

Aus dem Charité Centrum für Tumormedizin
Klinik für Strahlentherapie
Professor Dr. Volker Budach

Habilitationsschrift

Hyperthermie Behandlungsplanung und Hybridhyperthermie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Strahlentherapie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Johanna M. Gellermann
geboren am 27.02.1967 in Hannover

Eingereicht: 02/2008
Dekan: Professor Dr. med. M. Paul
1. Gutachter: Prof. Sauer, Universität Erlangen
2. Gutachter: Prof. Rehak, Universität Graz

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
für ihre großen
und kleinen
Entbehrungen

„Gebt mir die Macht, Fieber zu erzeugen und ich heile jede Krankheit“
(Parmenides, 540-480 v. Chr.)

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Geschichtliche und allgemeine Aspekte der Hyperthermie	6
1.2. Zelluläre Aspekte der Hyperthermie	7
1.3. Einfluß auf Gewebe und andere Therapiemodalitäten	8
1.4. Klinische Ergebnisse	10
1.5. Technische Aspekte der Hyperthermie	11
1.6. Therapiekontrolle	13
1.7. Hyperthermie-Behandlungsplanung	15
2. Zielstellung	16
3. Originalarbeiten	17
3.1. Klinische Evaluation und Verifikation des Hyperthermie-Behandlungsplanungs-Systems HyperPlan (Originalarbeit 1)	17
3.2. Simulation verschiedener Applikatorpositionen bei der Behandlung eines präsakralen Tumors (Originalarbeit 2)	30
3.3. Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter online Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen (Originalarbeit 3)	42
3.4. Methoden und Potentiale der MR-Bildgebung für das Monitoring der Radiofrequenz-Hyperthermie in einem Hybridsystem (Originalarbeit 4)	55
3.5. Nicht invasive MR-Thermographie beim Rektum-Ca-Rezidiv (Originalarbeit 5)	73
3.6. Nicht invasive MR-Thermographie bei Weichteilsarkomen während regionaler Hyperthermie: Korrelation mit Response und direkter Thermometrie (Originalarbeit 6)	83
3.7. Vergleich der MR-Thermographie mit Planungsrechnungen an Phantomen (Originalarbeit 7)	94
3.8. Adaption von Antenneprofilen für die MR geführte Hyperthermie in einem MR-HT Hybridsystem (Originalarbeit 8)	104

4.	Diskussion	114
4.1.	Klinische Evaluation und Verifikation des Hyperthermie-Behandlungsplanungs-Systems HyperPlan	114
4.2.	Simulation verschiedener Applikatorpositionen bei der Behandlung eines präsakralen Tumors	116
4.3.	Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter online Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen	118
4.4.	Methoden und Potentiale der MR-Bildgebung für das Monitoring der Radiofrequenz-Hyperthermie in einem Hybridsystem	120
4.5.	Nicht invasive MR-Thermographie beim Rektum-Ca-Rezidiv	124
4.6.	Nicht invasive MR-Thermographie bei Weichteilsarkomen während regionaler Hyperthermie: Korrelation mit Response und direkter Thermometrie	126
4.7.	Vergleich der MR-Thermographie mit Planungsrechnungen an Phantomen	128
4.8.	Adaption von Antennenprofilen für die MR geführte Hyperthermie in einem MR-HT Hybridsystem	129
5.	Zusammenfassung und Ausblick	131
6.	Literaturverzeichnis	134
6.1	Abkürzungsverzeichnis	150
7.	Danksagung	153
8.	Eidesstattliche Erklärung	155

1. Einleitung

1.1. Geschichtliche und allgemeine Aspekte der Hyperthermie

Früheste Belege zum Wissen um die heilsame Wirkung von Wärme liegen aus der Zeit der altägyptischen Hochkulturen (2400 v.Chr.) vor. Dokumente zur Medizin, wie das eingangs angeführte Zitat von Parmenides (540 - 480 v.Chr.) verweisen darauf, dass auch in der griechischen Antike die heilende Wirkung von Fieber – im Sinne einer Überwärmung (griech.: Hyperthermie) des menschlichen Leibes – fester Bestandteil medizinischen Erfahrungswissens und ärztlicher Behandlung war.

In den nachfolgenden Jahrhunderten wurde die „Fiebertherapie“ als hyperthermes Verfahren bei der Behandlung von Infektionskrankheiten angewandt. Das künstliche Fieber wurde invasiv, durch die Gabe von pyrogenen Stoffen erzeugt. In diesem Zusammenhang erhielt der Wiener Psychiater Julius Wagner von Jauregg 1927 den Nobelpreis für Medizin. Er hatte erfolgreich Plasmodien der Malaria tertiana zur Fiebertherapie eingesetzt, um die progressive Paralyse bei Neurolyues zu behandeln. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Hyperthermie erstmals als therapeutischer Ansatz für die onkologische Strahlentherapie bedeutsam. 1909 entdeckte der Wiener Radiologe Gottwald Schwarz den Sauerstoffeffekt bei der Strahlentherapie und führte die Hyperthermie als Kombinationstherapie zur Strahlentherapie ein (Scherer 1995).

Heute wird sie in vielen multimodalen Konzepten der onkologischen Therapie überwiegend neoadjuvant, kombiniert mit Radiatio, Chemotherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt.

In der gegenwärtigen Forschung zur Hyperthermie liegt der Fokus auf drei Schwerpunkten: Der Aufklärung der Wirkungsweise der Hyperthermie in vitro und in vivo (biologische Forschung), der Effektivität und Effizienz ihrer klinischen Anwendung in Studien (klinische Forschung) und der Optimierung der technischen Applikation und Qualitätskontrolle (physikalische Forschung), zu der auch die vorliegende kumulative Habilitationsschrift zu zählen ist.

1.2. Zelluläre Aspekte der Hyperthermie

In den vergangenen Jahren haben verschiedene Arbeitsgruppen in Zellversuchen wissenschaftlich belegt, dass Wärme das Wachstum von Tumorzellen behindert. Hierbei hat sich gezeigt, dass der Grad der Zeldestruktion als zytotoxischer Effekt der Hyperthermie in einer Temperatur-Zeit-Beziehung steht (vgl. Hildebrandt 2002). In diesem Zusammenhang stellt die Temperatur von 43° C eine Art Schwelle dar. Bei In-vitro-Versuchen wurde eine Temperatur von 43° C über einen Zeitraum von 60 min auf verschiedene Zelllinien angewandt. Die Zelllinien wiesen nach 60 min. und einer konstanten Temperatur von 43°C einen tumoriziden Effekt auf. Dieser Effekt zeigte sich auch bei verkürzter Einwirkzeit und 45°C, sowie bei verlängerte Einwirkzeit und 41°C (Sapareto 1984).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde für die klinischen Studien das Thermische Isoeffektdosiskonzept (TID) entwickelt, mit dem die individuellen thermischen Äquivalenzdosen berechnet werden können (Sapareto 1984, Dewey 1994). Hierzu werden die kumulativen äquivalenten Minuten (cumulative equivalent minutes, cem) zur Temperatur von 43° C als thermische Dosis in der Arrhenius-Gleichung formuliert:

$$\text{cem}_{43^{\circ}\text{C}} = t R^{(T-43)}$$

t = Zeit der Hyperthermie in Minuten

T= erreichte Temperatur über den Zeitraum t

R = 2 für Temperaturen (T) über 43 Grad

R = 4 für Temperaturen unter 43 Grad

Die wesentlichen Parameter sind hierbei die Einwirkzeit der Wärme und die erreichte Temperatur. Oberhalb von 43°C geht die Einwirkzeit mit dem Faktor 2 in die thermische Äquivalenzdosis ein und unterhalb von 43°C mit dem Faktor 1/4.

Ein weiterer zellulärer Aspekt, der die Wirksamkeit der Hyperthermie beeinflusst, ergibt sich aus der Reaktion humaner Zellen auf Wärmeeinwirkung. Die verschiedenen Zellarten weisen individuelle thermische Sensibilitäten auf und können auf Wärmeeinwirkung mit der Bildung von Hitzeschockproteinen (HSP)

reagieren. Sie schützen die Zellen temporär vor erneuten Schädigungen durch Wärme (Sciandra 1986). Wie Bettaieb (2005) bei humanen Adenokarzinomzellen gezeigt hat, kann eine Hyperthermie bei Temperaturen $< 43^{\circ}\text{C}$ eine Thermotoleranz durch Induktion von Hitzeschockproteinen initiieren, die eine Apoptose als Reaktion auf eine erneute Hyperthermie $> 43^{\circ}\text{C}$ verhindert. Aus diesem Grund wird in der klinischen Praxis die Hyperthermie in größeren Abständen eingesetzt. In der Regel wird mindestens ein therapiefreier Tag zwischen zwei Anwendungen eingehalten.

1.3. Einfluß auf Gewebe und andere Therapiemodalitäten

Im Hinblick auf physiologische Veränderungen der Gewebe sind die Gefäßdichte und Gefäßqualität des Tumors, sowie die physiologische Gegenregulation des Organismus durch Perfusionsänderungen (Vaupel 1988, Horsman 2006 und 2007) von zentraler Bedeutung.

Bei kleinen Tumoren sind die klassischen Therapieformen „Stahl, Strahl und Chemotherapie“ zur therapeutischen Intervention als ausreichend anzusehen. Das trifft bei großen oder vorbehandelten Tumoren nicht mehr zu. Hier herrschen in der Regel innerhalb des Tumors große Perfusionsunterschiede, die in vivo durch eine unterschiedliche Blutversorgung auch zu einer anderen Wärmehomogenität als in vitro führen (Brizel 1996), da durch die Gefäße die erzeugte Wärme abgeführt wird.

In Tierversuchen und in klinischen Studien konnte die Wirksamkeit der Hyperthermie demonstriert werden (Song 1984, Issels 2007, van der Zee 2000). Insbesondere die inhomogene Durchblutung großer und vorbestrahlter Tumore führt dazu, dass in den gut durchbluteten Regionen dieser Tumoren die Chemotherapie und die Strahlentherapie sehr effektiv wirken (Vaupel 1998, Molls 1998), die Wärmewirkung jedoch gering ist und vice versa.

Ein typisches Merkmal der hypoxischen Areale ist ihr saures Milieu, welches sich aufgrund der unvollständigen Glukoseutilisation bei Sauerstoffmangel ausbildet (Stubbs 1998). Bei alleiniger Chemo- oder Strahlentherapie liegen in diesen Arealen überwiegend die Ursprünge für eine Rezidivbildung (z.B. Søvik 2007). Overgaard (1977) konnte nachweisen, dass die Neigung dieser Tumorareale zum sauren Milieu

auch gleichzeitig die Wirkung der Hyperthermie verstärkt. Somit wird in diesen hypoxischen Arealen eine höhere Wirksamkeit der Temperatur erreicht.

Die Neigung von Tumorarten, wie Plattenepithelkarzinomen (Höckel 1996, Vaupel 1998) oder Sarkomen (Brizel 1996, Engellau 2005) zu einer heterogenen Gefäßversorgung macht sie deutlich sensibler für die Kombination von Strahlen- oder Chemotherapie mit Hyperthermie.

Neben der konträren Wirkung bezüglich der Blutversorgung kann die Hyperthermie auch die Wirksamkeit von Zytostatika verstärken (Hildebrandt 2002, Hall 2006). So entfaltet Cis-Platin mit jedem Grad Temperaturerhöhung eine stärkere tumorizide Wirkung. Die Wärme beschleunigt nicht nur die chemische Reaktionsgeschwindigkeit sondern verändert bzw. behindert die Aktivierung von Resistenzmechanismen der Zellen gegen das Chemotherapeutikum (Hall 2006, Kampinga 2006). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Verstärkung nicht bei allen Zytostatika gleich und nicht immer linear zur Temperaturerhöhung verläuft. Für eine Kombination mit Hyperthermie sind besonders Zytostatika der Gruppe der Platinderivate (interkalierende Substanzen wie Cis-Platin, Carboplatin und Oxaliplatin), alkylierende Substanzen (wie Ifosphamid, Treosulfan und BCNU) oder Anthracycline (wie Doxorubicin und Epirubicin) geeignet. Die Applikation der Chemotherapie erfolgt während der Hyperthermie, um ihre Wirksamkeit durch den hohen Substanzspiegel im Körper optimal zu nutzen.

Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die Hyperthermie unter anderem Resistenzmechanismen gegen verschiedene Chemotherapeutika (Hall 2006) und Reparaturmechanismen bei Strahlenschäden in der Tumorzelle hemmen kann (Kampinga 2004). Ebenso werden über Hitzeschockproteine vermittelte immunstimulierende Wirkungen (Multhof 2002, Schlemmer 2004) und eine antiangiogenetische Wirkung der Hyperthermie beschrieben (Horsman 2006).

Aufgrund der ungleichmäßigen Temperaturverteilung innerhalb des Tumors durch die Perfusion, bezieht man sich bei der Therapiedokumentation auf die sogenannten Indextemperaturen. Im Allgemeinen wird die T_{90} in °C angegeben. Sie ist die Temperatur, die in mindestens 90% des Tumolvolumens erreicht wird.

1.4. Klinische Ergebnisse

In den letzten 10 bis 15 Jahren wurden viele klinische Studien zur Hyperthermie in multimodalen Therapiekonzepten erfolgreich beendet. Sie belegen, dass die Hyperthermie eine erfolgversprechende therapeutische Option zur Intensivierung der konventionellen onkologischen Therapien ist. Das betrifft Tumorentitäten, die mit etablierten, klassischen Standardtherapien nicht (mehr) ausreichend behandelbar sind. Hierzu zählen sehr große und schlecht durchblutete Tumore, Tumore mit Resistenzentwicklungen auf die Therapien und in besonderem Maße bereits vorbestrahlte Tumore, bei denen nur noch eine geringe Strahlendosis gegeben werden kann, um ausgeprägte radiogene Spätfolgen zu vermeiden.

So hat Overgaard (1995) in seiner klinischen Studie zur Hyperthermie mit Strahlentherapie beim malignen Melanom bereits nachgewiesen, dass Patienten mit größeren Tumoren durch eine zusätzliche Hyperthermie ähnlich gute Heilungschancen haben, wie Patienten mit kleineren Tumoren (Overgaard 1995 und 1996). Auch bei Tumorarten mit bekanntermaßen hohen Anteilen an hypoxischen Arealen, wie z.B. Cervix-Karzinome (Höckel 1996, Vaupel 1998) oder Sarkome (z.B. Brizel 1996, Engellau 2005, Søvik 2007), haben die klinischen Studien aus den Niederlanden (van der Zee 2000) und Deutschland (Issels 2007) einen deutlichen Vorteil der Hyperthermie belegt.

Die Niederländische Studie von van der Zee (2000) zu lokal fortgeschrittenen Tumoren im Beckenbereich hat vor allem für Cervix-Karzinome eine erhöhte komplette Remissionsrate (83% vs. 57%) und nahezu eine Verdoppelung der Überlebenszeit (51% vs. 27%) der mit Hyperthermie behandelten Patientinnen ergeben, obwohl die Tumorgröße dieser Patientinnen im Vergleich zur Gruppe der nur mit Radiatio behandelten Patientinnen etwas größer war. Dieser Vorteil ist auch 12 Jahre nach Abschluß der Studie belegt (Franckena 2007).

Die 2007 abgeschlossene Studie zu den Hochrisiko-Weichteilsarkomen (Issels 2007) zeigt eine Verbesserung der lokalen Progressionsfreiheit und des krankheitsfreien Überlebens bei den Patienten, die mit Hyperthermie behandelt wurden. Auf eine Aussage zum Gesamtüberleben darf man gespannt sein.

Die amerikanische Studie zu Radiotherapie mit Hyperthermie bei oberflächlichen Tumoren (Mamma-Ca-Rezidive, maligne Melanome und Kopf-Hals-Tumore) (Jones 2005) zeigt einen Vorteil für Patienten, die intensiver mit Hyperthermie behandelt

wurden. Der Aspekt der thermischen Dosis ist hier evident. Die Patienten wurden nach einer einmalig effektiv durchgeführten Hyperthermie in zwei Arme randomisiert. Die Patienten des einen Arms erhielten weitere Hyperthermiebehandlungen, die Patienten des anderen Arms erhielten nur eine Hyperthermie. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei den Patienten mit der höheren thermischen Dosis (= mehrfachen Hyperthermietherapien). Bei den vorbestrahlten Patienten war der Effekt der Hyperthermie am größten.

Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass bei der Hyperthermie eine möglichst hohe thermische Dosis erreicht werden sollte. Das ist unter anderem durch die technische und planerische Optimierung der Hyperthermie erreichbar.

1.5. Technische Aspekte der Hyperthermie

Für eine effektive Hyperthermie ist die Auswahl des richtigen Applikators entscheidend. Er muss die tumortragende Region vollständig erwärmen und über eine ausreichende Leistungsreserve zur Behandlung von stark durchbluteten Tumoren verfügen. Die Qualität der Therapie muß mittels Temperaturmessung im Therapiegebiet kontrolliert und dokumentiert werden (Lagendijk 1998). Gemäß den Leitlinien zur regionalen Hyperthermie ist gleichzeitig auch die Patientenperspektive und die Intention der Therapie (kurativ oder palliativ) zu berücksichtigen.

Theoretisch ist die Ganzkörper-Hyperthermie, die den gesamten Körper auf 42° C erwärmt, die optimale Applikationsform, um eine gleichmäßige Tumorerwärmung zu induzieren.

In der klinischen Anwendung bedingt die Ganzkörper-Hyperthermie aber eine ausreichende Sedierung und intensivmedizinische Überwachung des Patienten. Hierdurch wird die physische Eigenwahrnehmung des Patienten als wichtige Kontrollinstanz des therapeutischen Verlaufs ausgeschaltet. Mögliche Nebenwirkungen wie lagerungsbedingte Nervenläsionen oder Hautverbrennungen, die während einer Therapiezeit von 4-6 Stunden auftreten können, werden somit gefördert (Hildebrandt 2005).

Aus dieser Sicht haben sich in der klinischen Praxis die regionale und lokale Hyperthermie bewährt. Sie können ohne Sedierung durchgeführt werden, so dass

die Patienten den Therapeuten durch die Meldung von Schmerzereignissen auf lokale Überhitzungen hinweisen können. Lagerungsbedingte Nervenläsionen sind bislang bei diesen Therapieformen nicht beschrieben worden.

Die Behandlungszeit der regionalen sowie der lokalen Hyperthermie liegt zwischen 65 und 90 Minuten. Sie wird mit einer „Anheizphase“ von 5 - 30 Minuten eingeleitet und geht in eine Therapiezeit von 60 Minuten über. Die Entscheidung, ob eine lokale oder regionale Hyperthermie eingesetzt wird, hängt von der Größe des Tumors und seiner Lage im Verhältnis zur Oberfläche des Körpers ab. Kleinere, 3 bis 5 cm unter der Haut gelegene Tumoren werden in der Regel mit einer lokalen Hyperthermie behandelt. Tiefer liegende und größere Tumore mit der regionalen Hyperthermie.

Eine Sonderform für kleinere Tumoreale stellt die interstitielle Hyperthermie dar. Bei ihr werden die wärmeerzeugenden Applikatoren direkt im Tumor (interstitiell) positioniert.

Für die Hyperthermie stehen heute eine Vielzahl von technischen Geräten zur Verfügung. Zur Erzeugung der Wärme ist die Verwendung von elektromagnetischen Wellen gegenwärtig technischer Standard. Die elektromagnetischen Wellen werden über Antennen (radiative Einkopplung) eingestrahlt oder wie in einem Kondensator zwischen zwei Applikatorplatten (kapazitive Einkopplung); hierbei wird der Patient zwischen den Applikatorplatten gelagert.

Als Nebenwirkung können bei der lokalen Hyperthermie begrenzte Überhitzungen am Rand des Applikators auftreten. Bei der regionalen Hyperthermie können häufig, vor allem in der Beckenregion, sogenannte „Hot Spots“ auftreten. Ursache hierfür ist die menschliche Anatomie, die Regionen mit unterschiedlichen elektrischen Eigenschaften vorgibt (Wust 1995c, Gabriel 1996): Fettgewebe und Knochengewebe haben eine kleine Dielektrizitätskonstante ϵ_r und eine geringe elektrische Leitfähigkeit σ . Muskel- und Tumorgewebe dagegen sind stark wasserhaltig, haben daher eine hohe Dielektrizitätskonstante ϵ_r und, durch den Gehalt an Salzen und Ionen, eine hohe elektrische Leitfähigkeit σ . Obwohl das elektrische Wechselfeld nahezu alle Gewebe durchdringen kann, bündelt es sich in den Bereichen, die elektrisch leitfähiger sind und eine höhere Dielektrizitätskonstante haben (Wust 1996). So können lokale Überhitzungen an den anatomischen Grenzstrukturen auftreten (z.B. Ben-Yosef 1992). In Anbetracht der geringen Anzahl von Wärmesensoren innerhalb

des Körpers empfindet der Patient diese „Hot Spots“ nicht als Wärme, sondern als „Schmerzsensation“. Typischerweise entstehen Hot Spots in den Körperregionen, in denen Knochen-, Fett- und Muskelgewebe aneinandergrenzen. Das Auftreten dieser Hot Spots ist von der Gesamtleistung, der spezifischen Anatomie des Patienten sowie von der Lage des Patienten zum Applikator abhängig.

Eine Möglichkeit, um das Auftreten der Hot Spots zu minimieren oder vollständig zu vermeiden ohne Abstriche in der Therapiewirksamkeit hinnehmen zu müssen, bietet der Einsatz von Multi-Antennen-Applikatoren. (Wust 1996, Paulsen 1999, Seebass 2001). Mit dieser Technologie kann über die Interferenzsteuerung die Leistungsdichte gesteuert und in den sensiblen Bereichen minimiert werden, ohne sie im Tumorbereich zu reduzieren.

1.6. Therapiekontrolle

Für die erfolgreiche hypertherme Behandlung von Tumoren ist bei allen Applikationsformen eine konstante, kontrollierte und steuerbare Energiezufuhr, also eine gesteuerte Spezifische Absorptions Rate (SAR) notwendig. Die Messung der Temperatur als Reaktion auf die SAR ist zur Rückkopplung in der Regelung der Therapie erforderlich, um eine therapeutische Temperaturerhöhung ohne Nebenwirkungen zu erreichen.

Die konventionelle Methode der Temperaturmessung und -kontrolle erfolgt mittels invasiv gesetzter Katheter im Tumor. Ihre Implantation ist mit einem interventionellen, für den Patienten oft schmerzhaften und zeitaufwendigen Eingriff verbunden, so dass sie möglichst lange Zeit im Tumor verbleiben (Wust 1998b, van der Zee 1998).

Hierdurch können sekundäre Komplikationen, insbesondere Infektionen und Blutungen im Tumorgewebe auftreten. Deren Behandlung ist schwierig und besonders problematisch, wenn eine Chemotherapie appliziert wird. Wie beschrieben (siehe 1.5) neigen typische Stellen im gesunden Gewebe zu Hot Spots mit verbrennungsähnlicher Symptomatik. In der Regel werden in diesen Gebieten keine invasiven Temperaturmessungen durchgeführt. Allerdings können die Überhitzungen der ausschlaggebende, leistungslimitierende Faktor der Therapie sein. Wenn sie die Temperaturerhöhung im Tumor begrenzen, dann ist die Effektivität der Therapie

eingeschränkt, da die erreichbaren Tumortemperaturen mit den klinischen Resultaten korrelieren (Jones 2005, Rau 1999).

Eine alternative Methode zur invasiven Temperaturmessung ist die minimal invasive, intraluminale Messung. Sie ist in der klinischen Handhabung sowohl für den Patienten als auch für den Therapeuten von Vorteil. Die Katheter werden ohne interventionellen Eingriff für die Dauer der laufenden Therapie in die natürlichen Körperöffnungen eingeführt. Im Hinblick auf den Informationsgehalt zur Temperaturdosis hat diese Methode jedoch grundlegende Nachteile. Die Perfusion des Normalgewebes weicht in der Regel stark von der des Tumorgewebes ab. Daraus resultiert eine Temperaturdifferenz zwischen der gemessenen und der tatsächlich erreichten Temperatur im Tumor, die als unkontrollierbare Größe für den therapeutischen Verlauf von Bedeutung sein kann. Dennoch konnte Wust (1998b) belegen, dass die hiermit gewonnenen Temperaturen mit den klinischen Resultaten korrelieren.

Ein weiteres Problem, das sowohl die invasive wie auch die minimal invasive Temperaturmessung betrifft, beruht auf der Verwendung von Kathetern. Sie messen entlang des Katheters nur eindimensional und liefern lediglich punktuelle Temperaturdaten aus der betroffenen Region.

Mit dem Einsatz multipler Katheter nähert man sich einer kompletten Beurteilung der Temperatur und damit der optimalen Therapiekontrolle unter effizienter Anwendung der SAR-Steuerung im gesamten Volumen an. Die Katheter werden in einem Array appliziert und optimieren die Temperaturmessung wesentlich, beispielsweise bei der interstitiellen Hyperthermie der Prostata.

Für die regionale Hyperthermie schließt die Größe des Therapiegebietes den Einsatz der multiplen Katheter zur repräsentativen Messung der Temperatur jedoch wieder aus.

Im Überblick weisen alle etablierten Methoden der Temperaturmessung Defizite in der Temperaturkontrolle und nachfolgend der therapeutischen Verlaufskontrolle auf.

Vor diesem Hintergrund beschäftigte sich meine Arbeitsgruppe seit den 90er-Jahren intensiv mit der nicht invasiven, dreidimensionalen Temperaturmessung mittels MR-Tomographie (Wlodarczyk 1999). Ziel unserer Forschungsarbeit war die Entwicklung einer Methode, die großvolumig, dreidimensional und nicht invasiv die Temperatur sowohl im Tumor als auch im Normalgewebe, also auch in den Hot-Spot-

Risikoregionen, messbar macht. Als Ergebnis dieser Forschungsarbeit können wir heute die Hybridhyperthermie als Behandlungskonzept und -methode für die klinische Praxis zur Verfügung stellen.

1.7. Hyperthermie-Behandlungsplanung

Der Einsatz von Planungssystemen ist notwendig, um die Hyperthermietherapie a priori effizienter und schonender zu gestalten (Das 1995, Hornsleth 1996, Sullivan 1993, Sreenivasa 2003). Mit ihnen lässt sich, wie in der Strahlentherapie, mittels individueller Patientenmodelle die Verteilung der elektrischen Felder berechnen. Dabei wird aus dem dreidimensionalen Bilddatensatz des Patienten (z.B. CT oder MRT) ein virtuelles Modell mit den spezifischen elektrischen und thermischen Parametern des Patienten erstellt. Anhand dieses Modells wird ein virtueller Applikator im Computer positioniert und die elektrische Feldverteilung durch Lösung der Maxwell'schen Gleichungen berechnet. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Die Finite-Elemente-Methode (FE) (Beck 1997 und 1999) oder die Finite-Differenzen in der Time-Domäne-Methode (FDTD) (z.B. Sullivan 1988 und 1990, Nadobny 1998). Mit Hilfe der elektrischen Leitfähigkeit lässt sich hieraus für die unterschiedlichen Geweberegionen die Spezifische-Absorptions-Rate (SAR) berechnen. Die SAR entspricht dabei der abgegebenen Energie, vergleichbar mit einer Dosisverteilung in der Bestrahlungsplanung. Aus der SAR lässt sich mittels der Perfusion in den verschiedenen Gewebearten die Temperatur kalkulieren, ähnlich wie bei einer biologischen Behandlungsplanung (z.B. Søvik 2007). Durch automatische Optimierungsalgorithmen (z.B. Wust 1996) kann dann eine optimale Amplituden- und Phaseneinstellung für den Multi-Antennen-Applikator berechnet werden. Dieser Planungsschritt ist mit dem Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) vergleichbar.

2. Zielstellung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift soll zunächst die Anwendung der Behandlungsplanung für die Hyperthermie vorgestellt und die Einflussfaktoren der Applikatorposition auf die Erwärmbarkeit eines difficult-to-heat Tumors diskutiert werden.

Den Schwerpunkt bildet die Neuentwicklung der Hybridhyperthermie und ihr Einsatz in der klinischen Praxis.

Die Hybridhyperthermie ist eine technische Weiterentwicklung der regionalen Hyperthermie, bei der ein klassisches, radiatives Hyperthermie-System mit der MR-Tomographie kombiniert und simultan zur Anwendung gebracht wird.

Das Hybridhyperthermie-System bietet durch die simultane 3D-Bildgebung die Möglichkeit einer nicht invasiven, dreidimensionalen Temperaturkontrolle des therapeutischen Verlaufs (3D-MR-Thermometrie). Die spezifischen Gegebenheiten der Hyperthermie, vor allem die lange Therapiedauer und die relativ geringe Temperaturdifferenz erfordern eine hohe Präzision beim Einsatz der MR-Thermometrie. Um diese Präzision zu erreichen, werden hier spezifische Korrekturen vorgestellt.

Die erfolgreiche Anwendung und klinische Relevanz der MR-Thermometrie wird im Becken- und Oberschenkelbereich gezeigt.

Gleichzeitig bietet die 3D-MR-Thermometrie die Möglichkeit, die Radiofrequenz-Hyperthermie-Behandlungsplanung zu verifizieren und sie für die praktische online-Kontrolle und die Optimierung einzusetzen. Es wird dargestellt, dass speziell bei den hochkomplexen und 3D-steuerbaren Multi-Antennen-Applikatoren, wie dem hier verwendeten Sigma-Eye Applikator, in der Hybridhyperthermie ein entscheidender Vorteil liegt.

3. Originalarbeiten

3.1. Klinische Evaluation und Verifikation des Hyperthermie-Behandlungsplanungs-Systems HyperPlan

(Originalarbeit 1)

Anhand von sechs Patientenmodellen wird die Hyperthermie-Behandlungsplanung dargestellt und die Ergebnisse der Planung mit den während der Therapie gemessenen SAR-Werten verglichen. Es wird gezeigt, dass die erreichte Energie im Patienten von der Planung korrekt vorhersagt wird. Die unterschiedlichen Tumoren können in „easy-to-heat“- und „difficult-to-heat“- Tumoren unterteilt werden.

[Gellermann, J., P. Wust, D. Stalling, M. Seebass, J. Nadobny, R. Beck, J. Beier, H. C. Hege, P. Deuflhard, R. Felix: Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 47 (4): 1145-1156].

3.2. Simulation verschiedener Applikatorpositionen bei der Behandlung eines präsakralen Tumors

(Originalarbeit 2)

Am Modell eines „difficult-to-heat“-Tumors (präsakraler Tumorsitz) wird eine Positions-Parameteruntersuchung durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass die Applikatorposition einen erheblichen Einfluß auf die Erwärmbarkeit der Tumorregion und des Normalgewebes hat.

[Gellermann J., Göke J., Figiel R., Weihrauch M, Cho C. H., Budach V., Felix R., Wust P.: Simulation of Different Applicator Positions for Treatment of a Presacral Tumour. Int. J. Hyperthermia 2007, 23(1):37-47].

3.3. Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter online Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen (Originalarbeit 3)

In dieser Arbeit wird die technische Realisierung der Hyperthermie unter MRT-Kontrolle (Hybridhyperthermie) beschrieben. Insbesondere werden die ersten Probleme der Kompatibilität von zwei Radio-Frequenz-Geräten und die Lösungsansätze beschrieben, die einen erfolgreichen Simultanbetrieb ermöglichen.

[Wust, P., J. Gellermann, M. Seebass, H. Fähling, W. Wlodarczyk, J. Nadobny, B. Rau, B. Hildebrandt, A. Oppelt, R. Felix: Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter on-line Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen. Fortschr. Röntgenstr. 2004, 176(3): 363-74]

3.4. Methoden und Potentiale der MR-Bildgebung für das Monitoring der Radiofrequenz-Hyperthermie in einem Hybridsystem

(Originalarbeit 4)

Diese Publikation diskutiert die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen MR-Thermometrieverfahren (T1, Diffusion, Spektroskopie, Protonen Resonanz Frequenz Shift (PRFS)) bei ihrer Anwendung im MRT-Hyperthermie Hybridsystem. Vor allem im Vergleich zu ablativen Hyperthermieverfahren, die sich durch wesentlich höhere Temperaturgradienten, geringere Therapiezeit und ein kleineres Field of View auszeichnen, werden die Methoden bewertet. Für die PRFS-Methode werden verschiedene Korrekturverfahren vorgestellt.

[Gellermann, J., W. Wlodarczyk, A. Feussner, H. Fähling, J. Nadobny, B. Hildebrandt, R. Felix, P. Wust: Methods and potentials of magnetic resonance imaging for monitoring radiofrequency hyperthermia in a hybrid system. In. J. Hyperthermia 2005;21 (6): 497-513]

3.5. Nicht invasive MR-Thermographie beim Rektum-Ca-Rezidiv

(Originalarbeit 5)

Die Publikation befaßt sich mit der Protonen Resonanz Frequenz Shift-Methode (PRFS) in ihrer klinischen Anwendung beim Rektum-Ca-Rezidiv. Die Ergebnisse der MR-Thermometrie bei 15 Patienten, die im Rahmen einer Studie mit hyperthermer Chemotherapie im Hybridsystem in Berlin behandelt wurden, korrelieren dabei gut mit dem klinischen Resultat der Schmerzreduktion und anderen Parametern, die früher zur Therapiekontrolle und Bewertung mit einbezogen wurden.

[Gellermann, J. , W. Wlodarczyk, B. Hildebrandt, H. Ganter, A. Nicolaou, B. Rau, W. Tilly, H. Föhling, J. Nadobny, R. Felix, P. Wust: Non-invasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. Cancer Reseach 2005; 65 (13): 5872-5880]

3.6. Nicht invasive MR-Thermographie bei Weichteilsarkomen während regionaler Hyperthermie: Korrelation mit Response und direkter Thermometrie

(Originalarbeit 6)

Am Beispiel von 9 Patienten mit Hochrisiko Weichteilsarkom, die im Rahmen der EORTC Studie 62961 mit hyperthermer Chemotherapie im Berliner Hybridsystem mit Hyperthermie behandelt wurden, wird gezeigt, dass die MR-Thermographie sehr gut mit der invasiven Thermometrie korreliert. Die im Tumolvolumen erreichte, gemessene Temperaturerhöhung korreliert bei diesen Patienten mit dem erreichten Nekrosegrad.

[Gellermann, J., B. Hildebrandt, R. Issels, H. Ganter, W. Wlodarczyk, V. Budach, R. Felix, P.U. Tunn, P. Reichardt, P. Wust: Non-invasive MR-thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: Correlation with response and direct thermometry. Cancer 2006, 107:1373-1382]

3.7. Vergleich der MR-Thermographie mit Planungsrechnungen an Phantomen

(Originalarbeit 7)

Die Arbeit demonstriert die Verifikation der Hyperthermieplanung mittels der MR-Thermometrie. Am Phantom stimmt die Radiofrequenz-Hyperthermieplanung mit der MR-Thermometrie sehr gut überein, kann jedoch durch Anpassung der Phasen- und Amplitudeneinstellung noch weiter optimiert werden.

[Gellermann J., M. Weihrauch*, C.H. Cho, W. Wlodarczyk, H. Fähling, R. Felix, V. Budach, M. Weiser, J. Nadobny, P. Wust : Comparison of MR-thermogaphy and planning calculations in phantoms. Med. Phys.2006, 33(10): 3912-3920]*

3.8. Adaption von Antennenprofilen für die MR-geführte Hyperthermie in einem MR-HT Hybridsystem

(Originalarbeit 8)

Die virtuelle Hyperthermieplanung wird mit Hilfe der MR-Thermometrie an den Ist-Zustand der Messung angepasst, um schließlich bessere Voraussagen und eine bessere Optimierung der Radiofrequenzsteuerung auf den Tumor zu ermöglichen.

[Weihrauch M, Wust P, Weiser M, Nadobny J, Eisenhardt S, Budach V, Gellermann J: Adaptation of antenna profiles for control of MR guided hyperthermia (HT) in a hybrid MR-HT system. Med Phys 2007;34:4717-4725]

4. Diskussion

4.1. Klinische Evaluation und Verifikation des Hyperthermie-Behandlungsplanungs-Systems HyperPlan

Die klinische Evaluation und Verifikation des Hyperthermie-Behandlungsplanungssystem (HTPS: hyperthermia treatment planning system) HyperPlan konnte die prinzipielle Übereinstimmung der Planung mit unserem HTPS und der während der Hyperthermie gemessenen Spezifischen-Absorptions-Rate (SAR) belegen.

Wir konnten nachweisen, dass die Positionierung des Applikators und die Phaseneinstellung der Kanäle die Energieverteilung im Patienten beeinflusst.

Für die Berechnung der SAR mit der Finite-Differenzen-Time-Domain-Methode (FDTD) zur Berechnung der Maxwell'schen Gleichung wurden zwei verschiedene Patientensimulationsmodelle verwendet. Das Voxelmodell hatte sich bei der Berechnung als ungenau erwiesen. Schräg verlaufende Grenzflächen wurden aufgrund von Partialvolumeneffekten nur ungenügend oder gar falsch beurteilt (s.a. Wust 1999a). Eine korrekte E-Feldverteilung konnte durch die Korrektur der berechneten E-Felder anhand eines Tetraedermodells des Patienten (Nadobny 1998) berechnet werden.

Inzwischen konnte das HTPS zur Hyperthermie grundlegend weiterentwickelt werden. Das HTPS HyperPlan ist modifiziert in das Programm AmiraHyperPlan eingegangen und als klinisches Anwenderprogramm heute auch auf den gängigen Personalcomputern (PC) mit Windows- und Linux-Betriebssystemen lauffähig.

Durch die ständige Beschleunigung der Rechenzeit der neueren PC-Generationen ist die Berechnung der E-Felder mittlerweile von 4 Stunden für 4 Kanäle auf weniger als eine Stunde bei 12 Kanälen gesunken.

Wir verbesserten die FDTD-Methode, in dem die Netzwerkstrukturen der Antennenansteuerung in die Planung mit einbezogen wurden (Nadobny 2002) und das Voxelmodell durch manuelle Korrektur. Andere Arbeitsgruppen modifizierten an problematischen Stellen das verwendete Voxelgitter durch lokale Verfeinerung. So entwickelte z.B. De Kramer (2001) das „Quasi Zooming“-Verfahren. Inzwischen liegt eine Vielzahl von Veröffentlichungen zu verifizierten Planungssystemen vor (z.B. Das 1995, Van Haaren 2007).

Gleichzeitig wurde das Verfahren zur Erstellung von Tetraedergittern erheblich beschleunigt. Der zeitliche Aufwand für die Erstellung eines Tetraedergitters hängt von der Übung des Durchführenden, der Anzahl der zu berücksichtigten Organe sowie ihrer Feinstruktur (der Rippenbereich der Knochen ist besonders aufwändig!), der verwendeten Bildgebungsmodalität (CT oder MRT) und der Anzahl der Schichten ab. Unser Standard der CT-Schichtdicke für die Gittererstellung liegt heute bei $\leq 0,5$ cm.

Ältere Veröffentlichungen zur Anwendung der Hyperthermie-Behandlungsplanung beziehen sich überwiegend auf eine posttherapeutische Planung. Die Verbesserung der Planungssysteme und die Geschwindigkeit der verwendeten Rechner ermöglicht zunehmend eine a priori Hyperthermie-Behandlungsplanung. Das gilt auch für die Möglichkeiten der Optimierung der Phasen und Amplitudeneinstellungen (Kok 2005). Um die Präzision der Hyperthermieplanung zu verifizieren und die Modelle sowie Algorithmen zu verbessern, müssen weitere klinische Daten gesammelt und die Anwendungspraxis der Hyperthermie-Behandlungsplanung intensiviert werden. Auch eine Individualisierung der Planungsparameter durch individuelle Messungen der Perfusion, Leitfähigkeit und Permeabilität können die Hyperthermie-Behandlungsplanung genauer machen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der HTPS Prototyp HyperPlan die Hyperthermie-Behandlungsplanung klinisch praktikabel gemacht hat. Die visionierten Einsatzbereiche für ein HTPS haben sich als zukunftsweisend erwiesen. Mit Hilfe der HTPS' kann eine individuelle Hyperthermie-Vorausplanung bezüglich der Phasen- und Amplitudeneinstellung sowie der Positionierung des Patienten im Applikator erreicht werden (Originalarbeit 2). Sie ermöglicht eine klinisch korrekte Einteilung in „easy-to-heat“- und „difficult-to-heat“- Tumore. Für häufig auftretende Tumorlokalisationen kann aufgrund der Berechnungen mit einem solchen Planungssystem eine „Standard-Einstellung“ für typische Tumorlokalisationen und durchschnittlich gebaute Patienten vorgegeben werden (s.a. Sreenivasa 2003). Der systematische Einsatz der Hyperthermie-Behandlungsplanung hat bereits zur Einführung neuer Applikatoren geführt, die im Voraus berechnet und auf ihre Optimierung hin getestet wurden (z.B. Seebass 2001, Nadobny 2003). Auch mit dem vergleichbaren HTPS Semcad wurde ein neuer Applikator für die Kopf-Halsregion konstruiert (Paulides 2007).

Da das Planungssystem viele klinische Beobachtungen sehr präzise beschreibt, hat es vor allem für die Ausbildung von neuen Mitarbeitern in der klinischen Hyperthermie einen signifikanten Stellenwert.

4.2. Simulation verschiedener Applikatorpositionen bei der Behandlung eines präsakralen Tumors

Präsakrale Tumore stellen für die hypertherme Behandlung eine besondere technische Herausforderungen dar. Der umschließende Beckenknochen erschwert die Einstrahlung der Radiofrequenzenergie zur therapeutischen Überwärmung.

Die Simulationsstudie sollte daher die Erwärmbbarkeit eines präsakralen „difficult-to-heat“-Tumors in Abhängigkeit zur relativen Position des Applikators zum Knochen untersuchen. Um die Übersichtlichkeit und Relevanz der Ergebnisse sicher zu stellen, wurde hierbei nur die irreguläre, aber stabile Grenze zwischen Knochen und Muskel berücksichtigt und nicht die instabile, bewegliche Grenzfläche zwischen Muskel- und Fettgewebe.

Die fokussierte SAR-Einstrahlung dorsal der Mitte als Standardeinstellung und die zwei Arten optimierter Einstellung - die Optimierung der Phasen und die Optimierung von Amplituden und Phasen - haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

Die Verschiebungen in y-Richtung (ventral-dorsal) und in z-Richtung (longitudinal) hatten großen Einfluss auf die Temperatur innerhalb des präsakralen Tumors. Die klinisch unbedeutende x-Richtung (laterale Verschiebung) zeigte bei der Standardeinstellung eine stärkere Positionsabhängigkeit als bei einer optimierten Ansteuerung.

Mit Hilfe des Planungssystems AmiraHyperPlan und den Berechnungen für die unterschiedlichen Positionen konnten zwei vorteilhafte Positionen für einen „difficult-to-heat“- Tumor dokumentiert werden: die Zentrierung des Applikators auf den Tumor und 8 cm kranial des Tumors. Die zentrale Einstellung erbrachte auch bei der Standardeinstellung gute Temperaturen innerhalb des Tumors. Bei der kranialen Applikatorposition war eine optimale Ansteuerung für eine hohe Tumortemperatur notwendig.

Extrem schlecht sind Positionierungen des Applikators auf Höhe der Symphyse und eine Zentrierung des Applikators unmittelbar hinter der Symphyse, bei dorsaler Lagerung des Patienten.

Im Ergebnis führte eine Optimierung der Ansteuerung immer zu einer Verbesserung der Tumortemperatur. Je höher der Freiheitsgrad der Optimierung, umso besser die zu erwartenden Ergebnisse. Die Effekte der Optimierung waren in der Regel eine Reduktion von Hot-Spots und eine konsekutive Steigerung der maximal anwendbaren Gesamtleistung. Es ergab sich für alle Positionen und Einstellungen eine klare Leistungs-Tumortemperatur-Korrelation.

Bei der Umsetzung der Ergebnisse in die klinische Praxis müssen Einschränkungen des simulierten Applikator-Verstärker-Systems berücksichtigt werden.

Die maximal einsetzbare Leistungskapazität des von uns klinisch verwendeten Hyperthermiesystems war auf 150 Watt pro verwendetem Kanal (1800 Watt maximale Gesamtleistung) beschränkt. Die Leistung sollte jedoch nach oben ausreichend Reserve haben.

Zur Ansteuerungsoptimierung sollte die Phase jedes Kanals bis auf 1° stabil und die Amplitude auf 1% exakt gehalten werden können. In der klinischen Praxis schwankt die Phaseneinstellung erfahrungsgemäß um $\pm 10^\circ$ und die Amplitudeneinstellung um ca. 10%. Diese Differenzen führen zu Abweichungen der erreichten von der errechneten Tumortemperatur. Die Auswirkungen dieser Schwankungen lassen sich durch die Berechnung der Sensitivität darstellen. Hierbei werden randomisiert 1000 unterschiedlich variierte Einstellungen mit Phasenabweichungen bis zu 10° und Amplitudenabweichungen bis zu 10% von der optimierten Einstellung berechnet und die mittlere Temperaturänderung im Tumor für diese Einstellungen in Grad Celsius angegeben.

Erwartungsgemäß ist eine optimierte Ansteuerung über die Phasen- und Amplitudenanpassung wesentlich sensitiver für Störungen der Phasen- und Amplitudensteuerung. Mit dieser Optimierungsmethode können aber bedeutend höhere Temperaturen als mit der ausschließlich phasenangepassten Optimierung erreicht werden. Dafür sind durch die Phasen- und Amplitudenschwankungen, entsprechend der Sensitivitätsberechnung, um bis zu 1° niedrigere Tumortemperaturen zu erwarten.

Da bei der Amplituden angepassten Optimierung einzelne Kanäle in Relation zu den anderen Kanälen heruntergeregelt werden, macht sich hier die Begrenzung der maximalen Leistung von 150 Watt pro Kanal bemerkbar. Gesamtleistungen von 1800 Watt sind nur erreichbar, wenn alle Kanäle mit 100% Leistung angesteuert werden. Jede Amplitudenanpassung verringert die zur Verfügung stehende Gesamtleistung. Die berechneten erforderlichen Leistungen für die Steuerungen sind jedoch oft höher als 1800 Watt. Aus diesem Grund empfehlen wir, die Optimierung in der klinischen Realität ausschließlich über die Anpassung der Phasen durchzuführen.

4.3. Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter online Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen

Nach 3 Jahren klinischer Anwendungspraxis konnten wir erstmals die technischen Feinheiten unseres Hybrid-Hyperthermiesystems veröffentlichen (Originalarbeit 3). Für die Neuentwicklung wurde ein Multiantennen-Applikator mit 12 Kanälen (24 Antennen) mit einem 1,5 T-MR-Tomographen kombiniert. Das nicht invasive, therapiebegleitende MR-Monitoring sollte die hypertherme Behandlung von Tumorpatienten qualitativ transparenter und effektiver machen.

Die ersten Hyperthermiebehandlungen unter MR-Monitoring erfolgten bei Patienten mit fortgeschrittenen pelvinen und abdominellen Tumoren. Bei 70% der Behandlungen (Patienten mit pelvinen Tumoren) gelang die Visualisierung der temperatursensitiven Daten im Therapieverlauf. Die Therapiekontrolle der abdominellen Tumoren war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Technisch wurde die Hyperthermie-Lagerungseinheit von der Rückseite der MR-Gantry mechanisch angekoppelt und die Körperspule des MR-Tomographen zum Monitoring eingesetzt. Dazu musste das Hyperthermie-Antennensystem (100 MHz, 1200 W) und der MR-Empfänger (63,9 MHz, 15 kW) hochfrequenztechnisch entkoppelt werden. Für die Verarbeitung der MR-Datensätze entwickelten wir das Hyperthermieplanungssystem (HTPS) Hyperplan (Originalarbeit 1) weiter. Die MR-Datensätze bildeten die Grundlage für die diagnostische Tumordarstellung, die Planung der Hyperthermie und die Temperaturdarstellung mittels der Protonen-Resonanzfrequenz-Shift-Methode (PRFS-Methode, auch PRF oder PFS genannt).

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Teilkörper-Hyperthermie als MR-gesteuerte Intervention grundsätzlich möglich ist.

Die Ursachen für die 2004 beschriebenen, differierenden Temperaturkoeffizienten an unterschiedlichen Bildpositionen, bei Verwendung der präferierten PRFS-Methode, sind jetzt geklärt und überwiegend korrigiert. Dieser Effekt (Originalarbeit 4) wird heute durch die Verwendung von Doppellecho-Sequenzen vermieden. Im Normalgewebe ist die Veränderung der Perfusion, im Vergleich zur kalten Referenzbildgebung am Anfang der Therapie und dem veränderten Sauerstoffgehalt des Blutes unter Therapie, für die veränderten Temperaturkoeffizienten mit verantwortlich.

Bewegungsbedingte Störungen, die therapiebedingt erhöhte Perfusion, insbesondere im normalen Muskelgewebe, und der BOLD-Effekt (Blood oxygenation level dependent) sind noch immer im Hinblick auf die Temperaturmessung problematisch und als Störgrößen der MR-Thermometrie zu werten.

In schlecht durchbluteten Tumoren (Originalarbeiten 5 und 6) haben wir eine sehr gute PRFS-Temperatur-Korrelation gefunden. Da die Perfusionssteigerung im Gewebe gleichzeitig einen therapeutischen Effekt hat, ist zu überlegen, ob die mit dem MRT gemessene Temperatur, die bei einer Perfusionssteigerung fälschlich zu hoch gemessen wird, für die Beurteilung des Therapieeffektes möglicherweise besser geeignet sein könnte als die reale Temperatur.

Die Weiterentwicklung des Hybridsystems führte zu einer Verbesserung der Gesamtleistung von 100 auf 150 Watt pro Kanal und der Einführung einer automatischen Mappingeinheit für die intraluminale Temperatursondenmessung. Damit ist die Leistungsfähigkeit des Applikators weitgehend auf die klinischen Bedürfnisse angepasst.

Das update der MRT-Software auf Syngo Maestro Class ermöglichte eine verbesserte Bildgebung. Eine optimierte Filterung reduzierte die Bildartefakte, die durch elektromagnetische Unverträglichkeit verursacht wurden (Gellermann 2008). Die beschriebene 78 MHz Filterung konnte vollständig entfallen. Stattdessen wurden Störfrequenzen des Systems besser eliminiert, so dass die Bildgebung derzeit nur noch durch Patienten bedingte Störungen, wie z.B. intra- und interakquisitionale Bewegungen, beeinträchtigt ist.

Unser Vorhaben, die MR-Thermometrie im Abdomen anwendbar zu machen, wird durch die irreguläre Bewegung des Darmes und seinen Luftgehalt erschwert. Die

Anwendung der PRFS im Abdomen ist nahezu unmöglich. Die hohe Sensitivität, der für die PRFS benutzten Phasenbilder von der Position im MRT und der Spulenfüllung, würde eine ortskonstante Triggerung der Bildgebung erfordern, die die Messzeit exorbitant steigern und eine sinnvolle Temperaturmessung nahezu ausschließen würde. So ist die Temperaturbildung im Abdomen weiterhin ungelöst und neue Konzepte sowie weitere erhebliche Entwicklungsarbeit notwendig. Für die Leber ist eine MR-Bildgebung prinzipiell möglich, weil dieses Organ die nötige Homogenität aufweist. Der individuell unterschiedliche Fettgehalt der Leber würde jedoch zu einem individuellen Phasenshift pro Temperaturerhöhung führen, was den Einsatz der PRFS für diesen Zweck der Temperaturmessung zusätzlich erschwert.

Der routinefähige Betrieb des Hybridsystems erlaubt heute bis zu 3 Therapien pro Tag und Schicht.

4.4. Methoden und Potentiale der MR-Bildgebung für das Monitoring der Radiofrequenz-Hyperthermie in einem Hybridsystem

Die Hybridhyperthermie als neue Therapieform kann nur weiterentwickelt werden, wenn eine Reflexion der eigenen Forschungsergebnisse im Austausch mit den Erfahrungen und Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen erfolgt, grundlegende Problemstellungen diskutiert werden und Problemlösungen mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. Dieses Ziel verfolgte die vergleichende Zwischenbilanz zu den Methoden und Potentialen der MR-Bildgebung.

Methodisch kommen für das Temperaturmonitoring der Radiofrequenz-Hyperthermie die Protonen-Resonanzfrequenz-Shift-Methode (PRFS), die sogenannte „T1“-Methode, die Diffusionsmethode, die Protonenspektroskopie und thermosensitive Liposomen in Frage. Theoretisch ist auch die Verwendung von temperatursensitiven Kontrastmitteln eine Möglichkeit (Hentschel 1998), die jedoch in der klinischen Anwendung durch den erforderlichen Aufwand der Zulassung eingeschränkt ist.

Andere Arbeitsgruppen wenden vor allem die PRFS (Ishihara 1995, Peters 1998, De Porter 1995, Carter 1998, Rieke 2004) und die „T1“-Methode (Vogl 1995, Peller 2004) an. Einige Arbeitsgruppen setzen auch die Diffusionsmethode ein (Samulski 1992, MacFall 1995, LeBihan 1992).

Bei der Wahl der Methode sind sowohl das vorhandene Equipment (Feldstärke und Gradientenausstattung des verwendeten MR-Tomographen), die beobachtete Körperregion mit ihren physiologischen und chemischen Eigenschaften (Bewegung, Fettgehalt) und der erwartete Temperaturbereich (ablative oder „moderate“ Hyperthermie) von Bedeutung.

Eine häufig für die Temperaturmessung verwendete Methode ist die sogenannte „T1“ Thermometriemethode. Sie besticht im klinischen Einsatz durch die Möglichkeit, die Temperatur auch im Fettgewebe zu messen (Hynynen 2000, Peller 2004), ist mit Niederfeld- wie Hochfeldgeräten gleichermaßen einsetzbar und erlaubt eine Positionskorrektur der verwendeten Bilder vor der Differenzberechnung zur Temperaturkalkulation. Gleichzeitig scheint sie weniger sensitiv auf Perfusionsänderungen anzusprechen, die als Gegenregulation bei kontinuierlicher therapeutischer Hyperthermie auftreten (Peller 2004). Als nachteilig erweist sich die „T1“ Methode bei sehr großen Temperaturänderungen, weil sich hier die Hysterese deutlicher zeigt (Lewa 1980), ebenso treten häufiger Strukturveränderungen wie z.B. Koagulationen auf, die die Methode in ihrer Genauigkeit beeinträchtigen (Peller 2003, Graham 1999). Der geringe Temperaturanstieg bei der Hyperthermie führt in der Regel nicht zu Nekrosen, so dass für diesen Temperaturbereich die Methode vorteilhaft erscheint.

Die Temperaturmessung anhand von T1-gewichteten Bildern, wie wir sie in unseren Experimenten eingesetzt haben, ist der PRFS in der Temperaturgenauigkeit deutlich unterlegen. Dieser Vergleich kann jedoch günstiger ausfallen, wenn die Berechnung der Temperatur aus der T1-Konstante erfolgt, die vorher aus einer Serie von Bildern bestimmt wird (z.B. mit multiplen Inversion-Recovery-Sequenzen oder mit einer schnellen TOMROP-Sequenz (Gowland 1992)).

Die Diffusionsmethode hat im Hinblick auf die Temperaturgenauigkeit in Phantomversuchen exzellente Ergebnisse erbracht. In der klinischen Anwendung haben sich allerdings grundlegende Probleme gezeigt. Aufgrund der starken Rauschartefakte konnte die Diffusionsmethode an unserer Anlage nur bei sehr großen Tumoren eingesetzt werden. Andere Arbeitsgruppen haben dagegen mit dieser Methode sehr gute Erfahrungen gemacht (MacFall 1995).

Das bei uns in der Teilkörperhyperthermie verwendete, sehr große therapeutische Field of View (FOV) führt zu typischen Artefakten der ultraschnellen Bildgebung (Echo Planar Imaging, EPI) in Form von Verzerrungen an den Bildrändern. Auch der Anteil an Luft im Therapiegebiet und der hohe Anteil an metallischen Gegenständen im Applikator verstärkt diese Artefakte weiter.

Die Protonenspektroskopie steht uns für einzelne Voxel als Single-Voxel-Spectroscopy (SVS) und für Schichten als Chemical-Shift-Imaging (CSI) zur Verfügung. Das Prinzip dieser Temperaturmessung beruht auf der sich verändernden Resonanzfrequenz des Wassers um -0.01 ppm pro Grad Celsius (Hindman 1966), während die Resonanzfrequenz des Fettes weitgehend konstant bleibt (Kuroda 2000). Die Berechnung der Temperatur aus dem Spektrum erfolgt durch die Distanzmessung zwischen dem Fett- und Wasserpeak und erlaubt prinzipiell eine absolute Temperaturmessung. Da Tumore selbst im allgemeinen nicht ausreichend Fett für einen Fettpeak zur Temperaturmessung enthalten, haben wir diese Methode bisher nicht intensiv weiterverfolgt. In Organen, die per se einen Fettgehalt aufweisen (z.B. die Leber), ist mit diesem Prinzip eine referenzlose Temperaturmessung möglich. Diese Methode wird auch von anderen Arbeitsgruppen für die Temperaturmessung in der Leberregion verwendet (vgl. Kuroda 2005).

Die PRFS ist die von uns bevorzugte Thermometrie-Methode. Sie arbeitet nach dem gleichen physikalischen Prinzip wie die Protonenspektroskopie. Die Frequenzverschiebung der Wasserprotonen wird mittels Phasenbildern aufgezeichnet. Die Temperaturberechnung erfolgt durch Bildung der Phasendifferenz im Vergleich zur Messung vor Beginn der Wärmetherapie. Die klinische Anwendung der PRFS-Methode bei der regionalen Hybridhyperthermie erfordert jedoch spezifische Korrekturen und die Berücksichtigung spezieller Gegebenheiten unter Teilkörperhyperthermie. Dabei spielt das große Field of View (FOV) eine zentrale Rolle. Über den Zeitraum einer regulären Therapie verändert sich innerhalb dieses Feldes – sowohl im Applikator als auch im Tomographen - die Temperatur. Die eingestrahlte Energie wird in der steady-state-Phase vom Patienten an die Umgebung abgegeben und führt zu einer deutlichen Magnetfelddrift. Diese Drift muss über spezifische Korrekturreferenzen (Referenzphantome) aus den Bildern herausgerechnet werden. Der allgemeine Nachteil der PRFS, keine Temperatur im

Fettgewebe messen zu können, erweist sich in diesem Fall als Vorteil. Zur Korrektur können das Fettgewebe des Patienten oder im Applikator befestigte Röhren mit Silikongel (als Fettäquivalent) verwendet werden.

Ein weiterer Nachteil des großen FOV ist, dass die Temperaturänderung zu einer Veränderung der Leitfähigkeit im erwärmten Zentrum des Applikators führt und damit zu einer, von der relativen Position zum Zentrum abhängigen, zentral gelegenen Phasenverschiebung der bildgebenden Welle. Da die Phasenverschiebung nicht von der verwendeten Echozeit, sondern der Leitfähigkeit und Größe des FOV abhängt (Peters 2000), besteht die Möglichkeit diesen physikalischen Fehler durch eine Doppel-Echo-PRFS-Messung (DE-PRFS) zu korrigieren. Wir verwenden heute an unserem Hybridsystem die DE-PRFS-Methode (mit automatischer Driftkorrektur über integrierte Silikongelröhren im Applikator) als Standard-MR-Thermometrieverfahren.

Neben der Temperatur und der Drift wird die Phase durch Effekte, wie temperaturabhängige Suszeptibilitätsänderungen, (un-)willkürliche Bewegung und Suszeptibilitätsinhomogenitäten, insbesondere an Luft-Gewebe-Grenzen, in erheblichem Ausmaß verändert. Diese Phasenverschiebungen können im Verhältnis zu Verschiebungen durch die Temperaturänderungen um mehr als das 10fache stärker sein. Eine Minimierung der Bewegung und der störenden Grenzflächen, auch im Umfeld des Patienten, ist daher zwingend erforderlich. Aus diesem Grund ist die Anwendung der PRFS-Methode im Bereich des Abdomens stark eingeschränkt.

Alle Methoden zur MR-Bildgebung haben im Phantom eine zufriedenstellende Temperaturauflösung im Bereich von $\pm 0,5^\circ\text{C}$ bis 1°C gezeigt. In der klinischen Anwendung, insbesondere im Becken- und Oberschenkelbereich, sollte aber nach unserer Erkenntnis derzeit der PRFS-Methode der Vorzug gegeben werden. Zur Korrektur der (temperaturunabhängigen) Phasenfehler empfehlen wir für die spezifischen Bedingungen der regionalen Hyperthermie die Doppel-Echo-PRFS-Methode. Weiterhin sollte eine Driftkorrektur anhand von Fettgewebe oder fettäquivalentem Gewebe durchgeführt werden.

Abschließend kann festgestellt werden, dass, durch die Integration eines Radiofrequenz-Multi-Antennen-Applikators in einen aktuellen 1,5 T-MR-Tomographen, eine klinisch praktikable Standardtechnologie (Hybridsystem) für die MR-Thermometrie bei fixierten Tumoren im Becken und den unteren Extremitäten existiert. Diese Tatsache hat bereits dazu geführt, dass sich die Universitätskliniken

Erlangen (in 2007) und Düsseldorf (in 2008), ungeachtet des erheblichen Investitionsaufwandes, ein vergleichbares Hybridsystem angeschafft haben und mit den von uns entwickelten Methoden ebenfalls nicht invasiv die Temperatur unter RF-Hyperthermie messen können.

4.5. Nicht invasive MR-Thermographie beim Rektum-Ca-Rezidiv

Die Evaluation der nicht invasiven MR-Thermometrie bei der Behandlung von Rektum-Karzinom-Rezidiven in der klinischen Anwendung erfolgte im Rahmen der Behandlung von Patienten in einer klinischen Studie mit Chemotherapie (Oxaliplatin und 5FU/Capecitabine) und regionaler Hyperthermie (Hildebrandt 2004). Einige der Patienten wurden im Hybridsystem am Campus Buch behandelt.

Aus Sicht der Hyperthermie ist die Behandlung von Rektum-Karzinom-Rezidiven schwierig (Originalarbeit 2). Sie kommen in unterschiedlichen und zum Teil sehr schlecht erwärmbaren Regionen vor. Vor diesem Hintergrund erschien die Evaluation der Hyperthermie mittels MR-Thermometrie bei Patienten mit diesem Krankheitsbild besonders wichtig. Primär sollten die Durchführbarkeit, die Temperaturgenauigkeit und die mögliche klinische Relevanz der MR-Thermometrie bei diesem Krankheitsbild überprüft werden.

Im Ergebnis konnten wir eine Korrelation zwischen der thermometrisch gemessenen Temperatur (MR-Thermometrie) mittels Protonen-Resonanzfrequenz-Shift-Methode (PRFS) und der Wirksamkeit der regionalen Hyperthermie bei der Behandlung von vorbestrahlten, rezidierten Rektum-Karzinomen nachweisen. Die invasiven und minimal invasiven Kathetermessungen zeigten eine prinzipielle Übereinstimmung mit den MR-Temperaturen. Aus diesem Grund verzichteten wir von nun an auf die intratumorale Temperaturmessung beim Einsatz des Hybridsystems. So sind die von van der Zee (1998) und Wust (1998b) beschriebenen vielfältigen Nebenwirkungen der intratumoralen Katheter vermeidbar.

Weiterhin zeigte sich bei dieser Untersuchung ein Zusammenhang zwischen der erreichten Temperatur und der Position des Tumors innerhalb des Beckens. Diese Problematik wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits 2001 beschrieben (Tilly 2001). Schon in der Veröffentlichung zur Planungsrechnung aus dem Jahr 2000 (Originalarbeit 1) und im Ergebnis dieser Evaluationsstudie bestätigen die

Temperaturverteilungen, dass die präsakralen und hochsitzenden Rektum-Karzinom-Rezidive besonders schwer erwärmbar sind. Aufgrund der menschlichen Anatomie (Originalarbeit 2) können in diesem Bereich nur niedrige Leistungsdichten erreicht werden.

Die Auswertung der MR-Thermometrie-Bilddaten erfolgte zum Zeitpunkt der Untersuchung vollständig manuell. Für eine ca. dreistündige Therapie mußte eine Nachbearbeitungszeit von zwei Tagen aufgewandt werden. Ein Grund war die manuelle Eingabe der verwendeten Fettareale zur Entdriftung. Die unterschiedliche Fettgewebeverteilung der Patienten veranlasste uns nachfolgend, an vier Stellen im Applikator fettäquivalente Silikongel-Phantome zu installieren, um die Driftkorrektur zu vereinfachen und zu automatisieren. Durch die Hardware-Installation der Phantome können die fetthaltigen Regionen jetzt automatisch identifiziert werden, so dass nach erfolgter Kalt- und erster Warmmessung unmittelbar ein entdrifteter 3D-Temperatur-Bilddatensatz des therapeutischen Ablaufs zur Verfügung steht.

Für die Auswertung müssen heute lediglich die therapie relevanten Regionen manuell definiert werden, was aktuell während der Hyperthermiebehandlung durchgeführt wird und die Auswertungszeit erheblich verkürzt. Bei Bewegungen des Patienten oder technischen Störungen des MRT's durch einen ungewollten Magnetfeldshim, Absturz des Steuerrechners o.ä., ist weiterhin eine manuelle, a posteriori Auswertung erforderlich. Aus diesem Grund wird routinemäßig mit ergänzenden Thermometrieverfahren, wie der „T1“- oder Diffusionsmethode (Originalarbeit 4), gemessen.

Die beschriebene Verbreiterung der Full-Width-Half-Maximum-Werte (FWHM-Werte) im Tumorgewebe wird weiterhin auf die inhomogene Verteilung und Änderung der Tumorperfusion zurückgeführt. Als weitere Ursache kommt die unterschiedliche Größe der ausgewerteten Regions of Interest (ROI) in Frage, die in dieser Arbeit bei den Normalgeweben gewählt wurde. Im Vergleich zu den großen, den gesamten Tumor umschließenden ROI's der Tumorgewebe waren die ROI's der Normalgewebe relativ klein und hatten somit auch eine geringere Streubreite der gemessenen Temperatur.

Wie in Originalarbeit 4 beschrieben, führte die verwendete PRFS-Messung mit nur einer Echozeit aus physikalischen Gründen zu einer Überschätzung der Temperatur im Zentrum des Applikators. Dieser Artefakt wird heute mit Hilfe der Doppel-Echo-

PRFS (DE-PRFS) als Standard-Thermometrieverfahren eliminiert. Die festgestellten höheren Temperaturen der medial liegenden Muskeln und des zentral gelegenen pararektalen Gewebes können auf diesen Effekt zurückgeführt werden.

Ein grundlegender Schwachpunkt der Evaluation ist die geringe Anzahl der repräsentativ ausgewerteten Therapien pro Patient. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gab es für die Kompatibilitätsstörungen der Hybridhyperthermie noch keine perfekte Lösung, so dass viele akquirierte Aufnahmen der Therapie nicht auswertbar waren. Diese Störungen konnten erst mit neuen Filterungen vollständig beseitigt werden (Gellermann 2008).

4.6. Nicht invasive MR-Thermographie bei Weichteilsarkomen während regionaler Hyperthermie: Korrelationen mit Response und direkter Thermometrie

Dieses Projekt wurde im Rahmen der EORTC-Studie 62961 zur Behandlung von Hochrisiko-Weichteilsarkomen durchgeführt. Die Studie sollte klären, ob eine zusätzliche Hyperthermie Vorteile für Patienten mit Weichteilsarkomen in Bezug auf die lokale Kontrolle, ein krankheitsfreies Überleben oder das Gesamtüberleben erbringt. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob eine nicht invasive MR-Thermographie die Kontrolle der therapiebedingten Toxizität ermöglicht.

Im Vergleich zu unserer Rektum-Karzinom-Rezidiv-Studie (Originalarbeit 5) erreichten wir bei den Weichteilsarkomen wesentlich höhere Temperaturen und konnten nachweisen, dass es sich bei dieser Entität, in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, häufiger um „easy-to-heat“-Tumore handelt. Trotz der Sensitivität der Protonen-Resonanzfrequenz-Methode (PRFS) auf Perfusionsänderungen konnte eine sehr gute Korrelation zwischen den mit MR-Thermometrie gemessenen Temperaturen und den intraluminal im Normalgewebe bzw. den invasiv in den Tumoren gemessenen Temperaturen nachgewiesen werden.

Die volumetrische Auswertung des gesamten Tumors in allen verfügbaren MR-Thermometriemessungen der bis zu 8 Therapiesitzungen pro Patient, erbrachte bei 9 untersuchten Patienten eine Korrelation zwischen der erzielten MR-Temperatur und der Effektivität der Therapie (Nekroseanteil im histologischen Präparat nach der Therapie). Im Vergleich der mit Hyperthermie behandelten Patienten hatten

Patienten mit einer höheren thermischen Dosis auch einen höheren Anteil an Nekrose. Die Patienten mit niedrigerer thermischer Dosis dagegen hatten eine vergleichbare Nekroserate wie 18 zum Vergleich herangezogene Patienten, die in der Studie im Arm ohne Hyperthermie nur mit Chemotherapie behandelt worden waren. Dieser Vergleich wurde herangezogen, um zu berücksichtigen, dass einfach erwärmbare Tumoren möglicherweise auch die Tumoren sind, die besser auf die Chemotherapie ansprechen.

Die ersten Ergebnisse der EORTC-Studie 62961, in der alle hier berücksichtigten Patienten behandelt wurden, zeigten, dass hinsichtlich der lokalen Kontrolle und der krankheitsfreien Überlebenszeit die mit Hyperthermie behandelten Patientengruppe deutlich im Vorteil war (Issels 2007). Das bestätigt die hier gezeigten Ergebnisse als Effekt der Hyperthermie.

Der Trend, dass die Non-Responder (Patienten mit $< 90\%$ Nekrose) eine geringere SAR und häufiger eine Reduktion der Anfangsleistung aufwiesen als die Responder (Patienten mit $> 90\%$ Nekrose), lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Erhöhung der SAR im Tumor die Therapie effektiver machen kann. Die online MR-Temperaturkontrolle ermöglicht insbesondere bei diesen Patienten durch eine online Optimierung die SAR im Tumor zu erhöhen (Originalarbeit 8).

Wie bereits in der Diskussion zur Evaluation der MR-Thermometrie bei Rektum-Karzinom-Rezidiven (Originalarbeit 5) ausgeführt wurde, stehen heute deutlich mehr MR-Temperaturdaten der behandelten Sarkompatienten zur Verfügung, weil die Kompatibilitätsstörungen zwischen der Radiofrequenz-Hyperthermie und der MR-Bildgebung vollständig beseitigt werden konnten (Gellermann 2008).

Die Einführung der automatischen Doppelpuls-PRFS (DE-PRFS) mit Driftkorrektur hat auch bei dieser Tumorentität die online Kontrolle der Hyperthermiebehandlung am Hybridsystem revolutioniert. Heute wissen wir, dass die damals verwendete Single-Echo-PRFS die leicht höheren Temperaturen in den zentralen Muskelgruppen verursachte und als Artefakt zu identifizieren ist. Dieser kann jetzt durch den standardisierten Einsatz der DE-PRFS vermieden werden.

4.7. Vergleich der MR-Thermographie mit Planungsrechnungen an Phantomen

Eine wesentliche Voraussetzung für die Einführung eines neuen Planungssystems in die klinische Praxis ist der Nachweis seiner Korrektheit und Praktikabilität. In der Vergangenheit wurde der Nachweis anhand weniger Punktmessungen erbracht (Originalarbeit 1). Hieran haben sich nachfolgend andere Arbeitsgruppen (z.B. VanHaaren 2007) orientiert und ihre Planungssysteme in ähnlicher Weise verifiziert. In der Evaluation der Planungsrechnung in der Originalarbeit 7 wurde der Nachweis anhand des Vergleichs der dreidimensionalen Temperaturdatensätze mit dem berechneten Volumendatensatz der Hyperthermieplanung vollzogen. Dadurch standen zur Evaluation wesentlich mehr „Stützpunkte“ zur Verfügung. Die Ergebnisse sind transparenter und haben eine höhere Validität.

Wir konnten den Nachweis erbringen, dass die verbesserte, auf einem korrigierten Voxelgitter gerechnete FDTD-Methode zur Berechnung der E-Feldverteilung prinzipiell richtig ist. Diese Methode (auf unkorrigiertem Voxelgitter) schnitt im klinischen Vergleich in der Studie aus dem Jahr 2000 (Originalarbeit 1) wesentlich schlechter ab. Mit der Korrektur des Voxelmodells und des Algorithmus der FDTD (Nadobny 2002) konnte jetzt eine gute Übereinstimmung mit den Temperaturmessungen erreicht werden. Sie entsprechen am Phantom weitgehend der SAR. Gleichzeitig zeigten die Ergebnisse, dass bei einer Anpassung der Phasen- und Amplitudeneinstellung in der Planung eine noch bessere Übereinstimmung mit den gemessenen Temperaturverteilungen am Phantom erzielt werden konnte. Dieser Effekt kann einer inkorrekten Phasen- und Amplitudeneinstellung des Verstärkers entsprechen oder aber auch in einer Ungenauigkeit in der Formulierung des virtuellen Applikators in der Hyperthermieplanung begründet sein. In diesen Punkten besteht noch weiterer Klärungsbedarf.

Ein weiterer wesentlicher Einflußfaktor für die Übereinstimmung von Messung und Planung war die Position des Phantoms im Applikator (Originalarbeit 2). Je genauer die relative Position zwischen Applikator und Phantom in der Planung und in der aktuellen Messung eingehalten wurde, desto zutreffender waren die Ergebnisse der Planung.

Diese Erkenntnis führte dazu, dass ein Laser-Positionierungssystem für die Hyperthermie am Hybridsystem installiert wurde. Leider ist durch die Wasserfüllung des Bolus´ immer noch eine leichte, schwer vorhersagbare Variation der Patientenlage in y-Richtung (ventro-dorsal) vorhanden. Aus der Simulation unterschiedlicher Applikatorpositionen (Originalarbeit 2) wissen wir jedoch, dass bei schlecht erwärmbaren Tumoren gerade diese Positionsrichtung einen wesentlichen Einfluß auf die Erwärmung hat.

Die ersten Übersichtsbilder einer beginnenden Hybridhyperthermie sind prinzipiell geeignet, die Position des Patienten oder des Phantoms darzustellen und ggf. eine Repositionierung vorzunehmen. Erhebt man den Anspruch, die Differenz zwischen der geplanten Positionierung und der aktuellen Lagerung des Patienten auf $< 0,5$ cm einzuhalten, muss allerdings für die Korrektur ein zeitlicher Aufwand von bis zu 60 min. berücksichtigt werden. Bei Phantomen ist das sicher eine praktikable Größe, die bei neuen Rechnern in den Zeithorizont einer Neuberechnung der E-Felder kommt. In der klinischen Anwendung ist diese Prozedur für Patienten jedoch unzumutbar. Sie müßten während der Re-Positionierungsprozedur unbekleidet in kaltem Boluswasser ausharren. Vor diesem Hintergrund konzentrierte sich die aktuellste Forschung auf eine Anpassung der vorhandenen Planung an die MR-Temperaturmessung mittels Adaption der Antennenprofile (Originalarbeit 8).

4.8. Adaption von Antennenprofilen für die MR-geführte Hyperthermie in einem MR-HT-Hybridsystem

Die Anpassung (Adaption) der virtuellen Vorausplanung an die aktuelle Therapiesituation während der Hybridhyperthermie verfolgte das Ziel, eine bestmögliche online Optimierung bei laufender Therapie zu erreichen. Die grundsätzliche Vorgehensweise der Adaption der prätherapeutisch geplanten E-Feldverteilung an die aktuelle Therapiesituation wurde hier in Originalarbeit 8 vorgestellt.

Im Rahmen der Therapieplanung erfolgt die zeitaufwändige Erstellung des Patientengitters. Leichte Ungenauigkeiten der Patientenlagerung bei der Therapie können mittels der Adaption anhand der ersten MR-Thermometriemessung weitestgehend korrigiert werden. Dieses Verfahren ermöglicht, unter Zuhilfenahme

eines geeigneten Optimierungsalgorithmus, die Berechnung einer neuen Phasen- und Amplitudeneinstellung in online Geschwindigkeit, um den Tumor zielgenau zu erreichen und mögliche Risikogebiete besser zu schützen.

Die Adaption und Optimierung erfordert während der Behandlung einen Co-Therapeuten. Sie ermöglicht aber auch eine gezielt bessere SAR, dadurch eine höhere Temperatur und mit hoher Wahrscheinlichkeit eine verbesserte klinische Wirksamkeit (Originalarbeit 6, Jones 2005).

Der Einsatz dieser Methode erfordert ein umfangreiches Equipment: ein geeignetes Planungssystem, eine störungsresistente, automatische und optimale nicht invasive Thermometriemethode und ein exaktes Positionierungssystem. Die Therapieplanung erfolgt anhand der spezifischen Anatomie des Patienten und der genauen Lokalisation des Tumors im Applikator. Mithilfe eines geeigneten Positionierungssystems muss die Position des Applikators in der Planung exakt auf den Patienten bei der Therapie übertragen werden. Die Therapie wird dann mittels einer geeigneten nicht invasiven Thermometrie überwacht, die gleichzeitig zur Adaption der vorhandenen Planung eingesetzt werden kann. Sobald eine angepasste Planung berechnet wurde, erfolgt anhand der neuen Planung die Optimierung der SAR zur Tumoransteuerung.

Die Ergebnisse am Phantom waren erfolgversprechend und sehr gut reproduzierbar, so dass diese Methode auf die Therapie am Menschen übertragbar erscheint. In der klinischen Anwendung müssen allerdings spezielle Problemstellungen berücksichtigt werden. So müssen typische Artefakte der MR-Thermometrie durch minimale Bewegungen des Patienten korrigiert werden. Die Wärmeleitung und Meßungenaugigkeit des Temperaturanstiegs durch Perfusionsänderungen müssen im Verfahren berücksichtigt werden. Das Auftreten spezifischer Schmerzempfindungen ist bei der Formulierung der Zielfunktion der Optimierung ebenfalls zu berücksichtigen.

Da das hier vorgestellte Verfahren punktwise (auf dem einzelnen Voxel der Planung) arbeitet, ist es möglich nur Teilbereiche der MR-Thermometrieinformationen für dieses Verfahren einzusetzen.

Die ersten Schritte zur Anwendung des Verfahrens beim Patienten wurden gemacht, erfordern jedoch noch weitere Anpassungen des Algorithmus an die klinische Situation.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Habilitationsschrift ist eine systematische Zusammenfassung meiner wissenschaftlichen Arbeiten zur Hyperthermie. Im Zentrum der Forschungsprojekte standen spezielle technische wie technologische Problemstellungen zur Weiterentwicklung der Hyperthermie.

Die ersten Forschungsarbeiten konzentrierten sich auf die Validierung des ersten dreidimensionalen Hyperthermie-Behandlungsplanungs-Systems (HTPS) anhand bereits vorliegender therapeutischer Messdaten (Originalarbeit 1). Im Ergebnis erwies sich das System als tragfähiges „Konzept“ für die ersten technischen Therapiesimulationen, um grundsätzliche Fragen zur „Hardware“ der Hyperthermie zu beantworten. Dabei standen die virtuelle Entwicklung und Testung von 3D-steuerbaren Applikatoren sowie deren optimale Positionierung im Vordergrund (Originalarbeit 2).

Parallel erfolgten erste Optimierungen der Therapiekontrolle und -dokumentation mittels nichtinvasiver Thermometrie über MRT. Auf der Grundlage dieser Forschungsergebnisse verlagerten wir den Forschungsschwerpunkt auf die Zusammenführung der nicht invasiven Thermometrie mit 3D-steuerbaren Applikatoren. Mit dem Aufbau und der Inbetriebnahme des Hybridsystems (Originalarbeit 3) wurde technisch das erste MRT-Hyperthermie-Hybridssystem realisiert, das die Überwachung der 3D-gesteuerten Hyperthermie in allen Körperregionen erlaubte.

Die Entwicklung der simultanen, nicht invasiven, dreidimensionalen Thermometrie machte erstmals den therapeutischen Prozess sichtbar (Originalarbeit 4) und ermöglichte erste einfache, manuelle Korrekturen der 3D Steuerung der Applikatoren. Heute steht nach zwei Messungen automatisch die DE-PRFS mit Driftkorrektur zur Verfügung, eine 3D-Temperaturverteilung mit hoher Präzision.

Die erste klinische Evaluation der Thermometrie erfolgte über den Vergleich der invasiven und minimal invasiven Thermometrie bei Patienten mit Rektum-Karzinom-Rezidiven (Originalarbeit 5) und Patienten mit Weichteilsarkomen (Originalarbeit 6). Die Ergebnisse der Messungen belegten die prinzipielle Durchführbarkeit und Korrektheit der Daten sowie deren klinische Relevanz.

Die Validierung des HTPS wurde jetzt mittels 3D-MR-thermometrischer Daten erneut durchgeführt (Originalarbeit 7) und belegte die hohe Präzision der Mess- und der Planungsqualität. Diese Ergebnisse leiteten unmittelbar die ersten Optimierungsversuche des neuen Hybridsystems ein.

Für die Optimierung der klinisch eingesetzten Hybridhyperthermie wurden als neues Verfahren (Originalarbeit 8) die Adaption und die computergesteuerte Online-Optimierung entwickelt. Sie korrigiert die verbleibenden Differenzen zwischen Vorausplanung und aktueller, nicht invasiver Temperaturmessung und eröffnet die Möglichkeit zur situationsgerechten Optimierung.

Im nächsten Schritt wäre der Nachweis zu erbringen, dass dieses Verfahren die klinischen Ergebnisse verbessert. Die Ergebnisse der amerikanischen klinischen Studie zur Radiotherapie mit Hyperthermie bei oberflächlichen Tumoren (Jones 2005) zeigten, ebenso wie unsere Ergebnisse aus der Behandlung von Weichteilsarkomen (Originalarbeit 6), dass eine höhere thermische Dosis zu einem besseren klinischen Ergebnis führen kann. Mit der 3D-Thermometrie ist, im Gegensatz zur invasiven Thermometrie mittels implantierter Katheter, die komplette 3D-Auswertung der erreichten Temperatur möglich. Das lässt eine vollständigere Datenerhebung sowie -auswertung mit einer signifikant höheren Korrelation zu den klinischen Ergebnissen erwarten. Gleichzeitig eröffnet die 3D-Thermometrie die Möglichkeit zur Verbesserung der Therapiesteuerung.

Die Hybridisierung eröffnet jedoch auch noch weitere Forschungsmöglichkeiten: Mit der MR-Tomografie sind z.B. Messungen der Perfusion des Tumors und seiner Umgebung zeitnah zur Hyperthermiebehandlung möglich. Diese prä- und posttherapeutischen Messungen könnten weiteren Aufschluss über die Wirkungsweise der Hyperthermie geben und in eine biologische Bestrahlungsplanung einfließen (Søvik 2007). Es ist denkbar, dass die Messwiederholungen einen frühzeitigen Anhalt dafür geben, ob der Tumor auf die Kombinationstherapie anspricht oder Aussagen zum Erwärmungsverhalten des Tumors aufgrund veränderter Perfusionsmuster zulassen. Darüber hinaus könnte die Frage, ob, wann und warum die Tumorperfusion unter Hyperthermie zusammenbricht, damit geklärt werden.

Viele, bisher nur an Zellkulturen und in Tiermodellen getestete Grundlagen zur Hyperthermiebehandlung könnten mit dem Hybridsystem am Menschen nicht invasiv verifiziert werden.

Weiteres Optimierungspotential liegt in der Temperaturmessung innerhalb des Abdomens. Inzwischen werden alle Messungen in dieser Region in „Breathhold – Technik“ durchgeführt. Flussmessungen in VENC-Technik (velocity encoding), die in „Breathhold-Technik“ senkrecht zur Vena porta gemacht werden, scheinen ein guter Parameter für den Therapieverlauf zu sein. Sie korrelieren unter Abdomen-Therapie sehr gut mit den erreichten Temperaturen im Beckenbereich und der Kreislaufbelastung.

Die früher als besonders vorteilhaft angesehene Navigatortechnik hat sich an unserem System als wenig praktikabel herausgestellt, insbesondere bei unruhigen Patienten mit thermisch hochdosierter, abdomineller Hyperthermie.

Der Zeitrahmen von der ersten Inbetriebnahme des Systems bis zur technischen Entwicklung und Realisierung der heutigen automatisierten Hybridhyperthermie umfasste ca. 6 Jahre (Gellermann 2008). Inzwischen partizipieren, wie bereits erwähnt, die Hyperthermiezentren der Universitätskliniken Erlangen und Düsseldorf an den technologischen sowie technischen Forschungserfolgen der Charite.

6. Literaturverzeichnis

Aime S, Botta M, Fasano M et.al.: A new ytterbium chelate as contrast agent in chemical shift imaging and temperature sensitive probe for MR spectroscopy. *Magn Reson Med* **1996**; 35 : 648–651.

Arora D, Skliar M, Roemer RB: Model-predictive control of hyperthermia treatments. *IEEE Trans Biomed Eng* **2002**; 49 : 629–639.

Bar NK, Schulz T, Puccini S et.al.: MRT-gestützte laserinduzierte Thermoablation bei Lebertumoren—klinische Aspekte und Konzept eines Überwachungssystems. *Z Med Phys* **2003**; 13 : 209–13.

Beck R, Erdmann B, Roitzsch R: An object-oriented adaptive finite element code: design issues and applications in hyperthermia treatment planning. In: Arge E, Bruaset AM, Langtangen HP (eds): *Modern software tools for scientific computing*. Birkhäuser Verlag Boston **1997**; 105–124.

Beck R, Deuflhard P, Hiptmair R et.al.: Adaptive multilevel methods for edge element discretizations of maxwell's equations. *Surv Math Ind* **1999**; 8 : 271–312.

Behnia B, Suthar M, Webb AG: Closed-loop feedback control of phased-array microwave heating using thermal measurements from magnetic resonance imaging. *Magn Reson Eng* **2002**; 15 : 101–10.

Ben-Yosef R, Sullivan DM, Kapp DS: Peripheral neuropathy and myonecrosis following hyperthermia and radiation therapy for recurrent prostatic cancer: Correlation of damage with predicted SAR pattern. *Int J Hyperthermia* **1992**; 8 :175–185.

Berenger JP: A perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J Comput Phys* **1994**; 114 : 185–200.

Berenger JP: Perfectly matched layer for the FD-TD solution of wave-structure interaction problems. *IEEE Trans Antennas Propagation* **1996**; 44 : 110–117.

Berger J, Petermann K, Föhling H, Wust P: Calibrated electrooptic E-field sensors for hyperthermia applications. *Phys Med Biol* **2001**; 46 : 399–411.

Bornemann F, Erdmann B, Kornhuber R: Adaptive multilevelmethods in three space dimensions. *Int J Numer Methods Eng* **1993**; 36 : 3187–3203.

Bettaieb A, Averill-Bates DA: Thermotolerance Induced at a mild Temperature of 40°C protects Cells against Heat Shock-induced Apoptosis. *J cellular Physiology* **2005**; 205 : 47-57.

Botnar RM, Steiner P, Dubno B et.al.: Temperature quantification using the proton frequency shift technique: in vitro and in vivo validation in an open 0.5

tesla interventional MR scanner during RF ablation. *J Magn Reson Imaging* **2001**; 13 : 437– 444.

Bremer C, Kreft G, Filler T, Reimer P: Accuracy of non-enhanced MRI to monitor histological lesion size during laser-induced interstitial thermotherapy. *Eur Radiol* **2002**; 12 : 237– 244.

Brizel DM, Scully, SP, Harrelson JM et.al.: Radiation Therapy and Hyperthermia Improve the Oxygenation of Human Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Research* **1996**; 54 : 5347-5350

Cabral B, Cam N, Foran J: Accelerated volume rendering and tomographic reconstruction using texture mapping hardware. Proceedings of the IEEE 1994 Symposium on Volume Visualization. ACM Press **1994**; 91–98.

Carter DL, MacFall JR, Clegg ST et.al.: Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human high-grade sarcoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* **1998**; 40 : 815–822.

Chen JC, Moriarty JA, Derbyshire JA et.al.: Prostate cancer: MR imaging and thermometry during microwave thermal ablation- initial experience. *Radiology* **2000**; 214 : 290–297.

Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM: Soft tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. **2005**; 353 : 701–711.

Das SK, Clegg ST, Anscher MS et. al.: Simulation of electromagnetically induced hyperthermia: A finite element gridding method. *Int J Hyperthermia* **1995**; 11 : 797– 808.

Das SK, Jones EA and Samulski TV: A method of mri-based thermal modelling for a rf phased array. *Int J Hyperthermia* **2001**; 17 : 465–482.

De Kamer JBV, Kroeze H, Leeuw AAD, Lagendijk JJ: Quasistatic zooming of fdtd e-field computations: the impact of down-scaling techniques. *Phys Med Biol* 2001; 46 : 1539–1551.

Delannoy J, LeBihan D, Hoult DI et.al.: Hyperthermia system combined with a magnetic resonance imaging unit. *Med Phys Biol* **1990**; 12 : 855–860.

Delannoy J, Chen CN, Turner R et.al.: Noninvasive temperature imaging using diffusion MRI. *Mag Reson Med* **1991**; 19 : 333–339.

De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y et.al.: The proton-resonance-frequency-shift method compared with molecular diffusion for quantitative measurement of two-dimensional time-dependent temperature distribution in a phantom. *J Magn Reson* **1994**; B103 : 234–241.

De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y et.al.: Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method: in vivo results in human muscle. *Magn Reson Med* **1995 a**; 33 : 74–81.

De Poorter J: Noninvasive MRI-thermometry with the proton resonance frequency method: study of susceptibility effects. *Magn Reson Med* **1995** *b*; 34: 359–367.

De Sennevielle B, Quesson B, Moonen CT: Magnetic resonance temperature imaging. *Int J Hyperthermia*. **2005**; 21 : 515–531.

Deuflhard P, Leinen P, Yserentant H: Concepts of an adaptive hierarchical finite element code. *IMPACT Comput Sci Eng* **1989**; 1 : 3–35.

Deuflhard P, Hohmann A: *Numerische Mathematik I*. Walter de Gruyter Berlin 2002.

Dewey WC: Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia*. **1994**; 10 : 457 – 483

Dewhurst MW, Sim DA: The utility of thermal dose as a predictor of tumor and normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. *Cancer Res* **1984**; 44 : 4772s–4780s.

De Zwart JA, Vimeux FC, Delalande C et.al.: Fast lipid-suppressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient-echo imaging and spectral spatial excitation. *Magn Reson Med* **1999**; 42 : 53-59

Dinges S, Harder C, Wurm R et.al.: Thermo-radiotherapy for locally advanced carcinomas of the uterine cervix. *Strahlenther Onkol* **1998**; 174 : 517–521.

Endrich B, Hammersen F, Messmer K: Die mikrovasculäre Perfusion maligner Tumoren - eine therapeutische Größe zur Steigerung des Hyperthermieeffektes? *Langenbecks Arch Chir Springer Berlin Heidelberg* **1988**; 373 : 12-29

Engellau J, Bendahl PO, Persson A et.al.: Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol* **2005**; 36(9) : 994-1002.

Fahn W, Issels RD: Emerging treatments for soft tissue sarcoma of adults. *Expert Opin Emerg Drugs* **2004**; 9 : 313–334.

Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM et.al.: The Dutch deep Hyperthermia trial: Updated results in cervix cancer. 24th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology, joint with the 17th BSD-User Conference, ESHO-2007. Abstractband Prague **2007**; 18-19.

Frenzel T, Roth K, Kossler S et.al.: Noninvasive temperature measurement in vivo using a temperature-sensitive lanthanide complex and ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* **1996**; 35 : 364–369.

Fried MP, Morrison PR, Hushek SG et.al.: Dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in the liver: observations on in vivo temperature sensitivity. *Lasers Surg Med* **1996**; 18 : 410–19.

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A et.al.: Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* **2001**; 19 : 1238–1247.

Gabriel C, Gabriel S, Corthout E: The dielectric properties of biological tissue: I. Literature survey. *Phys Med Biol* **1996**; 41 : 2231–2249.

Gellermann J, Wust P, Stalling D et.al.: Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**; 47 : 1145–1156.

Gellermann J, Wlodarczyk W, Ganter H et.al.: A practical approach to perform the thermography in a hyperthermia / MR hybrid system—validation in an anthropomorphous phantom. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005 a**; 61 : 267–277.

Gellermann J, Wlodarczyk W, Feussner A et.al.: Methods and potentials of magnetic resonance imaging for monitoring radiofrequency hyperthermia in a hybrid system. *Int J Hyperthermia* **2005 b**; 21 : 497–513.

Gellermann J, Wlodarczyk W, Hildebrandt B et.al.: Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 tesla hybrid system. *Cancer Res* **2005 c**; 65 : 5872–5880.

Gellermann J, Hildebrandt B, Issels R et.al.: Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer* **2006 a**; 107 : 1373–1382.

Gellermann J, Weihrauch M, Cho CH et.al.: Comparison of mr-thermography and planning calculations in phantoms. *Med Phys* **2006 b**; 33 : 3912–3920.

Gellermann J, Goke J, Figiel R et.al.: Simulation of different applicator positions for treatment of a presacral tumour. *Int J Hyperthermia* **2007**; 23 : 37–47.

Gellermann J, Faehling H, Mielec M, et al.: Image artifacts during MRT Hybrid Hyperthermia- causes and Elimination. *Int J. Hyperthermia in press* **2008**

Gowland PA, Leach MO: Fast and Accurate Measurements of T1 Using a Multi-readout Single Inversion-Recovery Sequence. *Magn. Res Med.* **1992**, 26: 79–88.

Graham SJ, Stanisz GJ, Kecojevic A et.al.: Analysis of changes in MR properties of tissues after heat treatment. *Magn Reson Med* **1999**; 42 : 1061–1071.

Hall EJ, Giaccia AJ: Hyperthermia. In: *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA **2006**; 28 : 469–490

Harima Y, Nagata K, Harinma K et.al.: A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage III cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* **2001**; 17 : 97–105.

Hege HC, Seebass M, Stalling D et.al.: A generalized marching cubes algorithm based on non-binary classifications. Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin **1997**; 97-05.

Heisterkamp J, Matheijssen NAA, van Hillegersberg R et.al.: Accuracy of MR phase mapping for temperature monitoring during interstitial laser coagulation (ILC) in the liver at rest and simulated respiration. *Magn Reson Med* **1999**; 41 : 919–925.

Hentschel M, Wust P, Wlodarczyk W et.al.: Non-invasive MR thermometry by 2D spectroscopic imaging of the Pr [MOE-DO3A] complex. *Int J Hyperthermia* **1998**; 14 : 479–493.

Hildebrandt B, Wust P, Rau B et.al.: Regional hyperthermia for rectal cancer. *Lancet* **2000**; 356 : 771–772.

Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O et.al.: The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* **2002**; 43 : 33–56.

Hildebrandt B, Rau B, Gellermann J et.al.: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinosis [letter to the editor]. *J Clin Oncol* **2004**; 22 : 1527–1529.

Hildebrandt B, Wust P, Dräger J et.al.: Regional pelvic hyperthermia as an adjunct to chemotherapy (oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil) in pre-irradiated patients with locally recurrent rectal cancer—a pilot study. *Int J Hyperthermia* **2004**; 20 : 359–69.

Hildebrandt B, Hegewisch-Becker S, Kerner T et.al.: Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures >41,5°C and practical guidelines for the treatment of adults. *Int J. Hyperthermia* **2005**; 21 : 169-183

Hildebrandt B, Rau B, Loffel J et.al.: Adjuvant chemotherapy with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with locally advanced rectal cancer previously treated by preoperative radiochemotherapy and curative tumor resection. *Int J Colorectal Dis* **2006**; 14 : 1–8.

Hindman JC: Proton resonance shift of water in the gas and liquid states. *Journal of Chemical Physics* **1966**; 44 : 4582–4592.

Höckel M, Schlenger K, Aral B et.al.: Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* **1996**; 56(19) : 4509-4515

Hornsleth SN, Seebass M, Mella O et.al.: Patient specific treatment planning in regional hyperthermia: practical experience in Bergen. In: Hornsleth SN: Radiofrequency regional hyperthermia (dissertation). Department of Communication Technology. Aalborg University Denmark **1996**

Horsman MR: Tissue physiology and the response to heat. *Int J Hyperthermia* **2006**; 22 : 197-203.

Horsman MR, Overgaard J: Hyperthermia: A Potent Enhancer of radiotherapy. *Clin Oncol* **2007**; 19 : 418-426

Hutchinson E, Dahleh M, Hynynen K: The feasibility of mri feedback control for intracavitary phased array hyperthermia treatments. *Int J Hyperthermia* **1998**; 14 : 39–56.

Hynynen K, McDannold N, Mulkern RV, Jolesz FA: Temperature monitoring in fat with MRI. *Magn Reson Med* **2000**; 43 : 901–904.

Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN et.al.: MR imaging-guided ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* **2001**; 219 : 176–85.

Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H et.al.: A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med* **1995**; 34 : 814–823.

Issels RD, Prenninger SW, Nagele A et.al.: Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: a phase II study. *J Clin Oncol* **1990**; 8 : 1818–1829.

Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C et.al.: Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a Phase II study. *Eur J Cancer* **2001**; 37 : 1599–1608.

Issels RD, Hiddemann W: Hyperthermie in der Onkologie – Notwendigkeit von Kompetenzzentren und Standards. *Dtsch Med Wochenschr* **2003**; 128.

Issels RD, Lindner LH, Wust P et.al.: Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomised prospective trial (EORTC/ESHO intergroup trial). *JCO* **2007**; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 / 18S : 10009

James BJ, Sullivan DM: Direct use of ct scans for hyperthermia treatment planning. *IEEE Trans Biomed Eng* **1992**; 39 : 845–851.

Jeppard P et.al.: Temperature mapping in solid polymers using the temperature dependence of NMR relaxation times. *Journal of Polymer Science B* **1992**; 30 : 1423–1425.

Jin H, Tanner R: Generation of three-dimensional unstructured grids by the advancing front technique. *Int J Numer Methods Eng* **1993**; 36 : 1805–1823.

Jones EL, Samulski TV, Dewhirst MV et.al.: A pilot Phase II trial of concurrent radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer* **2003**; 98 : 277–282.

Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. : Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. **2005**; 23 : 3079–3085.

Juergens TG, Taflove A, Umashankar K and Moore TG.: Finitedifference time-domain modeling of curved surfaces. IEEE Trans Antennas Propag **1992**; 40 : 357–366.

Juffermans JH, Hannsens PE, van Putten WL et.al.: Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. Cancer **2003**; 98 : 1759–1766.

Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E: Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. Int J Hyperthermia. **2004**; 20 : 131-139. (Review)

Kampinga HH: Cell biological effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: A short introduction to newcomers in the field. Int J Hyperthermia. **2006**; 22 : 191 – 196

Kaneda N, Houshmand B, Itoh T: FDTD analysis of dielectric resonators with curved surfaces. IEEE Trans Microwave Theory Tech **1997**; 45 : 1645–1649.

Kettenbach J, Silverman SG, Hata N et.al.: Monitoring and visualization techniques for MRI-guided laser ablations in an open MR-system. Journal of Magnetic Resonance Imaging **1998**; 8 : 933–943.

Kienle GS, Kiene H: Die Coleysche Fiebertherapie der Krebserkrankung – historischer Markstein oder heute noch Vorbild ? Ein Beispiel für cognition-based Medicine. in: Der Merkurstab **2003**; 6 : 355-364

Köhler T, Maass P, Wust P, Seebass M: A fast algorithm to find optimal controls of multiantenna applicators in regional hyperthermia. Phys Med Biol **2001**; 46 : 2503–2514.

Kok HP, van Haaren PMA, van de Kramer JB et.al.: High-resolution temperature-based optimization for hyperthermia treatment planning. Phys Med.Biol **2005**; 50 : 3127-3141

Kowalski ME, Behnia B, Webb AG et.al.: Optimization of electromagnetic phased-arrays for hyperthermia via magnetic resonance temperature estimation. IEEE Trans Biomed Eng **2002**; 49 : 1229–1241.

Kowalski ME, Jin JM: A temperature-based feedback control system for electromagnetic phased-array hyperthermia: theory and simulation. Phys Med Biol **2003**; 48 : 633–651.

Kroeze H, Van Vulpen M, De Leeuw AA: The use of absorbing structures during regional hyperthermia treatment. Int J Hyperthermia **2001**; 17 : 240–257.

Kroeze H, De Kamer JBV, Leeuw AA and Lagendijk JJ: Regional hyperthermia applicator design using ftd modelling. Phys Med Biol **2001**; 46 : 1919–1935.

Kroeze H, Van Vulpen M, De Leeuw AA et.al.: Improvement of absorbing structures used in regional hyperthermia. Int J Hyperthermia **2003**; 19 : 598–616.

Kuroda K, Oshio K, Chung AH et.al.: Temperature mapping using the water proton chemical shift: a chemical shift selective phase mapping method. Magn Reson Med **1997**; 38 : 845–851.

Kuroda K, Mulken RV, Oshio K et.al.: Temperature mapping using the water proton chemical shift: self referenced method with echo-planar spectroscopic imaging. Magn Reson Med **2000**; 43 : 220–225.

Kuroda K.: Non-invasive MR thermography using the water proton chemical shift. Int J Hyperthermia **2005**; 21 : 547–560.

Legendijk J, van Rhooen G, Hornsleth S, et al.: ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int J Hyperthermia **1998**; 14 : 125–133.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D et.al.: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology **1988**; 168 : 497–505.

Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N: Diffusion MR imaging: clinical applications. American Journal of Roentgenology **1992**; 159 : 591–599.

Le Bihan D: Temperature imaging by NMR in diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. New York: Raven Press, Ltd.; **1995**. Methods and potentials for MRI 511

Lee WM, Ameziame A, van den Biggelaar AM: Stability and accuracy of power and phase measurements of a VVM system designed for online quality control of the BSD-2000_-3D_ DHT system. Int J Hyperthermia **2003**; 19 : 74–88.

Leopold KA, Harrelson J, Prosnitz L et.al.: Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: Advantage of two vs one hyperthermia treatments per week. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1989**; 16 : 107–115.

Leopold KA, Dewhirst MW, Samulski TV et al.: Cumulative minutes with T90 greater than temp index is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1993**; 25 : 841–847.

Lewa CJ, Majewska Z: Temperature relationships of proton spin-lattice relaxation time T1 in biological tissues. Bulletin of Cancer **1980**; 67 : 525–530.

Lindner LH, Schlemmer M, Hohenberger P et.al.: First interim report on the randomized EORTC 62961/ESHO-RHT 95 intergroup study (Phase III) combined with regional hyperthermia versus chemotherapy alone in the treatment of high-risk soft tissue sarcomas (HR-STs) in adults. J Clin Oncol **2004**; 23 : 817.

Lindner LH, Reinl HM, Schlemmer M, Stahl R, Peller M: Thermosensitive paramagnetic liposomes for MR thermometry. Int J Hyperthermia **2005**; 6 : 575 - 588

Lorensen WE, Cline HE: Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. Computer Graphics **1987**; 21 : 163–169.

Lunze J: Regelungstechnik Band 1 – Systemtheoretische Grundlagen, Analyse und Entwurf einschleifiger Regelungen. Axel Springer Verlag Berlin. **2001**.

Lunze J: Regelungstechnik Band 2 – Mehrgrößensysteme. Digitale Regelung. Axel Springer Verlag Berlin. **2001**

MacFall J, Prescott DM, Fullar E, Samulski TV: Temperature dependence of canine brain tissue diffusion coefficient measured in vivo with magnetic resonance echo-planar imaging. *Int J Hyperthermia* **1995**; 11 : 73–86.

McDannold N, Hynynen K, Wolf D et.al.: MRI evaluation of thermal ablation of tumors with focused ultrasound. *J Magn Reson Imaging* **1998**; 8 : 91–100.

McDannold N, Hynynen K, Jolesz F.: MRI monitoring of the thermal ablation of tissues: effects of long exposure times. *J Magn Reson Imaging* **2001**; 13 : 421–427.

McDannold N, King RL, Hynynen K.: MRI monitoring of heating produced by ultrasound absorption in the skull: in vivo study in pigs. *Magn Reson Med* **2004**; 51 : 1061–1065.

McDannold N, Fossheim SL, Rasmussen H: Heat-activated liposomal MR contrast agent: in vivo results in rabbit liver and kidney. *Radiology* **2004**; 230 : 743–752.

McDannold N. Quantitative MRI-based temperature mapping based on the proton resonant frequency shift: review of validation studies. *Int J Hyperthermia*. **2005**; 21 : 533–546.

Molls M., Feldmann HJ, Stadler P, Jund R: Changes in Tumor Oxygenation During Radiation Therapy. In: Molls M, Vaupel P (Eds). *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors Implication for Clinical Radiooncology*. Springer-Verlag Berlin **1998**; 81 - 88

Moore D, Warren J.: Mesh displacement: An improved contouring method for trivariate data. Technical Report TR-91-166. Department of Computer Science. Rice University Houston Texas **1991**.

Multhof G: Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int J. Hyperthermia* **2002**; 18 : 576-585

Nadobny J, Wust P, Seebass M et.al.: A volumesurface integral equation method for solving Maxwell's equations in electrically inhomogeneous media using tetrahedral grids. *IEEE Trans Microwave Theory Tech* **1996**; 44 : 543–554.

Nadobny J, Sullivan D, Wust P et.al.: A highresolution interpolation at arbitrary interfaces for the fdtd method. *IEEE Trans Microwave TheoryTech* **1998**; 46 : 1759–1766.

Nadobny J, Föhling H, Hagmann MJ: Experimental and numerical investigation of feed-point parameters in a 3-d hyperthermia applicator using different fdtd models of feed networks. *IEEE Trans Biomed Eng* **2002**; 49 : 1348–1359.

Nadobny J, Pontalti R, Sullivan D: A thin rod approximation for the improved modeling of bare and insulated cylindrical antennas using the FDTD method. *IEEE Trans Antennas Propag* **2003**; 51 : 1780–1786.

Nadobny J, Sullivan D, Wlodarczyk W: A 3D tensor FDTD-formulation for treatment of sloped interfaces in electrically inhomogeneous media. *IEEE Trans Antennas Propag* **2003** ; 51 : 1760–1770.

Nadobny J, Wlodarczyk W, Gellermann J et.al.: Development and evaluation of a 3-D hyperthermia applicator with watercoated antennas (WACOA). *Med Phys* **2003**; 30 : 2052–2064.

Nadobny J, Wlodarczyk W, Westhoff L: A clinical water-coated antenna applicator for mr-controlled deep-body hyperthermia: a comparison of calculated and measured 3-d temperature data sets. *IEEE Trans Biomed Eng* **2005**; 52 : 505–519.

Nott KP, Hall LD, Bows JR: MRI phase mapping of temperature distributions induced in food by microwave heating. *Magnetic Resonance Imaging* **2000**; 18 : 69–79.

Okuda S, Kuroda K, Oshio K: Jolesz FA. MR-based temperature monitoring for hot saline injection therapy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **2000**; 12 : 330–338.

Overgaard J, Bichel P: The influence of hypoxia and acidity on the hyperthermic response of malignant cells in vitro. *Radiology* **1977**; 123 : 511-514

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet*. **1995**; 345 (8949) : 540-543.

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC: Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* **1996**; 12 : 3 - 20.

Parker DL, Smith V, Sheldon P: Temperature distribution measurements in two-dimensional NMR imaging. *Medical Physics* **1983**; 10 : 321–325.

Paulides MM, Bakker JF, Zwamborn APM et al.: A head and neck hyperthermia applicator: theoretical antenna array design. *Int J Hyperthermia* **2007**; 23 : 53-67.

Paulsen KD, Ross MP: Comparison of numerical calculations with phantom experiments and clinical measurements. *Int J Hyperthermia* **1990**; 6 : 333–349.

Paulsen KD, Geimer S, Tang J et al.: Optimization of pelvic heating rate distributions with electromagnetic phased arrays. *Int J Hyperthermia* **1999**; 15 : 157–186.

Peller M, Löffler R, Baur A et al.: MRT-gesteuerte regionale Tiefenhyperthermie. Radiologe **1999**; 39 : 756–763.

Peller M, Reinl HM, Weigel A, et al.: T1 relaxation time at 0.2 Tesla for monitoring regional hyperthermia: feasibility study in muscle and adipose tissue. Magn Reson Med **2002**; 47 : 1194–201.

Peller M, Kurze V, Loeffler R et.al.: Hyperthermia induces T1 relaxation and blood flow changes in tumors. A MRI thermometry study in vivo. Magn Reson Imaging **2003**; 21 : 545–551.

Peller M, Muacevic A, Reinl H et.al.: MRT-gestützte Thermometrie in der regionalen Tiefenhyperthermie und interstitiellen Laserthermotherapie: Radiologe **2004**; 44 : 310–319.

Pennes HH: Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948. J Appl Physiol **1998**; 85 : 5–34.

Peters RD, Hinks RS, Henkelman RM: Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry. Magn Reson Med **1998**; 40 : 454–459.

Peters RD, Hinks RS, Henkelman RM: Heat-source orientation and geometry dependence in proton-resonance frequency shift magnetic resonance thermometry. Magn Reson Med **1999**; 41 : 909–918.

Peters RD, Henkelman RM: Proton-resonance frequency shift MR thermometry is affected by changes in the electrical conductivity of tissue. Magn Reson Med **2000**; 43 : 62–71.

Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM et.al.: The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1999**; 45 : 941–949.

Quesson B, de Zwart JA, Moonen CTW: Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy (Review). J Magnetic Resonance Imaging **2000**; 12 : 525–533.

Rau B, Wust P, Löffel J et.al.: Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. A phase II clinical trial. Ann Surg **1998**; 227 : 380 –389.

Rau B, Gaestel M, Wust P et.al.: Preoperative Treatment of Rectal Cancer with Radiation, Chemotherapy and Hyperthermia: Analysis of Treatment Efficacy and Heat-Shock response. Radiat Reseach **1999**; 151: 479-488

Rau B, Wust P, Tilly W et.al.: Preoperative radio-chemotherapy in locally advanced recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. **2000**; 48 : 381–391.

Rieke V, Vigen KK, Sommer G: Referenceless PRF shift thermometry. Methods and potentials for MRI 513. *Magn Reson Med* **2004**; 51 : 1223–1231.

Roemer RB: Thermal dosimetry. In: Gautherie M, editor. Thermal dosimetry and treatment planning. Axel-Springer-Verlag Berlin **1990**; 119–214.

Samulski TV, MacFall J, Zhang Y: Noninvasive thermometry using magnetic resonance diffusion imaging: potential for application in hyperthermic oncology. *Int J Hyperthermia* **1992**; 8 : 819 – 829.

Sapareto SA, Dewey WC: Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1984**; 10 : 787-800

Salomir R, Vimeux FC, deZwart JA: Hyperthermia by MR-guided focussed ultrasound: accurate temperature control based on fast MRI and as physical model of local energy deposition and heat conduction. *Magn Reson Med* **2000**; 43 : 342–347.

Sciandra JJ, Gerweck LE: Thermotolerance in cells. In: Watmough DJ, Ross WM (eds) *Hyperthermia*. Blackie Glasgow **1986**; 99 - 120

Scherer E: 100 Jahre Röntgenstrahlen. Bemerkungen zur Historie, Gegenwart und Zukunft ihrer therapeutischen Anwendung. *Strahlenther. Onkol.* **1995**; 709 - 714

Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD: Prinzip, Technik und Indikation der Hyperthermie und Teilkörperhyperthermie. *Radiologe* **2004**, 44 : 301-309

Seebass M, Beck R, Gellermann J et.al.: Electromagnetic phased arrays for regional hyperthermia: Optimal frequency and antenna arrangement. *Int J Hyperthermia* **2001**; 17 : 321–336.

Shirley P, Tuchman A: A polygonal approximation to direct scalar volume rendering. *Computer Graphics* **1990**; 24 : 63–70.

Sneed PK, Dewhirst MW, Samulski T: Should interstitial thermometry be used for deep hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**; 40 : 1015–1017.

Song CW: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. *Cancer Res* **1984**, 44 (Suppl): 4721S-4730S

Søvik Å, Malinen E, Skogmo HK et.al.: Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* **2007**; 68 :1496-1504.

Sreenivasa G, Gellermann J, Rau B: Clinical application of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan—Comparison of algorithms and clinical observables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**; 55 : 407–441.

Sreenivasa G, Hildebrandt B, Kümmel S et.al.: Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in

patients with nonresectable cervical cancer \geq "bulky". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**; 66 : 1159–1167.

Sullivan DM, Gandhi OP: Use of the finite-difference time-domain method for calculating electromagnetic absorption in man models. *IEEE Trans Biomed Eng* **1988**; 35 : 179–186.

Sullivan DM: Three-dimensional computer simulation in deep regional hyperthermia using the FDTD method. *IEEE Trans Microwave Theor Tech* **1990**; 38 : 204–211.

Sullivan DM, Ben-Yosef R, Kapp DS: The Stanford 3-D hyperthermia treatment planning—Technical review and clinical summary. *Int J Hyperthermia* **1993**; 9 : 627–643.

Sullivan DM: An unsplit step 3D PML for use with the FDTD method. *IEEE Microw Guid Wave Lett* **1997**; 7 : 1984–1986.

Sullivan D: *Electromagnetic Simulation Using the FDTD Method*. IEEE Press New York **2000**.

Stalling D, Hege HC: Fast and resolution-independent line integral convolution. In: *Proceedings of ACM SIGGRAPH 95*. Los Angeles **1995**; 249–256.

Stalling D, Zöckler M, Hege HC: Fast display of illuminated field lines. *Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin* **1996**; 96–58.

Stalling D, Westerhoff M, Hege HC.: Amira: A highly interactive system for visual data analysis. In: Hansen CD, Johnson CR (eds). *The Visualization Handbook* **2005**; 38 : 749–767.

Stubbs M: Tumour pH. In: Molls M, Vaupel P (eds). *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors Implication for Clinical Radiooncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York **1998**; 113–120

Taflove A: *Computational Electrodynamics. The Finite-Difference Time-Domain Method*. Artech House Boston London; **1995**.

Taflove A: *Advances in Computational Electrodynamics: The Finite-Difference Time-Domain Method*. Artech House Boston London; **1998**.

Tilly W, Wust P, Rau B et al.: Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: Predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia* **2001**; 17: 172–188.

Tilly W, Gellermann J, Graf R et al.: Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol* **2005**; 181 : 35–41.

Vaupel P., Kallinowski F, Kluge M: Pathophysiology of Tumors in Hyperthermia. In: Issels R.D., Wilmanns (eds). *Recent Results in Cancer Research. Application*

of Hyperthermia in the Treatment of Cancer. Springer- Verlag Berlin Heidelberg **1988**; 65-75.

Vaupel P, Höckel M: Oxygenation of Human Tumors. In: Molls M, Vaupel P (eds). Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors Implication for Clinical Radiooncology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York **1998**; 63-72.

van Rhoon GC, van der Heuvel DJ, Amezane A: Characterization of the SAR-distribution of the Sigma-60 applicator for regional hyperthermia using a Schottky diode sheet. Int J Hyperthermia **2003**; 19 : 642-654.

van Rhoon GC, Wust P: Introduction: non-invasive thermometry for thermotherapy. Int J Hyperthermia **2005**; 21 : 489-495.

van de Kamer JB, de Leeuw AA, Hornsleth SN: Development of a regional hyperthermia treatment planning systems. Int J Hyperthermia **2001**; 17 : 207-220.

van de Kamer JB, de Leeuw AA, Kroeze H, Lagendijk JJ: Quasistatic zooming for regional hyperthermia treatment planning. Phys Med Biol **2004**; 6 : 1017-1030.

van der Zee J, Gonzales Gonzales D, van Rhoon GC et al.: The addition of hyperthermia to standard radiotherapy improves both local control and survival in inoperable pelvic tumors: Results of Dutch randomized studies. Proc. 39th Annual ASTRO Meeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1997**; 39 : 207.

van der Zee J, Peer-Valstar JN, Rietveld PJ et.al.: Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys **1998**; 40 : 1205-1212.

van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC et.al.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet. **2000**; 355 : 1119-1125.

van der Zee J: Heating the patient: a promising approach. Ann Oncol **2002**; 13: 1173-84.

van der Zee J. Lessons learned from hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. **2003**; 57 : 596-597.

van der Zee J, van Rhoon GC: Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. Int J Hyperthermia **2006**; 22 : 229-234.

Van Haaren PMA, Kok HP, van den Berg CAT, et al.: On verification of hyperthermia treatment planning for cervical carcinoma patients. Int J. Hyperthermia **2007**; 23: 303-314

Vogl TJ, Müller PK, Hammerstingl R et.al.: Malignant liver tumors treated with imaging-guided laser induced thermotherapy: technique and prospective results. Radiology **1995**; 196 : 257-265.

Vogl TJ, Weinhold N, Mack MG et.al.: Verification of MR thermometry by means of an in vivo intralesion, fluoroptic temperature measurement for laser-induced thermotherapy of liver metastases. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verf* **1998**; 169 : 182–188.

Wansapura JP, Daniel BL, Pauly J, Butts K: Temperature mapping of frozen tissue using eddy current compensated half excitation RF pulses. *Magnetic Resonance Medicine* **2001**; 46 : 985–992.

Webb AG, Wong M, Niesman M et.al.: In vivo NMR thermometry with liposomes containing 59 Co complexes. *Int J Hyperthermia* **1995**; 11 : 821–827.

Weidensteiner C, Quesson B, Caire-Gara B et.al.: Real-time MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation. *Magn Reson Med* **2003**; 50 : 322–330.

Weihrauch M, Wust P, Weiser M et.al.: Adaptation of antenna profiles for control of MR guided hyperthermia (HT) in an hybrid MR-HT system. *Med Phys* **2007**;34:4717-4725.

Wendtner C, Abdel-Rahman S, Baumert J et.al.: Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk softtissue sarcomas (STS) of adults: results of a Phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia. *Eur J Cancer*. **2001**; 37 : 1609–1616.

Wendtner CM, Abdel-Rahmen S, Krych M et.al.: Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissues sarcomas. *J Clin Oncol*. **2002**; 21 : 1135–1139.

Westover L: Footprint evaluation for volume rendering. *Computer Graphics* **1990**; 24 : 367–376.

Wlodarczyk W, Boroschewski R, Hentschel M et al.: Fast 3D monitoring of small temperature changes for hyperthermia using magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging* **1998**; 8 : 165–174.

Wlodarczyk W, Hentschel M, Wust P et.al.: Comparison of four magnetic resonance methods for mapping small temperature changes. *Phys Med Biol* **1999**; 44 : 607–624.

Wlodarczyk W, Gellermann J, Nadobny J, Wust P: Perfusion distortions and their correction in the PRF-based temperature monitoring of regional hyperthermia. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* **2005**; 13 : 2132.

Wust P, Föhling H, Jordan A et.al.: Development and testing of SAR-visualizing phantoms for quality control in rf hyperthermia. *Int J Hyperthermia* **1994**; 10 : 127–142.

Wust P, Föhling H, Felix R et.al.: Quality control of the SIGMA applicator using a lamp phantom: A four-center comparison. *Int J Hyperthermia* **1995 a**; 11 : 755–767.

Wust P, Meier T, Seebass M et.al.: Noninvasive prediction of SAR distributions with an electro-optical E-field sensor. *Int. J. Hyperthermia* **1995 b**; 11 : 295–310.

Wust P, Stahl H, Loffel J et.al.: Clinical, physiological and anatomical determinants for radiofrequency hyperthermia. *Int J Hyperthermia* **1995 c**; 11 : 151–167.

Wust P, Seebass M, Nadobny J et.al.: Simulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermia. *Int J Hyperthermia* **1996**; 12 : 477–494.

Wust P, Föhling H, Helzl T et.al.: Design and test of a new multi-amplifier system with phase and amplitude control. *Int J Hyperthermia* **1998 a**; 14 : 459–477.

Wust P, Gellermann J, Harder C et.al.: Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998 b**; 41 : 1129–1137.

Wust P, Gellermann J, Beier J et al.: Evaluation of segmentation tools for generation of patient models in radiofrequency hyperthermia. *Phys Med Biol* **1998 c**; 43 : 3295–3307.

Wust P, Nadobny J, Seebass M et.al.: Influence of patient models and numerical methods on predicted power deposition patterns. *Int J Hyperthermia* **1999 a**; 15 : 519–540.

Wust P, Föhling H, Brönnner M et.al.: Visualization and registration of three-dimensional E-field distributions in annular-phased-array applicators. *Med Phys* **1999 b**; 26 : 653–659.

Wust P, Berger J, Föhling H et.al.: Scanning E-field sensor device for on-line control of annular-phased-array system, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1999 c**; 43 : 927–937.

Wust P, Beck R, Berger J et.al.: Electric field distributions in a phased-array applicator with 12 channels: measurements and numerical simulations. *Med Phys* **2000**; 27 : 2565–2579

Wust P, Föhling H, Wlodarczyk W et.al.: Antenna arrays in the SIGMA-Eye applicator: Interactions and transforming networks. *Med Phys* **2001**; 28 : 1793–1805.

Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G et al.: Hyperthermia in a combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* **2002**; 3 : 487–497.

Wust P, Gellermann J, Seebass M et.al.: Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-multiantennen-Applikator unter on-line Kontrolle in einem 1,5 t MR-Tomographen. Fortschr Röntgenstr **2004**; 176 : 363–374.

Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J: Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. Int J Hyperthermia **2006**; 22 : 255–262.

Yee KS: Numerical solution of initial boundary value problems involving maxwell's equations in isotropic media. IEEE Trans Antennas Propagat **1966**; 17 : 585–589.

Young IR, Hand JW, Oatridge A, et al.: Modeling and observation of temperature changes in vivo using MRI. Magn Reson Med **1994**; 32 : 358–69.

Young IR, Hajnal JV, Roberts IG et.al.: An evaluation of the effects of susceptibility changes on the water chemical shift method of temperature measurement in human peripheral muscle. Magn Reson Med **1996**; 36 : 366–74.

Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW et.al.: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. Cancer **2003**; 97 : 2530–2543.

Zhang Y, Samulski TV, Joines WT: On the accuracy of noninvasive thermometry using molecular diffusion magnetic resonance imaging: Int Journal of Hyperthermia **1992**; 8 : 263–274.

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient, meßbarer Diffusions Koeffizient, der im MRT mittels spezieller Sequenzen gemessen werden kann.
Array	Zusammenstellung von z.B. Antennen zu einer gemeinschaftlichen Form und Funktion, z.B. in einem Therapieaplikator
B0	Statisches Magnetfeld eines MR-Tomographen
BCNU	Carmustin, Zytostatikum der Alkylantiengruppe
BOLD	Blood Oxygenation Level dependet: Veränderung der magnetischen Eigenschaften, die vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins abhängen, diese Eigenschaft kann mittels MRT gemessen werde bzw zur Bildgebung ausgenutzt werden (z.B. bei funktioneller MRT)
CEM	cumulative equivalent minutes = kumulative Äquivalentminuten
CSI	Chemical Shift Imaging, Sequenz zur Aufnahme von MR-Spektren in mehreren Volumenelementen gleichzeitig
CT	Computer Tomographie, Schichtbildverfahren unter Verwendung von Röntgenstrahlen
DE-PRFS	Doppel Echo PRFS, Protonen Resonanz Frequenz Shift Verfahren mittels einer Sequenz, die mit 2 Echozeiten gleichzeitig gemessen wird
DE-PRF	Synonym zu DE-PRFS
E-Feld	Elektrisches Feld, elektrischer Anteil eines elektromagnetischen Feldes, wird z.B. in der Hyperthermie zur Übertragung von Energie verwendet
EMV	Elektro Magnetische Verträglichkeit, ist wichtig beim gleichzeitigen Betrieb mehrerer RF-Geräte in einem (abgeschirmten) Raum
EORTC	European Organisation for Reseach and Treatment of Cancer

EPI	Echo Planar Imaging, eine Art der schnellen Bildgebung in der MR-Tomographie
FDTD	Finite Differenzen Time Domain, Lösungsalgorithmus für mathematische Probleme wie z.B. die Lösung der Maxwell'schen Gleichungen oder der Bioheat Transfergleichung, Ergebnis der Berechnung sind z.B. E-Feldverteilungen oder Temperaturverteilungen
FE	Finite Elemente, Lösungsalgorithmus für mathematische Probleme wie z.B. die Lösung der Maxwell'schen Gleichungen oder der Bioheat Transfergleichung, Ergebnis der Berechnung sind z.B. E-Feldverteilungen oder Temperaturverteilungen
FLASH	Fast Low Angle Shot: klassische, schnelle Gradienten Echo Pulssequenz in der MRT
FOV	Field of View, Gesichtsfeld bei der Aufnahme von (medizinischen) Bilddaten
FWHM	Full Width Half Maximum, Breite (in x) einer Verteilung von Messwerten auf der (y)-Höhe, die der Hälfte des Maximums (in y) entspricht
GMS	Generalized Marching Cubes, Algorithmus zur Erstellung von Gittern aus Oberflächendaten
GRE	Gradienten Echo Sequenz, klassische schnelle MR-Bildgebungssequenz mit Gradienten umschaltung zur Vermeidung von Artefakten, besonders sensitiv für Störungen, wie z.B. die Temperatur
HF	Hochfrequenz: Bestimmter energetischer Bereich elektromagnetischer Wellen (3 bis 3000 MHz)
HSP	Hitzeschock Proteine
HT	Hyperthermie
HTPS	Hyperthermia treatment planning system: Hyperthermie-Behandlungsplanungs-System
HU	Hounsfield Units, Röntgen-Dichtewerte, wie sie im CT gemessen werden können
Hz	Herz, SI-Einheit für die Frequenz, entspricht 1/s
IMRT	intensitätsmodulierte Radio-Therapie: neues, hochinnovatives Verfahren zur optimierten Strahlentherapie komplizierter Zielvolumina
LPH	Left-Posterior-Head-System, eine Version, um ein Koordinatensystem innerhalb eines 3D-Datensatzes zu beschreiben, die positiven Richtungen sind: links (x), posterior (y) und head/cranial (z)
MHz	Mega-Hertz, 1. 000. 000 Schwingungen pro Sekunde
MR	Magnet Resonanz
MRI	Magnet Resonanz Imaging/ Imager
MRT	Magnet Resonanz Tomographie, Schichtbildverfahren unter Verwendung eines starken Magnetfeldes und von Hochfrequenzimpulsen, ohne Verwendung ionisierender Strahlen
NIT	nicht invasive Temperaturmessung
P	Power, Leistung, in der Regel in Watt angegeben
PC	Personal Computer, heute handelsüblicher Computer für den "Hausgebrauch", durchaus auch für die Forschung einsetzbar
PFS	Synonym zu PRFS
ppm	parts per million: Millionstel Anteil
PRFS	Protonen Resonanz Frequenz Shift, Verfahren zur MR-tomographischen Temperaturmessung
PRF	Synonym zu PRFS
Quasi-Zooming	Verfahren zur lokalen Verfeinerung von Voxelgittern für eine korrektere Berechnung der E-Feldverteilung an kritisch verlaufenden Grenzflächen bei Verwendung der FDTD-Methode
RF	Radio Frequenz
RHT	Regionale Hyperthermie
ROI	Region of Interest, die Region, die (z.B. für eine Auswertung) von Interesse ist
SAR	spezifische Absorptionsrate
SE	Spin Echo, klassische Bildgebungssequenzart der MR-Tomographie, mit 180° Impuls zur Vermeidung von Artefakten
SNR	Signal to Noise Ratio: Signal zu Rausch Verhältnis
STS	Soft Tissue Sarcoma, Weichteilsarkom
SVS	Single Voxel Spektroskopie: Sequenz zur Aufnahme eines MR-Spektrums innerhalb eines einzelnen ausgewählten Volumenelementes (Voxels)
T1	T1-Relaxationszeit, Gewebespezifische Materialeigenschaft (Spin-Gitter-Relaxationszeit), die im MRT gemessen werden kann und von der Temperatur abhängig ist
T	Temperatur
t	Zeit
T_{max}	Maximaltemperatur

T_{MR}	Mit dem MR gemessene Temperatur, Effekte wie Perfusion und Suszeptibilität können zur Abweichung dieser Temperatur von der exakten Temperatur des Objektes führen
TE	Echozeit, Zeit zwischen Anregungsimpuls und Auslesung des HF-Signals bei der MR-Tomographie
TID	Thermische Isoeffektiv Dosis
TOMROP	T-One by Multiple Read-Out Pulse: beschleunigte Bildgebungssequenz in der MR-Tomographie zur Messung der T1-Relaxationszeit
TR	Repetitionszeit, Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden HF-Anregungsimpulsen bei der MR-Tomographie
TSE	Turbo Spin Echo, beschleunigte Spin Echo Bildgebung
T_x	Indextemperatur, Index x bezieht sich auf den Volumeanteil des betrachteten Organs (Tumor)
Voxel	Volumenelement, in der Regel rechtwinklig oder kubisch
W	Watt: SI-Einheit für die Leistung
x-Richtung	im LPH-System rechts-links Richtung, positive Werte links
y-Richtung	im LPH-System anterior-posterior Richtung, positive Werte posterior
z-Richtung	im LPH-System cranio-caudal Richtung, positive Werte cranial
σ	elektrische Leitfähigkeit
ε_r	Dielektrizitätskonstante eines bestimmten Materials
1,5T	1,5 Tesla Magnetfeldstärke

7. Danksagung

Ich bin meinem Chef Prof. Dr. V. Budach, sowie meinem früheren Chef Prof. Dr. Dr. h.c. R. Felix für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit am Hybridsystem am Charité Campus Berlin Buch durchführen konnte sehr dankbar. Prof. Dr. P. Wust, meinem Lehrer und Mentor in den letzten 13 Jahren, danke ich für das Überlassen des Themas und für seine ständige Bereitschaft zur fachlichen Diskussion.

Bei der DFG und der Sparkassenstiftung möchte ich mich für die Förderung meiner unterschiedlichen Forschungsvorhaben bedanken.

Im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit bin ich den Mitarbeitern und ehemaligen Mitarbeitern des Konrad Zuse Zentrums Berlin und des Matheon besonders dankbar, da es regelmäßig zu anregenden und immer kollegialen Diskussionen kam. Hervorheben möchte ich unter diesen Kooperationspartnern insbesondere Herrn Dr. M. Weiser, Herrn Prof. Dr. P. Deuflhard, Herrn Dr. M. Seebass, Herrn Dr. D. Stalling, Herrn Dr. H.C. Hege, Herrn Dr. R. Beck und Herrn Dr. H. Lamecker.

Den Elektroingenieuren unserer Arbeitsgruppe, Herrn Dr. W. Wlodarczyk und Herrn Dr. J. Nadobny, möchte ich für die Einarbeitung und die fachliche Begleitung bei den technischen und physikalischen Details der MR-Thermometrie und der Hyperthermieplanung, speziell mit der FDTD-Methode, danken.

Ohne die kreative und ausdauernde Unterstützung von Herrn H. Fähling wäre die Inbetriebnahme, die Gewährleistung des klinischen Dauerbetriebes und die HF-technische Optimierung der Hybridhyperthermie nicht möglich gewesen, ihm gilt mein besonderer Dank.

Frau H. Ganter danke ich für die präzise und stets ausdauernde Arbeit bei der Gittererstellung für die Hyperthermieplanung und der Entwicklung der MR-Thermometrieauswertung. Frau S. Jentsch verdanke ich unzählige praktische Hilfen und Verbesserungen im täglichen Patientenbetrieb sowie die perfekte Organisation.

Meinen klinischen Kooperationspartnern danke ich für die Zuweisung der Patienten zur Hyperthermie, stellvertretend seien hier genannt: Herr Dr. B. Hildebrandt, Frau A. Nicolaou, Frau Prof. Dr. B. Rau, Frau C.H. Cho, Frau Dr. A. Feussner, Herr Dr. W. Tilly, Herr PD Dr. P. Reichhardt, Herr Dr. P.-U. Tunn, Herr Dr. M. Schuler, Herr Prof. Dr. R. Issels, Herr PD Dr. J. Sehouli sowie viele, viele andere.

Den Firmen Siemens Medical Solutions (v.a. Dr. Oppelt), BSD mc (v.a. P. Turner) und der Firma Dr. Sennewald Medizintechnik danke ich für die Unterstützung bei den notwendigen Systemmodifikationen, ohne die das Hybridsystem niemals lauffähig geworden wäre.

Für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen danke ich Herrn J. Göke und für die Optimierungen der Auswertungsroutinen Herrn R. Figiel und Herrn M. Weihrauch, der zusammen mit Herrn Dr. Weiser auch die online Regelschleife programmierte.

Der Diplom-Rehabilitationspädagogin Frau C. Bürgel danke ich sehr herzlich für die Unterstützung bei der Konzeption und Strukturierung des Manuskriptes sowie des Zeitplanes.

Meinem lieben Oliver möchte ich für die konstruktive Kritik und die kritische Durchsicht des Manuskriptes danken.

Zusammenfassend möchte ich meinen Eltern, allen Freunden, Verwandten und Mitarbeitern danken, die mir die Motivation gegeben haben durchzuhalten, auch im schwierigen Jahr 2007, so dass ich diese Arbeit doch noch beenden konnte.

8. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift