

4 Diskussion

Grundintention dieser Arbeit war die Prüfung möglicher Zusammenhänge zwischen Meßparametern der Perfusions-CT und klinisch-pathologischen Eigenschaften von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Die TNM-Klassifikation und das histopathologische Gradingssystem, allesamt etablierte Instrumente zur Umschreibung des Status der Progression eines Karzinoms sowie der ihm innewohnenden Aggressivität, stellten hierbei die Bezugsgrößen dar. Die gefäßphysiologischen Kenngrößen Blutfluß, Blutvolumen, mittlere Transitzeit und Permeabilitätsflächenprodukt wurden auf Unterschiedlichkeit in den T-Stadien und bei Vorliegen bzw. Fehlen von nodalen Metastasen hin geprüft. In bezug auf M-Stadium und Grading erwies sich das Patientenkollektiv als sehr homogen, aufgrund dessen zu diesen Tumormerkmalen keine sinnvollen Aussagen ableitbar waren. Zusätzlich wurden die Größen hinsichtlich der Variablen Patientenalter, Geschlecht und Tumorlokalisation, welche als mögliche Confounder angesehen wurden, getestet.

Die in den Meßregionen ermittelten Werte stimmen in ihrer groben Größenordnung mit verschiedenen publizierten PCT-Ergebnissen der Kopf-Hals-Region überein^{113-115,118}, wobei die jeweils verwendeten unterschiedlichen Perfusions-CT-Verfahren und deren Software-Eingabeparameter sowie die Zusammensetzung der Patientenkollektive bei einem studienübergreifenden Vergleich beachtet werden müssen. Eine schon von Gandhi et al.¹¹⁴ angemerkte hohe Schwankungsbreite der Meßgrößen lassen die für die verschiedenen ROIs gleichermaßen recht großen Standardabweichungen der ermittelten Werte erkennen. Neben den untersuchten Einflußgrößen können weitere, nicht erfaßte interindividuelle Unterschiede sowie methodenimmanente Faktoren hierfür als Ursache angesehen werden.

Wie bei Gandhi et al.¹¹⁴ bereits gezeigt, so offenbarten sich auch in dieser Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen Karzinom und anderen Regionen derselben Schnittebene. Nur die in dieser Arbeit hinzugenommenen Speicheldrüsen unterschieden sich im Blutvolumen nicht vom Tumor. Von Rumboldt et al.¹¹³ wird, allerdings auf der Grundlage von nur 4 Patienten, ein übereinstimmendes Verhalten berichtet. Außerdem wiesen die Speicheldrüsen entgegen beiden erwähnten Publikationen signifikant höhere Permeabilitätsflächenprodukte als die Tumor-ROI auf (im Falle der Speicheldrüse auf der Seite des Tumors Aufhebung der Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur). Dies könnte beispielsweise einer tumorassoziierten, durch Ausführungsgangobstruktion hervorgerufenen Sialadenitis der Glandula submandibularis mit konsekutiver Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Hyperämie innerhalb der Drüse

geschuldet sein, welche vor allem infolge der lokalen Progression von Karzinomen des Mundbodens auftritt. Hiermit im Einklang stehen auch die bei dieser gegenüber anderen untersuchten Tumorlagen feststellbaren tendenziell erhöhten Werte für Blutvolumen und Blutfluß der Speicheldrüsenmeßregion.

Dies wirft die Frage nach der allgemeinen Unabhängigkeit der Meßergebnisse der Vergleichsregionen vom malignen Prozeß auf, welche eine Voraussetzung für die sinnvolle Interpretation der aus den Werten von Tumor-ROI und Vergleichsmeßregionen berechneten Differenzen ist. Denkbar ist zum Beispiel die Beeinflussung der Werte der dem Tumor gegenüberliegend plazierten Referenz-ROI auf der „gesunden“ Seite durch das Karzinom, da eine klare Abgrenzung der malignen Raumforderung oft nicht gegeben ist und zudem ein peritumoraler Ödemsaum variabler Ausdehnung vorhanden sein kann. Die signifikanten Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Werte von Tumor- und Gegenseiten-Meßregion bei den Parametern Blutfluß und Permeabilitätsflächenprodukt könnten darauf hinweisen. Weiteren Aufschluß kann die Prüfung von Abhängigkeiten zwischen den Werten der Vergleichsmeßregionen und den 5 erfaßten Bezugsvariablen geben. Diese fanden sich vereinzelt und weisen auf kein zugrundeliegendes Prinzip hin:

Das Blutvolumen der Gegenseiten-ROI korrelierte signifikant negativ mit dem Patientenalter, die mittlere Transitzeit der Meßregion der kontralateralen Speicheldrüse unterschied sich signifikant zwischen Mundboden- und Alveolarfortsatz- bzw. Zungengrundkarzinomfällen (Ergebnis der probeweise durchgeführten Post-hoc-Testung trotz negativem Kruskal-Wallis-Test, nicht gültig bei Anwendung der Bonferroni-Korrektur) und das in der kontralateralen Speicheldrüse gemessene Permeabilitätsflächenprodukt war in der Gruppe ohne Lymphknotenbefall signifikant gegenüber derjenigen mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erhöht. Keiner dieser Zusammenhänge fand sich bei der Betrachtung der entsprechenden Werte der Tumormessungen, wie auch umgekehrt die statistisch signifikanten Abhängigkeiten zwischen Tumormessungen und den Bezugsvariablen nicht für die anderen ROIs galten. Dies läßt eine Spezifität der hinsichtlich dieser Variablen ermittelten Zusammenhänge für das Tumorgewebe gegenüber der das Normalgewebe verkörpernden „Kontrollgruppe“ der Vergleichsmeßregionen vermuten. Einschränkend festzuhalten ist an dieser Stelle jedoch, daß die Vergleichsmeßregionen, mangels der Möglichkeit unveränderte Mukosa mittels CT zu untersuchen, nicht das Ursprungsgewebe des Karzinoms und dessen Blutversorgung repräsentieren.

Es ist anzumerken, daß die durchgeführte Korrektur der Meßwerte des Tumors mittels Differenzbildung zu den Werten anderer ROIs in der Perfusionsebene unter der Maßgabe der

Abschwächung nicht tumorbedingter und nicht durch Confoundervariablen erfaßbarer interindividueller Unterschiede, zwar grundsätzlich eine Möglichkeit zur Verbesserung der Darstellung der Zusammenhänge über Patientengrenzen hinweg bildet. Die Auswahl der entsprechenden Referenz-(Vergleichs-)Meßregionen und deren jeweilige individuelle Aussagekraft beinhaltet jedoch neben der bereits beleuchteten Beeinflussung der Perfusionsparameter durch das Karzinom nicht zu beseitigende Unsicherheiten, da eine Untermauerung dieses zwar bekannten Konzeptes⁹⁶ durch Studien in vergleichbarem Kontext bisher fehlt. Eine isoliert bei einer Differenz Tumor-Vergleichsregion auftretende Signifikanz läßt sich somit nicht ganz einfach interpretieren, zumal bei genügender Testanzahl eine sich zufällig ergebende Signifikanz (bei 20 Tests und einer tolerierten Fehlerwahrscheinlichkeit $\alpha=5\%$ wird die Nullhypothese durchschnittlich in einem Fall fälschlicherweise abgelehnt) nicht auszuschließen ist. Eine entsprechende Anpassung von α für die in diesem Sinne mehrfach ausgeführten Tests sollte hier mehr Klarheit schaffen. (Gleichwohl wurde bei der Ausführung derselben Testungen an den Werten der Vergleichsregionen selbst die Bonferroni-Korrektur unterlassen, da hier jede ROI isoliert im Blickfeld stand.) Trat bei den doppelseitigen Referenz-ROIs (Muskel bzw. Speicheldrüse ipsi- und kontralateral) diskordantes Verhalten bezüglich der betrachteten Bezugsvariablen auf, so muß eine einzelne Signifikanz besonders kritisch betrachtet werden, da die Werte der symmetrisch erstellten Vergleichsmeßregionen durchweg untereinander signifikant positiv korrelierten. Das kohärente signifikante Ergebnis mehrerer Differenzen zu den Vergleichsregionen widersprach in keinem Fall dem Ergebnis für die Tumormeßregion selbst.

Die Prüfung der Werte der Tumormeßregion und der Differenzen dieser zu den Messungen in den Vergleichs-ROIs im Zusammenhang mit den 5 Bezugsvariablen zeigte für die möglichen Confounder Alter, Geschlecht und Karzinomlokalisierung nur ein signifikantes Ergebnis. Die Differenzen der mittleren Transitzeiten von Tumor und kontralateraler Speicheldrüse unterschieden sich zwischen Fällen mit Karzinomen des Mundbodens und des Zungengrundes. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur blieb die Signifikanz allerdings nicht erhalten. Zudem zeigten sich ebendiese Unterschiede, wie bereits weiter oben erwähnt, in gewissem Maße für die betreffende Vergleichsregion selbst, so daß vermutlich hierdurch die Differenzbildung mit dem Tumormeßwert geprägt wurde. Das Risiko einer Verfälschung der im folgenden dargestellten Abhängigkeiten zwischen Meßparametern und T-Stadium bzw. Lymphknotenstatus durch die Confounder kann aufgrund dieser Ergebnisse als gering angesehen werden. Wurden die Kategorien des T-Stadiums nach der TNM-Klassifikation der Testung der Meßparameter zugrundegelegt, so ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für das

Blutvolumen zwischen Stadium T2 und T3 respektive T4, wobei die höchsten Werte im Falle der T2-Karzinome vorlagen, die niedrigsten bei T3-Einstufung des Malignoms. Die Werte des T4-Stadiums waren dazwischen gelegen.

Die signifikanten Unterschiede fanden sich sowohl für die Werte der Tumor-ROI selbst, als auch für die Differenzen zwischen Tumor und autochthoner Rückenmuskulatur. Diese Ergebnisse waren als einzige in ihrer Gänze auch nach Verschärfung des Signifikanzniveaus gültig. Die Differenz Tumor-gesunde Gegenseite erbrachte nur zwischen T2- und T3-Karzinomen signifikante Unterschiede. Der vor den Paarvergleichen durchgeführte Kruskal-Wallis-Test zeigte hier nur bei Nichtanwendung der Bonferroni-Korrektur ein signifikantes Ergebnis. Für die Differenzen Tumor-Speicheldrüsen lagen keine Signifikanzen vor. Eine Ursache könnte in der weiter oben beschriebenen Affektion dieser Referenzregionen durch den Tumor liegen.

Das Permeabilitätsflächenprodukt unterschied sich signifikant zwischen Stadium T2 und T4, allerdings ausschließlich für die Differenz Tumorwert zu Meßwert der ROI des kontralateralen Muskels. Zudem blieb auch an dieser Stelle die Signifikanz des Kruskal-Wallis-Tests nach Absenkung der Ablehnungsgrenze der Nullhypothese auf α/k nicht erhalten.

Die Größen Blutfluß und mittlere Transitzeit differierten nur tendenziell zwischen den Gruppen der Tumorstadien.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Meßparametern des Primärtumors bzw. deren Differenzen zu den Werten der Vergleichsregionen und dem etwaigen Vorliegen eines Lymphknotenbefalls ließ sich nicht herstellen. Es lag allenfalls eine angedeutete Verschiedenheit der Gruppen vor.

Die Möglichkeiten und vor allem die Beschränkungen der verwendeten Methode sowie die geltenden Rahmenbedingungen der Untersuchung setzen die Grenzen, in denen eine Deutung der gefundenen Wertekonstellationen durchführbar ist.

Kritisch zu analysieren ist beispielsweise der Aufbau des Patientenkollektivs. Hier fand dahingehend eine gezielte Auswahl statt, als daß nur Fälle eingeschlossen werden konnten, bei denen eine sonst innerhalb des klinischen Stagings indizierte MRT-Untersuchung aus verschiedenen Gründen nicht durchführbar war. Neben der Heterogenität bezüglich der Confoundervariablen lag eine nur ungleichmäßige Verteilung auf die T-Stadien und auch die Gruppen des positiven bzw. negativen Lymphknotenbefalls vor. Besonders frühe Stadien waren unterrepräsentiert. So fand sich kein Tumor im Stadium T1 in der Stichprobe und nur rund ein Viertel der Fälle wies einen negativen Lymphknotenbefund auf. Die Resultate können somit nur Teile eines Gesamtprozesses abbilden. Hinzu kommt, daß sich die Fallzahlen in den Teilmengen auf das Eintreten statistischer Signifikanz auswirken. Erkennbare Gründe für diese Verhältnisse

liegen in der allgemein späten Diagnosestellung dieser Erkrankung sowie in den Grenzen der CT-Technik bei der Erfassung kleiner Raumforderungen.

T- und N-Einstufung beruhten in mehr als 50 % der Fälle nicht auf dem anerkannten Goldstandard hierfür, der histopathologischen Evaluierung, sondern auf dem prätherapeutischen klinischen Staging. Laut publizierter Zahlen soll eine Kombination aus CT und klinischer Untersuchung dazu in der Lage sein, das T-Stadium zu rund 90 % korrekt einzustufen⁴⁴.

Diagnostische Unsicherheiten bezüglich des N-Stadiums konnten zumindest hinsichtlich der Problematik der Festlegung auf die Kategorie N0 vermindert werden, da in der vorliegenden Arbeit bei sämtlichen so klassifizierten Karzinomen histopathologische, postoperative Befunde verfügbar waren und so auch Mikrometastasen aufgespürt werden konnten. Da es sich allerdings um eine Querschnittsuntersuchung handelt, gereicht es ihr zum Nachteil, daß selbst bei histologisch basierendem Metastasenausschluß nach selektiver Neck Dissection okkulte Absiedlungen des Karzinoms in belassenen Levels nicht kategorisch verneint werden können. Eine dezidierte Prüfung der Voraussagefähigkeit der PCT-Parameter bezüglich der Lymphknotenmetastasierung konnte so z.B. nicht sinnvoll vorgenommen werden. Hierzu wäre eine längerfristige Beobachtung notwendig gewesen.

Der mehr als 2 Jahre währenden Fallakquisitionsperiode sowie der Herkunft der Untersuchungen aus der klinischen Routine mit sich ändernden Vorgaben geschuldet ist die teilweise unterschiedliche technische Ausführung der PCT-Datenerfassung.

So wechselten CT-Scanner und genutzte Scanparameter (Röhrenspannung und Röhrenstrom). Keine bemerkenswerten Unterschiede wiesen die als Kontrastmittel eingesetzten nichtionischen Substanzen (Imeron[®]-Iomeprol bzw. Ultravist[®]-Iopromid) auf. Jodkonzentration (350-400 mg/ml) und Kontrastmittelgesamtmenge (40-60 ml) differierten zum Teil. Injektionsrate und Delay waren nicht dokumentiert worden. Den Abweichungen hinsichtlich der Kontrastmittelapplikation wurde insofern Rechnung getragen, als daß sie durch die Eigenschaften der arteriellen Inputfunktion reflektiert wurden. Auswirkungen der Verschiedenheit der Durchführungsmodi auf die Qualität der erfaßten Bilderserien, insbesondere bezüglich des Signal-Rausch-Verhältnisses, ließen sich insofern nicht ausmachen, als daß keine auffällige Unterschiedlichkeit der Zahl der Pixel, in denen der Dekonvolutionsprozeß scheiterte, festzustellen war. Die Gesamtlänge der Perfusionsserie variierte mit einer Spannweite von 14 s bei einer Minimaldauer von 49 s, was nach bestehender Studienlage nur die Messungen des Permeabilitätsflächenprodukts tangiert¹¹⁹. Eine zu niedrige zeitliche Auflösung der Perfusionsserie kann sich vor allem auf die Werte von Blutfluß, Blutvolumen und mittlerer Transitzeit auswirken, während die Bestimmung des PS weniger hohe diesbezügliche

Anforderungen stellt¹². Messungen mit Zeitauflösungen von bis zu 3 s bei 40 ml Kontrastmittelmenge zeigten allerdings in einer Untersuchung an dekonvolutionsbasierten Gehirnperfusionsmessungen keine signifikant unterschiedlich berechneten Parameter im Vergleich zu Serien mit geringeren Abständen der Einzelbilder³³. Da die zur Untersuchung des aktuellen Patientenkollektivs verwendeten Zeitauflösungen in diesem Rahmen lagen, kann eine diesbezügliche Verfälschung der Werte als nicht maßgeblich erachtet werden.

Dem Einfluß der von der (GE)-Perfusions-Software benötigten Eingabeparameter zur Durchführung des Dekonvolutionsprozesses wurde in mehreren Untersuchungen nachgegangen, welche zumeist Gehirnperfusionsmessungen zur Grundlage hatten¹²⁰⁻¹²², aber auch die extrakranielle Kopf-Hals-Region betrachteten¹¹³. Eingabeparameter sind die ROI der arteriellen Inputfunktion, die ROI zur Korrektur von Partialvolumeneffekten der arteriellen Inputfunktion und die Festlegung der Zeitpunkte des Beginns der Anreicherung und des Endes des ersten Kontrastmitteldurchgangs vor Eintreten der Rezirkulation. Bei Verwendung einer großen, weit stromaufwärts vom Gewebe liegenden Arterie als Inputfunktion kann eine Verzögerung und Dispersion des Bolus auf dem Weg bis zum wahren Zufluß in das Gewebe auftreten. Eine Beeinflussung der quantitativen Messungen zeigte sich vornehmlich für Blutfluß und mittlere Transitzeit, nicht für das Blutvolumen¹²³. Eine praktikable rechnerische Korrektur existiert nur für die Verzögerungseffekte (und wurde in das Programm GE CT Perfusion implementiert¹²¹), nicht jedoch für die Dispersion¹²³. Patientenbasierte Untersuchungen erbrachten allerdings eine weitestgehende Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Wahl der arteriellen Inputfunktion, auch wenn es sich nicht um das zum betreffenden Kapillarbett führende Gefäß handelte^{113,121,122}. Vor diesem Hintergrund wurden in den für die vorliegende Arbeit durchgeführten Perfusionsanalysen verschiedene größere Arterien anstelle des unmittelbar das Tumorgewebe versorgenden Gefäßes als Inputfunktion verwendet, da, abgesehen von der Schwierigkeit dessen zweifelsfreier Identifizierung, diese kleinkalibrigen Äste der Arteria carotis externa zumeist nicht orthogonal zur Schnittebene verlaufen und somit häufig nicht im Querschnitt abgebildet werden, ihre Erfassung anfällig für Bewegungsartefakte ist und da erhebliche Partialvolumeneffekte die Messungen der Röntgenabschwächung in einer hier angelegten ROI beeinträchtigen. Das Auftreten letzterer bzw. ihre unzureichende Korrektur führen über die Verminderung des Integrals unter der Inputfunktion zu einer Überschätzung der Werte des Blutvolumens und auch des hierzu proportionalen Blutflusses, wie einige Studien zeigen^{120,121}. Die Perfusions-Software von GE setzt zur Verminderung/Elimination von Partialvolumeneffekten der Inputfunktion eine in einem vollständig mit Blut gefüllten Volumen, häufig einer großen Vene, definierte ROI ein. Trifft diese Maßgabe nicht zu, so kommt es zu den geschilderten Verfälschungen. Gleiches

geschieht im Falle eines „Abschneidens“ des Gipfels der venösen Kurve durch zu frühe Festlegung des Zeitpunktes für das Ende des ersten Kontrastmitteldurchlaufes, da nachfolgende Bilder der Serie nicht in die Partialvolumenkorrektur einfließen^{121,122}. Ein aufgrund verzögerten Abflutens aus dem Gewebe, wie z.B. durch Extravasation des Kontrastmittels, verbreiteter und/oder spät auftretender venöser Gipfel, der hierdurch zeitlich mit dem Erscheinen der arteriellen Rezirkulation in Konflikt gerät, kann sich in diesem Sinne als problematisch erweisen. So wird die Verwendung einer Vene zur Partialvolumenkorrektur nur für Untersuchungen des Gehirns empfohlen, da hier die Blut-Hirn-Schranke eine Anreicherung des Kontrastmittels außerhalb der Gefäße verhindert¹⁷. Durch die Verwendung einer großlumigen Arterie ohne arteriosklerotische Veränderungen als Grundlage für die Inputfunktion und damit geringem Risiko für Verfälschungen durch Partialvolumeneffekte konnten bei den aktuellen Messungen nachteilige Effekte einer Korrektur mittels einer Halsvene vermieden werden.

Der festzulegende Zeitpunkt vor Beginn des Kontrastmitteldurchlaufs hat laut Literatur insoweit Einfluß auf die Meßwerte, als daß sich eine Einbeziehung zu früher Bilder aufgrund des dort vorhandenen geringen Signal-Rausch-Abstandes als ungünstig erweist. Da der Anstieg der arteriellen Kurve jedoch sehr eindeutig auftritt, ist die korrekte Auswahl dieses Eingabeparameters im allgemeinen unproblematisch¹²², was sich auch für die hier besprochenen Untersuchungen bewahrheitete.

Die Meßparameter unterliegen weiteren Einflüssen, welche sich zum Teil störend auswirken können.

Da Blutfluß, Blutvolumen und mittlere Transitzeit über das zentrale Volumentheorem miteinander verbunden sind, müßte die Änderung eines Parameters sich auch auf mindestens eine andere Größe auswirken. Aufgrund der Mittelwertberechnung für eine ROI erfüllen zwar die Pixel, aber nicht unbedingt die ROI-Werte genau die Gleichung $BF=BV/MTT$. Bei der Betrachtung der auf diesen Mittelwerten basierenden Ergebnisse muß dies beachtet werden. Eine weitere Quelle für Wertebeeinflussungen liegt in den Auswirkungen der innerhalb der ROIs erfaßten Gefäßarten. So ist es nicht möglich, allein das direkt mit der Gewebeversorgung verknüpfte Kapillarsystem zu betrachten. Zudem kann nicht zwangsläufig davon ausgegangen werden, daß alle in einer Perfusionsschicht befindlichen und innerhalb des Tumors abgebildeten Gefäße mit dessen vaskulärem System assoziiert sind. Vor allem die mit sehr hohen Flußraten behafteten Arterien sind, selbst wenn sie nur wenige Pixel umfassen, eine mögliche Quelle für die Einstreuung von Extremwerten, welche die ROI-bezogenen Mittelwerte von Blutfluß und mutmaßlich auch mittlerer Transitzeit entsprechend prägen können²⁵. Gleiches gilt für arteriovenöse Shunts. Alle unerwünscht eingeschlossenen Blutleiter, arterielle wie venöse,

erhöhen zudem das ermittelte Blutvolumen. Das Meiden erkennbarer Gefäßäste bei der Platzierung der ROIs sollte derartige Verfälschungen umgehen helfen. Da beispielsweise der Mundboden sehr gefäßreich ist, kann ihr Auftreten jedoch nicht gänzlich negiert werden. Die verwendeten Differenzen der Tumor-ROI zu den Vergleichs-ROIs sollten vor allem in Form der symmetrisch angelegten Referenz auf der gesunden Gegenseite dazu dienen, einen Ausgleich für miterfaßte tumorfremde Gefäße zu schaffen. Probleme bereitete die durch die Effekte der Expansion des Karzinoms eingeschränkte Symmetrie und die bei mittellinienüberschreitendem Tumorwachstum häufig nicht korrekt durchführbare Platzierung der Gegenseiten-Referenz-ROI. Einen generellen Ausschluß arterieller Pixel aus den Farbkarten gestattet GE Perfusion 3 nicht. Nicht allein die Eigenschaften der regionalen Blutzirkulation prägen die Absolutwerte hämodynamischer Parameter, sondern ebenso globale Kreislaufgrößen wie das Herzminutenvolumen des Patienten. In der aktuellen Arbeit sollten die Vergleichsmeßregionen solche Unterschiede abmildern. Miles et al. schlugen vor, den Gewebeblutfluß mit der durchschnittlichen Körperperfusion, repräsentiert durch den Quotienten aus Herzminutenvolumen und Körpergewicht, ins Verhältnis zu setzen. Die sich ergebende dimensionslose Größe wird als Standardized Perfusion Value (SPV) bezeichnet und ist an das Standardized Uptake Value der PET angelehnt, gegen die es auch an 16 Patienten mit Raumforderungen der Lunge validiert wurde¹²⁴. Daten hinsichtlich anderer Körperregionen sowie eine unter experimentellen Bedingungen durchgeführte Überprüfung der auf diese Weise gewonnenen Werte fehlen bisher.

Dem Permeabilitätsflächenprodukt wird in Publikationen eine Unabhängigkeit vom Blutfluß bei Verwendung von Kontrastmitteln niederen Molekulargewichts abgesprochen^{107,125}, wodurch seine Aussagekraft eingeschränkt würde. Da der Transfer des Kontrastmittel zwischen extravasalen Raum und Kapillarbett nur langsam verläuft, trägt eine längere Gesamtdauer der PCT-Serie zur korrekteren Bestimmung dieses Meßparameters bei. In der Literatur finden sich Mindestzeiten von 2 Minuten^{12,107} bzw. 65 s¹¹⁹. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Meßzeiten von 49-63 s mögen hier zu gering sein. Ein Indiz, welches diese These unterstreicht, ist das auf den Farbkarten für das Permeabilitätsflächenprodukt im Vergleich zu anderen Meßparametern ausgeprägte Vorkommen von schwarz gekennzeichneten Arealen, in denen die Berechnung der Pixelwerte nicht möglich war. Das lange Verweilen des Kontrastmittels im Extravasalraum kann auch dazu führen, daß Reste davon nach der kontrastmittelgestützten CT-Aufnahme der Kopf-Hals-Region im Gewebe verbleiben und die Berechnung des Permeabilitätsflächenproduktes aus der darauffolgenden Perfusionsserie verfälschen.

Die Anlage der Tumormeßregion stellt einen Kompromiß dar. Sie umfaßte nur einen Ausschnitt des heterogen perfundierten Karzinoms und war damit nicht zwangsläufig repräsentativ für dieses. Zur Vermeidung der Miterfassung nekrotischer Areale sowie von Arterien und Venen und aufgrund der nicht immer klaren Abgrenzung zur Umgebung war es jedoch nicht möglich, eine die gesamte Raumforderung umfassende ROI zu verwenden. Durch die begrenzte maximale Schichtdicke der PCT wäre dies, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren, ohnehin nicht realisierbar gewesen. Andererseits bestand, wie bereits weiter oben angedeutet, aufgrund der konstanten Ausdehnung der Perfusionsschicht, betont bei Platzierung der ROI am Tumorrand und bei sehr kleinen Raumforderungen, die Gefahr des ungewollten Einschlusses angrenzenden Gewebes samt dort vorhandener Blutgefäße. Dem wurde versucht entgegenzuwirken, indem die Tumor-ROI nicht am äußersten Rand des Karzinoms angelegt wurde.

Anzumerken ist außerdem, daß die maximale räumliche Auflösung der PCT (0,5 mm x 0,5 mm lt. GE CT Perfusion Handbuch) zu gering ist, um in den Farbkarten mikroskopische Inhomogenitäten der Kenngrößen aufzuzeigen⁷⁶.

Eine genaue räumliche Zuordnung wurde durch mehr oder minder starke Bewegungen des Oropharynx im Laufe der Perfusionsserie erschwert, welche während zeitlich ausgedehnter Untersuchungen dieser Körperregion praktisch nicht auszuschließen sind.

Da die Durchblutungsverhältnisse in malignen Tumoren nicht nur spatial, sondern auch temporal heterogen sind und beispielsweise zirkadianen Schwankungen unterworfen sein können, ist eine Repräsentativität einer willkürlichen Einzelmessung nicht unbedingt gegeben. Die pro Tag begrenzte Kontrastmittelmenge sowie die mit der CT verbundene Strahlenexposition, welche nur bei entsprechender Indikation gerechtfertigt ist, setzen der Wiederholbarkeit der Untersuchungen am Patienten enge Grenzen.

Die im Lichte der Limitierungen der Methode und anderer Einflußfaktoren zu betrachtenden Ergebnisse dieser Arbeit geben Einblicke in die Physiologie der Zirkulation und damit in die angiogenetischen Prozesse von Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx im Laufe ihrer Entwicklung.

Das signifikant höhere strömende Blutvolumen im Stadium T2 verglichen mit Tumorstadium 3 und 4 weist auf eine Beziehung zwischen diesem Meßparameter und der Größenausdehnung des Karzinoms hin. Die Position der Werte der T4-Tumoren zwischen beiden anderen Kategorien ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Definition des Stadiums begründet. So führt die nachgewiesene Infiltration benachbarter Strukturen (z.B. in Form von Knochenarrosion) unabhängig von der Größe des Primärtumors zur T4-Einstufung.

Das Absinken des mittleren strömenden Blutvolumens beim Übergang von Stadium T2 zu T3 um rund 43 % weist auf ein ausgeprägteres perfundiertes Gefäßsystem der kleineren Tumoren hin, welches sich mit zunehmender Größe scheinbar wieder verliert. Häufig beschrieben wird die mit fortschreitendem Wachstum maligner Tumoren zunehmende Heterogenität der Gefäßverteilung. Während die peripher gelegene sogenannte Wachstumszone durchweg als gut perfundiert gilt, verarmt das Gefäßsystem der zentralen Abschnitte mit steigendem Durchmesser der Raumforderung^{68,69,126}. Zusätzlich werden hier vorhandene Gefäße durch eine sich kontinuierlich aufbauende Erhöhung des interstitiellen Druckes komprimiert und so das fließende Blutvolumen weiter reduziert. Denkbar ist auch das gehäufte Auftreten dysfunktioneller Bereiche des Gefäßsystems aufgrund abnormer, z.B. sakkulärer, vaskulärer Strukturen, in denen die Strömung ruht. Die im Laufe des Tumorwachstums in Erscheinung tretenden nekrotischen Areale sind Ausdruck der durch diese Vorgänge hervorgerufenen regionalen Unterversorgung der Zellen.

Weiterhin bemerkenswert ist, daß die strenge metabolische Regulation der proangiogenetischen Faktoren in Karzinomen temporär aufgehoben sein kann⁷¹. Beispielsweise entkoppelt sich in manchen Fällen die VEGF-Produktion von der Sauerstoffspannung. Während unter physiologischen Verhältnissen VEGF-Gen-Expression und Stabilisierung der VEGF-mRNA proportional zum Grad der Gewebhypoxie ablaufen, finden sie hier auch unter normoxischen Zuständen verstärkt statt. So kann zeitweilig eine inadäquat hohe Versorgungssituation entstehen, was für das Stadium T2 angesichts der Resultate zutreffen könnte. Als VEGF-stimulierender Faktor wird Stickstoffmonoxid (NO) diskutiert. Dieser Stoff bewirkt zusätzlich eine Dilatation der Gefäße und somit eine weitere Steigerung des Ausmaßes des Blutvolumens⁸³. Die zur Messung im Karzinom angelegten ROIs umfaßten aufgrund ihrer Ausdehnung zwar nicht die gesamte Geschwulst, wohl aber Areale verschiedener Qualität. Ihre Platzierung erfolgte außerdem zur Sicherstellung einer intratumoralen Lage nicht am äußersten Rand und damit nicht ausschließlich in der Wachstumszone. Eine Abbildung der geschilderten Vorgänge durch die Werte dieser Meßregion könnte also durchaus als wahrscheinlich angesehen werden. Der mit zunehmender Größe der Raumforderung steigende interstitielle Druck wird, wie in der Einleitung aufgeführt, durch das Vorhandensein einer gesteigerten Permeabilität des Kapillarendothels befördert. Die Ergebnisse bezüglich des Permeabilitätsflächenproduktes stehen hiermit bei beschriebener eingeschränkter Beurteilbarkeit dieses Parameters bis zu einem gewissen Grad in Einklang. So war das PS des Tumors gegenüber einem Teil der Vergleichsregionen signifikant erhöht. Eine Zunahme mit steigendem Tumorstadium ergab sich jedoch nicht. Die Werte der T2-Karzinome waren im Gegenteil tendenziell höher als die der

restlichen Stadien. Gleiches besagte ein signifikantes Ergebnis für die mit dem Wert des kontralateralen Muskels korrigierte Messung, dessen Bedeutung sich aber bei Anpassung des Signifikanzniveaus aufgrund der wiederholten Testungen mit verschiedenen Vergleichsregionen relativierte. Diese Konstellationen der PS-Werte ähneln denen für das Blutvolumen. Da das Permeabilitätsflächenprodukt proportional zur vorhandenen Austauschfläche ist, wäre es durchaus möglich, daß die Erklärung für die Abnahme des PS in späteren Stadien in einer Rarefizierung der vaskulären Gesamtoberfläche zu finden ist, für die das Blutvolumen ein indirektes Maß darstellt. Um klare Aussagen zur Gefäßwandpermeabilität treffen zu können, wäre eine einzig hierauf beruhende Größe notwendig.

Die intratumorale Hämokonzentration sorgt für eine Zunahme der Viskosität mit Auswirkungen auf die Fließeigenschaften des Blutes. Eine hierdurch und durch die Kompression der Gefäße (Hagen-Poiseuille-Gesetz: $BF \sim r^4$) entstehende und mit größer werdendem Tumor stärker auftretende Verminderung der Flußrate geben die gemessenen Werte andeutungsweise wieder, da der Blutfluß im Stadium T2 zwar nicht signifikant, aber tendenziell doch höher war als im Stadium T3. Werte für T4-Tumoren lagerten sich dazwischen. Ausschlaggebend dafür, daß diese Perfusionsunterschiede statistisch nicht zum Tragen kommen, könnte ein allgemein hohes Blutflußniveau sein. Ausdruck dessen sind beispielsweise die gegenüber sämtlichen Vergleichsregionen erhöhten Werte des Karzinoms. Als Ursache käme die sich hier niederschlagende mutmaßlich durchgängig gute Perfusion am Tumorrand, aber auch die stadienunabhängige ungewollte Miteinbeziehung arterieller Pixel in Betracht.

Die tendenzielle Abnahme der mittleren Transitzeit im Vergleich T2-T3 (Mittelwert für T4 wieder dazwischen angesiedelt) ist bei starker Blutvolumenreduktion und geringer ausgeprägter Blutflußreduktion über die Stadien hinweg im Sinne des zentralen Volumentheorems durchaus stimmig und könnte eine weitläufigere Ausdehnung des kapillaren Netzwerks in T2-Tumoren andeuten.

Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien, insbesondere wenn diese auf der ausschließlich morphologisch basierten Mikrogefäßdichte fußen, ist aufgrund der Unterschiedlichkeit der Methoden und ihrer Aussagen nur mittelbar möglich. Durch die mangelnde Einheitlichkeit der Bestimmung der Gefäßdichte, z.B. bezüglich der Auswahl der Antikörper, der Tumorregion für die Zählung sowie der entsprechenden angiogenetischen Hotspots, ist außerdem schon innerhalb dieses Verfahrens ein Vergleich lediglich bedingt vornehmbar. Bestätigt wird dies durch die vielgestaltigen Resultate bezüglich einer Verknüpfung zwischen T-Stadium und Gefäßdichte, welche im Rahmen der Einleitung bereits näher

beleuchtet wurden^{80,84-89}. Keine dieser Publikationen spiegelt die hier ermittelten Zusammenhänge für das Blutvolumen wider.

Die einzige perfusionscomputertomographische Untersuchung zu einer ähnlichen Fragestellung stammt von Hermans et al.¹¹⁶⁻¹¹⁸, welche auf Grundlage der Maximum-Slope-Technik durchgeführt wurde. Mundhöhlenkarzinome, die in der vorliegenden Arbeit den weitaus größten Teil der Fälle ausmachen, stellten hier jedoch nur 1,9 % (2 von 105) des Patientenkollektivs. Trotz der Unterschiedlichkeit der Erhebungen wurde übereinstimmend mit den aktuellen Ergebnissen keine signifikante Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und dem Blutfluß im Karzinom erkannt.

Die Ableitung konkreter therapeutischer Konsequenzen aus den festgestellten Zusammenhängen zwischen T-Stadium und Blutvolumen ohne Vorliegen weiterführender Untersuchungen wäre nicht angemessen und soll hier auch nicht versucht werden. Die grundlegende Situation stellt sich jedoch wie folgt dar: Ein höheres fließendes Blutvolumen und ein daraus geschlußfolgertes ausgedehnteres Kapillarbett bewirken im Tumorgewebe ein günstiges Verhältnis von Zellen zu Blutgefäßen, wodurch die Distribution von Sauerstoff und Nährstoffen gefördert wird. Sehr lange kapilläre Passagen durch unregelmäßige und beispielsweise geschlängelt verlaufende Tumorgefäße führen allerdings auch dazu, daß die arteriovenöse Differenz der Konzentration dieser Substanzen ansteigt und eine Minderversorgung der Zellen am venösen Ende eintritt²². Außerdem tragen zur Gesamtgröße des Blutvolumens auch durchströmte Strukturen bei, welche wie die häufig in malignen Tumoren vorkommenden arteriovenösen Shunts keinen Anteil an der Gewebeversorgung haben. Obwohl eine suffiziente Versorgungssituation des malignen Gewebes einerseits dem Tumorwachstum und mit hoher Wahrscheinlichkeit der Dissemination maligner Zellen im Organismus zuträglich ist, bietet sie auch nicht unerhebliche therapeutische Vorteile. So wird, wie schon in der Einleitung beschrieben, unter hypoxischen Bedingungen ein Selektionsdruck hin zu aggressiveren Zellklonen ausgeübt¹²⁷. Zudem beruht ein großer Anteil der Wirksamkeit der Strahlentherapie mit locker ionisierender Strahlung auf der Bildung von Peroxiden durch den Sauerstoffeffekt. Auch für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region konnte ein Überlebensvorteil bei kleinem hypoxischen Volumen gezeigt werden¹²⁸. Weiterhin wurde die Korrelation von hoher Mikrogefäßdichte^{94,95} bzw. hohem PCT-bestimmtem Blutfluß¹¹⁸ mit einem günstigen Verlauf nach Strahlentherapie dieser Tumoren beschrieben. An anderer Stelle offenbarte sich ein prognostischer Vorteil für chirurgisch behandelte Fälle von Mundhöhlenkarzinomen bei Vorliegen einer hohen Gefäßdichte⁸². Im Falle des Einsatzes von Zytostatika und auch dezidiert antiangiogenetisch wirksamer Substanzen ist das lokale Erreichen effektiver Dosen bei gleichzeitig geringer systemischer Toxizität von großer Bedeutung.

Gandhi et al.¹¹⁵ konnten an 9 Oropharynx-Karzinomen zeigen, daß ein prätherapeutisch hohes Blutvolumen in der PCT sowie dessen starker posttherapeutischer Abfall mit dem endoskopisch ermittelten Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie korrelierten. Besondere Bedeutung bekommt die aus der geschilderten Ambivalenz der Auswirkungen der Blutversorgung des Tumors resultierende diffizile Gratwanderung bei deren gezielter Beeinflussung durch antiangiogenetische/antivaskuläre Strategien. Jain et al.⁷⁶ sprachen sich dafür aus, eine antiangiogenetische Therapie, kombiniert mit herkömmlichen zytostatischen Wirkstoffen bzw. einer Radiatio, nur bis zu einem bestimmten Punkt durchzuführen. An diesem sollte im Idealfall die Angiogenese und damit das Tumorwachstum ruhen, sich abnorme Gefäßstrukturen zurückgebildet haben (z.B. durch VEGF-Entzug) und die Distribution von Sauerstoff und therapeutischen Substanzen nicht eingeschränkt sein. Eine Definition dieses Zustandes auf Basis perfusionscomputertomographischer Parameter liegt jedoch noch nicht vor.

Die Prognose eines Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und auch des Oropharynx wird nicht unerheblich durch das Vorhandensein einer Metastasierung in die regionären Lymphknoten bestimmt. Von besonderem Interesse und mit den herkömmlichen klinischen Methoden nicht immer realisierbar ist die zweifelsfreie prätherapeutische Ausschlußdiagnose okkultter Metastasen. Die Einschätzung des Risikos eines subklinischen Befalls der Halslymphknotenstationen beruht zur Zeit vornehmlich auf Tumorgröße und – lokalisation. Die allgemeine Grenze, ab der eine elektive Therapie durchgeführt wird, ist unter diesen Bedingungen bei einer Wahrscheinlichkeit für eine stattgehabte Metastasierung von 20 % festgelegt worden. Im Gegenzug wird so in bis zu 80 % der Fälle einer Übertherapie unter Inkaufnahme damit assoziierter Morbidität Raum geboten. Die Etablierung zusätzlicher Prädiktoren, welche aus den Eigenschaften des Tumors resultieren, wäre deshalb zur weiteren Einengung des Kreises therapiebedürftiger Fälle wünschenswert.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ergaben MVD-basierte Studien inkonsistente Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Tumorkularisation und Lymphknotenbefall^{78,92}. In verschiedenen Übersichtsartikeln wird die oben beschriebene, von Studie zu Studie differierende methodische Ausführung der Messung der Mikrogefäßdichte als bestimmende Ursache hierfür angeführt^{78,92}. Besonderes Augenmerk verdient dabei die Kreuzreaktion der „endothelspezifischen“ Antikörper mit Lymphgefäßen, welche Verfälschungen nach sich ziehen könnte, zumal ein Zusammenhang zwischen intratumoraler Lymphgefäßdichte und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen jüngst demonstriert werden konnte¹²⁹. Daten, welche die Lymphknotenmetastasierung und durch PCT-Technik erlangte

hämodynamische Parameter der besagten Karzinome in Zusammenhang setzen, sind nur spärlich vorhanden. So wurde im Zuge der bereits vorgestellten Untersuchungen von Hermans et al¹¹⁶⁻¹¹⁸ eine mögliche Korrelation von Tumorperfusion und regionaler Kontrolle nach Strahlentherapie geprüft, welche sich jedoch nicht nachweisen ließ.

Das Fehlen signifikanter Unterschiede der Meßparameter zwischen den Gruppen mit positivem bzw. negativem Lymphknotenbefall im Rahmen dieser Arbeit, läßt sich unter Beachtung der gemachten Konzessionen, z.B. bezüglich des Patientenkollektivs, dahingehend deuten, daß sich bei der Progression des malignen Prozesses hin zu einer nodalen Metastasierung gefäßphysiologische Bedingungen und angiogenetische Vorgänge nicht entscheidend verändern bzw. auch daß lokal gebundene und metastasierungsfähige Karzinome sich in diesem Aspekt nicht maßgeblich voneinander unterscheiden. Auf der Suche nach einer Erklärung hierfür entsteht die Frage, wie Metastasen in Lymphknoten mit der Blutgefäßversorgung eines Karzinoms überhaupt kausal verknüpft sein könnten. Es existieren einige diesbezügliche Hypothesen, die durch verschiedene Studien gestützt werden. Ein denkbarer Ansatz liegt in der Vorstellung, daß beides allgemein Ausdruck eines erhöhten malignen Potentials des Tumors ist, gekennzeichnet durch die Aktivierung einer zunehmenden Anzahl von Onkogenen. In diese Richtung weist die Aussage einer Studie, welche eine höhere Zahl exprimierter proangiogenetischer Zytokine mit einer schlechteren Prognose der Patienten und gleichzeitig einer gesteigerten Mikrogefäßdichte korrelierte¹³⁰. Aus hoch angiogenetisch aktiven Tumoren entwichene Zellen besäßen zudem mit höherer Wahrscheinlichkeit ebenfalls die Fähigkeit zur Angiogeneseinduktion, was eine entscheidende Voraussetzung zur ausgedehnten Proliferation einer metastatischen Absiedlung darstellt. Histologische Untersuchungen des Metastasierungs Vorganges von oralen Plattenepithelkarzinomen lassen jedoch darauf schließen, daß bei der Invasion sowohl von Lymph- als auch von Blutgefäßen mechanische Kräfte eine wichtige Rolle spielen, die Gefäßwand also durch den zunehmenden Druck des expandierenden Tumors durchbrochen wird¹³¹. Die genetische Ausstattung der Zellen wäre hierbei zweitrangig. Hypothetisch denkbar wären aber auch Tumorzellen, welche durch die fortschreitende Angiogenese häufiger Kontakt zu strömendem Blut erhalten, ausgeschwemmt werden und sich in den regionalen Lymphknoten entsprechend einer hämatogenen Metastasierung wieder ansiedeln⁷⁸. Gegen eine rein quantitative Betrachtung dieses Zusammenhangs spricht allerdings, daß auch in Blut und Knochenmark metastasenfrier Patienten Tumorzellen nachgewiesen werden konnten¹³². Wenn man dem Gedankengang folgt, scheint es also statt auf die Quantität der Freisetzung vielmehr auf die Qualität der betreffenden malignen Zellen anzukommen, da zur erfolgreichen Wanderung und Ansiedlung nur einige wenige Zellen befähigt sind, womit das

zuerst genannte Argument des aggressiven Phänotyps wiederum zum Zuge käme. Letztendlich ist die Angiogenese ein wichtiger Teilprozeß des multifaktoriellen komplexen Vorgangs, welcher die sich ausbreitende maligne Erkrankung ausmacht und der sich einfachen und pauschalen Schlußfolgerungen somit entzieht. Eine sichere Begründung für die vorliegenden und hier diskutierten Ergebnisse kann deshalb nicht gegeben werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit unternommenen Untersuchungen sind eine kleine Facette in der Gesamtheit der Möglichkeiten der PCT-Methode zur Gewinnung von Erkenntnissen über Gefäßphysiologie und angiogenetische Prozesse der Plattenepithelkarzinome in Mundhöhle und Oropharynx. Bei gleicher Fragestellung könnten z.B. konzeptionelle Verbesserungen fundiertere Schlüsse erlauben. Hierunter fällt beispielsweise ein bezüglich der Tumorlokalisierung und anderer Confounder homogeneres und auch größeres Patientenkollektiv. Die Miteinbeziehung früherer Entwicklungsphasen der Karzinome könnte weitere Aufschlüsse über die pathogenetisch entscheidenden Vorgänge geben. Insbesondere eine Fokussierung auf die Betrachtung der Entstehung subklinischen Lymphknotenbefalls könnte wertvolle Informationen liefern. Letztlich trüge das Abstellen der diskutierten Einschränkungen der technischen Ausführung zu einer Verbesserung der Qualität der Daten bei.

Ergänzend zu den aktuell behandelten Punkten wäre zum einen die Prüfung der PCT-Parameter hinsichtlich weiterer, hier nicht auswertbarer Tumormerkmale wie des histopathologischen Gradings und der Fernmetastasierung zur Komplettierung des Bildes wünschenswert. Zum anderen muß zur weiteren Feststellung des Nutzens der Perfusionscomputertomographie als Baustein innerhalb des Tumorstaging und als prädiktives Instrument eine Längsschnittuntersuchung durchgeführt werden, welche den Ergebnissen der PCT die lokale und regionale Rezidivrate und letztendlich das Überleben der Patienten gegenüberstellt. Einen Schritt in diese Richtung stellen die Publikationen von Hermans et al.¹¹⁶⁻¹¹⁸ dar, welche allerdings ausschließlich Blutflußmessungen auswerteten. Andere erkundungswürdige Anwendungsfelder der Technologie sind die Kontrolle der Wirksamkeit von Radio- und Chemotherapie, letztere in ersten Zügen beleuchtet von Gandhi et al.¹¹⁵ sowie die Überwachung des Einsatzes antiangiogenetischer Konzepte. Hinzu kommt die Verwendung zur Rezidivdetektion nach initial erfolgreicher Behandlung.

Von Interesse bei all diesen Fragestellungen ist der Vergleich zu den Leistungen vorhandener Techniken und ihre mögliche Ergänzung um die Daten der PCT. Die naheliegende Kombination anatomischer und funktioneller CT-Daten ergäbe beispielsweise die Chance, einen zumindest gleichwertigen Ersatz für die insbesondere bei frühen Karzinomen überlegene MRT bei deren Nichtverfügbarkeit bereitzustellen.