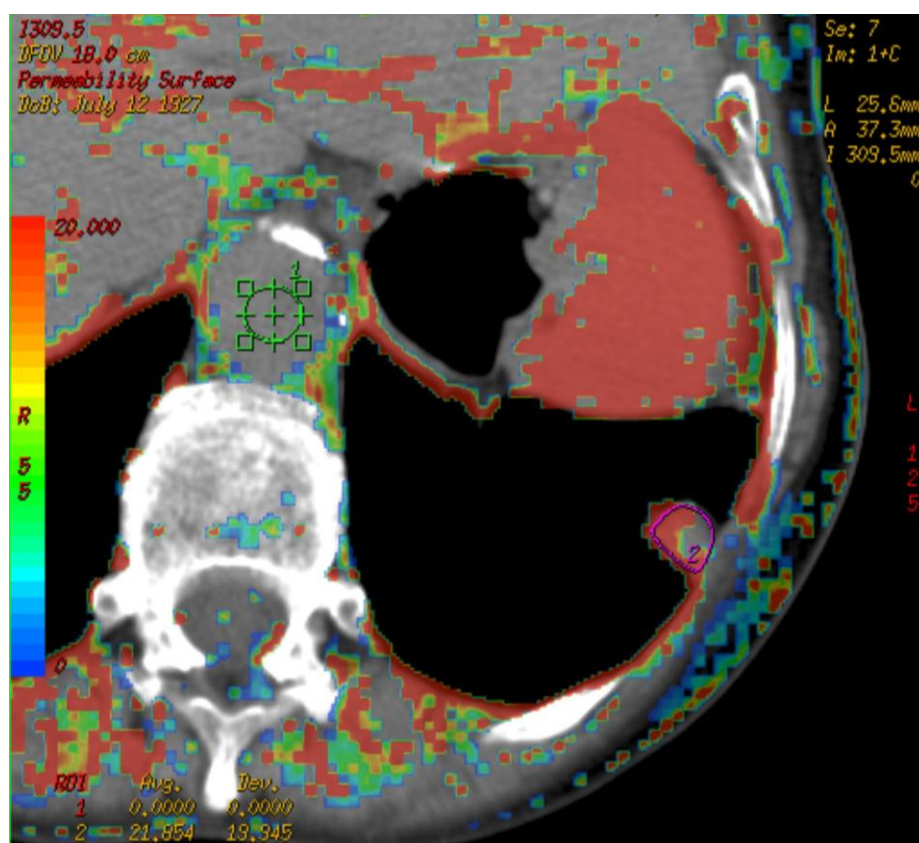
b'



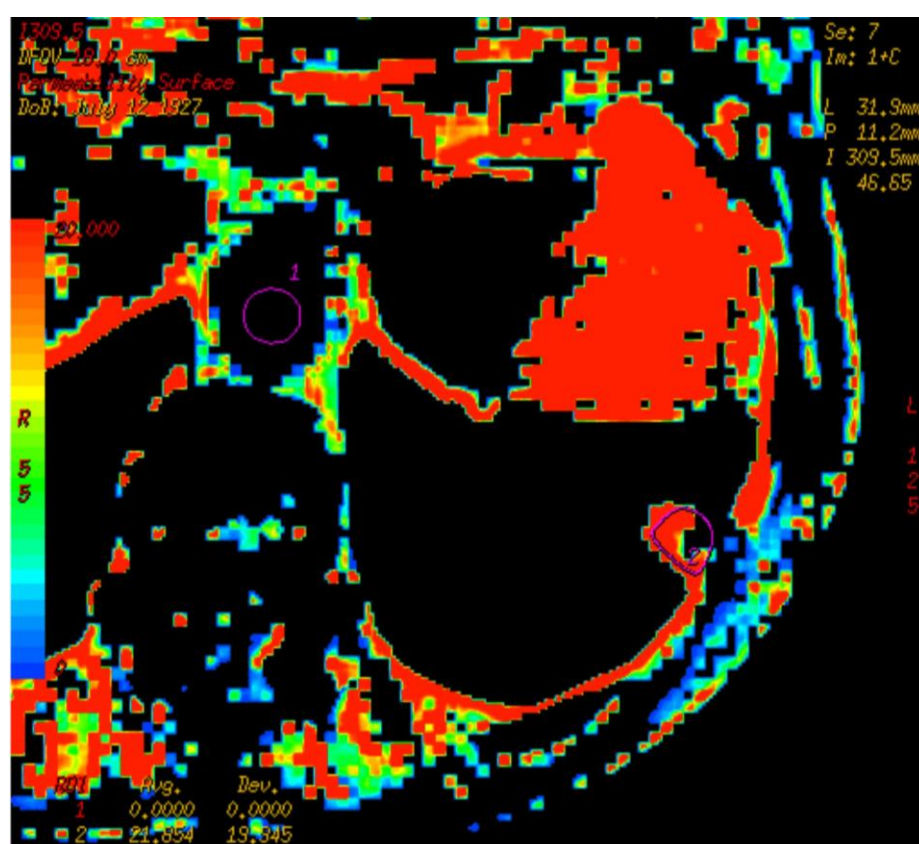
C*



C'



d*



d'

Abb. 2: Farbige Parameterbilder für (a) den Blutfluss, (b) das Blutvolumen, (c) die mittlere Transitzeit und für (d) das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt. (* - mit CT-Bild im Hintergrund, ' - ohne Hintergrundbild). Zeitpunkt der Untersuchung: vor LITT.

Für die Bestimmung der Perfusionswerte wurde eine definierte „region of interest“ (ROI) in die Aorta gelegt, die die arterielle Durchblutung repräsentierte. Eine ROI wurde freihändig um die Metastase bzw. in die Metastasenregion im Ablationsbereich gezeichnet (Abb. 3), wobei darauf geachtet wurde, den Rundherd auf allen zur Berechnung notwendigen CT-Perfusionsscans einzuschließen. Von den zwei aquirierten Scanschichten wurde dafür die Schicht ausgewählt, auf der die Metastase am besten abgebildet wurde. Die ROI wurde, soweit möglich, so positioniert, dass umgebende Luft, pulmonale Gefäße und atelektatisches Lungengewebe nicht mit erfasst wurden.



Abb. 3: ROI im CT-Bild: eine ROI in der Aorta und eine in der zu therapierenden Metastase. Zeitpunkt der Untersuchung: vor LITT.

Für den Bereich der ROI wurde jeweils die Abschwächungs-Zeit-Kurve automatisch erstellt (Abb. 4). Um diese Kurven zu erhalten, wurde das erste Bild der Perfusionsaufnahmen, das ohne Kontrastmittel, von den folgenden Bildern mit KM subtrahiert. Die Abschwächungs-Zeit-Kurve veranschaulichte die Änderung der HU beim Anfluten (HU steigend) und Abfluten (HU fallend) des Kontrastmittels in der jeweiligen ROI. Die Kurve für die Metastasen-ROI wurde durch die verwendete Software bearbeitet, um das Anfluten des Kontrastmittels besser darzustellen.

Es wurde für jede Abschwächungs-Zeit-Kurve eine äquivalente Konzentrations-Zeit-Kurve erstellt.

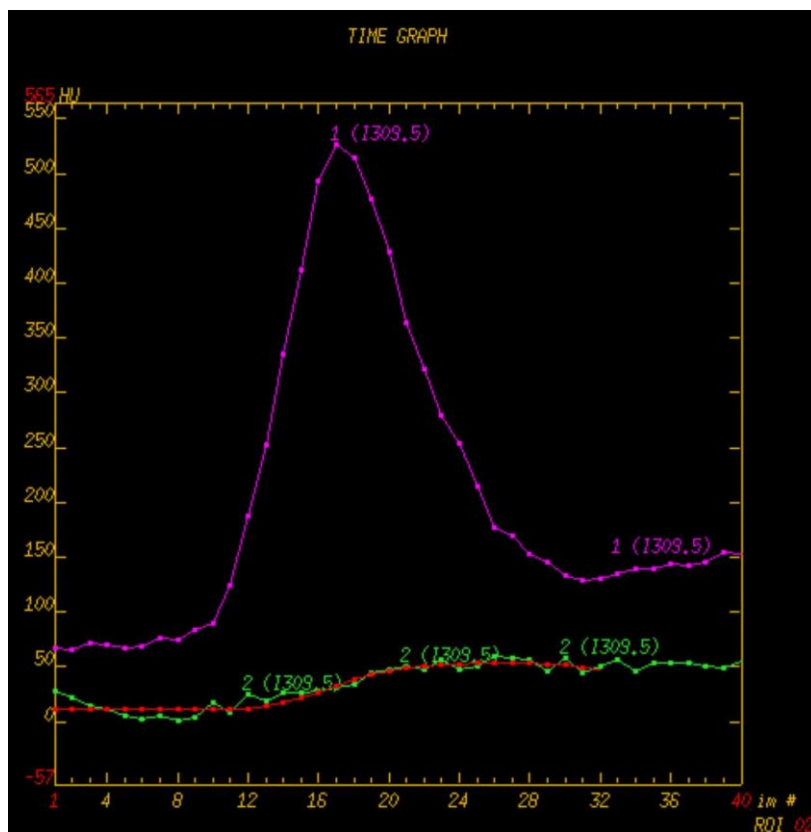


Abb. 4: CT-Perfusion: Abschwächungs-Zeit-Kurve der Aorten-ROI (lila) und der Metastasen-ROI (grün), Kurve für die Lungenmetastasen-ROI nach Optimierung (rot).

Für jede Metastase wurden die CT-Perfusionsparameter vor und nach laserinduzierter Thermotherapie miteinander verglichen.

2.2.5 Verlaufskontrollen

Für eine Verlaufskontrolle wurde für jede therapierte Metastase eine KM-CT-Untersuchung zwölf Monate nach der laserinduzierten Thermotheapie ausgewertet. Diese wurde im Rahmen der Tumorverlaufskontrolle oder der -nachsorge durchgeführt. Wenn die Nachsorge nicht in Greifswald stattfand, wurde schriftlich um die Übermittlung externer CT-Kontrollen gebeten.

Im CT-Thorax der U1 und im KM-CT ein Jahr nach LITT wurden die größten Durchmesser der jeweiligen Metastase bzw. des jeweiligen Ablationsbereiches bestimmt.

2.3 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte für alle Patienten für die drei CTP-Untersuchungen und für das Follow-up nach zwölf Monaten.

2.3.1 Statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik wurden der Median, das 1. und 3. Quartil (25. und 75. Perzentile), der Mittelwert und die Standardabweichung für die Perfusions-, die Ablations- und die Patientendaten berechnet. Die Daten waren normalverteilt.

Für die Perfusionsparameter wurde die prozentuale Änderung von U1 zu U2 bestimmt. Ebenfalls wurde die prozentuale Änderung des größten Durchmessers im Verlauf für jede Metastase berechnet.

Für den Vergleich von zwei Datensätzen der Perfusionsparameter wurde bei der statistischen Analyse der Wilcoxon Test verwendet. Die p-Werte wurden hierbei für jeden Vergleich bestimmt (SPSS Version 14.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied gewertet. Für den Blutfluss, das Blutvolumen, die mittlere Transitzeit und das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt wurden Boxplots erstellt.

2.3.2 Bewertung der Messdaten

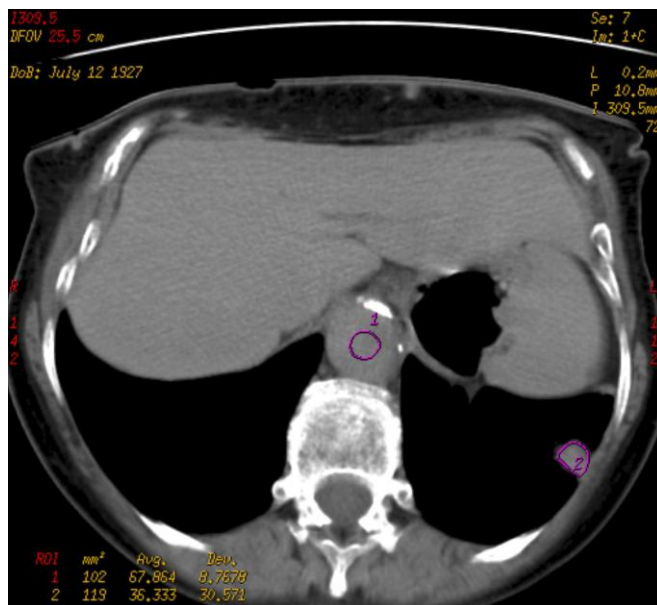
Die Bewertung des postinterventionellen Therapieerfolges (technische Effektivität) erfolgte anhand des Größenverlaufs der Metastasen. Dieser wurde mit Hilfe der Kriterien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (RECIST) ausgewertet. Dazu wurden die größten Durchmesser der jeweiligen Metastase bzw. des jeweiligen Ablationsbereiches im CT-Thorax der U1 und im KM-CT ein Jahr nach LITT miteinander verglichen. Es wurden vier Größenverlaufsformen der Lungenmetastasen unterschieden:

1. eine komplette Remission, der Ablationsbereich hat sich komplett zurückgebildet („complete response“, CR)
2. eine partielle Remission, der Ablationsbereich ist um mind. $> 30\%$ kleiner als sein größter zuvor gemessener Durchmesser („partial response“, PR)
3. eine stabile Erkrankung, der Ablationsbereich ist um $< 30\%$ kleiner oder um $< 20\%$ größer als sein größter zuvor gemessener Durchmesser („stable disease“, SD)
4. eine Progression, der Ablationsbereich ist um mind. 20% größer als sein größter gemessener Durchmesser („progressive disease“, PD)

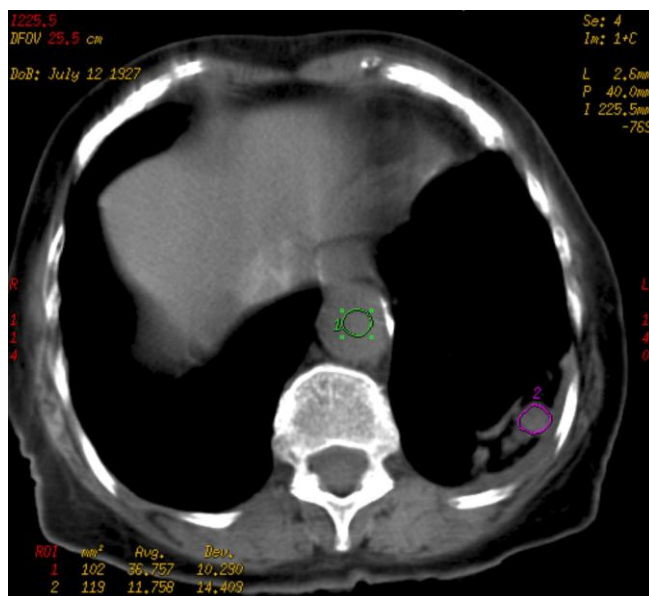
Als Therapieansprechen nach LITT (technische Effektivität) wurden PR und SD nach RECIST gewertet („respond“, R). PD nach RECIST galt als kein Therapieansprechen (keine technische Effektivität) („non-respond“, NR).

3 Ergebnisse

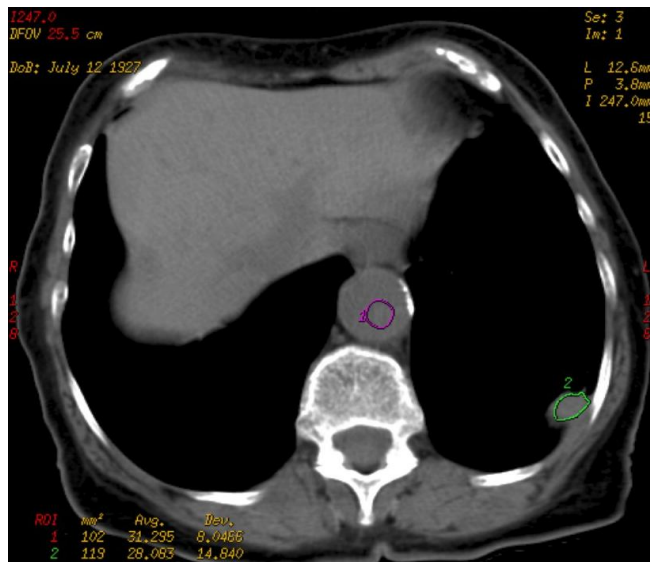
Alle 22 pulmonale Metastasen wurden wie geplant nach Protokoll mit LITT abladiert und mittels CTP untersucht. Abb. 5 zeigt CT-Bilder für die CTP zu U1 - 3 einer therapierten Metastase.



a



b



c

Abb. 5: Größenverlauf des Ablationsbereiches:
(a) vor LITT, (b) ein Tag nach LITT, (c) vier bis sechs Wochen nach LITT.

3.1 Patientendaten

Es wurden insgesamt zwölf Patienten in die Studie eingeschlossen, davon acht Frauen und vier Männer im Alter von 36 bis 83 Jahren [Median: 56 Jahre]. Die Werte für den größten Durchmesser vor LITT reichten für die 22 Metastasen von 8 bis 54 mm [Median: 23,5 mm]. Als Primärtumor wurde bei vier Patienten ein Kolonkarzinom, bei zwei Patienten ein Mammakarzinom und bei zwei Patienten ein Nierenzellkarzinom diagnostiziert. In den übrigen Fällen lagen als Primärtumor jeweils ein Sarkom, ein Endometriumkarzinom, ein hepatozelluläres Karzinom und ein Parotiskarzinom vor. Bei Patienten mit multiplen Lungenmetastasen wurden zum Teil mehrere Metastasen mit der laserinduzierten Thermotherapie behandelt.

Alle eingeschlossenen Patienten bekamen die laserinduzierte Thermotherapie im Rahmen einer multimodalen Tumorthherapie und hatten je nach individuellen Therapiekonzept zuvor folgende Behandlungen erhalten: eine operative Tumorresektion, eine Chemo- und/oder eine Strahlentherapie. Die Resektion der Lungenmetastasen war aufgrund des Lokalbefundes, der Komorbiditäten oder der Ablehnung der chirurgischen Therapie durch den Patienten nicht möglich.

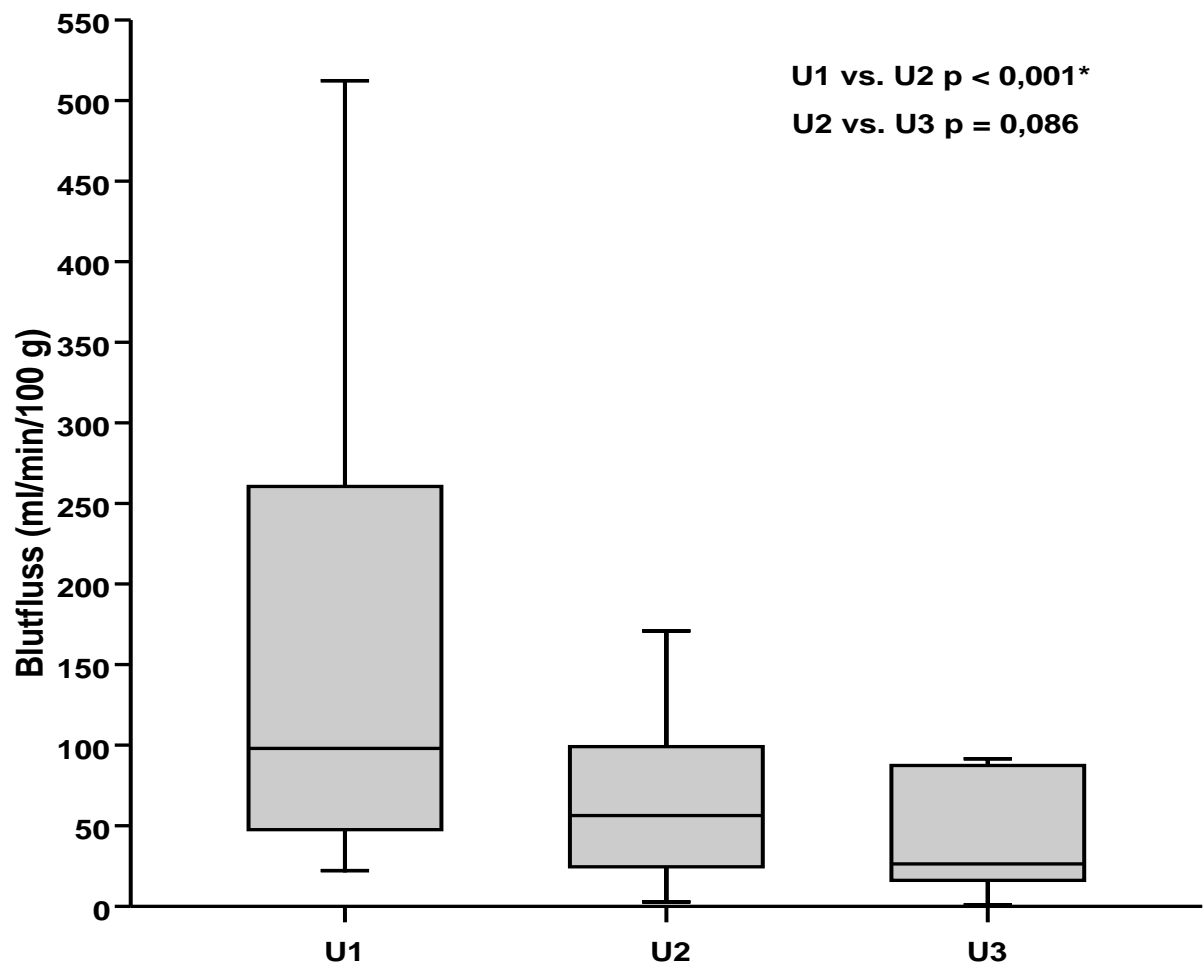
3.2 Perfusionsergebnisse

Es ließen sich mit Hilfe der CT-Perfusion Veränderungen der Perfusionsparameter in den behandelten Metastasen nachweisen. Am ersten Tag nach LITT zeigten sie sich am deutlichsten. Tabelle 3 fasst für die 22 untersuchten Metastasen die berechneten Mediane der CTP-Parameter BF, BV, MTT und PS zu den Zeitpunkten vor, einen Tag nach und vier bis sechs Wochen nach laserinduzierter Thermotherapie zusammen. Sie veranschaulicht den signifikanten Rückgang der Parameter BF, BV und PS am ersten Tag nach LITT im Vergleich zu den Ausgangswerten.

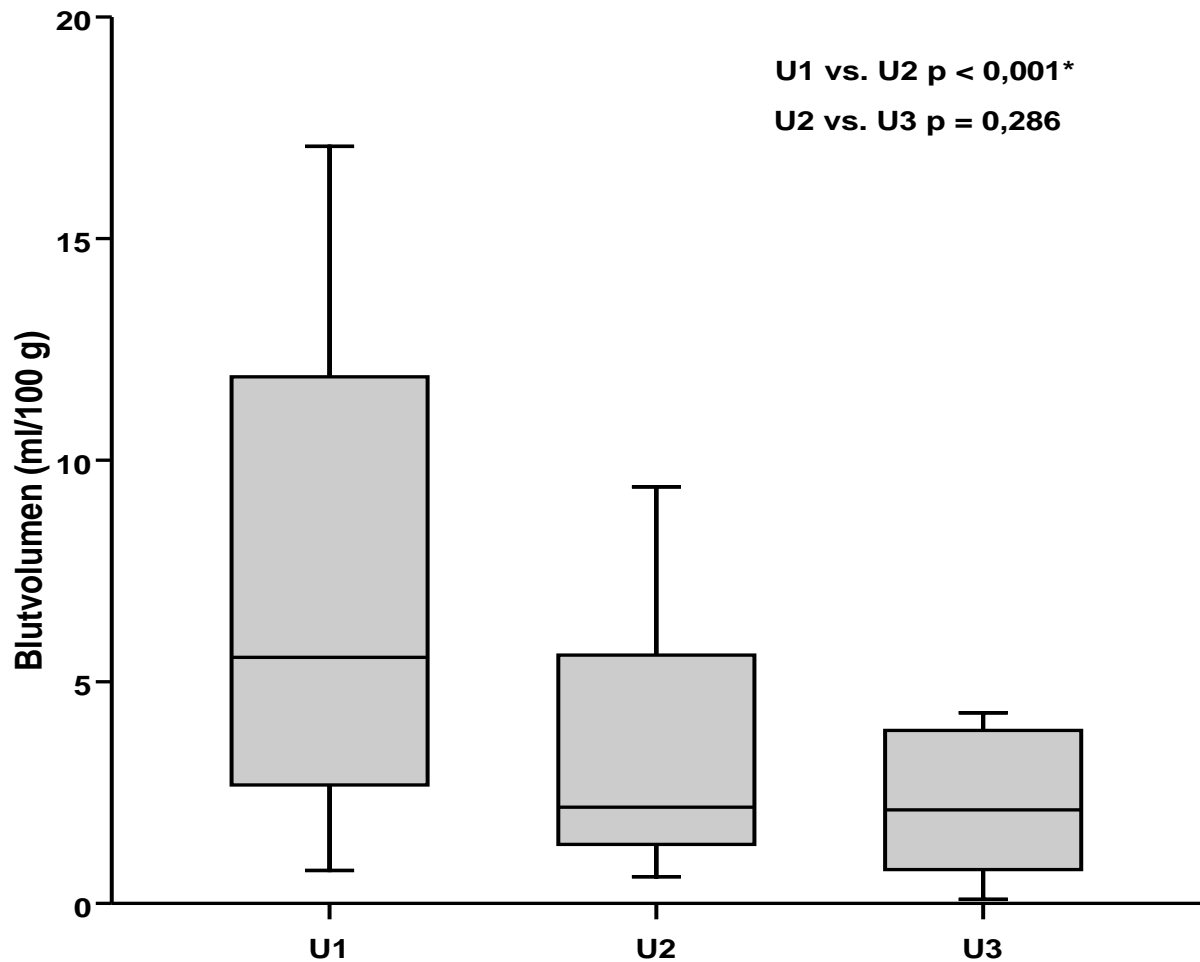
Perfusionsparameter	vor LITT° (U1)	1 Tag nach LITT° (U2)	4 – 6 Wochen nach LITT° (U3)
BF (ml/min/100 g)	98,0 [47,2; 323,5]	56,3 * [24,3; 106,8]	26,3 [15,8; 89,5]
BV (ml/100 g)	5,6 [2,6; 13,2]	2,2 * [1,2; 5,9]	2,1 [0,7; 4,1]
MTT (s)	3,6 [2,2; 5,7]	4,2 [2,4; 6,0]	4,9 [2,6; 10,2]
PS (ml/min/100 g)	11,2 [7,1; 23,0]	3,0 * [1,4; 8,4]	3,7 [0,7; 13,5]

Tab. 3: CT-Perfusionsparameter vor und nach LITT: Statistik für Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV), mittlere Transitzeit (MTT) und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt (PS). Zeitpunkte der Untersuchungen: (U1) vor LITT, (U2) einen Tag nach LITT, (U3 vier bis sechs Wochen nach Therapie. * - signifikante Änderung. ° - (Median [25.; 75. Perzentile]).

Bei der quantitativen Messung des Blutflusses in den pulmonalen Metastasen reichten die Ausgangswerte vor LITT von 22,2 bis 970,1 ml/min/100 g. Die quantitative Bestimmung des Blutvolumens ergab Ausgangswerte im Bereich von 0,7 bis 80,2 ml/100 g. Die Werte am ersten Tag nach laserinduzierter Thermotherapie reichten für BF von 2,8 bis 485,3 ml/min/100 g und für BV von 0,6 bis 44,4 ml/100 g. Am ersten Tag nach LITT sind die Werte für BF ($p < 0,001$) und BV ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant zurückgegangen (Abb. 6a, b).



a



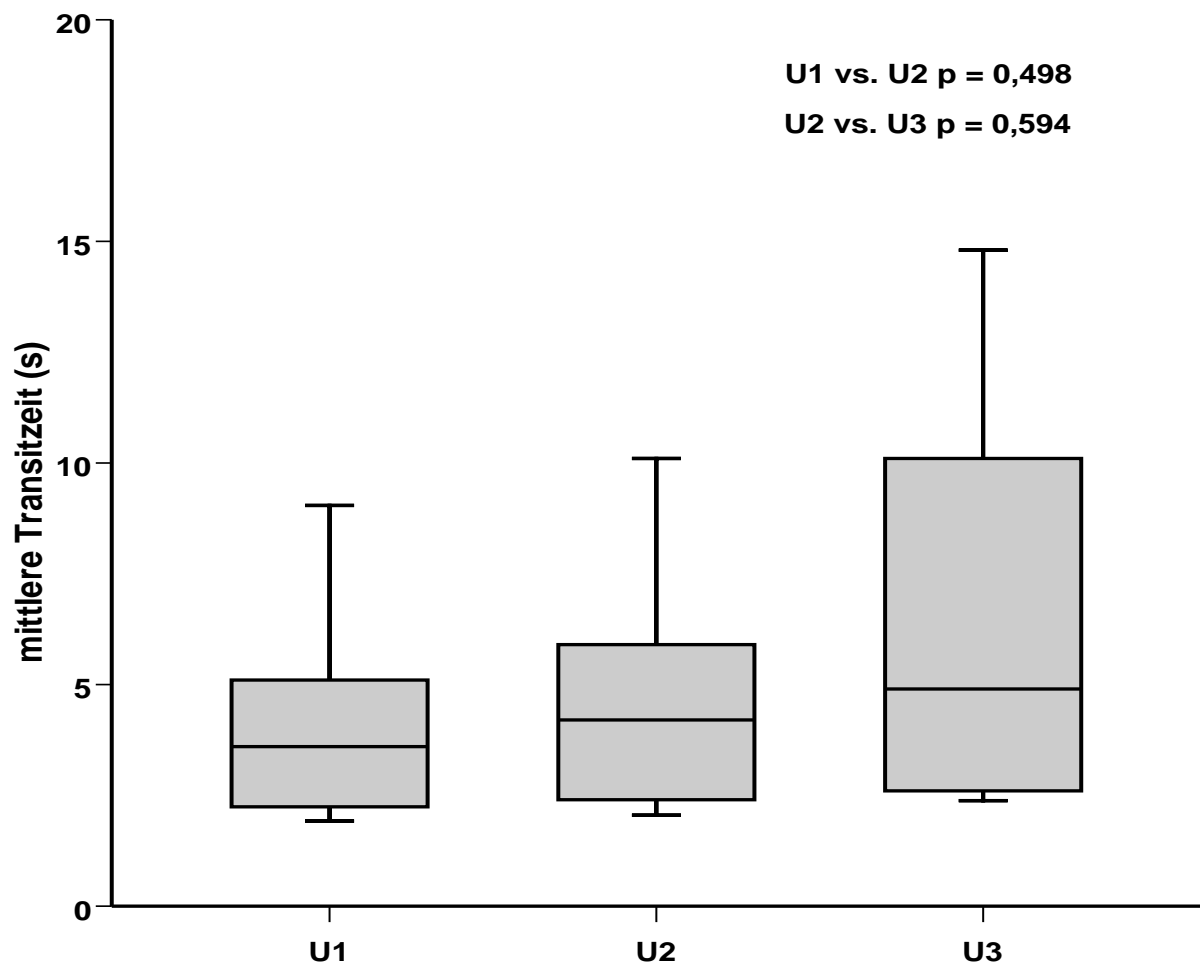
b

Abb. 6: Boxplots für BF und BV: (a) Blutfluss, (b) Blutvolumen. Zeitpunkte der Untersuchungen: (U1) vor LITT, (U2) einen Tag nach LITT, (U3) vier bis sechs Wochen nach LITT. (* - signifikant).

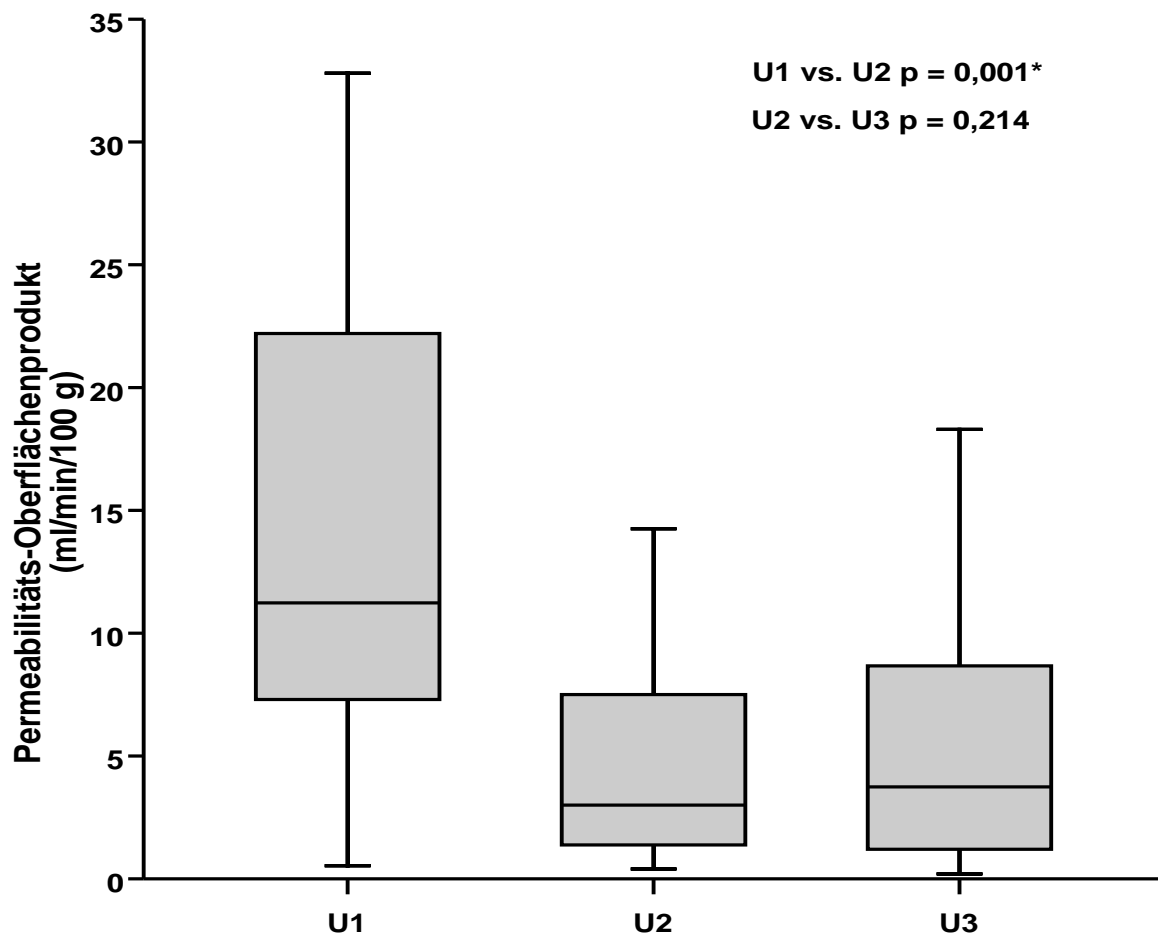
Für das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt wurden vor Therapie Messwerte von 0,5 bis 102,4 ml/min/100 g ermittelt. Es verringerte sich am ersten Tag nach LITT signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,001$): einen Tag nach der Therapie lagen die Werte der PS im Bereich von 0,4 bis 14,3 ml/min/100 g (Abb. 7 b).

Vier bis sechs Wochen nach LITT traten im Vergleich zu den Werten einen Tag postinterventionell für keinen der drei Parameter BF ($p = 0,086$), BV ($p = 0,286$) und PS ($p = 0,214$) signifikante Änderungen auf (Abb. 6 a, 6 b, 7 b). Die Werte lagen im Bereich von 0,9 bis 388,6 ml/min/100 g für BF, von 0,1 bis 16,4 ml/100 g für BV und von 0,2 bis 89,6 ml/min/100 g für PS. Die MTT änderte sich über den gesamten Zeitraum der Messungen nicht signifikant (Abb. 7 a). Ihre Ausgangswerte reichten von 1,9 bis 16,3 s. Einen Tag nach

der Therapie lagen die Werte im Bereich von 2,1 bis 18,8 s ($p = 0,498$) und vier bis sechs Wochen nach LITT im Bereich von 2,4 bis 16,3 s ($p = 0,594$).



a



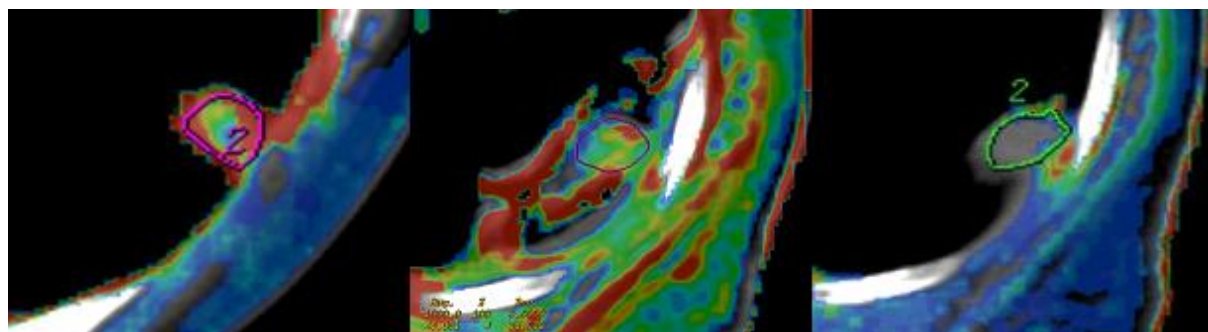
b

Abb. 7: Boxplots für MTT und PS: (a) mittlere Transitzeit, (b) Permeabilitäts-Oberflächenprodukt. Zeitpunkte der Untersuchungen: (U1) vor LITT, (U2) einen Tag nach LITT, (U3) vier bis sechs Wochen nach LITT. (* - signifikant).

Beispiele für die generierten farbigen Parameterbilder der Messwerte mit und ohne CT-Bild im Hintergrund sind in Abb. 8 dargestellt. BF, BV, MTT und PS sind vor, einen Tag nach und vier bis sechs Wochen nach LITT abgebildet. Die Parameterwerte sind für jeden Pixel farbkodiert, z. B. steht bei den BF-Karten rot für hohe und blau für niedrige Messwerte.

Auf den Parameterbildern von vor der LITT konnte man in der Tumorperipherie im Vergleich zum -zentrum zum Teil eine stärkere Perfusion (PP: BF, BV, MTT und/oder PS) beobachten. Dieser Unterschied zwischen zentraler und peripherer Durchblutung zeigte sich auch im Zentrum von Ablationsbereichen bei der U2 und U3. Eine Steigerung der Durchblutung in der Peripherie des ablatierten Bereiches wurde nach thermischer Gewebereizung bei 22 behandelten Metastasen auf den Parameterbildern beobachtet.

Am ersten postinterventionellen Tag zeigte sich die typische Vergrößerung des Ablationsbereiches. Bei der U3 wurden im Vergleich zur U2 bei einem Teil der Metastasen kleiner werdende Ablationszonen beobachtet. Im Ablationsbereich waren in der U3 im Vergleich zur U1 überwiegend geringere PP (BF 19/22, BV 18/22, PS 18/22, Abnahme mind. 5 %) messbar.

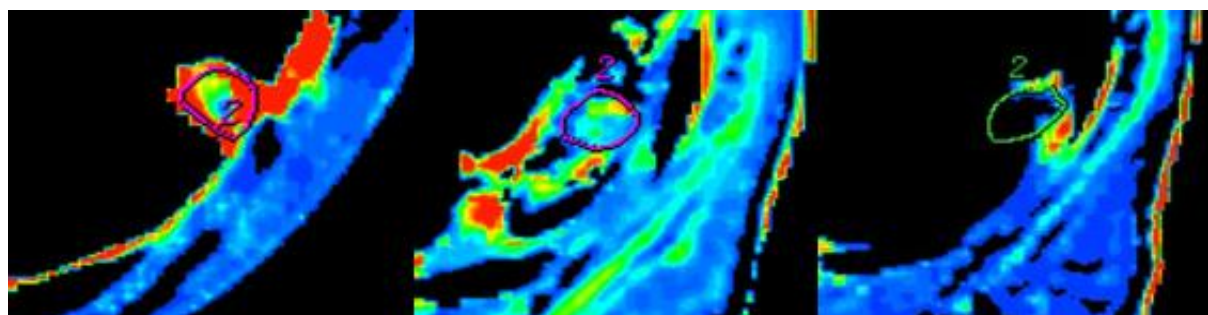


a*

U1

U2

U3

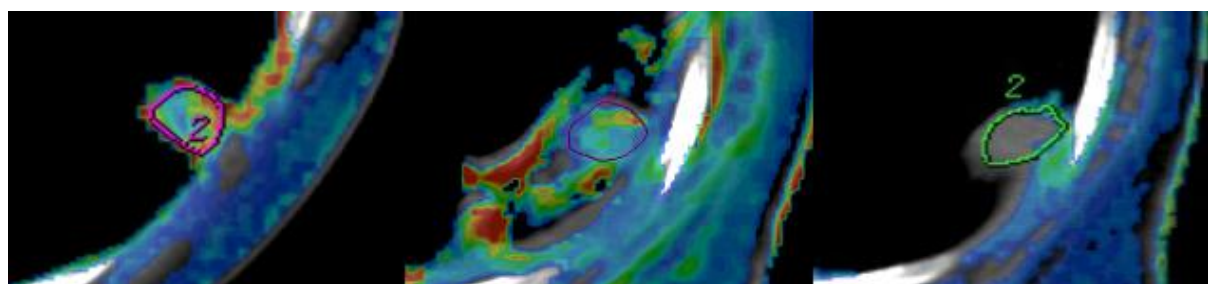


a`

U1

U2

U3

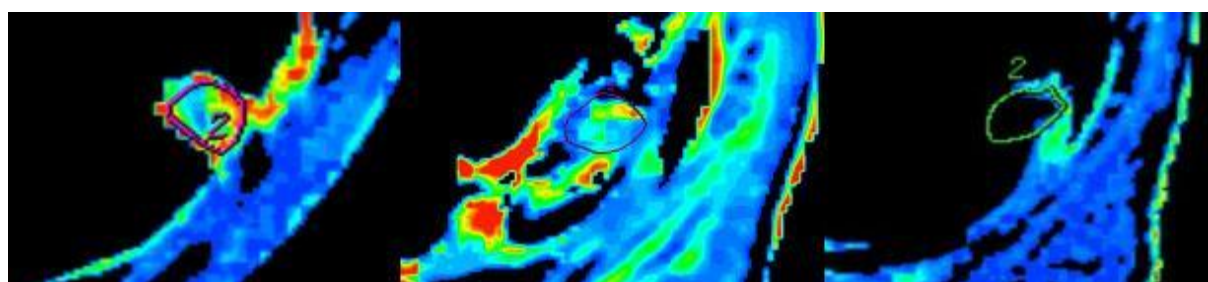


b*

U1

U2

U3



b`

U1

U2

U3

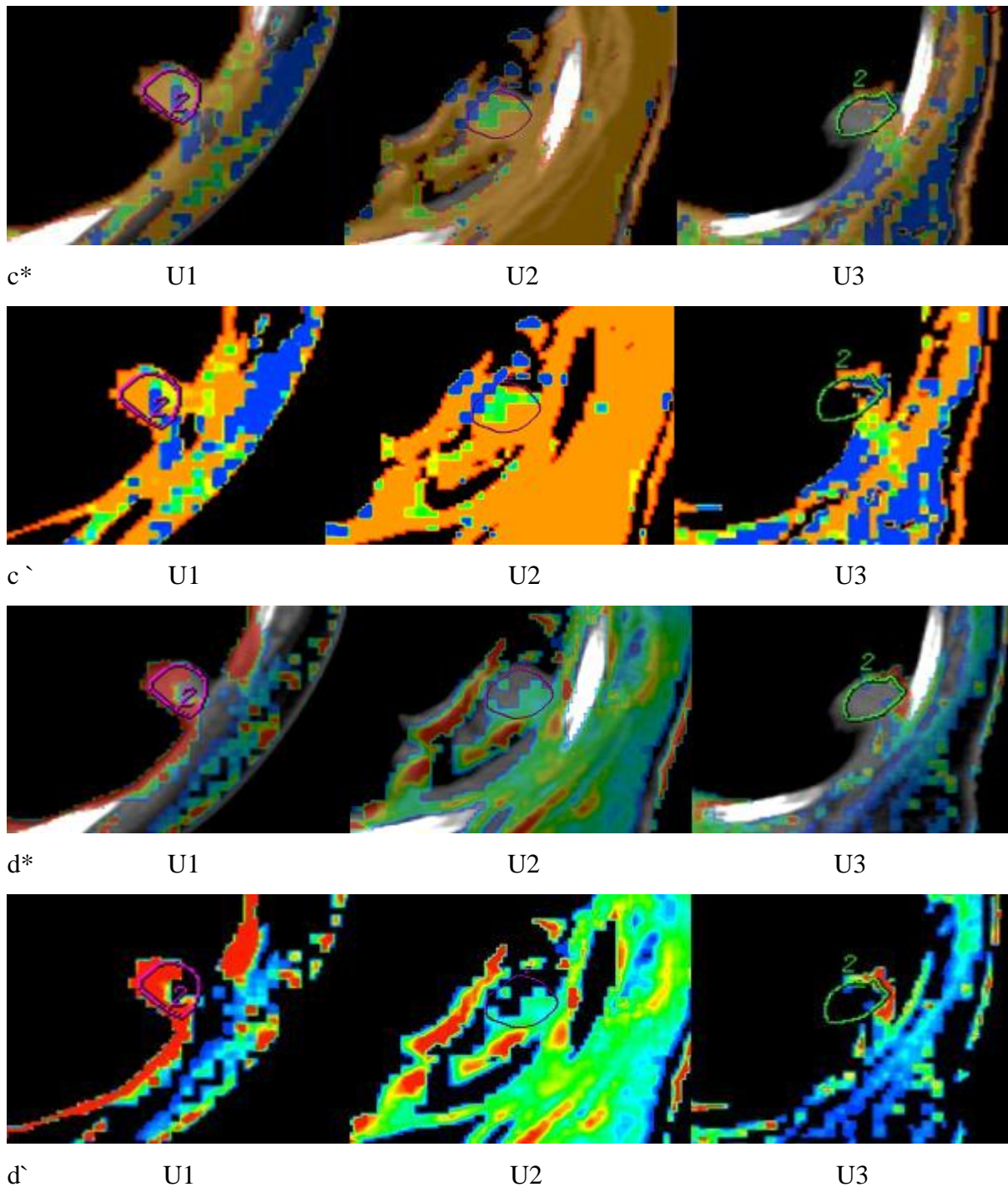


Abb. 8: Verlaufsbilder der CT-Perfusion und farbige Parameterkarten für: (a) den Blutfluss, (b) das Blutvolumen, (c) die mittlere Transitzeit und (d) das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt. Zeitpunkte der Untersuchungen: (U1) vor, (U2) einen Tag nach und (U3) vier bis sechs Wochen nach LITT. (* - mit CT-Bild im Hintergrund, ' - ohne Hintergrundbild). BF, BV, PS: rot für hohe und blau für niedrige Messwerte, MTT: blau für hohe und rot für niedrige Messwerte.

3.2.1 Perfusionsauswertung

Die Messwerte wurden unter Berücksichtigung folgender Grundlagen ausgewertet: Erstens kann es ohne nachweisbare Blutversorgung kein vitales Gewebe geben. Zweitens kommt es durch Reduktion der Durchblutung beim Unterschreiten eines bestimmten Wertes zur Gewebeschädigung.

Die Parameter BF, BV und PS zeigten von U1 zu U2 eine signifikante Abnahme. Bei 19/22 Metastasen kam es in diesem Zeitraum zu einer Reduktion von zwei bis drei dieser Messwerte. Bei 18/22 Metastasen reduzierte sich PS von U1 auf U2.

Für die CTP wurde eine Auswertungsmethode unter Verwendung der Perfusionsparameter (PP) BF, BV und PS ausgearbeitet. Der entwickelte Perfusionsindex („perfusion response index“) charakterisierte die Änderung der CT-Perfusionsparameter BF, BV und PS im Ablationsbereich einen Tag nach der laserinduzierten Thermotherapie (U2) im Vergleich zu den Werten vor der Intervention (U1). Drei Auswertungsergebnisse waren mittels Perfusionsindex möglich:

1. ein negativer Perfusionsindex, Abnahme von mindestens zwei der drei PP nach Therapie, Zeichen für Therapieansprechen (technische Effektivität) nach Perfusionsauswertung (pR)
2. ein positiver Perfusionsindex, Anstieg von mindestens zwei der drei PP einen Tag nach Therapie, Zeichen für kein Therapieansprechen (keine technische Effektivität) nach Perfusionsauswertung (pNR)
3. Keine Änderung von mind. zwei der drei Perfusionsparameter (pNC)

Eine Änderung der Messwerte von mind. 5 % wurde als Abnahme bzw. als Anstieg der Perfusionsparameter gewertet.

Die Perfusionsauswertung für die 22 Metastasen ergab in 19 Fällen ein Therapieansprechen und in drei Ablationsbereichen kein Therapieansprechen (Tab. 4). Ein pNC wurde nicht beobachtet.

3.3 Ergebnisse im Follow-up

Nach den RECIST wurden folgende Therapieergebnisse im Follow-up nach zwölf Monaten ermittelt: Elf Ablationsbereiche zeigten Befunde einer partiellen Remission (PR). Für neun Ablationszonen wurden die Kriterien einer stabilen Erkrankung (SD) erfüllt. Zwei

therapierte Metastasen zeigten eine Progression (PD). Eine komplette Remission (CR) trat nicht auf.

Tabelle 4 zeigt für die untersuchten Metastasen die prozentualen Änderungen der CT-Perfusionsparameter BF, BV und PS am ersten Tag nach LITT und die des größten Durchmessers der therapierten Lungenmetastase 12 Monate nach der Intervention. Sie gibt ebenfalls einen Überblick über die Wertung der Ergebnisse mit RECIST und über die Perfusionsauswertung.

*	Änderungen der CTP-Parameter in % am ersten Tag nach LITT				Änderungen des größten Tumordurchmessers in % ein Jahr nach LITT		
	BF (%)	BV (%)	PS (%)	pR/pNR	GD (%)	Auswertung nach RECIST	R/NR
01	-60	-67	-78	pR	-32	PR	R
02	-76	-74	-61	pR	-37	PR	R
03	-7	+4	-64	pR	+5	SD	R
04	-50	-14	+1280	pR	-31	PR	R
05	-67	-62	-84	pR	-30	PR	R
06	-85	-87	-90	pR	-42	PR	R
07	-83	-46	-80	pR	+3	SD	R
08	-38	-51	-92	pR	-10	SD	R
09	-33	-31	-73	pR	±0	SD	R
10	-94	-78	-88	pR	-52	PR	R
11	-12	-59	-95	pR	-56	PR	R
12	-97	-87	-51	pR	-62	PR	R
13	+182	+200	+117	pNR	+22	PD	NR
14	+109	+17	-63	pNR	+21	PD	NR
15	-49	-71	-75	pR	+8	SD	R
16	-34	-2	-94	pR	-33	PR	R
17	-26	-21	-77	pR	±0	SD	R
18	-87	-86	+66	pR	±0	SD	R
19	-82	-78	-89	pR	-2	SD	R
20	-81	-95	-99	pR	-28	SD	R
21	-78	-92	-23	pR	-31	PR	R
22	+28	-19	+627	pNR	-32	PR	R

Tab. 4: Perfusionsauswertung und Therapieansprechen der 22 Metastasen. Änderungen der CT-Perfusionsparameter Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt (PS) einen Tag nach der Therapie (U2) im Vergleich zu den Ausgangswerten (U1). Änderungen des größten

Durchmessers (GD) des Ablationsbereichs nach 12 Monaten im Vergleich zum GD der Metastase bei der U1. Therapieansprechen nach RECIST (PR, SD) - „respond“ (R), kein Therapieansprechen nach RECIST (PD) - „non-respond“ (NR); Therapieansprechen/ kein Therapieansprechen nach Perfusionsauswertung (pR/ pNR). (* - Metastase Nr.)

Beim Vergleich der Ergebnisse für Therapieansprechen (R/pR) bzw. kein Therapieansprechen (NR/pNR) in Tabelle 4 fanden sich zwischen der Wertung nach RECIST und der nach Perfusionsauswertung 21/22 Übereinstimmungen.

Einerseits zeigte sich jeweils eine Korrelation zwischen PR und gesunkenen Werten für BF, BV sowie PS in acht Fällen, zwischen PR und zwei gefallenem Perfusionswerten bei zwei Ablationsbereichen, zwischen SD und drei im Verlauf kleiner werdenden Parametern in sieben Fällen sowie zwischen SD und zwei reduzierten Perfusionswerten in zwei Fällen. Die Ablationszonen mit PR oder SD zeigten bis auf eine Ausnahme ein Therapieansprechen nach Perfusionsauswertung.

Andererseits ergab sich für die PD ein Anstieg dieser Perfusionswerte, wobei einmal zwei und einmal drei Werte anstiegen. Für diese zwei Fälle mit PD wurde jeweils kein Therapieansprechen nach Perfusionsauswertung beobachtet.

Es gab einen Fall, bei dem die Wertung nach RECIST und die Perfusionsauswertung nicht übereinstimmte. Hier zeigte die RECIST eine partielle Remission, die Perfusionsauswertung sprach hingegen gegen ein Therapieansprechen.

4 Diskussion

4.1 Methoden

Die quantitative Messung der Durchblutungsparameter wurde mit Hilfe der Computertomografie durchgeführt. Die CT hat die methodischen Vorteile der Schnittbildverfahren, sie ist gut und rasch verfügbar und benötigt nur eine sehr kurze Untersuchungszeit [105]. Sie ist eine zuverlässige Methode für das TNM Staging bei Bronchialkarzinomen [106].

Die dynamische Kontrastmittel-Computertomografie (eine Perfusionsmessmethode) wird von Cuenod et al. als eine vielversprechende, universelle, schnelle und nichtinvasive Technik beschrieben, die die Beurteilung der hämodynamischen Eigenschaften von unreifen Gefäßneubildungen wie den Tumorgefäßen erlaubt [92]. Sie ermöglicht die Evaluierung der Messparameter Blutfluss, Blutvolumen, mittlere Transitzeit und des Permeabilitäts-Oberflächenproduktes [92]. Verschiedene mathematische Algorithmen ermöglichen für diese Methode die Bewertung von mikrovaskulären Parametern wie dem Blutfluss, dem Blutvolumen, der mittleren Transitzeit und dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt des Gewebes [77, 92, 97]. Zusätzlich zu der routinemäßigen Tumorbildgebung ist es möglich, hiermit funktionelle Informationen zu gewinnen.

Für den Nachweis von metabolisch aktivem Tumorgewebe ist die Positronen-Emissions-Tomografie geeignet [107]. Bei der Untersuchung von Lungentumoren wurde von Miles et al., Tateishi et al. und Yi et al. eine Beziehung zwischen der mit dynamischer CT gemessenen Gefäßdichte und dem Glukosestoffwechsel gefunden. Dieser wurde durch FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) bzw. mit Hilfe der Untersuchung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bestimmt [74, 108, 109].

Die FDG-PET wurde ebenfalls verwendet, um das therapeutische Ansprechen auf die Radiofrequenzablation von nichtoperablen Lungenmetastasen zu untersuchen [31, 110].

Das Verschwinden der FDG-Aufnahme im PET und des KM-Enhancements im CT waren in den Studien von Akeboshi et al. und Kang et al. Kriterien für eine vollständige Tumornekrose [31, 110].

Akeboshi et al. beschrieben, dass die FDG-PET im Vergleich zur KM-CT beim Erkennen von Tumorresiduen eine höhere Sensitivität und Spezifität zeigt [31].

Derzeit existieren keine etablierten Kriterien, nach denen sich die Indikation für eine thermische Ablation von Lungentumoren richtet [111]. Dafür finden sich in der Literatur zur laserinduzierten Thermotherapie bewährte Kriterien für die Patientenauswahl [6, 42, 44, 46 -

48, 51]. Das Miniatur-Applikatorsystem „Monocath“, die dazugehörige Technik, und die bisherigen Ergebnisse der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) werden in den Publikationen von Hosten et al., Weigel et al. und Rosenberg et al. beschrieben [6, 44, 49]. Neue Studiendaten deuten darauf hin, dass diese Technik das Langzeitüberleben einzelner, ausgewählter Patienten verbessern kann [44].

Dank der technischen Entwicklung der Computertomografie der letzten Jahre wird heute weitgehend anstelle der Einzeiler- die Multislice-Spiral-CT-Technik verwendet, welche eine zusammenhängende volumetrische Erfassung des gesamten untersuchten Körperabschnitts erlaubt [105]. Sie ermöglicht mit der gleichzeitigen Aufnahme mehrerer Schichten eine verkürzte Scanzeit bei gleichzeitiger Verringerung der Schichtdicke und einer Verbesserung der Ortsauflösung [105]. Die schnelle serielle Akquisition von CT-Datensätzen ermöglicht eine Erweiterung des Untersuchungsbereiches der Perfusion und die Reduktion der Kontrastmittelmenge [108].

Die MRT-Bildgebung bietet im Vergleich zur CT eine bessere Weichteilauflösung [7]. Sie wird u. a. zur Überwachung von Leber- und Lungen-LITTs verwendet [27, 45]. Kelekis et al. nennen als Vorteil der Magnetresonanztomografie die multiplanare Planbarkeit des Zugangsweges, weisen aber auch darauf hin, dass mit dieser Methode eine Pneumothoraxentwicklung unter der Therapie nicht erkennbar ist [7]. Ein Doppel-Kontrast-MRT ermöglicht eine verbesserte Unterscheidung zwischen thermisch induzierten Nekrosen und Tumorgewebe nach LITT [112]. Auf der Grundlage der in den verschiedenen Bildsequenzen ermittelten Signalintensität ist es möglich, zwischen lebensfähigem Tumorgewebe, dysatelektatischen Lungenparenchymbändern und postablativer Narbenbildung zu unterscheiden [112].

Die genannten Studien verdeutlichen die Vorteile von MRT und PET. Beide Untersuchungen sind kostenintensiv [113]. Die PET ist im klinischen Alltag eingeschränkt verfügbar [113]. Die CT ist dagegen gut verfügbar [105].

Die Autoren Schmidt et al. beschrieben die in jüngster Zeit entwickelte PET-CT als neue vielversprechende Methode für das Tumorstaging und vertraten in ihrer Studie die Ansicht, dass diese im Vergleich mit den separaten PET- und CT-Untersuchungen die bessere Untersuchungstechnik in der Lungendiagnostik ist [114]. Beim PET-CT wird durch Kombination der funktionellen Informationen der PET mit den anatomischen Daten der CT eine Verbesserung in der diagnostischen Genauigkeit möglich [115].

Die von Hoffmann et al., Weigel et al. und Rosenberg et al. beobachtete Änderung der Kontrastmittel-Anreicherung im Ablationsbereich nach LITT [29, 44, 46] wurde in dieser

Studie mit der CT-Perfusion näher untersucht und quantifiziert. Bei Patienten mit mehreren in die Studie eingeschlossenen Metastasen wurden diese jeweils einzeln untersucht, da nur eine CTP pro Untersuchung sinnvoll war. Bei einer sofortigen zweiten Tumorperfusion hätte der Kontrastmittelrest im Gewebe die Perfusionsergebnisse verfälscht. Die Metastasen lagen in der Regel nicht auf einem CT-Schnittbild, sodass eine CTP ausreichend gewesen wäre.

Die Datenanalyse mit Hilfe des Dekonvolution-Algorithmus unterscheidet sich von der Methode, die zur Berechnung der CT-Perfusionsparameter für das Hirngewebe genutzt wird. Die auf der Indikatorverdünnungstheorie basierende Methode für das Gehirn liefert nur bei intravasal gebundenem Kontrastmittel korrekte Ergebnisse, wie es z. B. bei intakter Blut-Hirn-Schranke der Fall ist [116]. Das Gefäßsystem maligner Tumoren ist dagegen mehr oder weniger stark permeabel, sodass eine andere Berechnung erforderlich ist.

In der Literatur wird das Follow-up von Tumoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit Hilfe verschiedener Kriterien durchgeführt. Die Kriterien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren, die „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) sind in der Onkologie der Goldstandard zur Verlaufskontrolle von Tumoren [117, 118].

Einige Studien verwenden als Alternative zur Beurteilung des therapeutischen Erfolgs das Größenverhaltens im Follow-up [6, 7, 30]. Im Verlauf kommt es bei komplett abladierten Metastasen zur Narbenbildung mit Größenkonstanz oder Verkleinerung des Ablationsareals [6]. Eine Größenkonstanz des Ablationsbereiches impliziert nicht, dass ein Behandlungsmisserfolg vorliegt [64]. Eine Größenprogredienz in der Kontrolluntersuchung ist hingegen ein Anhalt auf persistierendes Tumorgewebe und wird als inkomplette Ablation gewertet [6, 9, 28, 30, 44].

Einige Autoren vertreten in ihren Studien die Ansicht, dass die alleinige Größenbestimmung der Ablationszone kein zuverlässiges Kriterium für die Beurteilung des Ablationserfolges darstellt [32, 112]. Hoffmann et al. berücksichtigten beim Follow-up neben dem Größenverlauf das Kontrastmittelverhalten [29]. Eine fehlende Kontrastmittelanreicherung sowie eine Größenkonstanz oder -regredienz des Ablationsareals wurden von ihnen als therapeutischer Erfolg gewertet. Eine deutliche Kontrastmittelanreicherung sowie eine Größenprogredienz deuten laut Studie dagegen auf eine inkomplette Ablation hin. Die Beurteilung des Therapieerfolges mittels Größenverlauf im CT erfolgte in der Literatur in einer Studie von Hoffman et al. u. a. drei Monate nach Therapie [29], ein kurzes Follow-up-Intervall.

Es wurden unterschiedliche Tumore untersucht. Einige waren stark vaskularisiert, wie z. B. das Nierenzellkarzinom und das hepatozelluläres Karzinom, andere dagegen nicht. Zur letzten Gruppe gehören z. B. das Mamma- und das Kolonkarzinom. Es wurde in dieser Studie nicht zwischen den einzelnen Gruppen unterschieden. Ebenfalls wurde keine Subgruppenanalyse zur Vortherapie der Patienten durchgeführt. Dazu wäre eine größere Anzahl von Patienten in jeder Subgruppe sinnvoll.

4.2 Ergebnisse

Nach meinem Wissen gab es bisher keine Studien über die quantitativen Durchblutungsparameter von pulmonalen Metastasen durch Perfusions-CT vor und nach laserinduzierter Thermotheapie.

Einen Tag nach LITT zeigen native CT-Bilder eine typische Vergrößerung der Ablationszone mit einer diesen Bereich allseits umgebenden Transparenzminderung [6, 30]. Die Follow-up-CT-Untersuchungen dieser Studie zeigten diese Vergrößerung des Ablationsbereiches im Vergleich zum Ausgangsbefund am ersten Tag nach LITT sowie teilweise vier bis sechs Wochen nach der Intervention.

Für die laserinduzierte fokale Hyperthermie wurden der zu Grunde liegende Wirkmechanismus und die mikrovaskulären Auswirkungen im Labor untersucht [119]. In-vitro-Studien zur Radiofrequenzablation (RFA) von Nikfarjam et al. haben gezeigt, dass im Ablationsbereich nach einer Behandlung mit dem Nd-YAG-Laser ein progressiver Blutgefäß- und Gewebeschaden als direkte Folge der fokalen Hyperthermie auftritt [119]. Sie beobachteten, dass es sofort nach RFA im Ablationsgebiet zu einer initialen Reduktion der Blutzirkulation sowie zu einer Erhöhung der Permeabilität im Tumorgewebe kam und dass im weiteren Verlauf ein schrittweise progredienter Untergang des Gewebes und der Kapillaren nachweisbar war [119]. Ein Mechanismus, durch den dieser fortschreitende Schaden nach der Anwendung der Hyperthermie auftritt, ist die Stimulation der Apoptose, die 24 Stunden nach der Behandlung ein Maximum erreicht [120].

Zusätzlich kann man nach der RFA erhebliche Veränderungen im Stroma der Tumore beobachten [121]. Nach der fokalen Hyperthermie unterliegen laut Sugaar et al. die Blutkapillarwände degenerativen Veränderungen, die zur Nekrose und zum Verlust der vaskulären Versorgung des Tumors führen [121]. Eine weitere Zerstörung des Tumors wird durch die Lymphozyteninfiltration verursacht [121].

Meijerink et al. erforschten in jüngster Zeit die Perfusion nach fokaler Hyperthermie [122]. Sie halten es für möglich, mittels der Perfusions-CT des Lebergesamtvolumens nach RFA Lokalrezidive zu erkennen und zu lokalisieren [122]

In dieser prospektiven Studie zur CT-Perfusion nach LITT zeigte sich ein deutlicher Rückgang der berechneten Mediane der Perfusionsparameter BF, BV und PS am ersten Tag nach der laserinduzierten Thermotheapie im Vergleich zu den Ausgangswerten. Dies bedeutet, dass die thermische Behandlung mit LITT zu messbare Veränderungen der Durchblutung des Gewebes führte.

Bei 18/22 Metastasen reduzierte sich PS von U1 auf U2, was auf weniger vitales Tumorgewebe hinweist und für die Beurteilung des technischen Erfolges (komplette Ablation) verwendet werden kann.

Mit der CTP ist es möglich, zwischen Narbengewebe mit ausreichend niedrigen Perfusionsparameter und vitalen Tumoranteilen zu unterscheiden. Die malignen Areale sind dadurch charakterisiert, dass ihre Perfusionsparameter ein bestimmtes Minimum überschreiten. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die PP-Grenzwerte zwischen beiden Geweben näher zu charakterisieren. Ebenfalls ist es für die Beurteilung der postinterventionellen Lungenabschnitte wichtig, die Inhomogenität der PP im Ablationsbereich und die vorübergehende typische Steigerung der Durchblutung nach thermischer Reizung zu berücksichtigen. Es ist erforderlich, die Perfusionsauswertung durch weitere Studien zu optimieren.

Die CTP-Ergebnisse sprechen dafür, dass mit Hilfe der CT-Perfusion vaskuläre Veränderungen sensitiv erfasst werden können. Durch diese kann frühzeitig der technische Erfolg nach der LITT beurteilt werden. Nach laserinduzierter Thermotheapie einer Lungenmetastase wäre mit einer technisch erfolgreichen (kompletten) Ablation zu rechnen, wenn man nach LITT ein ausreichend niedriges PS im Ablationsbereich die Nekrose nachweisen kann.

Unveränderte Perfusionswerte im Ablationsbereich deuten darauf hin, dass vitale Tumorteile, die in U1 mit den CT-PP charakterisiert wurden, persistieren. In diesem Fall wäre mit einer inkompletten Ablation zu rechnen.

Für die Studienpatienten zeigten sich keine signifikanten Änderungen der jeweiligen Mediane von BF, BV und PS vier bis sechs Wochen nach LITT im Vergleich zum ersten Tag nach der Behandlung. Ein deutlicher Anstieg der CT-PP von U2 zu U3 wäre theoretisch außer durch eine außerordentlich schnelle Tumorphiliferation nicht zu erwarten. Dabei

würde angenommen werden, dass keine traumatische äußere Einwirkung auftritt und dass die lokale Entzündung langsam abklingt.

Der Wert für MTT ändert sich im Verlauf nicht signifikant. Die Ursache dafür könnte mit dem zentralen Volumentheorem zusammenhängen. Dieses erläutern die Autoren Meier und Zierler näher [97]. MTT lässt sich laut diesem als Quotienten von BV und BF beschreiben. Damit ist es ein Verhältnis zweier Größen. In dieser Studie fallen die Parameter BF und BV z. B. von U1 zu U2 in sehr vielen Fällen gemeinsam ab, ihr Verhältnis zueinander ändert sich allerdings wenig, sodass MTT keine signifikante Änderung zeigt.

Die Ausgangswerte in den farbigen Parameterbildern der Lungenmetastasen dieser Studie zeigten eine Heterogenität der Perfusionsparameter innerhalb der Tumore. Dabei war die Tumorperipherie geringfügig mehr vaskularisiert als das Zentrum. Dies steht im Einklang mit einer von Ng et al. veröffentlichten klinischen Studie, die Patienten mit inoperablen nicht-kleinzelligen Karzinomen der Lunge untersuchte [89].

Die beobachtete KM-Anreicherung im Rand der Ablationszone tritt laut Goldberg et al. sofort nach der Ablation auf und zeigt als physiologische Reaktion auf die thermische Schädigung eine gutartige Erhöhung der Durchblutung (initial: reaktive Hyperämie; später: Fibrose und Vorkommen von Riesenzellen im Gewebe) [55]. Diese Durchblutungssteigerung ist bis zu sechs Monate nach Therapie nachweisbar [55]. Die typische Steigerung der Durchblutung nach thermischer Gewebereizung ist bei den 22 Metastasen v. a. in der Peripherie aufgetreten. Sie spiegelt sich aufgrund der Positionierung der ROI (bei der U2 und U3) allerdings nicht in den Perfusionsergebnissen wieder. Anteile der Peripherie des Ablationsbereiches wurden wegen der umgebenden Luft oder wegen dem atelektatischen Lungengewebe aus dem Bereich der ROI ausgeschlossen.

SD wurde als Therapieansprechen (technische Effektivität) nach LITT gewertet, da die Patienten vom fehlenden Tumorprogress profitieren können.

Eine inkomplette Ablation wurde durch die Follow-up-Untersuchung mit CT nach zwölf Monaten nachgewiesen, wobei eine Vergrößerung des größten Durchmessers von mehr als 20 % (progressiver Krankheitsverlauf) erkennbar sein musste. In dieser Arbeit wurden zwei Metastasen im Verlauf als PD beschrieben, die durch eine inkomplette Ablation erklärbar sind. Diese kann folgende Ursachen haben:

- technische Ursachen an den Geräten mit dem Resultat einer Reduktion der geplanten Laserenergie oder Applikationszeit
- „heat sink effect“

- ungünstige Form oder Größe der Metastase für die am besten geeignete Lage und Anzahl der Applikatoren

Bei diesen Ursachen kommt es lokal zu geringeren Temperaturen im Lungenparenchym als für die homogene Denaturierung von bestimmten Zellproteinen notwendig wären. Bei Erwärmung des Gewebes in Applikatornähe auf über 60 °C kommt es zur Koagulation der Proteine [57, 59 - 60].

Die Studie von Lu et al. untersuchte den „heat sink effect“ bei RFA in Schweinelebern. Dieser Effekt kann in der Umgebung von Gefäßen mit über 3 mm Durchmesser dazu führen, dass durch den Wärmeabtransport eine Ablation nicht komplett erreicht werden kann [62].

Hiraki et al. beschrieben für die RFA die Größe der Metastase als Risikofaktor einer inkompletten Ablation [123].

4.3 Andere therapeutische Strategien

Dies ist nach meinem Wissen die erste in-vivo Studie am Menschen, die die Auswirkungen der LITT auf die Gefäße im Ablationsbereich mit CTP untersucht. Ein Vergleich der gefundenen Ergebnisse mit Studien, die bei Patienten vaskuläre Veränderungen nach Strahlen- oder Chemotherapie bewerten, ist schwierig und nur eingeschränkt möglich. Es wurde beispielsweise eine Studie von Harvey et al. veröffentlicht, die nach Radiotherapie in einer Vielzahl von soliden Tumoren eine Erhöhung der Permeabilität und des Blutvolumens („fractional vascular volume“), die mit Hilfe der dynamischen KM-CT gemessen wurde, beschreibt [124].

Ng et al. konnten bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit einer volumetrischen CT-Perfusion des gesamten Tumors zeigen, dass die fraktionierte Bestrahlung in diesen Karzinomen zu einem Anstieg des Blutvolumens und der Permeabilität führt [89]. Verantwortlich dafür, dass die Studie von Ng et al. zu einem anderen Ergebnis als diese Studie kommt, könnten die unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen der ionisierenden Strahlung und den Tumorgefäßen einerseits sowie zwischen der fokalen Hyperthermie und diesen Gefäßen andererseits sein. Zur Erhöhung der Durchblutung und zur Gefäßneubildung nach Bestrahlung können laut Ng et al. die unter der Therapie auftretende Vasodilatation, die Freisetzung von Zytokinen und die Hochregulation des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors führen [89].

Eine Studie von Bellomi et al. zeigte eine erhebliche Reduktion des Blutflusses, des Blutvolumens und der Permeabilität in den durchgeführten CT-Perfusions-Messungen bei Patienten mit Rektumkarzinom nach kombinierter neoadjuvanter Chemotherapie und

Bestrahlung [75]. In einer anderen Studie zur Therapie von Rektumkarzinomen wurde ein deutlicher Rückgang des Blutflusses nach einer präoperativen Chemotherapie mit CT-Messungen beobachtet [70]. Diese beobachteten Gefäßveränderungen nach der Therapie hängen mit der potenziellen antivaskulären Wirkung der verwendeten Chemotherapeutika zusammen [94]. In der Onkologie ist die Hemmung der Tumorangiogenese eine der wesentlichen therapeutischen Strategien, Medikamente mit dieser Wirkung sind Gegenstand der Forschung [93]. Laut Herbst et al führen strukturell anormale Tumorblutgefäße zur Heterogenität des Blutflusses im Tumor und zu einer erhöhten Permeabilität der Blutgefäße [93]. Herbst et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), des stärksten und spezifischsten Mitogens für Endothelzellen, und seines Rezeptors zu einer Abnahme der Gefäßdichte und der Permeabilität führte [93].

Seitdem die thermischen Ablation in Kombination mit anderen therapeutischen Strategien wie der Bestrahlung, der Chemotherapie (mit der RFA) und der transarteriellen Chemoembolisation genutzt wird [125 - 127], ist ein besseres Verständnis der Reaktion der Gefäße auf die laserinduzierte Thermotherapie und die langfristig auftretenden Veränderungen der Gefäße im Ablationsbereich notwendig. Möglicherweise ergeben sich aus diesen Kombinationsverfahren wichtige Behandlungsoptionen in der multimodalen Tumorthherapie. Die Planung dieser Kombinationen wird wahrscheinlich in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

4.4 Einschränkungen

Die Verwendung der CT-Perfusion zur Beurteilung der Tumervaskularisation ist einerseits durch die Patienten und andererseits durch die technischen Möglichkeiten begrenzt:

- durch das zeitlich begrenzt mögliche Luftanhalten
- durch die zusätzliche Strahlenbelastung
- durch die Anzahl der möglichen CT-Schichten

Um die Durchblutungsparameter genau zu berechnen, war es absolut notwendig, dass die Patienten im CT, während sie den Atem anhielten, in derselben Position blieben. Voraussetzung dafür war vor allem eine kurze Scandauer. Die für diese Studie benötigte Zeit von 40 Sekunden erscheint lang, war aber für die Berechnung der Perfusion Parameter bei der verwendeten Injektionsrate notwendig. Minimale Bewegungen des Patienten während der CTP lassen sich in der Praxis nicht vermeiden.

Die Verwendung eines 8-Zeilen-Scanners in dieser Studie beschränkte die Erfassung des Tumors bei der CTP technisch, da nur zwei Schichten der Lunge mit 10 mm Dicke erfasst werden konnten. Diese trafen bedingt durch minimale Thoraxbewegungen und unterschiedliche Inspirationslagen im Vergleich zu den beiden anderen CTP-Untersuchungen nur annähernd dieselbe Region der Metastase vor und des Ablationsbereiches nach LITT. Theoretisch könnte der Ablationsbereich durch eine Thoraxbewegung sogar vollständig aus der CT-Schicht geschoben werden. In diesem Fall würde diese CT-Perfusion nicht die benötigten Informationen liefern. Eine Wiederholung der Sequenz würde aus oben genannten Gründen nicht sinnvoll sein.

Die Tumorperfusionsmessung kann mit einer größeren z-Achsen-Abdeckung verbessert werden [88]. Dies ist durch bestimmte Multislice-Spiral-Computertomografien möglich [108]. Die Autoren Ng et al. haben mit einer spiralförmigen 16-Detektor-Zeilen-CT eine Technik entwickelt, die es erlaubt, eine Beurteilung der quantitativen Gesamttumor-Perfusion durchzuführen [128]. Mit dieser Technik war es möglich, den gesamten Tumor zu untersuchen und beide Messwerte, das Blutvolumen und die Permeabilität, in allen zehn untersuchten Lungenkrebspatienten reproduzierbar zu erheben [128].

Aber der Einsatz von größeren Detektoren und die Gesamttumbewertung haben den Nachteil einer erhöhten Strahlenbelastung. Auch die CT-Perfusion der pulmonalen Metastasen ist als zusätzlicher Scan bei der Routineuntersuchung vor und nach der Lasertherapie eine zusätzliche Strahlenbelastung. Für die Autoren Dammann et al. sind die ionisierende Strahlen, die bei der CT verwendet werden, unter Beachtung der einschlägigen Vorschriften bei den meisten onkologischen Erkrankungen kaum relevant [105].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die CT-Perfusion von pulmonalen Metastasen vor LITT und von Ablationsbereiche nach Intervention für die Beurteilung der Tumordurchblutung und deren kurzfristigen Veränderung nach laserinduzierter Thermotherapie nützlich ist. Die wertvollsten Parameter sind dabei BF, BV und PS.

Es könnte eine Korrelation zwischen postinterventionellen Therapieergebnissen nach RECIST und der Änderung der CT-Perfusionsparameter im Ablationsbereich (U2 im Vergleich zu U1) geben. Die CT-Perfusion hat das Potenzial, die technische Effektivität der Intervention durch Beurteilung des technischen Erfolgs direkt nach der Therapie vorherzusagen. Nach einer kompletten Ablation wäre kein weiteres Tumorwachstum möglich. Das würde zu einer PR oder zu einer SD nach RECIST führen und technische Effektivität bedeuten.

Die frühzeitige Erkennung einer inkompletten Ablation ist zeitnah nach LITT notwendig, um für die Patienten das weitere Therapiekonzept beschließen zu können. Dies kann u. a. eine Wiederholung der Ablationstherapie beinhalten.

Aufgrund der kleinen Anzahl von Patienten in dieser Pilotstudie ist ihre Aussagekraft eingeschränkt. Weiterführende Forschung und eine größere Anzahl an Studienpatienten werden nötig sein, um zu klären, welchen Stellenwert die Messung der Durchblutungsparameter mit CTP nach LITT in Zukunft für die Beurteilung der technischen Effektivität haben wird. Zukünftigen Studien gelingt es möglicherweise die Ergebnisse dieser Studie zu untermauern, die CT-Perfusion technisch zu verbessern und ihren Nutzen in der Tumordiagnostik zu beurteilen.

5 Zusammenfassung

Ziel: Diese Studie untersuchte mit CT-Perfusion (CTP), wie sich nach laserinduzierter Thermotherapie (LITT) von pulmonalen Metastasen die lokale Durchblutung im Ablationsbereich ändert.

Methoden: Es wurden 22 gesicherte pulmonale Metastasen bei zwölf Patienten vor (U1), am ersten Tag nach (U2) und vier bis sechs Wochen nach der LITT (U3) mit CTP untersucht. Es wurden für jede Perfusion die Perfusionsparameter (PP) Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV), mittlere Transitzeit (MTT), und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt (PS) berechnet und die Ergebnisse vor und nach LITT miteinander verglichen. Der Therapieerfolg (die technische Effektivität) wurde durch eine Verlaufskontrolle nach zwölf Monaten mit Hilfe der „response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST) ermittelt. Als technisch effektiv galt die LITT bei partieller Remission oder stabiler Erkrankung. Der technische Erfolg der LITT wurde als komplette Ablation definiert.

Ergebnisse: Beim Vergleich der U2- mit den U1-Werten konnte ein signifikanter Rückgang der PP Blutfluss ($p < 0,001$), Blutvolumen ($p < 0,001$) und Permeabilitäts-Oberflächenprodukt ($p = 0,001$) beobachtet werden. Es waren keine weiteren signifikanten Änderungen eruierbar. Die Verlaufskontrolle nach RECIST zeigte für elf Metastasen eine partielle Remission (PR), für neun eine stabile Erkrankung (SD) und für zwei eine Progression (PD). 19/22 Ablationsbereiche mit SD oder PR zeigten eine Reduktion von mindestens zwei PP nach LITT. Bei 21/22 Metastasen konnte eine Korrelation zwischen der Änderung der PP BF, BV und PS bei der U2 im Vergleich zur U1 und den Therapieergebnissen nach RECIST ermittelt werden. Es zeigte sich jeweils eine Korrelation zwischen PR und drei reduzierten PP in acht Fällen, zwischen PR und zwei gefallenem PP in zwei Fällen, zwischen SD und drei reduzierten PP in sieben Fällen sowie zwischen SD und zwei gesunkenen PP in zwei Fällen. Im Gegenteil dazu ergab sich für die PD in je einem Ablationsbereich ein Anstieg von drei PP und ein Anstieg von zwei PP.

Schlussfolgerung: Es könnte eine Korrelation zwischen postinterventionellen Therapieergebnissen nach RECIST und der Änderung der CT-Perfusionsparameter im Ablationsbereich (U2 im Vergleich zu U1) geben. Die CT-Perfusion hat das Potenzial, frühzeitige vaskuläre Veränderungen im Ablationsbereich nach einer Lungenmetastasen-LITT sensitiv zu erfassen und die technische Effektivität der Intervention durch Beurteilung des technischen Erfolgs direkt nach der Therapie vorherzusagen.

6 Literatur

- 1 Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (24): 1780 - 1791.
- 2 Gerber DE, Chan TA. Recent advances in radiation therapy. *Am Fam Physician* 2008; 78 (11): 1254 - 1262.
- 3 Kurtin SE. A time for hope: promising advances in the management of anemia, neutropenia, thrombocytopenia, and mucositis. *J Support Oncol* 2007; 5 (4): 85 - 88.
- 4 Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivors and survivorship research: a reflection on today's successes and tomorrow's challenges. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22 (2): 181 - 200.
- 5 Pastorino U, Buyse M, Godehard F et al. (The International Registry of Lung Metastases) Long-term results of lung metastectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113 (1): 37 - 49.
- 6 Weigel C, Rosenberg C, Langner S, Fröhlich CP, Hosten N. Laser ablation of lung metastases: results according to diameter and location. *Eur Radiol* 2006; 16 (8): 1769 - 1778.
- 7 Kelekis AD, Thanos L, Mylona S, Ptohis N, Malagari K, Nikita A, Christodoulidou J, Kelekis N. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors with expandable needle electrodes: current status. *Eur Radiol* 2006; 16 (11): 2471 - 2482.
- 8 Mihaylova Zh, Raynov J. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in patients with liver metastases from colorectal cancer; medical oncologist's point of view. *J BUON* 2008; 13 (3): 323 - 331.
- 9 Gupta AK, Melton LJ, Petersen GM, Timmons LJ, Vege SS, Harmsen WS, Diehl NN, Zinsmeister AR, Ahlquist DA. Changing trends in the incidence, stage, survival, and screen-detection of colorectal cancer: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 150 - 158.
- 10 Greelish JP, Friedberg JS. Secondary Pulmonary Malignancy. *Surg Clin North Am* 2000; 80 (2): 633 - 657.

- 11 Dienemann H. Lungenmetastasen. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.). Praxis der Viszeralchirurgie. Siewert JR (Bandhrsg.). Onkologische Chirurgie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2001, S. 389 - 402.
- 12 Rau B, Roth C, Schnider A, Metzger U. Chirurgie der Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumore. Schweiz Med Forum 2002; 2 (49): 1166 – 1170.
- 13 McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10 year results. Arch Surg 1992; 127 (12): 1403 - 1406.
- 14 Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124 (5): 1007 - 1013.
- 15 Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayam H, Asamura H, Tsuchiya R, Naruke T. Pulmonary Resection for Metastatic Colorectal cancer: experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112 (4): 867 - 874.
- 16 Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. Can J Surg 2001; 44 (30): 217 - 221.
- 17 Koodziejski L, Goralczyk J, Dyczek S, Duda K, Nabiaek T. The role of surgery in lung metastases. Eur J Surg Onco 1999; 25 (4): 410 - 417.
- 18 Saclarides TJ, Krueger BL, Szeluga DJ, Warren WH, Faber P, Economou SG. Thoracotomy for colon and rectal cancer metastases. Dis Colon Rectum 1993; 36 (5): 425 - 429.
- 19 Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (3): 161 - 177.
- 20 Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. Update S3-guideline „colorectal cancer“ 2008. [Article in German]. Z Gastroenterol 2008; 46 (8): 799 - 840.
- 21 Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD 004284. Abstract.

- 22 Toy E, Macbeth F, Coles B, Melville A, Eastwood A. Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003; 26 (2): 112 - 120.
- 23 Fielding DI, Buonaccorsi GA, MacRobert AJ, Hanby AM, Hetzel MR, Bown SG. Fine-needle interstitial photodynamic therapy of the lung parenchyma. *Chest* 1999; 115 (2): 502 - 510.
- 24 Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S, Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. *Radiology* 2005; 234 (3): 917–922.
- 25 Suzuki K, Moriyama N, Yokose T, Nakaya Y, Ishihara T, Niho S, Nagai K, Esumi H. Preliminary study of percutaneous alcohol injection into the lung. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89 (1): 89 - 96.
- 26 Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (1): 186 - 196.
- 27 Vogl TJ, Straub R, Lehnert T, Eichler K, Lüder-Lühr T, Peters J, Zangos S, Söllner O, Mack M. Percutaneous thermoablation of pulmonary metastases. Experience with the application of laser-induced thermotherapy (LITT) and radiofrequency ablation (RFA), and a literature review. *Röfo* 2004, 176 (11): 1658 - 1666.
- 28 Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, Lee SY, Kim CS. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable nonsmall cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology* 2004; 230 (1): 125 - 134.
- 29 Hoffmann RT, Jakobs TF, Lubienski A, Schrader A, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary tumors - is there a difference between treatment under general anaesthesia and under conscious sedation? *Eur J Radiol* 2006; 59 (2): 168 - 174.
- 30 Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Radiologic appearance and complications of percutaneous computed tomography-guided radiofrequency-ablated pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27 (5): 750 - 757.

- 31 Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, Hataji O, Taguchi O, Takao M, Takeda K. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15 (5): 463 - 470.
- 32 Suh RD, Wallace AB, Sheehan RE, Heinze SB, Goldin JG. Unresectable pulmonary malignancies: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation - preliminary results. *Radiology* 2003; 229 (3): 821 - 829.
- 33 Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, Dendo S, Mukai T, Fujiwara H, Iguchi T, Hyodo T, Shimizu N, Tanaka N, Hiraki Y. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology* 2004; 231 (3): 850 - 857.
- 34 Clasen S, Pereira PL. Radiofrequency ablation of lung tumors. *Röfo* 2006; 178 (9): 852 - 861.
- 35 Thanos L, Mylona S, Pomoni M, Athanassiadi K, Theakos N, Zoganas L, Batakis N. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic lung tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30 (5): 797 - 800.
- 36 Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243 (1): 268 - 275.
- 37 Knappe V, Mols A. Laser therapy of the lung: biophysical background. *Radiologe* 2004; 44 (7): 677 - 683.
- 38 Mensel B, Weigel C, Heidecke CD, Stier A, Hosten N. Laser-induced thermotherapy (LITT) of tumors of the liver in central location: results and complications. *Röfo* 2005; 177 (9): 1267 - 1275.
- 39 Ascher PW, Justich E, Schrottner O. Interstitial thermotherapy of central brain tumors with the Nd:YAG laser under real-time monitoring by MRI. *J Clin Laser Med Surg* 1991; 9 (1): 79 - 83.
- 40 Menovsky T, Beek JF, van Germert MJC, Roux FX, Bown SG. Interstitial Laser Thermotherapy in Neurosurgery. A Review. *Acta Neurochir* 1996; 138 (9): 1019 - 1026.
- 41 Jäger L, Müller-Lisse GU, Gutmann R, Feyh J, Thoma M, Reiser M. Erste Ergebnisse der MRT-gesteuerten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie von Kopf- und Halstumoren. *Radiologe* 1996; 36 (3): 236 - 244.

- 42 Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Hosten N, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenburger P, Felix R. Current concepts and recent developments of laser ablation in tumor therapy. *Radiologie* 2004; 44 (4): 320 - 329.
- 43 Stroszczyński C, Hosten N, Puls R, Nagel S, Scholman HJ, Włodarczyk W, Oettle H, Moesta KT, Schlag PM, Felix R. Histopathological correlation to MRI findings during and after laser-induced thermotherapy in a pig pancreas model. *Invest Radiol* 2001; 36 (7): 413 - 420.
- 44 Rosenberg C, Puls R, Hegenscheid K, Kuehn J, Bollman T, Westerholt A, Weigel C, Hosten N. Laser ablation of metastatic lesions of the lung: long-term outcome. *AJR* 2009; 192 (3): 785 - 792.
- 45 Puls R, Langner S, Rosenberg C, Hegenscheid K, Kuehn JP, Noeckler K, Hosten N. Laser ablation of liver metastases from colorectal cancer with MR thermometry: 5-year survival. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 (2): 225 - 234.
- 46 Weigel C, Schuchmann S, Kirsch M, Mensel B, Hosten N. Percutaneous thermal ablation of lung metastases. Indication, performance, initial results and imaging findings. *Radiologie* 2004; 44 (5): 491 - 499.
- 47 Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Eichler K, Roggan A. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. *Gynäkologe* 1999; 32 (9): 666 - 674.
- 48 Weigel C, Kirsch M, Mensel B, Nerger U, Hosten N. Percutaneous laser-induced thermotherapy of lung metastases: experience gained during 4 years. *Radiologie* 2004 Jul; 44 (7): 700 - 707.
- 49 Hosten N, Stier A, Weigel C, Kirsch M, Puls R, Nerger U, Jahn D, Stroszczyński C, Heidecke CD, Speck U. Laser induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients. *Röfo* 2003; 175 (3): 393 - 400.
- 50 Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Buhr HJ, Germer CT. Laser-induced thermotherapy of liver metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38 (1): 106-121.
- 51 Diederich S, Hosten N. Percutaneous ablation of pulmonary tumours: state-of-the-art 2004. *Radiologie* 2004 Jul; 44 (7): 658 - 62.
- 52 Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983; 7 (6): 700 - 709.

- 53 Mueller-Lisse UG, Frimberger M, Schneede P, Heuck AF, Muschter R, Reiser MF. Perioperative prediction by MRI of prostate volume six to twelve months after laser-induced thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 (1): 64 - 68.
- 54 van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch MA, Klaessens JH, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (8): 2259 -2263. Abstract.
- 55 Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance. *AJR* 2000; 174 (2): 323 - 331.
- 56 Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (2): 106 - 113.
- 57 Bown S.G.: Science, medicine and the future. New techniques in laser therapy. Clinical review. *BMJ* 1998; 316 (7133): 754 - 757.
- 58 Roesler M. Experimentelle Evaluation der Laser-induzierten Thermotherapie (LITT) an ex-vivo Rinderleber unter Verwendung zweier Kühlmedien. Digitale Dissertation. Berlin 2005, S. 16.
- 59 Isbert C, Roggan A, Ritz JP, Müller G, Buhr HJ, Lehmann KS, Germer CT. Laser-induced thermotherapy - intra- and extralesionary recurrence after incomplete destruction of experimental liver metastasis. *Surg Endosc* 2001; 15 (11): 1320 - 1326.
- 60 Thomson S. Pathologic analysis of photothermal and photochemical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 1991; 53 (6): 825 - 835.
- 61 Lotz H. Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner Lebertumoren: Vergleich der alleinigen LITT versus neoadjuvanter TACE mit nachfolgender LITT. Digitale Dissertation. Frankfurt am Main 2006, S. 5-7.
- 62 Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the „heat sink“ effect. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178 (1): 47 - 51.

- 63 Oshima F, Yamakado K, Akeboshi M, Takaki H, Nakatsuka A, Makita M, Takeda K. Lung radiofrequency ablation with and without bronchial occlusion: experimental study in porcine lungs. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15 (12): 1451 - 1456.
- 64 Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais D, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan J, Phillips DA, Rhim H, Silverman SG; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005; 235 (3): 728 - 739.
- 65 Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001; 74 (887): 983 - 986.
- 66 Erasmus JJ, Connolly JE, Mc Adams HP, Roggli VL. Radiographics. Solitary pulmonary nodules: part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20 (1): 43 - 58.
- 67 Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartmann TE, Muhm JR, Weaver AL. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000; 214 (1): 73 - 80.
- 68 Jin GY, Lee JM, Lee YC, Han YM, Lim YS. Primary and secondary lung malignancies treated with percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with follow-up helical CT. *AJR* 2004; 183 (4): 1013 - 1020.
- 69 Miles KA. Perfusion CT for assessment of tumour vascularity: wich protocol? *Br J Radiol*. 2003; 76 (1): 36 - 42.
- 70 Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, Mueller PR, Lee TY. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005; 234 (3): 785 - 792.
- 71 Abe H, Murakami T, Kubota M, Kim T, Hori M, Kudo M, Hashimoto K, Nakamori S, Dono K, Tomoda K, Monden M, Nakamura H. Quantitative tissue blood flow evaluation of pancreatic tumor: comparison between xenon CT technique and perfusion CT technique based on deconvolution analysis. *Radiat Med* 2005; 23 (5): 364 - 370.

- 72 Lee R, Cheung RT, Hung KN, Au-Yeung KM, Leong LL, Chan FL, Lee TY. Use of CT perfusion to differentiate between brain tumour and cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18 (1): 77 - 83.
- 73 Kiessling F, Boese J, Corvinus C, Ederle JR, Zuna I, Schoenberg SO, Brix G, Schmähel A, Tuengerthal S, Herth F, Kauczor HU, Essig M. Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? *Eur Radiol* 2004; 14 (7): 1226 - 1233.
- 74 Miles KA, Griffiths MR, Fuentes MA. Standardized perfusion value: universal CT contrast enhancement scale that correlates with FDG-PET in lung nodules. *Radiology* 2001; 220 (2): 548 - 553.
- 75 Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 2007; 244 (2): 486 - 493.
- 76 Ng QS, Goh V, Klotz E, Fichte H, Saunders MI, Hoskin PJ, Padhani AR. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage? *AJR* 2006; 187 (4): 1079 - 1084.
- 77 Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *BR J Radiol* 2003; 76 (904): 220 - 231.
- 78 Ma SH, Le HB, Jia BH, Wang ZX, Xiao ZW, Cheng XL, Mei W, Wu M, Hu ZG, Li YG. Peripheral pulmonary nodules: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC Cancer* 2008; 8 (1): 186.
- 79 König M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status. *Eur J Radiol* 2003; 45 (1): 11 - 22.
- 80 Parsons MW. Perfusion CT: is it clinically useful? *Int J Stroke* 2008; 3 (1): 41 - 50.
- 81 Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008; 35 (5): 253 - 260.
- 82 Millar BA, Purdie TG, Yeung I, Pond GR, Billingsley S, Wong R, Haddad P, Wong CS, Laperriere N. Assessing perfusion changes during whole brain irradiation for patients with cerebral metastases. *J Neurooncol* 2005; 71 (3): 281 - 286.

- 83 Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *Am J Neuroradiol* 2005; 26 (5): 1178 - 1185.
- 84 Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, Antolini L, Invernizzi F, Ratti L, Leone EB, Fazio F. Perfusion CT in cirrhotic patients with early stage hepatocellular carcinoma: assessment of tumor-related vascularization. *Eur J Radiol* 2008; 73 (1): 148 - 152.
- 85 Xu J, Song W, Jin ZY, Xu Y, Wang Y. Combined scores of 64 multi-slice CT perfusion characteristics for evaluating solitary pulmonary nodules. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2007; 29 (6): 750 - 754.
- 86 Pöttsch H. Perfusionscomputertomographische Messparameter im Kontext klinikopathologischer Eigenschaften von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Digitale Dissertation. Berlin 2007, S. 4 - 11.
- 87 Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, Bayanati H, Waddell T, Roberts TP. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Invest Radiol* 2008; 43 (6): 349 - 358.
- 88 Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, Delong DM, Fitzek C, Herzau M, Wintermark M, Meuli R, Brazier D, Provenzale JM. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002; 222 (1): 227 - 236.
- 89 Ng QS, Goh V, Milner J, Padhani AR, Saunders MI, Hoskin PJ. Acute tumor vascular effects following fractionated radiotherapy in human lung cancer: in vivo whole tumor assessment using volumetric perfusion computed tomography. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67 (2): 417 - 424.
- 90 Zantis O. Bedeutung der Neoangiogenese für die Prognose des Prostatakarzinoms. Ein immunhistochemischer Ansatz unter Verwendung des Endothelmarkers CD 31. Digitale Dissertation. Aachen 2002, S. 17 - 21.
- 91 Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* 1999; 30 (3): 198 - 205.
- 92 Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, Guinebreière JM. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdominal Imaging* 2006; 31 (2): 188 - 193.
- 93 Herbst RS, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23 (14): 3243 - 3256.

- 94 Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1195 - 1206.
- 95 Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003; 47 (3): 171 - 187.
- 96 Zierler KL. Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ Res* 1965; 16 (4): 309 - 321.
- 97 Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954; 6 (12): 731 - 744.
- 98 Axel L. Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Invest Radiol* 1983; 18 (1): 94 - 99.
- 99 Zierler KL. Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ Res* 1965; 16 (4): 309 - 321.
- 100 St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18 (12): 1365 - 1377.
- 101 Ives EP, Burke MA, Edmonds PR, Gomella LG, Halpern EJ. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4 (2): 109 - 112.
- 102 Fricke E, Fricke H, Weise R, Kammeier A, Hagedorn R, Lotz N, Lindner O, Tschoepe D, Burchert W. Attenuation correction of myocardial SPECT Perfusion images with low-dose CT: evaluation of the method by comparison with perfusion PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46 (5): 736 - 744.
- 103 Schmitt P, Kotas M, Tobermann A, Haase A, Flentje M. Quantitative tissue perfusion measurements in head and neck carcinoma patients before and during radiation therapy with a non-invasive MR imaging spin-labeling technique. *Radiotherapy & Oncology* 2003; 67 (1): 27 - 34.
- 104 Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol* 1966; 210 (6): 1299 - 1303.
- 105 Dammann F, Schwaderer E. Diagnostic Imaging in Oncology. *Endosk heute* 2009; 22 (1): 40 - 48.
- 106 Modini C, Passariello R, Iascone C, Cicconetti F, Simonetti G, Zerilli M, Tirindelli-Danesi D, Stipa S. TNM staging in lung cancer: role of computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 84 (4): 569–574.

- 107 Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Rieke J, Amthauer H, Hänninen EL. Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease. *Acta Radiol* 2007; 48 (8): 821 - 830.
- 108 Yi CA, Lee KS, Kim EA, Han J, Kim H, Kwon OJ, Jeong YJ, Kim S. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233 (1): 191 - 199.
- 109 Tateishi U, Nishihara H, Tsukamoto E, Morikawa T, Tamaki N, Miyasaka K. Lung tumors evaluated with FDG-PET and dynamic CT: the relationship between vascular density and glucose metabolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26 (2): 185 - 190.
- 110 Kang S, Luo R, Liao W, Wu H, Zhang X, Meng Y. Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post treatment positron emission tomography in lung tumors. *World J Surg Oncol* 2004; 2 (1): 30 - 36.
- 111 Nguyen CL, Scott WJ, Goldberg M. Radiofrequency ablation of lung malignancies. *Ann Thorac Surg* 2006; 82 (1): 365 - 371.
- 112 Puls R, Kröncke TJ, Klüner C, Gaffke G, Stroszczyński C, Albrecht T, Speck U, Hamm B. Double contrast MRI of thermally ablated liver metastases. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175 (11): 1467 - 1470.
- 113 Löffelbein DJ. Bildfusion von SPECT und CT als präzisierende Diagnostik von malignen Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Wissenschaftliche Evaluierung. Digitale Dissertation. Bochum 2008, S. 10 - 13.
- 114 Schmidt GP, Schmid R, Hahn K, Reiser MF. Whole-body MRI and PET/CT in tumor diagnosis. *Radiologe* 2004; 44 (11): 1079 - 87.
- 115 Miles KA. PET-CT in oncology: making the most of CT. *Cancer Imaging* 2008; 8 (Special Issue A): 87 - 93.
- 116 Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 (3): 462 - 470.

- 117 Cademartiri F, Luccichenti G, Maffei E et al. Imaging for oncologic staging and follow-up: review of current methods and novel approaches. *Acta Biomed* 2008; 79 (2): 85 - 91.
- 118 Heussel CP, Meier S, Wittelsberger S et al. Quantitative CT-Verlaufskontrolle von Lebermalignomen nach RECIST und WHO im Vergleich zur Volumetrie. *RöFo Fortschr Röntgenstr* 2007; 179 (9): 958 - 964.
- 119 Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Progressive microvascular injury in liver and colorectal liver metastases following laser induced focal hyperthermia therapy. *Lasers Surg Med* 2005; 37 (1): 64 - 73.
- 120 Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C et al. The apoptotic response of liver and colorectal liver metastases to focal hyperthermic injury. *Anticancer Res* 2005; 25 (2B): 1413 - 1419.
- 121 Sugaar S, LeVeen HH. A histopathologic study on the effects of radiofrequency thermotherapy on malignant tumors of the lung. *Cancer* 1979; 43 (2): 767 - 783.
- 122 Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, Comans EF, Golding RP, van Kuijk C. Early detection of local RFA site recurrence using total liver volume perfusion CT initial experience. *Acad Radiol*. 2009; 16 (10): 1215-1222.
- 123 Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, Hase S, Iguchi T, Fujiwara H, Date H, Kanazawa S. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer* 2006; 107 (12): 2873 - 2880.
- 124 Harvey C, Dooher A, Morgan J, Blomley M, Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. *Eur J Radiol* 1999; 30 (3): 221 - 226.
- 125 Grieco CA, Simon CJ, Mayo-Smith WW, DiPetrillo TA, Ready NE, Dupuy DE. Percutaneous image-guided thermal ablation and radiation therapy: outcomes of combined treatment for 41 patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (7): 1117 - 1124.
- 126 Frezza EE, Wachtel MS, Barragan B, Chiriva-Internati M, Cobos E. The role of radiofrequency ablation in multiple liver metastases to debulk the tumor: a pilot study before alternative therapies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17 (3): 282 - 284.

- 127 Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Engelmann K, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Zangos S. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229 (2): 457 - 464.
- 128 Ng QS, Goh V, Fichte H, Klotz E, Fernie P, Saunders MI, Hoskin PJ, Padhani AR. Lung cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements. *Radiology* 2006; 239 (2): 547 - 553.

7 Abkürzungsverzeichnis

5J-ÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
Ao	Aorta
Bandhrsg.	Bandherausgeber
BF	Blutfluss
BV	Blutvolumen
bzw.	beziehungsweise
°C	Celsius
cm	Zentimeter
CR	komplette Remission
CT	Computertomografie
d. h.	das heißt
et al.	weitere (r) Koautor (en)
evtl.	eventuell
FDG-PET	18-fluoro-2-deoxy-Glucose-Positronen-Emissions-Tomografie
g	Gramm
G	Gauge
GD	größter Durchmesser
Hrsg.	Herausgeber
HU	Hounsfield-Einheiten
IRF	Impulsrestfunktion
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
NR	kein Therapieansprechen
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie

MTT	mittlere Transitzeit
Nd-YAG	Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet Laser
Nr.	Nummer
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PD	Krankheitsprogress
pNC	keine Änderung von mind. zwei CTP-Parametern
PP	Perfusionsparameter
pNR	kein Therapieansprechen nach Perfusionsauswertung
pR	Therapieansprechen nach Perfusionsauswertung
PR	partielle Remission
PS	Permeabilitäts-Oberflächenprodukt
PTT	partielle Thromboplastinzeit
R	Therapieansprechen
RECIST	Kriterien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	„region of interest“
s	Sekunden
S.	Seite
SD	stabile Erkrankung
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomografie
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	CT-Bilder der Lungen-LITT.....	18
Abb. 2	Farbige Parameterbilder	20 - 24
Abb. 3	ROI im CT-Bild	24
Abb. 4	CT-Perfusion: Abschwächungs-Zeit-Kurve.....	25
Abb. 5	Größenverlauf des Ablationsbereiches.....	28 - 29
Abb. 6	Boxplots für BF und BV.....	31 - 32
Abb. 7	Boxplots für MTT und PS.....	33 - 34
Abb. 8	Verlaufsbilder der CT-Perfusion und farbige Parameterkarten.....	35 - 36

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien.....	14
Tab. 2	CT-Akquisitionsparameter.....	15 - 16
Tab. 3	CT-Perfusionsparameter vor und nach LITT.....	30
Tab. 4	Perfusionsauswertung und Therapieansprechen der 22 Metastasen.....	38- 39

10 Wissenschaftliche Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

10.1 Originalarbeit:

Hegenscheid K, Behrendt N, Rosenberg C, Kuehn JP, Ewert R, Hosten N, Puls R. Assessing early vascular changes and treatment response after laser-induced thermotherapy of pulmonary metastases with perfusion CT: initial experience. AJR 2010; 194 (4): 1116 - 1123.

10.2 Abstract:

Hegenscheid K, Rosenberg C, Puls R, Ewert R, Hosten N. Perfusion-computed tomography of thermally ablated pulmonary metastases. European Congress of Radiology, 09. - 13.03.2007, Wien. Eur Radiol 2007; 17 (1): 314.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift