

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thermometrie mit Dual-Energy-Computertomographie –
Einfluss von Strahlendosis und Rekonstruktionen am
Biophantom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wiebke Kreß

aus Weißenburg i. Bayern

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort:

Die Arbeitsgruppe Rheuma- imaging der Charite beschäftigt sich mit den diversen Vorteilen der Dual Energy Computertomographie (DECT) in den unterschiedlichen Bereichen der Medizin. So wurde zum Beispiel die Darstellung von Knochenmarksödemen in virtuellen Non-Calcium Bildern sowie die Temperaturmessung mit DECT untersucht.

Als Erweiterung des Phantomversuches dieser Dissertation, der die Temperatur im Gewebe bei Temperaturerhöhung untersuchte, wurde ein äquivalent aufgebauter Versuch mit einer hypothermen Ablationsvariante durchgeführt und ebenfalls das Temperatur- Monitoring mittels DECT untersucht.

Ein Vergleich der beiden Verfahren wurde als Paper „CT thermography for ablation zone prediction in microwave ablation and cryoablation – advantages and challenges in an ex vivo porcine liver model“ von Pohlen et al im Journal of Computer Assisted Tomography veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Datum der Promotion:	1
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis	7
1. Abstract	9
1.1. Abstract deutsch	9
1.2. Abstract englisch	10
2. Einleitung.....	12
2.1. Lebertumore.....	12
2.2. Tumorablation	13
2.2.1. Hypertherme Verfahren	13
2.2.2. Radiofrequenzablation	14
2.2.3. Mikrowellenablation.....	15
2.2.4. Hypotherme Verfahren- Cryoablation	16
2.2.5. Andere lokale Ablationsverfahren	16
2.2.6. Klinische Perspektive.....	17
2.3. Verfahren zur Kontrolle des Ablationserfolges.....	18
2.3.1. Kontrolle der Ablation nach Intervention	18
2.3.2. Kontrolle während der Ablation	18
2.3.2.1. Invasiv.....	18
2.3.2.2. Nicht invasiv	18
2.3.2.3. Dual- Energy- CT	19
3. Versuchsaufbau und Methodik	21
3.1. Phantomaufbau	21
3.2. Mikrowellenablation.....	22
3.3. DECT.....	22
3.4. Bildrekonstruktion.....	23

3.5. Messungen	24
3.6. Statistische Analyse	25
3.6.1. Pearson Korrelation	25
3.6.2. Lineare Regression.....	25
3.6.3. Binäre Regression	25
3.6.4. Ermittlung der räumlichen Auflösung	26
3.6.4.1. Bildrauschen in Abhängigkeit zur Schichtdicke	26
3.6.4.2. räumliche Auflösung.....	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Phantom	27
4.2. Ablation	27
4.3. DECT	29
4.4. Bildrekonstruktion	29
4.5. Messungen	31
4.6. Statistik	31
4.6.1. Korrelation	31
4.6.2. Lineare Regression.....	32
4.6.3. Binäre Regression	33
4.6.4. Räumliche Auflösung	34
4.6.4.1. Einfluss der Strahlenstärke und Schichtdicke auf das Bildrauschen	34
4.6.4.2. Messungen mit Genauigkeit von 1 °C	36
4.6.4.3. Temperaturgenauigkeit bei einer Schichtdicke von 1 mm	36
5. Diskussion.....	37
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	37
5.2. Interpretation	38
5.3. Vergleich mit der Literatur	39
6. Limitationen	40
7. Zusammenfassung.....	41

8. Literaturverzeichnis	42
9. Eidesstattliche Versicherung.....	49
10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	50
11. Lebenslauf.....	51
12. Publikationsliste	52
13. Danksagung.....	53

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Setup des Biophantoms - Vorbereitung der Schweinelebern. DECT Kontrolle beim Platzieren der MWA Sonde (MW) sowie der vier Thermometer (1- 4). A und B in axialer Ansicht mit Applikatoren (AP)(A) und ohne AP (B). C in koronarer Ansicht, AP entfernt. Rippen unterhalb des Lebergewebes zur Simulation von knöchernen Artefakten..... 22
- Abbildung 2:** Serie von farbkodierten Subtraktionsbildern ($1 = T_0 - T_1$; $2 = T_0 - T_2$) der geblendeten Bilder in 100 kVe (100 E) des 80 mA Versuches. 1- 9 zeigen den Aufheizvorgang, 10-19 den Abkühlvorgang. Während der Ablation zeigt sich ein hypodenser Bereich um die Sonde auf Grund von Gasentwicklung (rot). Nach der Ablation Demarkierung des koagulierten Gewebes um die Mikrowellensonde (grün)..... 23
- Abbildung 3:** Platzierung ROI 1- ROI 4 um Thermometer 1 und Thermometer 2 sowie Referenz-ROI in der Luft und in nicht erhitztem Lebergewebe als Referenzwerte. 24
- Abbildung 4:** Logarithmische Darstellung des Bildrauschens (gemessen in HU) in Abhängigkeit zur Schichtdicke (0,5- 64 mm) in 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV/ 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E) sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135). 26
- Abbildung 5:** Temperaturwerte von Thermometer 1 (1 A), Thermometer 2 (2 A), sowie den Verlauf der Röntgendichte (gemessen in HU) um Thermometer 1 (1 B) und Thermometer 2 (2 B) bei 100 kVe (geblendete Bilder in 100 kVe; 100 E). Bei 1 A simultaner Verlauf der Temperaturen bei den Versuchen 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA ,20 mA mit fehlendem Temperaturanstieg auf Werte über 70 °C. Bei Thermometer 2 (2 A) fehlender Temperaturanstieg bei 20 mA, sowie keine Werte >70 °C bei 40 mA. 10 mA, 80 mA und 160 mA mit ähnlichen Verläufen..... 28
- Abbildung 6:** Alle Rekonstruktionsmodi aus dem Versuch 160 mA zum Zeitpunkt T(9), Rohdaten (80 kV, 135 kV), geblendete Bilder (100 kVe,120 kVe), virtuell monoenergetische Bilder 40 keV- 135 keV (M 40 – M 135). 30
- Abbildung 7:** Darstellung des Bildrauschens (HU), in Abhängigkeit zur Schichtdicke, zum Rekonstruktionsmodus und zur Strahlenexposition. Messung des Rauschens in Schichtdicken von 0,5 mm bis 64 mm in den Versuchen mit Röhrenstrom 10 mA,

40 mA, 80 mA und 160 mA. DECT Rohdaten (80 kV; 135 kV) rekonstruiert als geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E) und virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135). Abnehmendes Rauschen bei größeren Schichtdicken sowie eine Abnahme des Bildrauschens bei höheren Stromstärken. In allen Versuchen höchstes Rauschen in M 40. 35

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Auflistung der Dosis-Längen Produkte (DLP) und des CT Dosis Index (CTDI) sowie der daraus abgeleiteten geschätzten effektiven Dosis der unterschiedlichen Versuche. Steigende Strahlenbelastung bei steigendem Röhrenstrom 29
- Tabelle 2:** Korrelation der Röntgendichte (gemessen in HU) und der invasiv gemessenen Temperatur (gemessen in °C) der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV; 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E), sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40-M 135). Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen in allen Versuchen (Konfidenzintervall 95 %, $P < 0,0001$). Geringste Korrelation in 80 mA, höchste Korrelation in 40 mA, ohne signifikante Unterschiede..... 31
- Tabelle 3:** Anzahl der in die lineare Regression eingegangenen Werte pro Versuch (10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA) und Thermometer (Thermo 1- 4). Eingeschlossen wurden alle Werte, die bei steigender Temperatur nicht höher als 75 °C waren. Im Abstand von 1 cm (Thermo 1) zeigte sich sehr schnell Werte über 100 °C, weshalb nur sehr wenig Werte in die lineare Regression aufgenommen werden konnten. Mit steigendem Abstand Zunahme der berücksichtigten Werte. Bei Thermo 3 und Thermo 4 wurden auch im Intervall des Abkühlvorganges ein Anstieg der Temperaturen gemessen, weshalb auch Werte im Bereich des Abkühlens in die lineare Regression gingen. 32
- Tabelle 4:** Temperatursensitivität (TempSS) der Versuche 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA. Die TempSS entspricht der Steigung der linearen Regression als Veränderung der HU bei einem Temperaturanstieg von 1 °C..... 33
- Tabelle 5:** Aufteilung der Werte von Thermo 1 und Thermo 2 der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA in Gruppen < 70 °C und > 70 °C. Fast ausgeglichene Verteilung in 10 mA und 160 mA. 40 mA mit 27 Werten < 70 °C und 80 mA mit 17 Werten < 70 °C. 33
- Tabelle 6:** Werte der diagnostischen Genauigkeit (dG; in Prozent) aus der binären Regression von Temperaturen über und unter 70 °C aller Versuche (10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA). DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV/ 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E), sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40-M 135). Höchste durchschnittliche dG (ddG) in 40 mA mit

96 %, gefolgt von 80 mA mit 87,75 %. Die ddG von 10 mA beträgt 82,5 % und die niedrigste ddG in 160 mA mit 74 %. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen oder den Rekonstruktionen 34

Tabelle 7: Schichtdicken in mm, die für eine Messung mit einer Genauigkeit von 1 °C nötig sind. Es zeigen sich Schichtdicken zwischen 33,1 mm (40 mA/ 100 E) und 92,9 mm (160 mA/ M 40). Keine Vorteile bei einer bestimmten Rekonstruktion oder Stromstärke zu erkennen..... 36

Tabelle 8: Temperaturgenauigkeit in °C bei einer Schichtdicke von 1 mm. Auflistung der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kV und 135 kV sowie Bildrekonstruktionen als geblendete Bilder in 120 kVe (120 E), 100 kVe (100 E) und virtuell monoenergetische Bilder von 40 keV bis 135 keV (M 40-M 135)..... 37

1. Abstract

1.1. Abstract deutsch

Einleitung

Ablative Verfahren haben sich innerhalb der letzten Jahre zu einem festen Bestandteil der Tumorthherapie bei hepatozellulären Karzinomen (HCC) oder Lebermetastasen des colorektalen Karzinoms (LMCRC) entwickelt. Besonders wichtig bei der Vermeidung von lokalen Rezidiven ist die vollständige Ablation des Tumors. Hierfür ist eine Darstellung der Gewebstemperatur in Echtzeit sinnvoll. Ziel dieses Phantomversuches ist die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) für die nicht invasive Temperaturmessung während des Ablationsvorganges zu untersuchen, speziell die Abhängigkeit der Strahlenexposition und den Einfluss der Rekonstruktion als virtuell monoenergetische (VMI) und geblendete Bilder.

Methodik

Dieser Versuch wurde als ex vivo Biophantom an Schweinelebern mit möglichst kliniknahe Setting durchgeführt. Eine Mikrowellenablationssonde (MWA- Sonde), sowie vier Mikrothermometer wurden im Abstand von 1- 4 cm zur MWA- Sonde platziert. Anschließend folgte Mikrowellenablation (MWA) über 5 Minuten, gefolgt von einer 5-minütigen Abkühlphase. Temperaturunabhängig wurden alle 30 Sekunden DECT Bilder in 80 kVp/ 135 kVp aufgenommen. Dieser Versuch wurde fünfmal mit variierendem Röhrenstrom (10 mA, 20 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA) durchgeführt. Die als VMI zwischen 40 und 135 keV rekonstruierten und geblendeten Bilder in 100 kVe sowie 120 kVe, sowie die Rohdaten der DECT wurden in Bezug auf Dichteveränderungen in Korrelation mit der invasiv gemessenen Temperatur analysiert. Außerdem erfolgte eine Analyse der räumlichen Auflösung.

Ergebnisse

Alle Versuche zeigten eine negative Korrelation von Röntgendichte und Temperatur mit einem Pearson R von -0,89 bis -0,71. Die diagnostische Genauigkeit für Temperaturen über und unter 70 °C wurde in allen Versuchen mit über 67,5 % berechnet. Die Temperatursensitivität (TempSS) der DECT ergab eine Veränderung der Röntgendichte (HU) bei Temperaturanstieg um 1 °C von - 0,88 HU/ °C bis -3,09 HU/ °C. Bei der Korrelation, der diagnostischen Genauigkeit und der TempSS konnten keine signifikanten Unterschiede bei steigender Strahlenexposition oder zwischen den Rekonstruktionsmodi nachgewiesen werden. Die räumliche Auflösung ergab, dass eine

Messung auf 1 °C genau in einer Schichtdicke von 32 mm bei 160 mA möglich ist. Bei sinkender Exposition steigt die benötigte Schichtdicke auf bis zu 92 mm an.

Zusammenfassung

Die reine Detektion von Temperaturunterschieden in niedrigen Strahlendosen ist genauso möglich wie bei hohen Strahlendosen, jedoch sinkt die räumliche Auflösung mit zunehmender Reduktion der Exposition. Die räumliche Auflösung der DECT ist, selbst bei hoher Strahlenexposition, nicht ausreichend, um einen Ablationsvorgang im Bereich von wenigen Zentimetern zu überwachen. Eine Optimierung der räumlichen Auflösung der DECT ist notwendig, um diese für die nicht-invasive Thermometrie im klinischen Setting etablieren zu können.

1.2. Abstract englisch

Introduction

Ablative procedures have become an integral part of tumor therapy for hepatocellular carcinomas (HCC) or liver metastases of colorectal carcinoma (LMCRC) within the last years. Complete ablation of the tumor is particularly important in preventing local recurrence. For this purpose, a real-time display of the tissue temperature is useful. The aim of this phantom trial is to investigate dual energy computer tomography (DECT) for non-invasive temperature measurement during the ablation process, especially the dependence of radiation exposure and the influence of reconstruction as virtual monoenergetic images (VMI) and blinded images.

Methods

This experiment was performed as an ex vivo biophantom on pig livers in a setting similar to a possible clinical procedure. One microwave probe and four micro thermometers were placed at a distance of 1-4 cm from the probe. Microwave ablation (MWA) was performed for 5 minutes, followed by a 5-minute cooling phase. DECT images in 80 kVp/ 135 kVp were acquired every 30 seconds. This test was repeated five times with varying tube current (10 mA, 20 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA). The raw-data, the blended images in 100 kV_e and 120 kV_e and the VMI between 40 keV- 135 keV were analyzed, comparing the attenuation with the invasively measured temperatures. Furthermore, the spatial resolution was analyzed.

Results

All experiments showed a negative correlation of attenuation and temperature with a Pearson R of -0,89 to -0,71. The diagnostic accuracy for temperatures above or below 70 °C was calculated in all experiments with over 67,5 %. The temperature sensitivity (TempSS) showed a change in attenuation (HU) from -0,88 HU/ °C to -3,09 HU/ °C. There were no significant differences in correlation, diagnostic accuracy and TempSS with increasing radiation exposure or in between the reconstructions. The spatial resolution showed that a measurement accurate to 1 °C is possible in a layer thickness of 32 mm at 160 mA. With decreasing exposure, the required thickness increases up to 92 mm.

Summary

The detection of temperature differences in low radiation doses is just as possible as in high radiation doses, but the spatial resolution decreases with lower exposure. The spatial resolution of DECT, even at high radiation dose, is not sufficient to monitor an ablation process in the range of a few centimeters. An optimization of the spatial resolution of DECT is necessary to establish it for non-invasive thermometry in the clinical setting.

2. Einleitung

2.1. Lebertumore

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 75-85 % der häufigste Primärtumor der Leber. (1) Hepatitis B und C sowie Alkoholkonsum stellen wichtige Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC dar. Aber auch Übergewicht, Diabetes Mellitus II, und die nicht durch Alkohol bedingte Fettleber führen zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC. Das HCC ist, laut des Cancer Reports 2018, das am sechsthäufigsten diagnostizierte Karzinom und unter den vier tödlichsten Karzinomen weltweit. (2)

Aber auch Metastasen anderer Tumore sind in der Leber zu finden. Vor allem das kolorektale Karzinom (CRC) metastasiert vorwiegend in die Leber. Über 50 % der Patienten mit CRC entwickeln Lebermetastasen (CRLM), die eine besondere Herausforderung darstellen, da sie oft schwer oder nicht resektabel sind. Eine chirurgische Resektion ist der Goldstandard in der Behandlung von CRLM, auf Grund von Lokalisation, zu wenig gesundem Lebergewebe, oder nicht ausreichend stabilem Patientenzustandes jedoch nur bei ca. 20-25% möglich. (3-5)

Die Art der Behandlung von CRLM ist jedoch ausschlaggebend für die Prognose des Patienten. Ohne Behandlung beträgt die Lebenserwartung 6,9 Monate wohingegen Patienten mit chirurgisch entfernten CRLM im Durchschnitt 35 Monate zu erwarten haben. (5, 6)

Bei primär nicht resektablen CRLM können Behandlungsmethoden, wie systemische Chemotherapie, transarterielle Embolisation oder lokale Ablation des tumorösen Gewebes angewandt werden, entweder mit kurativem Ansatz oder mit dem Ziel einen resektablen Zustand zu erreichen. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFOX (Folsäure, 5-Fluorouracil, Oxalyplatin) oder FOLFIRI (Folsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan) wird zumeist durchgeführt, um anschließend die CRLM resezieren zu können. Eine zusätzliche adjuvante und/oder neoadjuvante Chemotherapie stellt momentan den Behandlungsstandard für CRLM dar, um Vorteile im Gesamtüberleben zu erzielen.

Chemotherapie alleine wird nur in palliativer Absicht durchgeführt, wobei hierunter weniger als 1% der Patienten länger als 5 Jahre überleben. Als Nebenwirkung der Chemotherapie ist eine Hepatotoxizität zu nennen, welche zu weiteren Organschäden, wie der Steatosis bis hin zur Steatohepatitis führt. Um systemische Nebenwirkungen der Chemotherapeutika zu reduzieren, kann eine Intraarterielle Chemotherapie durchgeführt werden. Hierbei wird das Chemotherapeutikum mit einem Katheter direkt über die tumorversorgenden Arterien in das Tumorareal appliziert.

Fiorentini et al. haben in einer Phase III Studie gezeigt, dass mit dieser Art von lokaler Chemotherapie eine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens von 15 auf 22 Monate erreicht werden kann. (7)

Die thermische Ablation stellt eine weitere Therapieoption dar. Hierbei wird das Gewebe lokal erhitzt oder stark gekühlt, um die Tumorzellen zum irreversiblen Zelltod zu führen. Die Temperatur kann durch unterschiedliche Methoden, wie Radiofrequenz, Mikrowellen, Ultraschall, Laser oder Cryogase erzeugt werden. Ziel ist immer eine lokale Gewebstemperatur von über 60 °C oder unter -20 °C zu erreichen. (5, 8-13)

2.2. Tumorablation

2.2.1. Hypertherme Verfahren

Die Ablation von Tumoren ist ein etabliertes Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle bei der Behandlung von nicht operablen Tumoren oder Metastasen, vor allem im Lebergewebe. Ziel der Ablationstherapie besteht darin, Tumorgewebe durch Hitze zu koagulieren und somit die Zellnekrose zu erreichen.

Bei Temperaturen ab 40 °C beginnt die zelluläre Hämostase, zwischen 42- 45 °C zeigt sich eine gesteigerte Vulnerabilität der Zellen gegenüber Chemotherapeutika oder Strahlung. In diesem Temperaturbereich zeigt sich jedoch, auch bei relativ langer Ablationsdauer, kein irreversibler Zellschaden. Dieser entsteht erst bei Temperaturen ab 46 °C über den Zeitraum von 60 min. Erreicht das Gewebe Temperaturen von 50 °C wird die Nekrosezeit auf wenige Minuten verringert (4- 6 min), ab 60 Grad tritt eine sofortige Gewebskoagulation ein.

Temperaturen von über 100 °C führen zur Vaporisation des Gewebes.

Während hyperthermischer Tumorbehandlung wird deshalb empfohlen, die Temperatur im Zielbereich zwischen 60 °C und 100 °C zu halten, um eine ausreichende Koagulation zu gewährleisten. (14)

Durch die Perfusion des zu behandelnden Organes und dem damit einhergehenden Abtransport der Wärme, kommt es zu einer Reduktion des Temperaturanstiegs im Gewebe, dem so genannten „heat sink effect“. Dieser muss, besonders bei Ablation in vivo, beachtet werden. (15)

Die Erhöhung der Gewebstemperatur kann durch unterschiedliche Medien erzeugt werden. (14, 16, 17)

Neben Radiowellen kann auch mit Mikrowellen, Laserstrahlung oder Ultraschallwellen Hitze erzeugt werden. (8, 18-20)

Die Mikrowellenablation (MWA) sowie die Radiofrequenzablation (RFA) verwenden Mikrowellen (900 MHz bis 2,4 GHz) oder Radiowellen (< 900 kHz) um Hitze im Gewebe zu erzeugen. Dies geschieht konzentrisch um eine im Tumor platzierte Sonde. (11, 14)

Bei der laserinduzierten Thermotheapie (LITT) wird der Tumor mittels Laserstrahlung erhitzt und koaguliert. (18)

Ultraschallwellen werden bei der „High intensity focused ultrasound therapy“ (HIFU) verwendet. Anders als bei den zuvor genannten Verfahren handelt es sich um eine nicht-invasive Methode, die ohne das Einbringen einer Sonde in den Zielbereich auskommt. Ein Ultraschallwandler erzeugt Ultraschallwellen zwischen 0,8 MHz und 3,2 MHz, welche in unterschiedliche Richtungen zum Zielbereich geleitet werden. Auf diese Weise wird die für die Koagulation notwendige Energie durch Bündelung der Strahlung im Zielbereich des Tumors erreicht und gesundes Gewebe geschont. Es werden lokale Peaks von bis zu $20\,000\text{ W/cm}^2$ erreicht. Da die Energiequelle extrakorporal liegt, muss keine Anästhesie verwendet werden und durch die „no touch“ Technik wird ein Verstreuen von Tumorzellen vermieden. Da die Ablation nur innerhalb der oben beschriebenen Energie Peaks stattfindet, ist die Ablation von Tumoren deutlich zeitaufwändiger im Vergleich zu anderen Verfahren, wie zum Beispiel der MWA oder RFA. (10, 21)

2.2.2. Radiofrequenzablation

Bei der Radiofrequenzablation (RFA) werden eine oder mehrere Elektroden im Tumor platziert. Eine im Tumor platzierte Elektrode und eine am Rücken des Patienten als Klebepad angebrachte Elektrode bilden einen Stromkreis. Mithilfe des Stroms werden Radiowellen unter 900 kHz erzeugt. Diese führen zu einer Erhöhung der Gewebstemperatur auf $60\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$ und somit zum Zelltod. Wird nur eine Elektrode zur RFA verwendet (monopolar), wird diese im Tumor platziert und es erfolgt eine konzentrische Ausbreitung der Temperatur. Mehrere Elektroden können so platziert werden, dass der Tumor nicht punktiert wird und die Ablation zwischen den Elektroden erfolgt. (11, 13)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist das klinisch am meisten verwendete Verfahren in der Tumorthapie des HCC. In den klinisch praktischen Guidelines der European Association for the Study of the Liver und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EASL/EORTC) aus 2018 ist die RFA fester Bestandteil der Therapie vor allem von kleinen Tumorealen unter 3 cm, sofern eine Resektion oder Transplantation nicht durchführbar ist. (22)

Da die RFA maßgeblich von der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes abhängt und sich diese bei steigenden Gewebstemperaturen stetig verändert, ist eine Ablation über 100°C mittels RFA nicht möglich, was die Größe des Ablationsareal limitiert. Deshalb eignet sich die RFA vorrangig

für Tumore oder Metastasen mit weniger als 3 cm. (14) Bei Tumoren kleiner als 2 cm kann mittels RFA eine komplette Tumornekrose in 90 % der Fälle erzielt werden. (16)

2.2.3. Mikrowellenablation

Für die Mikrowellenablation (MWA) muss ebenfalls eine Sonde im Tumor platziert werden, welche anschließend Mikrowellen (900 MHz- 2,4 GHz) erzeugt. Diese regen Wassermoleküle zur Schwingung an, was in einer Erhöhung der Temperatur resultiert. (11)

Ein Mikrowellensystem, welches für den Ablationsvorgang verwendet wird, besteht aus einem Generator, einer Sonde und einem Verbindungskabel. Im Generator findet man einen Oszillator und einen Verstärker (40 W- 190 W) welche Mikrowellen mit einer wählbaren Frequenz erzeugen. Die Wellen regen Dipole (Moleküle mit positivem und negativem Pol) zur Schwingung an, wodurch Wärme im Gewebe erzeugt wird. Da vor allem Wassermoleküle starke Dipol Eigenschaften besitzen, lässt sich wasserhaltiges Gewebe besonders gut erhitzen.

Die Frequenz der Mikrowellen und damit deren Wellenlänge ist entscheidend für die Eindringtiefe ins Gewebe, sowie für die Wirkung auf die Dipole. Je höher die Frequenz der Mikrowellen, desto geringer die Eindringtiefe. Bei hohen Frequenzen wird jedoch mehr Energie auf die Dipole übertragen, was zu höheren Temperaturen führt. (17)

Die Energie wird über die Antenne in das zu abladierende Organ transportiert, wo sie dann über die Antennenspitze gezielt in das Gewebe abgegeben werden soll. Ältere, nicht gekühlte Antennensysteme haben sich während des Vorganges bis auf 90 °C erhitzt, was zu Verbrennungen entlang des Antennenschafts, zu einer Verringerung der Ablationsdauer und damit zu schlechteren Ablationsergebnissen führte. Systeme, bei welchen die Antenne mit Wasser oder Gas konstant gekühlt werden, erreichen eine Reduktion der Antennentemperatur auf 20 °C. (17, 23) Die Kühlung der Antenne zeigt weniger Verbrennung entlang des Schaftes und ermöglicht eine Verlängerung der Ablationsdauer und damit die Möglichkeit größere Areale zu erhitzen. (23)

Da bei der MWA nur Mikrowellen und kein Strom durch den Körper fließt, ist diese Methode auch bei Patienten mit Herzschrittmachern ohne Risiken durchführbar. Außerdem hat MWA auch Vorteile beim Ablationsvorgang an sich, verglichen mit der RFA.

Da die elektrische Leitfähigkeit von Geweben stark von deren Zusammensetzung abhängt und diese durch Koagulation und Vaporisation nachlässt, ist die RFA ab Temperaturen von ca. 100 °C limitiert wohingegen bei der MWA Temperaturen weit über 100 °C erreicht und größere Areale koaguliert werden können (5- 8 cm MWA, 2 cm RFA).

Da bei der MWA das Gewebe schneller erhitzt wird als durch die RFA ist der heat sink effect geringer und damit die Ablation effektiver.(14, 16, 17)

2.2.4. Hypotherme Verfahren- Cryoablation

Neben der Erhöhung der Gewebstemperaturen können auch besonders niedrige Temperaturen zum Zelltod führen. Dies ist das Ziel der Cryoablation (CA). (11, 12, 24) Bei Tumoren der Nieren, der Leber, der Prostata, der Brust, muskuloskeletalen Tumoren oder Uterusmyomen stellt die CA eine sichere und effiziente Therapieoption dar. Eine oder mehrere Sonden werden unter bildgebender Kontrolle im Tumor platziert. Wenn das Kühlmedium mit hohem Druck in die Cryosonde, in welcher niedriger Druck vorherrscht, gelangt, sinkt die Temperatur des Mediums bis auf unter $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab. Dieser Effekt wird als Joule-Thomson-Effekt bezeichnet und stellt das physikalische Prinzip der CA dar. (12)

Die niedrigen Temperaturen in der Sonde führen zu einem rapiden Abkühlen des umliegenden Gewebes. Dies führt zu einer Bildung von Eiskristallen und einer Dehydratation der Zellen. Die lokale Ischämie und der Zellschaden durch die Ausdehnung der gefrorenen Zellen, sowie die Bildung eines Ödems und die Freisetzung von Thromboxan beim Auftauen, führen zur Nekrose der Zellen. (11-13, 25)

Um eine Zellnekrose sicherzustellen, muss das Gewebe auf mindestens $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt werden. (11, 12, 26) Während der CA bildet sich ein Eisball um die CA Sonde herum, welcher gut mittels Ultraschall (US), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) dargestellt werden kann. Dieser stellt einen wichtigen Bestandteil des Monitorings der CA dar. (11, 13) Hierbei ist jedoch zu beachten, dass besonders an den Rändern des Eisballes die Grenze von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht erreicht wird. (11, 12)

Wie auch bei hyperthermischen Ablationen gibt es bei der CA einen Einfluss des Blutstromes auf die Kühlung des Gewebes. Im Bereich von großen Blutgefäßen findet ein Abtransport der Kälte statt, welcher als umgekehrter heat sink effect zu einer erhöhten Gewebstemperatur führt und somit den Erfolg der CA einschränken kann. (11) Eine randomisierte kontrollierte Studie hat leichte Vorteile im Hinblick auf lokale Rezidive von HCC nach CA im Vergleich zur RFA gezeigt. (13)

2.2.5. Andere lokale Ablationsverfahren

Neben den thermischen Ablationsverfahren existieren noch zahlreiche andere Optionen zur lokalen Tumorthherapie. Zum einen gibt es die Verfahren, bei denen direkt in die tumorversorgenden Gefäße Chemotherapeutika, zumeist Cisplatin, Mitomycin, Doxorubicin und Epirubicin appliziert oder diese direkt embolisiert und somit verschlossen werden. Beide Verfahren können auch kombiniert angewendet werden.

Der Vorteil der transarteriellen Chemotherapie (TAC) im Vergleich zur konventionellen systemischen Chemotherapie liegt in einem höheren lokalen Wirkspiegel des Chemotherapeutikums bei

weniger systemischen Nebenwirkungen. Bei der Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird neben einem Chemotherapeutikum ein Agens zur Embolisation der versorgenden Gefäße appliziert, was zum Verschluss des Gefäßes führt. Hierfür werden Schwämme aus Gelatine oder Mikrokugeln zwischen 40 µm und 1000 µm verwendet. (5, 16)

Auch eine Strahlentherapie kann intraarteriell durchgeführt werden. Hierfür werden Yttrium beladene Mikrokugeln in das Tumorareal appliziert, welche lokal zu einer Bestrahlung von bis zu 150 Gy führen. Vorteil hierbei ist wie bei der TAC eine hohe lokale Strahlendosis bei niedriger systemischer Wirkung im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie. (27)

Eine weiteres lokales Ablationsverfahren stellt die Elektroporation dar. Der Vorgang der Elektroporation beschreibt die Permeabilität der Zellmembranen in deren Abhängigkeit zu elektrischen Spannungen. Verändert sich das Membranpotential öffnen sich spannungsabhängige Kanäle und die Stase der Zellen verändert sich. Diesen Mechanismus benutzt man bei der reversiblen oder irreversiblen Elektroporation (RE/ IRE). Hier werden über Elektroden im Bereich des Tumors elektrische Felder erzeugt und damit das Membranpotential verändert. Bis zu einer gewissen Spannung ist die Veränderung an der Zelle reversibel (RE) darüber hinaus sind die Kanäle irreversibel geschädigt und die Zelle stirbt ab (IRE). Sowohl bei RE als auch bei IRE werden keine Temperaturanstiege im Gewebe induziert, wodurch der heat sink effect hier fehlt. (28, 29)

2.2.6. Klinische Perspektive

Ablative Verfahren haben sich in der Medizin zu einer wichtigen Therapiemethode entwickelt. Neben der Therapie von Tumoren und Metastasen in der Leber (5, 14, 22, 30) werden diese Verfahren auch zur Therapie von Myomen im Uterus (31) oder im Bereich der Neurochirurgie (32) verwendet.

Ein Problem der ablativen Verfahren im Vergleich zur operativen Entfernung ist die erhöhte Rate an lokalen Rezidiven, auf Grund von insuffizienter Tumorablation. (5) Um diese zu gewährleisten und somit das Risiko für lokale Tumorrezidive zu minimieren, wäre eine Temperaturmessung während des Vorganges sinnvoll. (33, 34)

Aktuell wird der Ablationserfolg bei Tumoren der Leber lediglich direkt nach der Intervention sowie im Verlauf geprüft. Hierfür werden CT und MRT mit Kontrastmittel verwendet. (14, 30) Die Kombination mit anderen Therapien stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Effektivität ablativer Verfahren zu steigern. Die RFA wird beispielsweise mit einer operativen Versorgung oder einer TACE kombiniert, um das Outcome zu verbessern. (5, 16, 35, 36)

2.3. Verfahren zur Kontrolle des Ablationserfolges

2.3.1. Kontrolle der Ablation nach Intervention

Für die Kontrolle des Ablationserfolges im Verlauf werden CT und dynamische MRT Aufnahmen, beide mit intravenösem Kontrastmittel (KM), durchgeführt.

4-6 Wochen nach der Ablation zeigt sich ein zentraler nekrotischer Bereich, welcher von einem kontrastmittelangereicherten Ring umgeben sein kann. Es ist entscheidend zwischen verbliebener Tumormasse und physiologischer perinekrotischer KM-Anreicherung zu differenzieren. Diese entsteht durch reaktive Hyperämie, gefolgt von einer Fibrose und stellt bei symmetrischer, konzentrischer Ausbreitung keine Komplikation dar. (37, 38)

Nach RFA werden Verlaufskontrollen alle drei Monate in den ersten beiden Jahren und anschließend alle sechs Monate empfohlen. (37)

2.3.2. Kontrolle während der Ablation

2.3.2.1. Invasiv

RFA Sonden sind mit bis zu fünf Mikrothermometern ausgestattet. Diese befinden sich an der Spitze der Sonde und ermöglichen es, die Temperatur des Gewebes an und in der Umgebung der Sonde zu messen. Mit dieser Technik ist eine direkte Temperaturmessung möglich. Eine Aussage über die Gewebstemperatur in der Umgebung des Thermometers, kann mit dieser Technik jedoch nicht sicher getroffen werden. Mit Hilfe gemessener Impedanzen und dem Wissen über die Eigenschaften des ablatierten Gewebes kann lediglich eine Schätzung der Temperatur im umgebenden Gewebe erfolgen. (39)

2.3.2.2. Nicht invasiv

Gewebstemperaturen können auch nicht-invasiv gemessen werden. Hierfür werden US, CT und MRT verwendet.

Beim US werden hochfrequente Schallwellen zwischen 2 MHz – 15 MHz in das Gewebe abgegeben. Beim Passieren der Gewebe, besonders an Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe werden die Schallwellen zerstreut und reflektiert. Die Zeit bis die reflektierten Schallwellen wieder detektiert werden und deren Eigenschaften lassen Rückschlüsse auf das reflektierende Gewebe zu. Alle Echos werden dann in einem Schnittbild dargestellt. Eine Erhöhung der Gewebstemperatur beeinflusst die Streuung und Reflektion der Ultraschallwellen. Es kann eine Veränderung der Schallabschwächung, sowie der reflektierten Wellen oder eine veränderte Frequenz der reflektierten Wellen detektiert werden. Die Temperaturmessung mit US ist jedoch sehr anfällig für Bewegungsartefakte oder Artefakte durch gebildete Gasbläschen. (40-42)

Bei der MRT werden die elektromagnetischen Eigenschaften von Molekülen in einem von außen erzeugtem Magnetfeld genutzt, um ein dreidimensionales Schnittbild zu erzeugen. Platziert man ein Gewebe in einem Magnetfeld, so richten sich die elektrisch geladenen Teilchen in ihm parallel aus. Werden nun elektromagnetische Hochfrequenz-Impulse darauf gesendet, findet eine Auslenkung der Teilchen statt. Die lokalen Veränderungen des Magnetfeldes durch diesen Prozess, bzw. die Abnahme der Quermagnetisierung oder Wiederherstellung der Längsmagnetisierung können gemessen werden und dienen der Erstellung von T1 bzw. T2 gewichteten Bildern. Eine Veränderung der Temperatur führt zu einer Veränderung der intermolekularen Bindungen und damit deren Verhalten im Magnetfeld. Deshalb kann eine Veränderung der Temperatur mittels MRT dargestellt werden. (40, 42)

Bei der CT werden sehr hochfrequente elektromagnetische Strahlen erzeugt, auf das Zielobjekt gelenkt und anschließend detektiert. Hierfür fließt Strom (gemessen in mA) für einen gewissen Zeitraum (gemessen in s) durch eine Glühkathode und führt in ihr zum Herauslösen von Elektronen ins Zentrum der Röntgenröhre. Je größer der angeschlossene Strom oder die Dauer (Stromzeitprodukt, gemessen in mAs), desto mehr Elektronen werden in die Röntgenröhre freigesetzt. Zwischen der Kathode und der Anode wird außerdem eine Spannung (gemessen in Kilovolt peak; kVp) erzeugt, welche die freigesetzten Elektronen in Richtung der Anode beschleunigt und somit die Energie der Elektronen (gemessen in Kiloelektronenvolt; keV) beeinflusst. Treffen die beschleunigten Elektronen auf die Anode, werden sie dort von deren Elektronen abgebremst und die freiwerdende Bremsenergie als Röntgenstrahlung freigegeben. (43) Die Röntgenstrahlen passieren das Gewebe und werden dabei abgeschwächt. Diese Abschwächung wird detektiert und als Volumen-Pixel (Voxel) dargestellt, wobei der Grauwert (gemessen in Hounsfield Units; HU) abhängig von der Abschwächung und der Dichte des Gewebes ist. Bei einer Erhöhung der Temperatur dehnt sich das Gewebe aus und die Dichte nimmt ab. Daraus resultiert eine Abnahme der Röntgendichte. (40, 44)

2.3.2.3. Dual- Energy- CT

Die Dual- Energy- CT (DECT) stellt eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Single- Energy- CT (SECT) dar, welche vielversprechende Vorteile im Hinblick auf Strahlenbelastung und Bildqualität zeigt. (33) Bei der DECT werden zwei Bilder vom Objekt akquiriert, eines mit niedriger und eines mit hoher Röhrenspannung. Die Kombination der beiden Strahlenspektren ermöglicht vielseitige Rekonstruktionsmöglichkeiten.

Es können virtuelle monoenergetische Bilder (VMI) zwischen 40 keV und 200 keV rekonstruiert werden. Niedrige VMIs zeigen bessere Kontraste, besonders von Stoffen mit hoher effektiver Kernladungszahl (wie z.B. KM), gehen jedoch mit einem höheren Bildrauschen einher. Hochenergetische VMIs können genutzt werden, um Metallartefakte zu reduzieren, zeichnen sich aber durch einen zunehmenden Kontrastverlust aus. (45, 46)

Eine weitere mögliche Rekonstruktion stellen die gemischten Bilder dar. Hierbei werden Anteile der hohen und niedrigen kVp variabel zu einem Bild in beliebiger kVe gemischt. (47) Diese Art der Rekonstruktion kann konventionelle CT-Bildgebung simulieren und zu einer Reduktion des Bildrauschens genutzt werden. (40)

Ein weiterer Vorteil, neben der möglichen Rekonstruktion von Bildern in verschiedensten kVe ist die Fähigkeit der Differenzierung zwischen unterschiedlichen Stoffen. Da Stoffe mit gleicher Röntgendichte im konventionellen CT unterschiedliche Absorptionskoeffizienten in hohen und niedrigen Strahlenspektren besitzen, ist eine Differenzierung durch die Kombination beider Bilder möglich. (45, 46)

Durch diese Differenzierung ist es mit Hilfe unterschiedlicher Rekonstruktionen möglich einzelne Substanzen komplett aus dem Bild zu eliminieren. So wird bei virtuellen Non-Kalzium-Bildern (VNC), die kalziumhaltigen Knochenbestandteile aus dem Bild eliminiert und damit zum Beispiel Pathologien des Knochenmarkes sichtbar gemacht. (45, 48)

2.4. Zielsetzung und Hypothesen

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die DECT als nicht-invasives Verfahren zur Temperaturmessung während eines Ablationsvorganges in möglichst praxisnahen Phantomversuchen zu untersuchen. Dafür wurden mehrere Ablationsvorgänge mit unterschiedlicher Strahlenexposition an einem 320-Zeilen-Volumen-Computertomographen durchgeführt und umfassende Nachverarbeitungen und Messungen angestellt. Als Referenzstandard dienten invasive Messungen mittels hochsensibler faseroptischer Thermometer. Folgende Hypothesen dienten als Grundlage für die Auswertungen:

- i. Die DECT ermöglicht eine nicht-invasive Temperaturmessung in einem ex-vivo Biophantom; die Abhängigkeiten von gemessener CT-Dichteveränderung und Temperatur entsprechen denjenigen vorangegangener Studien.
- ii. Bestimmte Nachverarbeitungsmöglichkeiten der DECT haben Vorteile bei der Temperaturmessung im Vergleich zur konventionellen CT.

3. Versuchsaufbau und Methodik

3.1. Phantomaufbau

Dieses Experiment wird als ex vivo Biophantom an Schweinelebern aufgebaut. Es wurden fünf Schweinelebern frisch vom Schlachter verwendet und auf Schweinerippenstreifen platziert, um ein möglichst physiologisches Phantom abzubilden und gegebenenfalls Artefakte durch Strahlhärtung zu simulieren.

In das Leberphantom werden anschließend, unter CT Kontrolle, eine Mikrowellensonde des Modells CA20L1 (Emprint Ablations System mit Thermosphere Technologie, Covidien, Dublin, Irland, jetzt Medtronic) sowie vier Fotooptikthermometer (FOTEMP compact TS5 probe, Optocon, Deutschland) in zunehmenden Abstand von 1-4 cm zur Mikrowellensonde platziert.

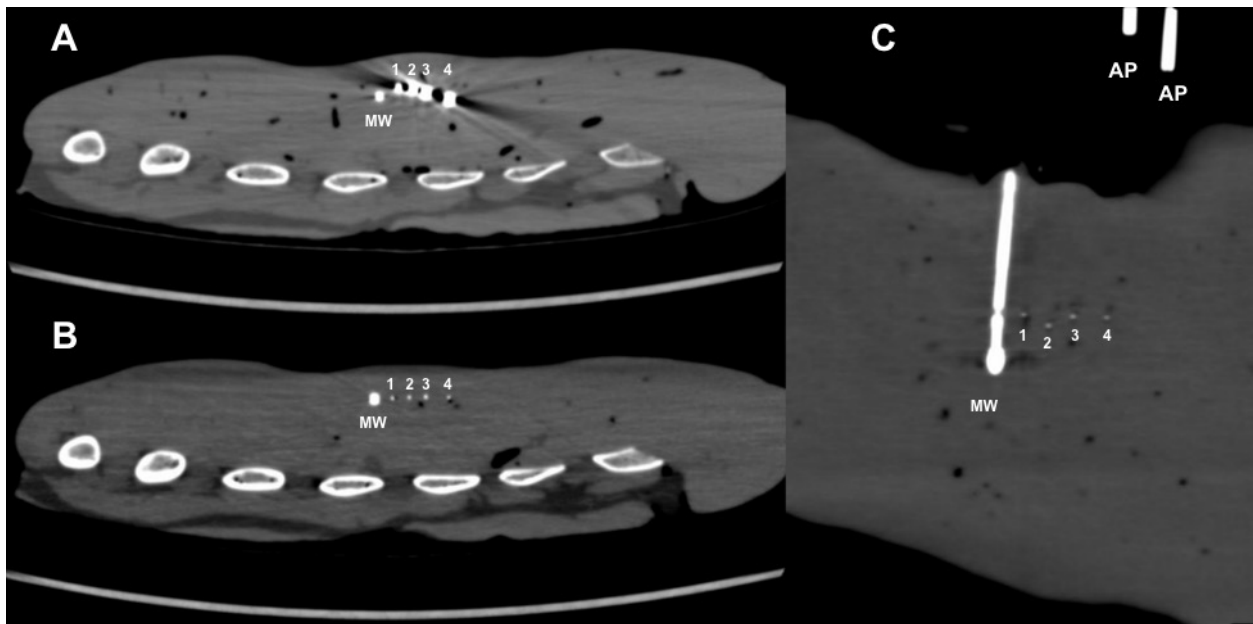


Abbildung 1: Setup des Biophantoms - Vorbereitung der Schweinelebern. DECT Kontrolle beim Platzieren der MWA Sonde (MW) sowie der vier Thermometer (1- 4). A und B in axialer Ansicht mit Applikatoren (AP)(A) und ohne AP (B). C in koronarer Ansicht, AP entfernt. Rippen unterhalb des Lebergewebes zur Simulation von knöchernen Artefakten.

3.2. Mikrowellenablation

Anschließend wurde MWA mit 100 W und einer Frequenz 2,45 GHz +/- 50 MHz über einen Zeitraum von fünf Minuten durchgeführt, gefolgt von einem fünfminütigen Abkühlvorgang. Die Temperaturen wurden von den vier Thermometern alle zwei Sekunden gemessen, zu einer Messstation geschickt und gespeichert.

3.3. DECT

Während des Ablations- und des Abkühlvorgangs wurden alle 30 Sekunden DECT Bilder aufgenommen. Dies geschah mit einem 320- Zeilen- Volumen- Detektor (Canon Aquilion One Vision Edition; Canon Medical Systems, Japan) in 80 kVp und 135 kVp im Volumen- Modus ohne Tischbewegung mit einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden.

Als Referenz wurde eine Aufnahme direkt vor Beginn der Ablation angefertigt (T0) und weitere Aufnahmen in Abständen von 30 Sekunden während der Ablation und des Abkühlvorganges (T1-T19). Dieses Setting wurde fünf Mal, mit steigendem Röhrenstrom, wiederholt. Die Aufnahmen

erfolgten mit 10 mA, 20 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA. Pro Versuch wurden 20 und insgesamt also 100 DECT Serien aufgenommen.

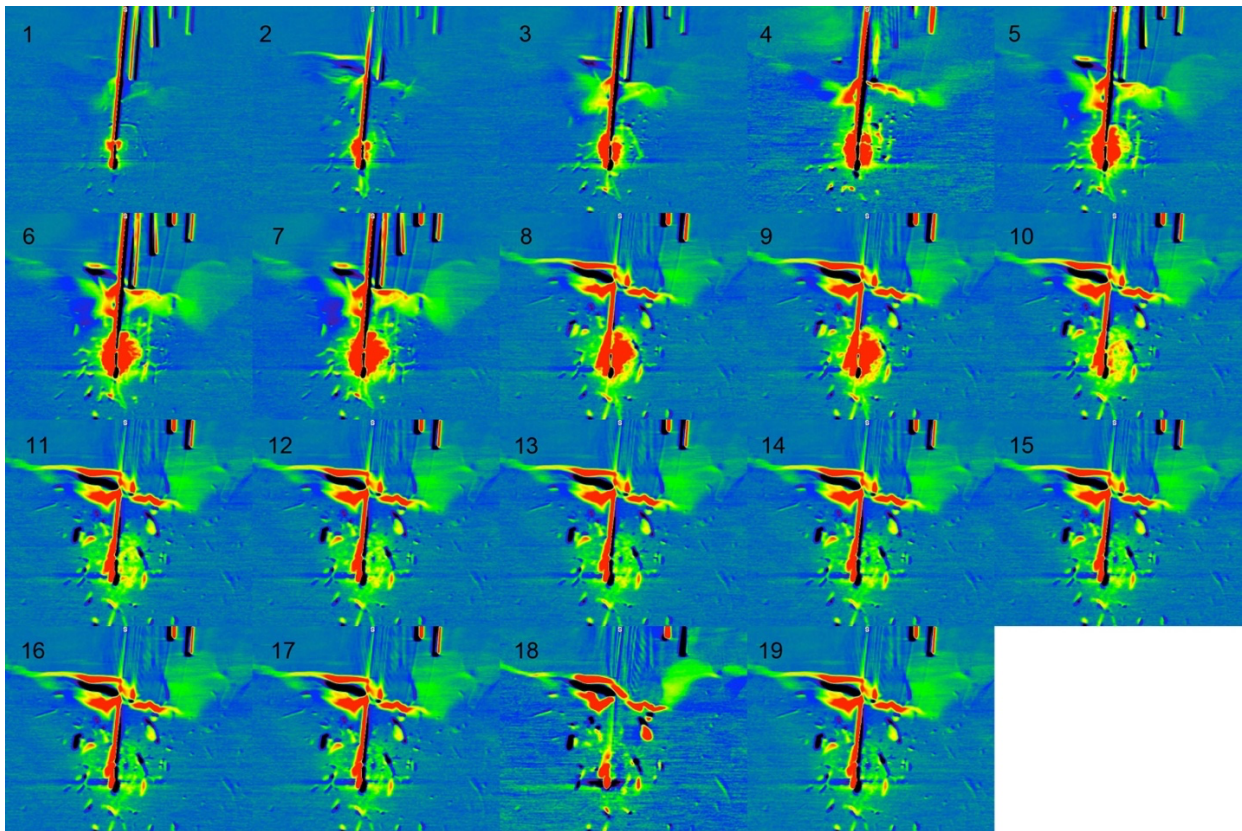


Abbildung 2: Serie von farbkodierten Subtraktionsbildern (1 = T0 - T1; 2 = T0 - T2) der geblen- deten Bilder in 100 kVe (100 E) des 80 mA Versuches. 1- 9 zeigen den Aufheizvorgang, 10-19 den Abkühlvorgang. Während der Ablation zeigt sich ein hypodenser Bereich um die Sonde auf Grund von Gasentwicklung (rot). Nach der Ablation Demarkierung des koagulierten Gewebes um die Mikrowellensonde (grün).

3.4. Bildrekonstruktion

Die DECT Rohdaten in 80 kVp und 135 kVp wurden in einer Schichtdicke von 0,5 mm via itera- tiver Rekonstruktion (AIRD 3D standard) mit einem mittleren Weichteilkernel ohne Kompensa- tion von Strahlenhärtung (FC 13) rekonstruiert. An der CT- Konsole (Version 6.0 Canon MS) wurden daraus monochromatische Rekonstruktionen in 40 keV (M 40), 60 keV (M 60), 80 keV (M 80), 100 keV (M 100), 120 keV (M 120) und 135 keV (M 135) sowie virtuelle gebblendete Bilder mit 100 kVe (100 E) und 120 kVe (120 E) Äquivalenz berechnet.

3.5. Messungen

Alle Serien wurden mit Osirix (Pixmeo, Schweiz), ausgewertet. Die Messung wurde im Bereich der vier Thermometer (Thermo 1- Thermo 4) mit Hilfe mehrerer standardisierter, kreisförmiger „regions of interest“ (ROI) mit einer Fläche von 15 mm², in einer Schichtdicke von 3 mm gemessen. Um den Einfluss möglicher Artefakte durch beispielsweise Gefäße zu minimieren, wurden fünf dieser ROIs um die Thermometer platziert. ROI 1- ROI 4 in der Ebene in welcher das jeweilige Thermometer am besten zu sehen war, ROI 5 in der Ebene direkt hinter bzw. vor dem Thermometer.

Außerdem wurde je ein ROI als Referenz in nicht beeinflusstem Lebergewebe (ROI_Leber) und in der Luft (ROI_Luft) platziert. (siehe Abbildung 2) Pro Serie wurden also 22 ROIs platziert und deren mittleren HU Werte und Standardabweichungen (SD) in ein Excel Dokument exportiert. Dies geschah mit Hilfe des Osirix Plugins „Export ROI“.

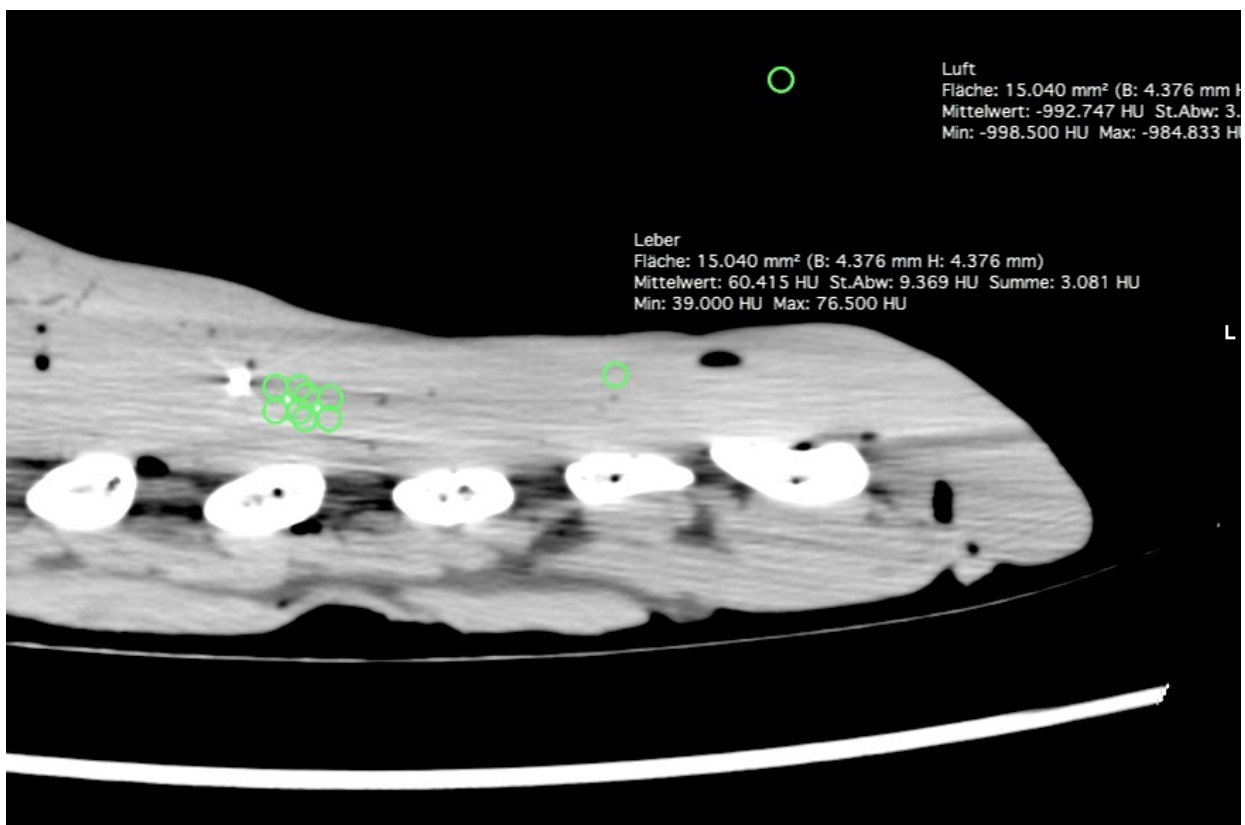


Abbildung 3: Platzierung ROI 1- ROI 4 um Thermometer 1 und Thermometer 2 sowie Referenz-ROI in der Luft und in nicht erhitztem Lebergewebe als Referenzwerte.

3.6. Statistische Analyse

In jedem Versuch wurden 40 HU Werte pro Rekonstruktionsmodus mit der Temperatur korreliert (T0- T19 von Thermo 1 und Thermo 2). Mittelwerte für HU und SD von ROI 1- ROI 5 wurden berechnet und für die weiteren statistischen Auswertungen verwendet. Den berechneten HU Werten wurden die jeweiligen passenden Temperaturwerte zugeordnet. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS (Version 2x5.0 Armonk, USA) und Graphpad PRISM (Version 8, San Diego, USA) durchgeführt.

3.6.1. Pearson Korrelation

Die Korrelation zwischen HU und der gemessenen Temperaturen wurde mittels Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Die Analyse wurde mit einem Konfidenzintervall von 95 % und bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt. Die Korrelation erfolgte anhand der absoluten HU- und Temperaturwerte von Thermo 1 und Thermo 2.

3.6.2. Lineare Regression

Da es sich um einen linearen Zusammenhang zwischen Temperatur und HU handelt, wurde dieser anhand einer linearen Regression genauer untersucht. Hierfür wurden anstelle der absoluten Temperatur- und HU Werte jeweils die Differenz zum Ausgangswert berechnet (Δ Temp, Δ HU) und analysiert. Auf Grund von enormer Gasentwicklung bei höheren Temperaturen, wurden nur Werte bis 75 °C verwendet. Alle Messungen über 75 °C sowie Werte unter 75 °C bei sinkenden Temperaturen, wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. Die Veränderung von HU/ °C zeigt uns die Temperatursensitivität (TempSS) der unterschiedlichen Rekonstruktionen.

3.6.3. Binäre Regression

Bei der binären Regression soll die diagnostische Genauigkeit (dG) der CT-Thermometrie untersucht werden, die von besonderer klinischer Bedeutung ist. Hier sollte festgestellt werden, ob und mit welcher Genauigkeit die CT in der Lage ist, die für eine Nekrose notwendige Temperatur von 70° C zu messen bzw. zwischen Geweben mit Temperaturen unter 70 °C und über 70 °C unterscheiden zu können. Hierfür wurden alle Werte von Thermo 1 und Thermo 2 in Gruppen über und unter 70 °C unterteilt und mit den HU Werten analysiert.

3.6.4. Ermittlung der räumlichen Auflösung

3.6.4.1. Bildrauschen in Abhängigkeit zur Schichtdicke

Um die räumliche Auflösung der unterschiedlichen Stromstärken und Rekonstruktionsmodi zu vergleichen wurde das Bildrauschen (SD_Luft) in ansteigender Schichtdicke zwischen 0,5 mm und 64 mm (0,5 mm, 1 mm, 2 mm, 4 mm, 8 mm, 16 mm, 32 mm, 64 mm) gemessen und ebenfalls exportiert. Diese Messreihe wurde in jedem der fünf Versuche und jedem Rekonstruktionsmodus in T1 durchgeführt. Das Bildrauschen in Abhängigkeit zur Schichtdicke wurde als logarithmische Gleichung geplottet und anschließend für die Analysen zur räumlichen Auflösung verwendet.

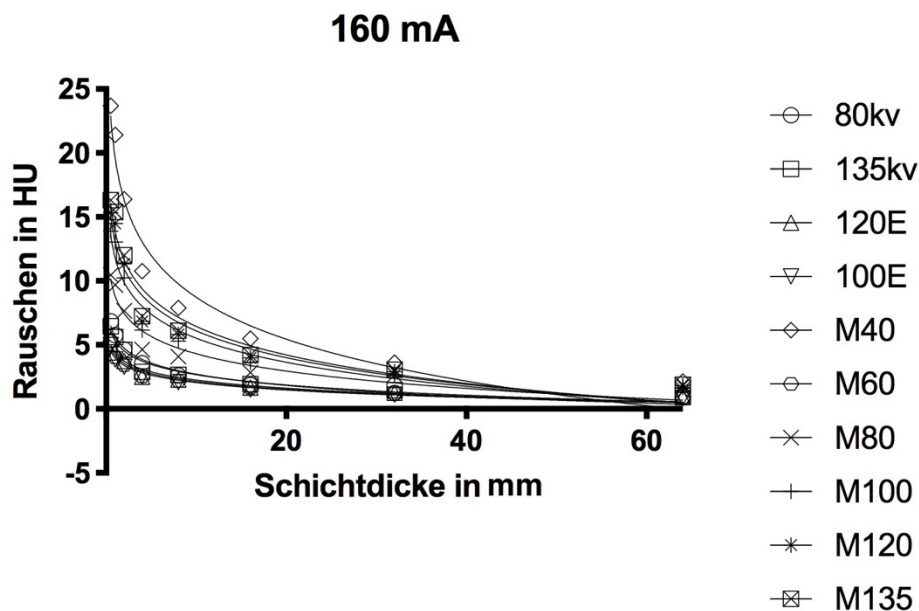


Abbildung 4: Logarithmische Darstellung des Bildrauschens (gemessen in HU) in Abhängigkeit zur Schichtdicke (0,5- 64 mm) in 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV/ 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E) sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135).

3.6.4.2. räumliche Auflösung

Ziel der Analyse war es die Schichtdicke zu ermitteln, in welcher eine Messgenauigkeit von 1 °C möglich ist. Hierfür muss das Bildrauschen genau so groß sein wie die Veränderung der HU bei einem Temperaturanstieg von 1 °C. Das Rauschen muss also so groß sein wie die TempSS aus der linearen Regression. Das Bildrauschen (Y) wurde als logarithmische Zusammenhang zur Schichtdicke (x) gebracht. (Formel 1)

Um nun die Schichtdicke (x) mit Messgenauigkeit von 1 °C zu ermitteln muss das Rauschen (Y) genau so groß sein wie die TempSS (slope). (Formel 2)

$$Y = \log x \times slope + Yintercept$$

Formel 1: Logarithmischer Zusammenhang zwischen dem Bildrauschen (Y) und der Schichtdicke (x; gemessen in mm).

$$x = 10^{\frac{Y - Yintercept}{slope}}$$

Formel 2: Formel 1 nach x (Schichtdicke in mm) aufgelöst. Y (Bildrauschen in HU); slope (Temperatursensitivität aus der linearen Regression).

4. Ergebnisse

4.1. Phantom

In unserem Biophantom wurden in fünf Schweinelebern je eine Mikrowellensonde sowie vier Thermometer in 10 mm, 20 mm, 30 mm und 40 mm Abstand zur Sonde unter CT Kontrolle platziert.

4.2. Ablation

Während der 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA Versuche wurde fünf Minuten ablatiert, gefolgt von einem fünfminütigen Abkühlvorgang. Beim 20 mA Phantom wurden 7,5 min ablatiert, sowie 6,5 min abgekühlt.

Die Temperaturen 1 cm von der Mikrowellensonde entfernt, stiegen während des Ablationsvorganges, im 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA Versuch, von einer Starttemperatur zwischen 17 °C und 18 °C auf bis zu 104 °C an und fielen anschließend wieder auf etwa 55 °C ab. Im Abstand von 3 cm stieg die Temperatur von 17 °C auf zwischen 30 °C (40 mA) und 50 °C (80 mA), im Abstand von 4 cm (Thermo 4) zwischen 23 °C (40 mA) und 32,5 °C (80 mA).

Beim 20 mA Versuch konnten während des gesamten Versuchs keine Werte über 70 °C detektiert werden. (siehe Abbildung 3)

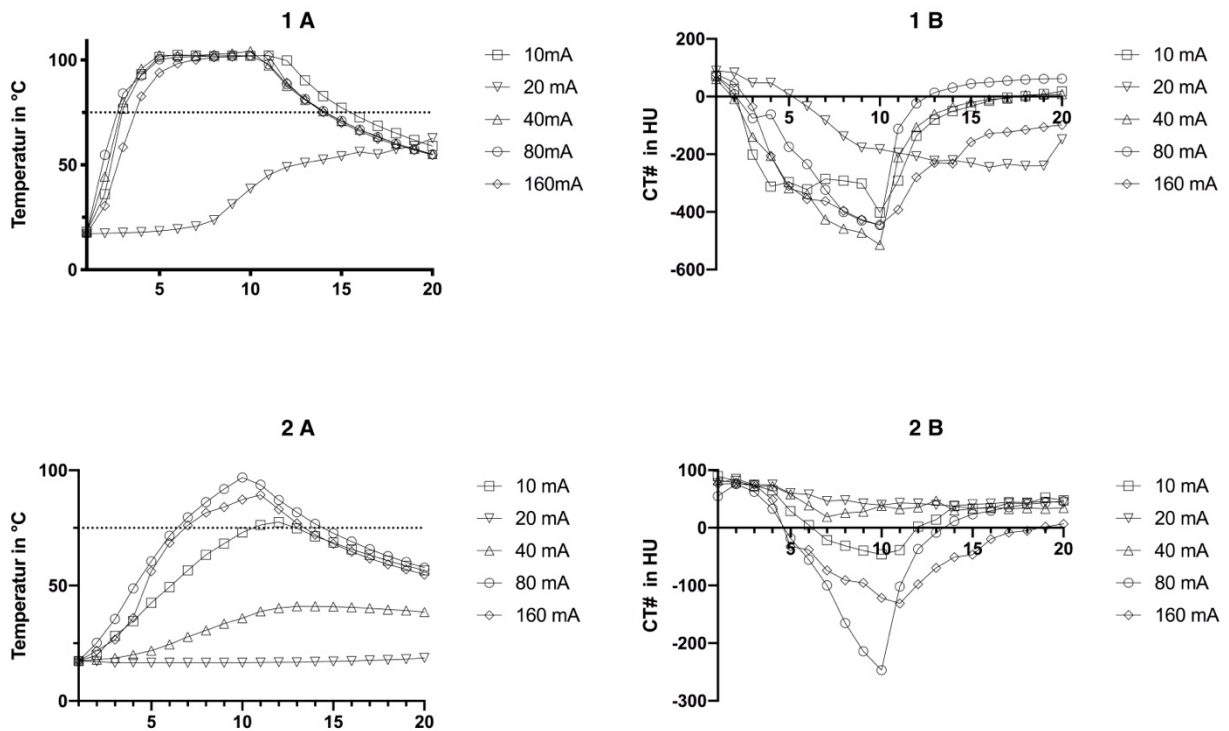


Abbildung 5: Temperaturwerte von Thermometer 1 (1 A), Thermometer 2 (2 A), sowie den Verlauf der Röntgendichte (gemessen in HU) um Thermometer 1 (1 B) und Thermometer 2 (2 B) bei 100 kVe (geblendete Bilder in 100 kVe; 100 E). Bei 1 A simultaner Verlauf der Temperaturen bei den Versuchen 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA ,20 mA mit fehlendem Temperaturanstieg auf Werte über 70 °C. Bei Thermometer 2 (2 A) fehlender Temperaturanstieg bei 20 mA, sowie keine Werte >70 °C bei 40 mA. 10 mA, 80 mA und 160 mA mit ähnlichen Verläufen.

4.3. DECT

In allen fünf Phantomen wurden insgesamt 109 DECT Bildserien (20 Serien in 10 mA, 29 Serien in 20 mA, 20 Serien in 40 mA, 20 Serien in 80 mA, 20 Serien in 160 mA) erstellt. Die Strahlendosen der unterschiedlichen Versuche sind in Tabelle 1 dargestellt. (siehe Tabelle 1)

	DLP [mGy*cm]	CTDI [mGy]	Geschätzte Dosis [mSv]
10 mA	504	32	5,04
20 mA	1389	87	13,89
40 mA	1964	122	19,64
80 mA	3930	246	39,3
160 mA	7270	454	72,7

Tabelle 1: Auflistung der Dosis-Längen Produkte (DLP) und des CT Dosis Index (CTDI) sowie der daraus abgeleiteten geschätzten effektiven Dosis der unterschiedlichen Versuche. Steigende Strahlenbelastung bei steigendem Röhrenstrom

*: basierend auf einem Konversionskoeffizienten von 0,01 für Abdomen-Untersuchungen.

4.4. Bildrekonstruktion

Es wurden 1090 Bildserien rekonstruiert, welche in die statistische Auswertung eingingen. In Abbildung 6 sind die unterschiedlichen Rekonstruktionsmodi des 160 mA Versuches dargestellt.

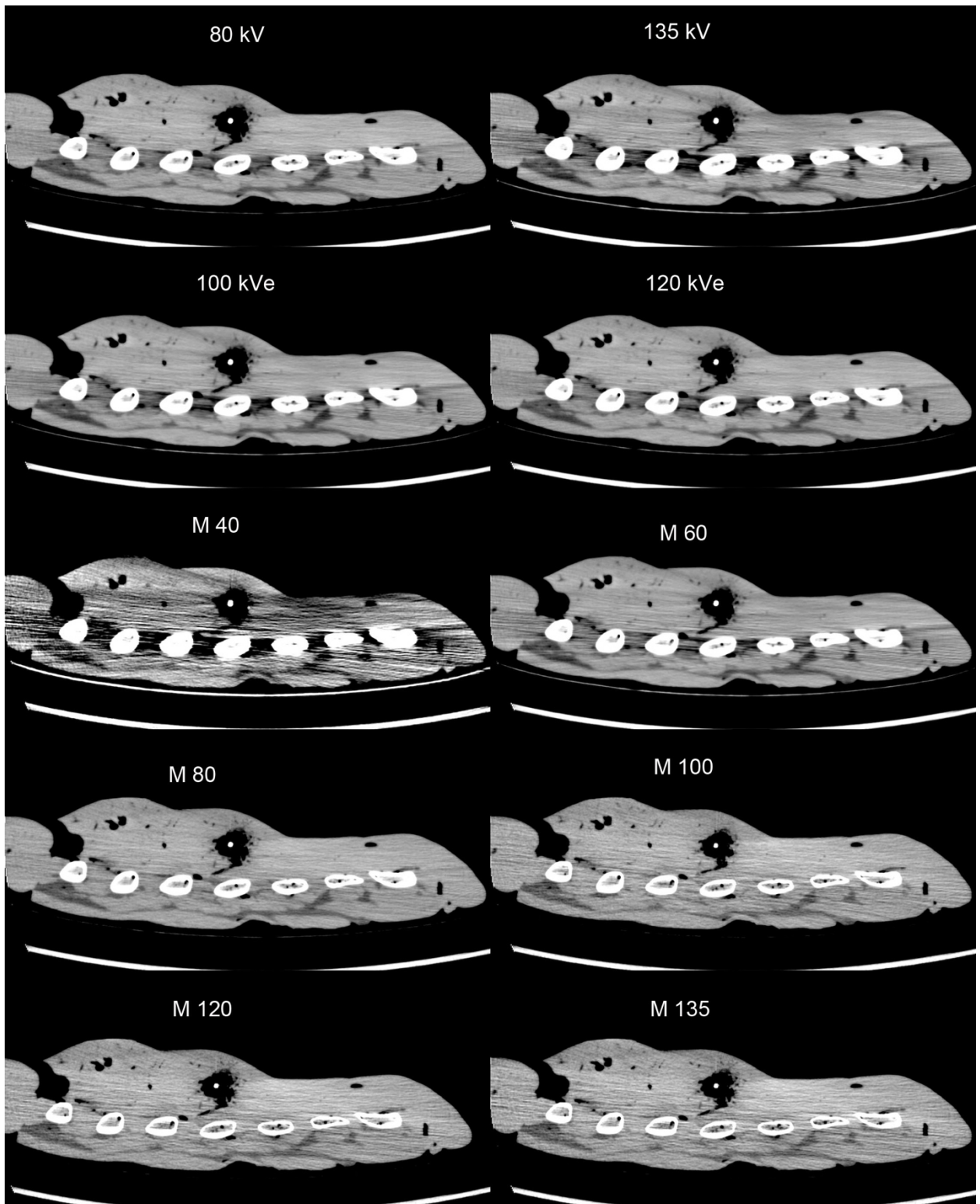


Abbildung 6: alle Rekonstruktionsmodi aus dem Versuch 160 mA zum Zeitpunkt T(9), Rohdaten (80 kV, 135 kV), geblendete Bilder (100 kVe, 120 kVe), virtuell monoenergetische Bilder 40 keV-135 keV (M 40 – M 135).

4.5. Messungen

Pro Bildserie wurden 22 ROIs gesetzt und deren HU und SD Werte exportiert. Insgesamt wurden 2398 ROIs gemessen und für die statistische Analyse weiterverarbeitet.

4.6. Statistik

Auf Grund von nicht optimal platzierten Thermometern im 20 mA Versuch und damit einhergehend fehlenden Temperaturanstiegen über 70 °C konnte dieser Versuch nicht in die statistische Auswertung mit eingehen.

4.6.1. Korrelation

Die Korrelationsanalyse zeigt eine signifikant negative Korrelation, mit Korrelationskoeffizienten zwischen - 0,71 und - 0,89. Diese Korrelationen können in allen Versuchen und allen Rekonstruktionen nachgewiesen werden und zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die geringste Korrelation wird in 80 mA gefunden (-0.71 - -0,76), die höchste Korrelation in 40 mA mit Werten zwischen – 0,83 und -0,89.

	80 kV	135 kV	120 E	100 E	M 40	M 60	M 80	M 100	M 120	M 135
10 mA	-0,83	-0,83	-0,82	-0,82	-0,84	-0,83	-0,83	-0,83	-0,83	-0,83
40 mA	-0,87	-0,88	-0,88	-0,88	-0,83	-0,87	-0,88	-0,89	-0,89	-0,89
80 mA	-0,74	-0,75	-0,75	-0,75	-0,71	-0,74	-0,75	-0,76	-0,76	-0,75
160 mA	-0,81	-0,82	-0,82	-0,81	-0,78	-0,81	-0,82	-0,83	-0,80	-0,83

Tabelle 2: Korrelation der Röntgendichte (gemessen in HU) und der invasiv gemessenen Temperatur (gemessen in °C) der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV; 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E), sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135). Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Signifikante Korrelationen in allen Versuchen (Konfidenzintervall 95 %, $P < 0,0001$). Geringste Korrelation in 80 mA, höchste Korrelation in 40 mA, ohne signifikante Unterschiede.

4.6.2. Lineare Regression

In der linearen Regression wurden Werte bis 75 °C der vier Thermometer (Thermo 1 - Thermo 4) während des Erhitzens berücksichtigt. Tabelle 3 stellt die Anzahl der, in der linearen Regression verwendeten Werte der unterschiedlichen Versuche und Thermometer dar.

Die lineare Regression zeigt einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen ΔT und ΔHU ($P < 0,0001$) in allen Stromstärken und Rekonstruktionen, jedoch ohne signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Stromstärken oder Rekonstruktionsmodi. Die Steigung der linearen Regression zeigt die Veränderung der HU bei einem Temperaturanstieg von 1 °C und damit der TempSS. Die TempSS aller Versuche und Rekonstruktionen liegen zwischen -0,88 HU/ °C und 3,1 HU/ °C. Es fällt auf, dass in allen Versuchen der Wert von M 40 im Vergleich zu den anderen Rekonstruktionen deutlich abweicht. Lediglich im 10 mA Versuche ist die Sensitivität von M 40 ebenfalls vergleichbar mit denen der anderen Rekonstruktionsmodi. Verzichtet man auf die extremen Werte von M 40 verringert sich diese Spanne auf Werte zwischen -1,52 HU/ °C und -2,61 HU/ °C. Innerhalb dieses Bereiches lässt sich keine reproduzierbare Reihenfolge der Rekonstruktionen ermitteln. (siehe auch Tabelle 4)

	Thermo 1	Thermo 2	Thermo 3	Thermo 4	gesamt
10 mA	1	9	15	19	44
40 mA	1	13	19	19	52
80 mA	1	5	10	19	35
160 mA	2	5	19	19	45

Tabelle 3: Anzahl der, in die lineare Regression eingegangenen Werte pro Versuch (10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA) und Thermometer (Thermo 1- 4). Eingeschlossen wurden alle Werte, die bei steigender Temperatur nicht höher als 75 °C waren. Im Abstand von 1 cm (Thermo 1) zeigte sich sehr schnell Werte über 100 °C, weshalb nur sehr wenig Werte in die lineare Regression aufgenommen werden konnten. Mit steigendem Abstand Zunahme der berücksichtigten Werte. Bei Thermo 3 und Thermo 4 wurden auch im Intervall des Abkühlvorganges ein Anstieg der Temperaturen gemessen, weshalb auch Werte im Bereich des Abkühlens in die lineare Regression eingingen.

	80 kV	135 kV	120 E	100 E	M 40	M 60	M 80	M 100	M 120	M 135
10 mA	-2,09	-2,45	-2,35	-2,27	-1,93	-2,49	-2,56	-2,58	-2,51	-2,61
40 mA	-1,91	-2,10	-2,13	-2,47	-3,09	-2,25	-1,98	-1,86	-1,81	-1,78
80 mA	-1,52	-1,55	-1,75	-1,64	-0,94	-1,66	-1,86	-1,86	-2,07	-1,92
160 mA	-1,90	-2,07	-2,00	-1,81	-0,88	-1,74	-2,13	-1,88	-2,37	-2,42

Tabelle 4: Temperatursensitivität (TempSS) der Versuche 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA. Die TempSS entspricht der Steigung der linearen Regression als Veränderung der HU bei einem Temperaturanstieg von 1 °C.

4.6.3. Binäre Regression

In Tabelle 5 ist die Verteilung der Temperaturen in Gruppen über und unter 70 °C dargestellt, die für die binäre Regression verwendet wurden.

Alle Versuche zeigen eine sehr hohe dG für Temperaturen über und unter 70 °C mit Regressionskoeffizienten zwischen 67,5 % (40 mA/ 80 kV; 160 mA/ M 40) und 100 % (40 mA/135 kV, 120 E, 100 E und M 60-M 135). Die niedrigste dG wurde in 160 mA, mit einer mittleren dG von nur 74 %, die höchste in 40 mA mit 96 % festgestellt. Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen oder den Rekonstruktionsmodi festgestellt werden. (siehe Tabelle 6)

	< 70 °C	> 70 °C
10 mA	21	19
40 mA	27	13
80 mA	17	23
160 mA	21	19

Tabelle 5: Aufteilung der Werte von Thermo 1 und Thermo 2 der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA in Gruppen < 70 °C und > 70 °C. Fast ausgeglichene Verteilung in 10 mA und 160 mA. 40 mA mit 27 Werten < 70 °C und 80 mA mit 17 Werten < 70 °C.

	80 kV	135 kV	120 E	100 E	M 40	M 60	M 80	M 100	M 120	M 135
10 mA	82,5	82,5	82,5	82,5	77,5	87,5	82,5	82,5	82,5	82,5
40 mA	67,5	100	100	100	92,5	100	100	100	100	100
80 mA	92,5	90	87,5	85	87,5	85	87,5	87,5	87,5	87,5
160 mA	72,5	75	75	72,5	67,5	72,5	75	80	75	75

Tabelle 6: Werte der diagnostischen Genauigkeit (dG; in Prozent) aus der binären Regression von Temperaturen über und unter 70 °C aller Versuche (10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA). DECT Rohdaten in 80 kVp/ 135 kVp (80 kV/ 135 kV), geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E), sowie virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135). Höchste durchschnittliche dG (ddG) in 40 mA mit 96 %, gefolgt von 80 mA mit 87,75 %. Die ddG von 10 mA beträgt 82,5 % und die niedrigste ddG in 160 mA mit 74 %. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen oder den Rekonstruktionen.

4.6.4. Räumliche Auflösung

4.6.4.1. Einfluss der Strahlenstärke und Schichtdicke auf das Bildrauschen

Die Analyse des Bildrauschen (SD_Luft) zeigt bei zunehmender Schichtdicke eine Reduktion des Bildrauschens. In einer Schichtdicke von 65 mm beträgt das Rauschen im Durchschnitt nur noch 14,5 % des Rauschens bei 0,5 mm Schichtdicke. Außerdem wird ein niedrigeres Rauschen bei steigender Stromstärke und damit höherer Strahlenexposition gemessen. Das geringste Rauschen, mit 0,84 HU wird in 160 mA und der Rekonstruktion 100 E bei einer Schichtdicke von 64 mm gemessen. Alle Versuche zeigen bei den Rekonstruktionen 100 E, 120 E sowie M 60 das geringste Rauschen, wohingegen das höchste Bildrauschen in M 40 und der geringsten Schichtdicke von 0,5mm gemessen wurde. (siehe Abbildung 7)

Die Rohdaten in 135 kVp und 80 kVp zeigen ein leicht stärkeres Rauschen als 100 E, 120 E und M60 wohingegen die VMIs ab 80 keV deutlich höheres und bei steigenden keV steigendes Rauschen zeigen.

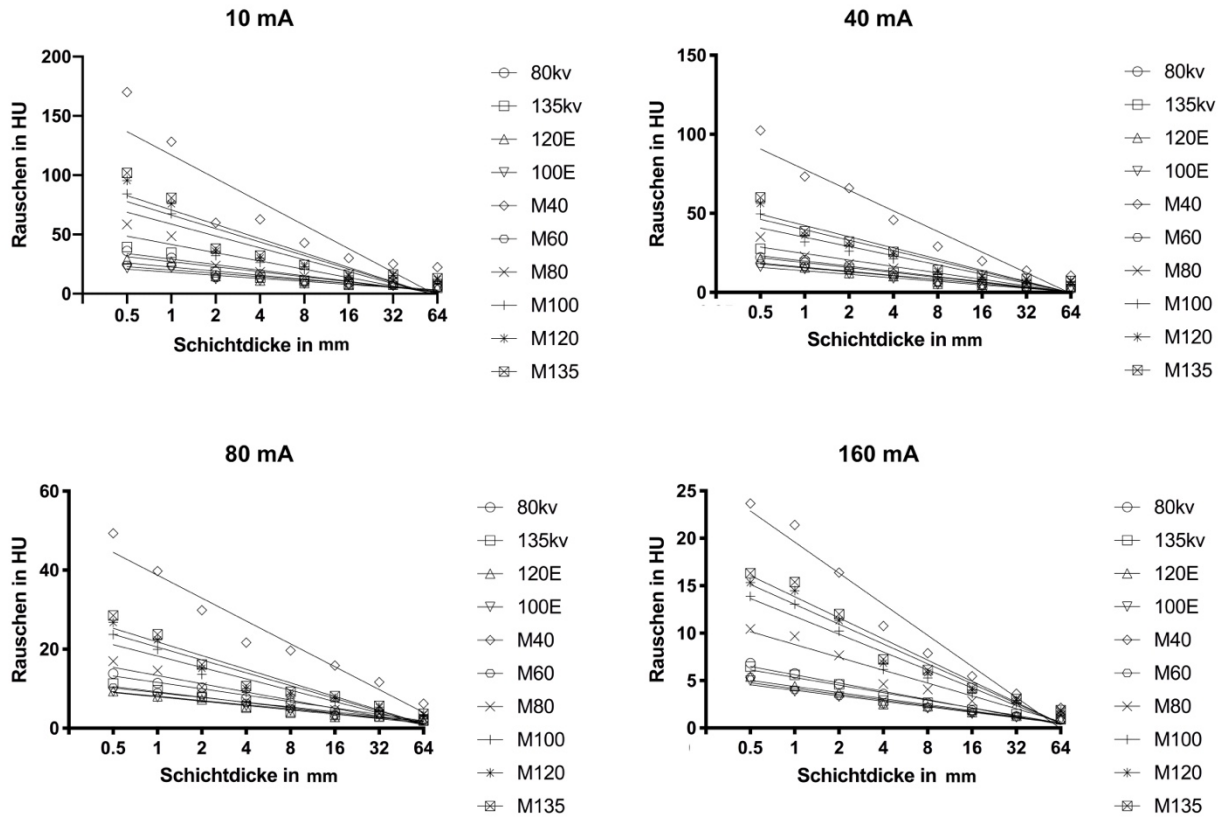


Abbildung 7: Darstellung des Bildrauschens (HU), in Abhängigkeit zur Schichtdicke, zum Rekonstruktionsmodus und zur Strahlenexposition. Messung des Rauschens in Schichtdicken von 0,5 mm bis 64 mm in den Versuchen mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA und 160 mA. DECT Rohdaten (80 kV; 135 kV) rekonstruiert als geblendete Bilder in 100 kVe und 120 kVe (100 E; 120 E) und virtuell monoenergetische Bilder zwischen 40 keV und 135 keV (M 40- M 135). Abnehmendes Rauschen bei größeren Schichtdicken sowie eine Abnahme des Bildrauschens bei höheren Stromstärken. In allen Versuchen höchstes Rauschen in M 40.

4.6.4.2. Messungen mit Genauigkeit von 1 °C

Die Veränderung der HU bei einem Temperaturanstieg von 1 °C wird in der linearen Regression als TempSS ermittelt. Wenn das Bildrauschen genau dem HU-Wert der TempSS entspricht, kann die Temperatur mit einer Genauigkeit von 1°C gemessen werden.

Unsere Analyse zeigt, dass eine 1 °C genaue Messung erst in Schichtdicken zwischen 33,1 mm (40 mA/ 100 E) und 92,9 mm (160 mA/ M 40) möglich ist. (siehe Tabelle 7) Es zeigt sich kein Vorteil bei einem bestimmten Rekonstruktionsmodus oder einer Stromstärke.

	80 kV	135 kV	120 E	100 E	M 40	M 60	M 80	M 100	M 120	M 135
10 mA	59,9	52,5	58,7	72,9	56,9	76,7	48,1	48,6	49,2	49,2
40 mA	42,9	42,6	39,3	33,1	52,6	39,5	46,5	50,9	52,2	52,8
80 mA	74,8	52,1	49,2	63,1	92,3	67,5	46,0	51,8	51,5	54,7
160 mA	63,6	39,9	42,1	56,7	92,9	64,5	42,1	51,5	48,3	49,5

Tabelle 7: Schichtdicken in mm, die für eine Messung mit einer Genauigkeit von 1 °C nötig sind. Es zeigen sich Schichtdicken zwischen 33,1 mm (40 mA/ 100 E) und 92,9 mm (160 mA/ M 40). Keine Vorteile bei einer bestimmten Rekonstruktion oder Stromstärke zu erkennen.

4.6.4.3. Temperaturgenauigkeit bei einer Schichtdicke von 1 mm

In unserem Phantomversuch konnten wir die Temperatur in einer Schichtdicke von 1 mm mit einer Genauigkeit von maximal 3,97 °C messen (160 mA/ 120 E). Vergleicht man die Stromstärken, so zeigte sich eine verbesserte Auflösung bei steigender Stromstärke. Mit 10 mA konnte eine maximale Genauigkeit von 7,99 °C (100E) und mit 40 mA bereits eine Genauigkeit von 5,53 °C (100E) erreicht werden. Mit 80 mA konnten wir bis auf 4,53 °C genau messen (120 E) und 160 mA erreichte eine Temperaturgenauigkeit von maximal 3,97 °C (120 E). Die als 100 E, 120 E sowie als M 60 rekonstruierten Bilder zeigen in allen Versuchen die besten Temperaturgenauigkeiten. Bei 160 mA zeigten die Rohdaten in 135 kV die zweitbeste Messgenauigkeit. (siehe Tabelle 8) In 10 mA, 40 mA und 80 mA zeigt sich eine Verschlechterung der Auflösung bei 1 mm innerhalb der VMIs bei steigenden keV. Je höher die Stromstärke, desto geringer der Unterschied der Auflösung im Vergleich der Rekonstruktionsmodi.

M 40 weist in allen Versuchen eine deutlich schlechtere Auflösung auf als die anderen Rekonstruktionen mit Messgenauigkeiten zwischen 18,5 °C (40 mA) und 44,5 °C (10 mA). (siehe Tabelle 8)

	80 kV	135 kV	120 E	100 E	M 40	M 60	M 80	M 100	M 120	M 135
10 mA	12,94	11,94	9,60	7,99	60,74	8,04	16,26	22,82	26,49	27,05
40 mA	9,87	9,47	7,50	5,53	25,19	6,87	12,42	18,79	21,94	23,82
80 mA	7,61	5,93	4,53	4,93	41,28	5,42	7,18	9,83	9,90	11,41
160 mA	6,10	4,45	3,97	4,48	43,78	5,18	6,28	9,71	8,65	9,04

Tabelle 8: Temperaturgenauigkeit in °C bei einer Schichtdicke von 1 mm. Auflistung der Versuche mit Röhrenstrom 10 mA, 40 mA, 80 mA, 160 mA. DECT Rohdaten in 80 kV und 135 kV sowie Bildrekonstruktionen als geblendete Bilder in 120 kV (120 E), 100 kV (100 E) und virtuell monoenergetische Bilder von 40 keV bis 135 keV (M 40- M 135).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In diesem ex vivo Biophantomversuch wurde die Dual- Energy- Computertomographie zur nicht-invasiven Temperaturmessung an Schweinelebern untersucht. Es zeigt sich eine starke Korrelation von invasiver und nicht invasiver Temperaturmessung im Bereich zwischen 17 °C und 104 °C, in niedrigen als auch hohen Strahlendosen, wobei die beste Korrelation bei einem Röhrenstrom von 40 mA und bei, als virtuell monoenergetischen Bilder in 100 keV, 120 keV und 135 keV (M 100, M 120, M 135) rekonstruierte Bilder, mit einem Pearson-R von -0,89 gefunden wurde. Die TempSS liegt zwischen -0,88 HU/ °C und -3,09 HU/ °C und ist damit deutlich höher als in der Literatur beschrieben. Der Einfluss der unterschiedlichen Rekonstruktionen erwies sich geringer als der der Strahlenexposition. Es konnte kein Zusammenhang zwischen steigender Dosis und besserer Korrelation gezeigt werden.

Dieser Phantomversuch ergab eine dG der DECT für Detektion von Temperaturen über bzw. unter 70 °C von über 67,5 %. Auch hierbei zeigte sich ein größerer Einfluss der unterschiedlichen Stromstärken als der unterschiedlichen Rekonstruktionsmodi. Die besten Werte zeigten sich ebenfalls bei einem Röhrenstrom von 40 mA.

Die TempSS in diesem Versuch betrug insgesamt zwischen $-0,88 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ und $-3,09 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$. Auch hier zeigte sich innerhalb einer Stromstärke nur ein geringer Einfluss des Rekonstruktionsmodus, wobei die als virtuell monoenergetisch rekonstruierten Bilder in 40 keV (M 40) in allen Stromstärken stark von den restlichen Modi abweichende Sensitivitäten lieferten. Allerdings weicht die gemessene TempSS von der in der Literatur beschriebenen Sensitivität von $-0,6 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ für SECT und DECT deutlich ab. Lediglich mit hohen Stromstärken von 80 mA und 160 mA wurden Sensitivitäten unter $-1 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ erreicht. Auch bei der TempSS konnte kein direkter Einfluss der Strahlenstärke nachgewiesen werden.

Die räumliche Auflösung, als Kombination aus TempSS und Bildrauschen, ist der einzige Parameter, welcher deutliche Abhängigkeit zur Strahlenstärke zeigt. Das Bildrauschen verringert sich in höheren Strahlendosen, was zu einer besseren räumlichen Auflösung bei hohen mA führt. Außerdem ergab die Messreihe zum Bildrauschen eine Abnahme des Rauschens bei Erhöhung der Schichtdicke.

Untersucht man die Genauigkeit der Messungen auf $1 \text{ } ^\circ\text{C}$, benötigt man selbst bei höchster Exposition (160 mA Röhrenstrom) eine Schichtdicke von mindestens 32 mm . Bei niedrigerem Röhrenstrom steigt die notwendige Schichtdicke auf 93 mm an.

5.2. Interpretation

Die vergleichbaren Ergebnisse bei der Korrelation und der HU-Veränderung bei steigender Temperatur zeigen, dass eine Detektion der Temperatur während eines hyperthermen Ablationsvorganges mit DECT auch mit niedrigem Röhrenstrom und damit niedrigeren Strahlendosen möglich ist. Die Werte zeigten lediglich geringe Varianzen, die jedoch nicht durch den Einfluss von steigenden Stromstärken erklärt werden können. Allerdings scheint die räumliche Auflösung der DECT-Thermometrie deutlich von der Dosis abhängig zu sein. Die unterschiedlichen Rekonstruktionsoptionen der DECT, haben keinen deutlichen Einfluss auf die Genauigkeit der Temperaturmessung. Im Umkehrschluss ist die DECT mit virtueller Rekonstruktion von monochromatischen hochenergetischen Bildern vielversprechend für die Reduktion von Metallartefakten und Thermometrie während eines Ablationsvorganges.

Die von Frich genannten Kriterien für eine ideale, nicht-invasive Thermometrie, welche eine Temperaturgenauigkeit von $1\text{-}2 \text{ } ^\circ\text{C}$ bei einer örtlichen Auflösung von $1\text{-}2 \text{ mm}$ und kurzer Aufnahmezeit von weniger als 10 Sekunden fordern (42), wurden in diesem Phantomversuch teilweise erfüllt. Mittels DECT können Bilder für die Temperaturmessung in einem Zeitraum von $0,5 \text{ Sekunden}$ akquiriert werden. In diesem Versuch wurde eine Auflösung von $4 \text{ } ^\circ\text{C}$ im Bereich von 1 mm

erreicht. Aus diesem Grund müssten bei klinischer Anwendung die Werte im Sinne der Sicherheit korrigiert oder höhere Schwellenwerte für die sichere Ablation angenommen werden. In diesem Punkt gibt es Raum für technische Verbesserungen.

5.3. Vergleich mit der Literatur

In zahlreichen Studien wurden zuvor bereits CT oder DECT für die Temperaturmessung in unterschiedlichen Stoffen getestet. Die konventionelle CT ergab experimentell getestete Werte für TempSS in Wasser von $-0,4 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ und $-0,447 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ (49, 50) oder $-0,45 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ sowie $-0,43 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ in Muskelgewebe. (49, 51) Es wurden auch Experimente an Lebergewebe durchgeführt. Pandeya et al. haben zwei Phantomversuche an Schweinelebern durchgeführt, die TempSS von $-0,54 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ und $-0,65 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ ergaben. (34, 52)

Paul et al. haben DECT zur Thermometrie bei MWA von Schweinelebern getestet und eine TempSS von $-0,6 \text{ HU/ } ^\circ\text{C}$ erhalten. (33) Die TempSS dieser Arbeit weichen deutlich von denen der Literatur ab – besonders von Paul et al. deren Versuch ebenfalls MWA und DECT untersuchte. Der Versuchsaufbau von Paul et al. unterscheidet sich jedoch deutlich von dem des dargestellten Phantomversuchs, was als ein Grund für die abweichenden Werte gesehen werden kann. Paul et al. haben in einem rein präklinischen Setting Schweinelebern untersucht und bei einem Temperaturanstieg von $10 \text{ } ^\circ\text{C}$ in 1 cm Distanz zur MWA Sonde DECT Bilder akquiriert um anschließend die Sensitivität des DECT für Temperaturmessung zu zeigen. (33)

In der vorgelegten Arbeit sollte ein möglichst realistischer Ablationsvorgang, wie er im klinischen Setting verwendet werden könnte, nachgestellt werden. Im Gegensatz zu Paul et al. fand unsere Akquirierung der CT Aufnahmen unabhängig von der Temperatur, sondern in festen zeitlichen Abständen von 30 Sekunden statt. Aufgrund der schnell erreichten hohen Temperaturen während der MWA ($100 \text{ } ^\circ\text{C}$ innerhalb der ersten Minute), erhielten wir nur wenige Werte, die im Bereich um die MWA Sonde (1 cm und 2 cm) in die lineare Regression eingehen konnten. Im Vergleich zu Paul et al., welcher 18 Werte im Abstand von 1 cm zur MWA- Sonde, mit linearen Temperaturanstiegen in die Berechnung der TempSS einbezogen hatte, sind es in unserem Versuch nur 1-2 Werte bei 1 cm Abstand zur MWA Sonde. Paul et al. haben die TempSS für jedes Thermometer separat analysiert. (33) In dem von uns durchgeführten Versuch hingegen wurde ein größeres Ablationsareal, 4 cm um die MWA Sonde, analysiert und Werte des gesamten Ablationsbereiches für die Berechnung der TempSS berücksichtigt. (33)

Auch die räumliche Auflösung der CT wurde bereits vorher untersucht und als ein zentrales Problem bei der Temperaturmessung dargestellt. Es kann zwar Temperatur gemessen werden, jedoch nicht im idealen Bereich von $1\text{-}2 \text{ } ^\circ\text{C}$. Laut Bruners et al. sind mit den herkömmlichen CTs

Messungen mit einer Präzision von 3-5 °C im Millimeterbereich möglich. (50) Der dargestellte Biophantomversuch bestätigt, mit einer Sensitivität von 3,97 HU/ °C auf 1 mm bei 160 mA/ 120E, die Aussage von Bruner et. al, zeigt jedoch auch, dass diese Auflösung nur in hohen Strahlenstärken erreicht werden konnte und sich noch nicht im gewünschten Bereich von 1-2 °C befindet. Um eine bessere räumliche Auflösung zu erhalten, ist es notwendig das Bildrauschen zu verringern. Hierfür könnten in Zukunft andere Rekonstruktionsmethoden, insbesondere solche mit künstlicher Intelligenz, Anwendung finden. (53) In einer aktuellen Phantomstudie wurde auch eine kombinierte Methode untersucht, um das Bildrauschen der VMIs zu reduzieren. Hierfür wurden VMIs aus herkömmlicher DECT mit einer speziellen Rückprojektion (HYPR), welche für die Reduktion des Rauschens modifiziert wurde (mHYPR) rekonstruiert und anschließend mit Hilfe eines in der CT und MRT verwendeten Filter (GTF) gefiltert. Es zeigten sich vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf eine Reduktion des Bildrauschens. (54) Eine Implementierung solcher Einstellungen in DECT Software könnte eine Möglichkeit darstellen, die Auflösung der DECT für einen möglichen Einsatz in der Thermometrie zu verbessern.

6. Limitationen

Diese Arbeit wurde in einem nahe-klinischen Setting geplant. Dennoch und dadurch müssen einige Limitationen diskutiert werden. Unser Versuch wurde als Biophantomversuch an Schweinelebern durchgeführt, um im präklinischen Setting die Technik der Thermometrie mit DECT im Hinblick auf die unterschiedlichen Strahlendosen zu testen. Da es sich bei unseren ex-vivo Schweinelebern um nicht perfundierte Organe handelt, können wir den Einfluss der Durchblutung und des Heat-sink-Effektes sowie möglicher Bewegungsartefakte, wie sie sich im lebenden Organismus finden, nicht beurteilen. Dies muss bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden.

Bei der Ablation wurden sehr schnell Temperaturen über 100°C im Bereich der MWA Sonde erreicht, was vor allem die Auswertung der TempSS beeinflusste. Auf Grund von Artefakten durch Gasbildung konnten nur wenige Werte berücksichtigt werden. Der gewählte Versuchsaufbau sollte einen möglichen klinischen Ablationsablauf nachstellen, in welchem unabhängig von der Temperatur DECT Aufnahmen erfolgten. Dies sollte beim Beurteilen der Temperatursensitivität unseres Versuches berücksichtigt werden.

7. Zusammenfassung

In der Zusammenfassung konnte diese Arbeit zeigen, dass die Korrelation zwischen HU und °C nicht wesentlich von der Dosis in der DECT abhängig ist. Die reine Detektion von Temperaturunterschieden in niedrigen Strahlendosen ist genauso möglich wie bei hohen Strahlendosen, jedoch sinkt die räumliche Auflösung mit abnehmender Exposition. Die unterschiedlichen DECT-Rekonstruktionen scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Genauigkeit der Temperaturmessung zu haben. Sie scheinen dem zufolge geeignet zu sein, intraprozedurale Metallartefakte zu reduzieren. Bedingt durch den nahe-klinischen Versuchsaufbau ergaben die Messungen eine zur Literatur unterschiedliche und sehr variable TempSS – ein Phänomen, das in klinischer Umgebung mit perfundiertem Organ genauer untersucht werden muss. Bestätigt sich diese Ungenauigkeit, ist die CT-Thermometrie für MWA ungeeignet. Neben der variablen TempSS zeigte die DECT eine räumliche Auflösung, welche für eine Ablation im Bereich von einigen Millimetern noch nicht ausreichend ist.

Daher müssten mit der jetzigen Technik größere Sicherheitsabstände oder höhere Temperaturen für eine sichere Ablation angenommen werden. Neue Methoden zur Reduktion des Bildrauschen oder der Erhöhung der Temperatursensitivität sind hierbei notwendig, um eine bessere räumliche Auflösung zu erreichen.

8. Literaturverzeichnis

1. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *contemporary oncology*. 2018;22(3):141–50. DOI: 10.5114/wo.2018.78941.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA cancer Journal for clinicians*. 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey J-N. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2007;1(1):20–7. PMID: 19262699.
4. Haddad AJ, Bani Hani M, Pawlik TM, Cunningham SC. Colorectal Liver Metastases. *International Journal of surgical oncology*. 2011;2011:285840. DOI: 10.1007/s11605-012-2022-3.
5. Mitchell D, Puckett Y, Nguyen QN. Literature Review of Current Management of Colorectal Liver Metastasis. *Cureus*. 2019;11(1):e3940. DOI: 10.7759/cureus.3940.
6. Xu J, Fan J, Qin X, Cai J, Gu J, Wang S, Wang X, Zhang S, Zhang Z, Ba Y, Bu J, Cai J, Cai S, Zeng S, Zeng Z, Chen G, Chen Y, Chen Z, Chen Z, Cheng J, Chi P, Dai G, Dai Y, Deng Y, Ding K, Fang X, Fu C, Gong J, Hao C, He Y, Huang Z, Ji J, Jia B, Jiang K, Jin J, Kong D, Lan P, Li D, Li G, Li J, Li L, Li Y, Li Z, Liang H, Liang X, Lin F, Lin J, Liu H, Liu T, Liu Y, Pan H, Pan Z, Pei H, Peng T, Ren L, Shen L, Song C, Song T, Su X, Sun Y, Tao M, Tian L, Wan D, Wang J, Wang G, Wang G, Wang H, Wang J, Wang L, Wang X, Wang Y, Wang Y, Wang Z, Wei Y, Wei D, Xia F, Xia J, Xia L, Xing B, Xiong B, Xu J, Xu N, Xu R, Xu Y, Xu Z, Xu Z, Yang S, Yao H, Ye Y, Yu P, Yuan Y, Zhang J, Zhang K, Zhang W, Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Z, Zhao Q, Zhao R, Zheng S, Zhou A, Zhou J, Zhou Z. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018). *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2019;145:725-736. DOI: 10.1007/s00432-018-2795-1.
7. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for

- hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Research*. 2012;32:1387–96. PMID: 2493375.
8. Fan WJ, Li X, Zhang L, Jiang H, Zhang JL. Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled probes. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198:W46–50. DOI: 10.2214/AJR.11.6707.
 9. Mertyna P, Goldberg W, Yang W, Goldberg SN. Thermal Ablation. A Comparison of Thermal Dose Required for Radiofrequency-, Microwave-, and Laser-Induced Coagulation in an Ex Vivo Bovine Liver Model. *Academic Radiology*. 2009;16(12):1539–48.
 10. Gillams AR. Image guided tumour ablation. *Cancer Imaging*. 2005;5:103–9. DOI: 10.1016/j.acra.2009.06.016.
 11. Pathak, S., Jones, R., Tang, J. M. F., Parmar, C., Fenwick, S., Malik, H., Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *colorectal disease* [Internet]. 2011;13:e252–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x>
 12. Tatli S, Acar M, Tuncali K, Morrison PR, Silverman S. Percutaneous cryoablation techniques and clinical applications. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2010;16:90–5. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.1922-08.0.
 13. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2018;68:783–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.004>
 14. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy : A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174:323–31. DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740323.
 15. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I, Morris DL. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (United States)*. 2015;94(9):e580. DOI: 10.1097/MD.0000000000000580.

16. Xu Z, Xie H, Zhou L, Chen X, Zheng S. The combination strategy of transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation or microwave ablation against hepatocellular carcinoma. Vol. 2019, *Analytical Cellular Pathology*. Hindawi; 2019. p. 8619096. DOI: 10.1155/2019/8619096.
17. Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. 2015 *Advances in Hepatocellular Carcinoma* Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(25):2578–89. DOI: 10.4254/wjh.v7.i25.2578.
18. Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series. *Surgery*. 2018;163:709–13. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.026.
19. De Cobelli F, Marra P, Ratti F, Ambrosi A, Colombo M, Damascelli A, Sallemi C, Gusmini S, Salvioni M, Diana P, Cipriani F, Venturini M, Aldrighetti L, Del Maschio A. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art. *Medical Oncology*. 2017;34:49. DOI: 10.1007/s12032-017-0903-8.
20. Saccomandi P, Schena E, Massaroni C, Fong Y, Grasso RF, Giurazza F, Beomonte Zobel B, Buy X, Palussiere J, Cazzato RL. Temperature monitoring during microwave ablation in ex vivo porcine livers. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(12):1699–705. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.08.171.
21. Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound : Physical principles and devices High intensity focused ultrasound : Physical principles and devices. *International Journal of Hyperthermia*. 2007;23(2):89–104. DOI: 10.1080/02656730601186138.
22. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2018;69:182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
23. He N, Wang W, Ji Z, Li C, Huang B. Microwave Ablation : An Experimental Comparative Study on Internally Cooled Antenna versus Non-internally Cooled Antenna in Liver Models. *Academic Radiology*. 2010;17:894–9. DOI: 10.1016/j.acra.2010.03.005.

24. Sandison GA, Loye MP, Rewcastle JC, Hahn LJ, Saliken JC, McKinnon JG, Donnelly BJ. X-ray CT monitoring of iceball growth and thermal distribution during cryosurgery. *Physics in Medicine and Biology*. 1998;43:3309–24. DOI: 10.1088/0031-9155/43/11/010.
25. Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A. Cryoablation Malignant of Unresectable Liver Tumors. *The American Journal of Surgery*. 1996;171:27–31. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)80068-3.
26. Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, Hale J, Myles J, Novick AC. Renal cryosurgery: Experimental evaluation of treatment parameters. *Urology*. 1998;52(1):29–34. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00169-1.
27. Wege H, Li J, Ittrich H. Treatment Lines in Hepatocellular Carcinoma. *Visceral Medicine*. 2019;35:266–72. DOI: 10.1159/000501749.
28. Al-Sakere B, André F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos R V., Rubinsky B, Mir LM. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS ONE*. 2007;2(11):e1135. DOI: 10.1371/journal.pone.0001135.
29. Arena CB, Sano MB, Rossmeisl JH, Caldwell JL, Garcia PA, Rylander MN, Davalos R V. High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for non-thermal ablation without muscle contraction. *BioMedical Engineering Online* [Internet]. 2011;10:102. Available from: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/10/1/102>. DOI: 10.1186/1475-925X-10-102.
30. Crocetti L, De Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2010;33:11–7. DOI: 10.1007/s00270-009-9736-y.
31. Iversen H, Dueholm M. Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Myomas: Long-term Clinical Outcomes and Reinterventions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* [Internet]. 2017;24(6):1020–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.05.021>
32. Franzini A, Moosa S, Servello D, Small I, DiMeco F, Xu Z, Elias WJ, Franzini A, Prada F. Ablative brain surgery: an overview. *International Journal of Hyperthermia* [Internet]. 2019;36(2):64–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1616833>

33. Paul J, Vogl TJ, Chacko A. Dual energy computed tomography thermometry during hepatic microwave ablation in an ex-vivo porcine model. *Physica Medica*. 2015;31:683–91. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.05.014.
34. Pandeya GD, Klaessens JHGM, Greuter MJW, Schmidt B, Flohr T, Van Hillegersberg R, Oudkerk M. Feasibility of computed tomography based thermometry during interstitial laser heating in bovine liver. *European Radiology*. 2011;21:1733–8. DOI: 10.1007/s00330-011-2106-6.
35. Gervais DA, Arellano RS. Percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197:789–94. DOI: 10.2214/AJR.11.7656.
36. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *American Journal of Roentgenology*. 2000 Feb;174(2):323–31. DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740323.
37. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018;29(Supplement 4):iv238–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
38. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver disease*. 2010;30(1):52–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3796.
39. Palumbo G, Iadicicco A, Tosi D, Verze P, Carlomagno N, Tammaro V, Ippolito J, Campopiano S. Temperature profile of ex-vivo organs during radio frequency thermal ablation by fiber Bragg gratings . *Journal of Biomedical Optics*. 2016;21(11):117003. DOI: 10.1117/1.jbo.21.11.117003.
40. Saccomandi P, Schena E, Silvestri S. Techniques for temperature monitoring during laser-induced thermotherapy: An overview. *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(7):609–19. DOI: 10.3109/02656736.2013.832411.
41. Zhang L, Li Q, Wang CY, Tsui PH. Ultrasound single-phase CBE imaging for monitoring radiofrequency ablation. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;35(1):548–58. DOI: 10.1080/02656736.2018.1512160.

42. Frich L. Non-invasive thermometry for monitoring hepatic radiofrequency ablation. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*. 2006;15(1):18–25. DOI: 10.1080/13645700500470025.
43. Seibert JA. X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 1: Basic principles of x-ray production. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2004;32(3):139–47. PMID: 15347692.
44. Fani F, Schena E, Saccomandi P, Silvestri S. CT-based thermometry: An overview. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(4):219–27. DOI: 10.3109/02656736.2014.922221.
45. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*. 2015;276(3):637–53. DOI: 10.1148/radiol.2015142631.
46. Rassouli N, Etesami M, Dhanantwari A, Rajiah P. Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology : principles and applications. *Insights Imaging*. 2017;8:589–98. DOI: 10.1007/s13244-017-0571-4.
47. Gibney B, Redmond CE, Byrne D, Mathur S, Murray N. A Review of the Applications of Dual-Energy CT in Acute Neuroimaging. *Canadian Association of Radiologists' Journal*. 2020. p. 1-13. DOI: 10.1177/0846537120904347.
48. Goo HW, Goo JM. Dual-energy CT: New horizon in medical imaging. Vol. 18, *Korean Journal of Radiology*. 2017. p. 555–69. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.555.
49. Fallone BG, Moran PR, Podgorsak EB. Noninvasive thermometry with a clinical x-ray CT scanner. *Medical Physics*. 1982;9(5):715–21. DOI: 10.1118/1.595117.
50. Bruners P, Levit E, Penzkofer T, Isfort P, Ocklenburg C, Schmidt B, Schmitz-Rode T, Günther RW, Mahnken AH. Multi-slice computed tomography: A tool for non-invasive temperature measurement. *International Journal of Hyperthermia*. 2010;26(4):359–65. DOI: 10.3109/02656731003605654.
51. Jenne JW, Bahner M, Spoo J, Huber P, Rastert R, Simiantonakis L, Lorenz WJ, Debus J. CT on-line monitoring of HIFU therapy. *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium*. 1997;1377–80. DOI: 10.1109/ultsym.1997.661833.

52. Pandeya GD, Greuter MJW, Schmidt B, Flohr T, Oudkerk M. Assessment of thermal sensitivity of CT during heating of liver: An ex vivo study. *British Journal of Radiology*. 2012;85:e661–5. DOI: 10.1259/bjr/23942179.
53. Morin RL, Frush DP. Artificial Intelligence and CT Image Reconstruction: Potential of a New Era in Radiation Dose Reduction. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(5):649–51. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.12.025.
54. Liu CK, Huang HM. Noise reduction in dual-energy computed tomography virtual monoenergetic imaging. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2019;20(9):104–13. DOI: 10.1002/acm2.12694.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wiebke Kreß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Thermometrie mit Dual-Energy-Computertomographie – Einfluss von Strahlenstärke und Rekonstruktionen am Biophantom“/ „Thermometry with dual-energy-computed tomography – Influence of radiation dose and reconstruction on a biophantom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Wiebke Kreß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Pohlan J, Kress W, Hermann KG, Mews J, Kroes M, Hamm B, Diekhoff T. Computed Tomography Thermography for Ablation Zone Prediction in Microwave Ablation and Cryoablation: Advantages and Challenges in an Ex Vivo Porcine Liver Model [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *J Comput Assist Tomogr.* 2020;10.1097/RCT.0000000000001081. doi:10.1097/RCT.0000000000001081

Beitrag im Einzelnen:

Anteilserklärung am Paper "CT thermography for ablation zone prediction in microwave ablation and cryoablation – advantages and challenges in an ex vivo porcine liver model" von Pohlan et al.:

1. Planung der Analyse des Versuches zur Mikrowellenablation: Festlegung der Rekonstruktionsmodi, sowie Etablierung einer einheitlichen Platzierung der ROIs, welche so auch im Versuch der Cryoablation angewandt wurde.
2. Durchführung der Rekonstruktionen von insgesamt 1090 Serien der Mikrowellenablation. (109 Serien DECT- Rohdaten als geblendete Bilder in 100 keV, 120 keV, sowie virtuell monoenergetische Bilder in 40 mA, 60 mA, 80 mA, 100 mA, 120 mA, 135 mA) welche analysiert wurden.
3. Platzierung und Export von 2398 ROIs im Versuch der Mikrowellenablation.
4. Korrelationsanalyse, binäre sowie lineare Regression der Mikrowellenablation auf die sich in der Publikation bezogen wird.
5. Bereitstellung der Daten, sowie Mitarbeit bei Abbildungen 2,3 sowie Tabelle 1.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

Publikation 1:

Pohlan J, Kress W, Hermann KG, Mews J, Kroes M, Hamm B, Diekhoff T. Computed Tomography Thermography for Ablation Zone Prediction in Microwave Ablation and Cryoablation: Advantages and Challenges in an Ex Vivo Porcine Liver Model [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. J Comput Assist Tomogr. 2020;10.1097/RCT.0000000000001081.
doi:10.1097/RCT.0000000000001081

13. Danksagung

Ich möchte mich bei den Untenstehenden für die Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit bedanken.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer und seit Kurzem auch Doktorvater PD Dr. med. Torsten Diekhoff bedanken. Er hat mich schon während des Studiums bei der Fertigstellung meiner Hausarbeit betreut und unterstützt und mir im Anschluss eine Möglichkeit zur Promotion gegeben. Vielen Dank für die stetige Unterstützung, die Geduld und fachliche Expertise welche mir sehr bei der Ausarbeitung und Fertigstellung meiner Promotion geholfen haben.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten AG Rheumaimaging der Charité vor allem aber bei Professor Dr. med. Kay Geert Hermann für die Ideen und Vorschläge zur Ausarbeitung und Verbesserung der Arbeit bedanken.

Vielen Dank an Dario Zocholl für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten und an Theresa Franke als Lektorin meiner Arbeit.

Ein ganz besonders großer Dank gilt auch meinen Eltern, welche mich durch meine gesamte Studienzeit sowohl finanziell als auch moralisch unterstützt und es dadurch ermöglicht haben meine Zeit in eine Promotion zu investieren. Auch für die Korrektur der Arbeit und ihre hilfreichen Ideen möchte ich mich noch einmal bedanken.