

# 1 Einleitung

Seit ihrer klinischen Einführung zu Beginn der 70er Jahre hat sich die Computertomographie, befördert durch stetige technische Verbesserungen, zu einem Standardinstrument im Repertoire des Radiologen entwickelt. Die hohe räumliche Auflösung, gute Darstellung ossärer Strukturen und die mit modernen Scannern erreichbare hohe Untersuchungsgeschwindigkeit sind nur einige der Vorzüge dieser Technik. Bereits zu Beginn der achtziger Jahre wurden von Axel<sup>1</sup> Methoden entwickelt, um zusätzlich zu morphologischen Informationen auch quantitative funktionelle Daten zur Durchblutung eines Gewebes mittels der CT zu erlangen. Seither entstanden eine Reihe technischer Umsetzungen in Form kommerzieller Produkte verschiedener Hersteller. Die „dynamische“ Form der CT gesellt sich zu anderen Verfahren der In-Vivo-Messung durchblutungsassoziierter Parameter. Dies sind beispielsweise die funktionelle MRT, die <sup>15</sup>O-PET oder die Doppler-Sonographie.

CT-Perfusionstechniken wurden bisher vor allem im Rahmen diagnostischer Fragestellungen beim Schlaganfall<sup>2-4</sup> und mit Hinblick auf Diagnosestellung, Therapieplanung bzw. -kontrolle und Prognosevorhersage in der Onkologie<sup>5</sup> genutzt. Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stehen Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx. Es wurde versucht, anhand eines Querschnittes noch unbehandelter Tumoren, mögliche Änderungen der Meßparameter der Perfusions-CT mit Fortschreiten des malignen Prozesses und in Assoziation mit seiner Aggressivität zu erkennen. Ein so erzielter Einblick in die Biologie des Tumors, genauer in die angiogenetischen Prozesse, könnte einen weiteren Baustein in der prätherapeutischen Einschätzung dieser Karzinome darstellen.

## 1.1 Grundlagen und Stand der Forschung

### 1.1.1 Die Perfusionscomputertomographie (PCT)

Die unter dem Oberbegriff Perfusions-CT vereinten Techniken basieren generell auf der Auswertung einer Serie von Bildern in einer konstanten Schicht (bzw. mehreren angrenzenden bei Multislice-Scannern), aufgenommen in festgelegten Intervallen über einen bestimmten Zeitraum nach der intravasalen Applikation eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels. Für die einzelnen Pixel der betreffenden Ebene sowie deren Bündelung zu Regions of Interest (ROI) lassen sich die Röntgenstrahlenabschwächungswerte (in Hounsfield-Einheiten HU) zu den verschiedenen Zeitpunkten bestimmen und zu einer Abschwächungs-Zeit-Kurve („time-attenuation curve“, TAC) zusammentragen. Im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie ist

im Falle der CT die gemessene Röntgenabschwächung proportional zur Konzentration des Kontrastmittels<sup>6,7</sup>. Man gewinnt also mit diesem Verfahren das Äquivalent einer Konzentrations-Zeit-Kurve. Von Bedeutung für die verschiedenen Methoden zur Ermittlung quantitativer hämodynamischer Parameter sowie die nachfolgenden Ausführungen sind neben den Abschwächungs-Zeit-Kurven von Geweben auch die arteriellen und, für bestimmte Aufgabenstellungen, venösen Gefäße. Allgemein zeigt sich bis zum Anfluten des Kontrastmittels eine basale, native Abschwächung, welche als Nulllinie dienen kann, auf die sich alle weiteren HU-Werte beziehen. Danach steigt die Röntgenabschwächung zu einem Maximalwert an, welcher durch das erstmalige Anfluten des Kontrastmittels hervorgerufen wird, worauf die Werte wieder abklingen. In der Folge treten weitere, kleinere Gipfel auf, die der Rezirkulation des Kontrastmittels zuzuschreiben sind.

Folgende gefäßphysiologische Kenngrößen können abhängig vom jeweils verwendeten Modell durch die Auswertung der Abschwächungs-Zeit-Kurven gewonnen werden:

Der Blutfluß („blood flow“ – BF), gemessen in  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  pro 100 g nasses Gewebe, stellt die Volumenflußrate in Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen, Venen und arteriovenösen Shunts dar<sup>6</sup>. Das Blutvolumen („blood volume“ - BV) pro Gewebemasseanteil bezieht sich auf strömendes Blut innerhalb der Gefäße, die bereits für den Blutfluß genannt wurden. Die Einheit des Blutvolumens ist ml pro 100 g nasses Gewebe. Die mittlere Transitzeit („mean transit time“ – MTT) ist definiert als die durchschnittliche Zeit, die die einzelnen Blutvolumenanteile benötigen, um das Gefäßbett vom arteriellen zum venösen Ende zu durchqueren. Sie wird in Sekunden gemessen.

Das der Indikatorverdünnungstheorie entstammende zentrale Volumentheorem („central volume principle“) vereint die drei vorgenannten Größen in einer Gleichung<sup>8,9</sup>:

$$\text{BF} = \frac{\text{BV}}{\text{MTT}}$$

Zugrunde liegt nach Meier und Zierler<sup>8</sup> ein Gefäßsystem mit nur einem Ein- und Ausgang, in welches instantan ein Indikator appliziert wird, der es daraufhin wieder vollständig verläßt. Geltungsvoraussetzungen des Modells sind zudem zeitliche Konstanz von Blutfluß und Blutvolumen, ein stationäres System (Dichtefunktion der Transitzeiten  $h(t)$  ist konstant über die Meßzeit) und eine vollständige Mischung von Blut und Indikator (Dichtefunktionen der Transitzeiten für Indikator und Flüssigkeit sind gleich). Zudem darf keine Rezirkulation des Tracers auftreten.

Erweist sich das Kapillarendothel als permeabel für das Kontrastmittel, so vergrößert sich dessen Verteilungsvolumen. Die kontrastmittelabhängige Röntgenabschwächung geht dann nicht allein

vom vaskulären, sondern auch vom extravaskulären, extrazellulären Raum aus<sup>6</sup>. In den Abschwächungs-Zeit-Kurven der Gewebe äußert sich dieser Vorgang als verzögerter Rückgang der Werte nach dem Auftreten des Anflutungsgipfels, da die Rückdiffusion aus dem Extravasalraum nur langsam vonstatten geht. Der Anteil des Kontrastmittels, der bei einer einzelnen Passage in den Extravasalraum diffundiert, ist die Extraktionsfraktion  $E^{6,10,11}$ :

$$E = \frac{c_a - c_v}{c_a - c_e}$$

Informationen zur Durchlässigkeit eines Gefäßbettes liefert das kapilläre Permeabilitätsflächenprodukt („permeability surface area product“ - PS). Seine Maßeinheit entspricht der des Blutflusses:  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  pro 100 g nasses Gewebe.

Das PS (Crone-Renkin-Konstante) ist das Produkt aus dem Permeabilitätskoeffizienten für einen bestimmten Indikator und der für den Transfer zur Verfügung stehenden Fläche. Blutfluß und Permeabilitätsflächenprodukt bestimmen die Größe der Extraktionsfraktion<sup>11</sup>:

$$E = 1 - e^{-PS/BF}$$

Je nachdem, welche Größe die andere dominiert, können zwei Extreme des Stofftransfers zwischen Blut und Gewebe unterschieden werden. Ist der Blutfluß viel kleiner als das Permeabilitätsflächenprodukt, so ist er perfusionslimitiert, im umgekehrten Fall dagegen durch die Diffusion begrenzt. Bei in der radiologischen Bildgebung verwendeten Kontrastmitteln tragen Molekülgröße und -ladung zum Ausmaß des Permeabilitätsflächenprodukts in einem Gewebe bei, wodurch die Vergleichbarkeit z.B. zwischen MR- und CT-basierten Studien eingeschränkt wird<sup>12</sup>.

Softwareprodukte zur Perfusionsanalyse bieten häufig die Möglichkeit, die vorgenannten Meßgrößen für jeden Pixel der gewählten Schichtebene einzeln zu bestimmen und in Form einer Funktionskarte darzustellen, in der Meßwertbereichen Farben zugeordnet sind. Dies ermöglicht eine einfache visuelle Einschätzung der räumlichen Verteilung der Parameterausprägungen. Um mehrere Pixel und deren Werte zusammenzufassen, ist es möglich, Regions of Interest innerhalb der Farbkarten festzulegen. So läßt sich z.B. der mittlere Blutfluß einer Region quantitativ erfassen.

Es existieren verschiedene, auf unterschiedlichen physiologischen Modellen beruhende Ansätze zur Berechnung hämodynamischer Parameter aus Abschwächungs-Zeit-Kurven.

Die einfachste Art besteht in der bloßen Betrachtung des Profils der TACs von Geweben und der Aufstellung „semiquantitativer“ Werte, denen zugesprochen wird, bestimmte Kenngrößen zu repräsentieren. So wird die maximal auftretende Röntgenabschwächung stellvertretend für den

Blutfluß verwendet. Da die Form der Gewebekurve jedoch auch von den globalen Herz-Kreislaufgrößen des Patienten im Moment der Untersuchung und von den Bedingungen der Kontrastmittelapplikation abhängt, sind diese Werte kritisch zu betrachten<sup>13</sup>.

Auf der theoretischen Grundlage des Fickschen Prinzips kann aus den Charakteristika von Abschwächungs-Zeit-Kurven einer Inputarterie und des interessierenden Gewebes der Blutfluß berechnet werden. Intra- und Extravasalraum bilden in diesem Modell ein Kompartiment. Beispielhaft für einen solchen Ansatz sind die von Mullani und Gould 1983 vorgestellten Betrachtungen zur Perfusionsmessung mittels nuklearmedizinischer Tracer<sup>14</sup>. Bei der dazu verwandten und heute für CT-basierte Messungen gängigeren Maximum-Slope-Methode entspricht der Blutfluß dem Quotienten aus maximalem positivem Anstieg der Gewebekurve und dem Maximalwert der Arterienkurve<sup>15</sup>. Hierbei wird vorausgesetzt, daß während des Anflutens des Kontrastmittels kein venöser Ausstrom stattfindet. Dementsprechend ist auch noch keine Rezirkulation des Kontrastmittels aufgetreten. Eine dahingehende Korrektur der Kurve wird damit überflüssig.

Die bereits erwähnte Indikatorverdünnungstheorie ist eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung gefäßphysiologischer Kenngrößen anhand von Konzentrations-Zeit-Daten eines Tracers<sup>16</sup>. Das im Rahmen dieser Arbeit eingesetzte kommerzielle Produkt GE CT Perfusion 3 verwendet einen Ansatz, der sich den sogenannten Dekonvolutionsmethoden zuordnen läßt. Hierbei werden die Charakteristika der Impulsrestfunktion=impulse-response/residue-function (IRF,  $R(t)$ ) ausgewertet. Diese entspricht der Abschwächungs-Zeit-Kurve eines Gewebes gemäß der jeweils darin verbleibenden Kontrastmittelmenge, die bei einer idealen Injektion des Kontrastmittels in Form einer Deltafunktion, also innerhalb eines Zeitintervalls der Länge 0 s, direkt am Eintrittspunkt des Gefäßbettes auftritt. Die IRF wird normalisiert, so daß ihr Maximalwert (Wert zum Zeitpunkt Null) gleich 1 ist<sup>17</sup>. Diese Kurve entspricht 1 minus der kumulativen Verteilungsfunktion der Transitzeiten<sup>16</sup>. Die blutflußskalierte Impulsrestfunktion  $BF \cdot R(t)$  hat den Wert BF bei  $t=0$ .

Aus Gründen der Praktikabilität erfolgt die Kontrastmittelinjektion am Patienten in eine periphere Vene (z.B. Vena mediana cubiti) über ein Zeitintervall von mehreren Sekunden. Ausdruck finden die Eigenschaften der Injektion in der resultierenden arteriellen Abschwächungs-Zeit-Kurve. Sie kann als eine Aneinanderreihung idealer Impulsboli angesehen werden. Ebenso setzt sich die reale Gewebekurve aus verschiedenen skalierten und zeitlich verschobenen Impulsrestfunktionen zusammen<sup>18</sup>. Sie entspricht dem Ergebnis einer Faltung (Konvolution, Integral der Produkte zweier Funktionen zu verschiedenen Zeitpunkten) der

blutflußskalierten IRF mit der arteriellen Inputfunktion (nach Korrektur bezüglich Rezirkulation)<sup>16,17,19</sup>:

$$c_{\text{tiss}}(t) = c_a(t) \otimes \text{BF} \cdot R(t)$$

Durch den umgekehrten Prozeß der Dekonvolution kann aus Gewebe- und Arterienkurve die IRF bestimmt werden. Dabei kann der IRF ein physiologisches Modell zugrundegelegt werden, welches die Kurvenform vorbestimmt (parametrische Dekonvolution) oder es werden keine solchen Annahmen gemacht und eine nicht-parametrische Dekonvolution durchgeführt<sup>19-25</sup>. Oft wird die Form der IRF bestehend aus einem Plateau und einem darauffolgenden einfach-exponentiellen Abfall bis 0 beschrieben, was mit dem Vorhandensein eines Spektrums von Kapillaren unterschiedlicher Länge im Einklang steht<sup>17,18</sup>.

Die einzelnen Kenngrößen können aus der IRF abgeleitet werden.

Der Blutfluß ergibt sich, wie bereits erwähnt, aus dem Anfangswert der blutflußskalierten IRF. Da sich das Röntgenkontrastmittel nur extrazellulär verteilt, ergibt sich zunächst der Plasmafluß. Mittels des Hämatokrits, welcher in einer Kapillare kleiner als in einem großen Gefäß ist, läßt sich dieser in den Blutfluß umrechnen<sup>19</sup>.

Die mittlere Transitzeit entspricht dem Quotienten aus dem Integral unter der IRF und deren Wert zum Zeitpunkt Null<sup>16,18</sup>. Die Software GE CT Perfusion verwendet das erste Moment (Erwartungswert) der IRF als Äquivalent der MTT<sup>8,9</sup>. Laut GE CT Perfusion-Handbuch gilt hier:

$$\text{MTT} = \frac{\sum_{t=0}^{\infty} (t \cdot f(t))}{\sum_{t=0}^{\infty} f(t)} \quad \text{mit } f(t)=R(t)$$

Bei ungenügender Vermischung von Blut und Kontrastmittel besteht allerdings die Gefahr der Unterschätzung der MTT<sup>1,26</sup>.

Das Blutvolumen ist nach dem zentralen Volumentheorem das Produkt aus BF und MTT und demnach gleich der Fläche unter  $\text{BF} \cdot R(t)$ . Gleichzeitig kann es, da gemäß den mathematischen Eigenschaften der Faltung

$$\int_{-\infty}^{\infty} c_{\text{tiss}}(t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} c_a(t) dt \cdot \int_{-\infty}^{\infty} \text{BF} \cdot R(t) dt$$

ist<sup>19</sup>, als Quotient der Integrale unter den Abschwächungs-Zeit-Kurven von Input-Arterie und Gewebe verstanden werden:

$$\text{BV} = \int_{-\infty}^{\infty} \text{BF} \cdot R(t) dt = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} c_{\text{tiss}}(t) dt}{\int_{-\infty}^{\infty} c_a(t) dt}$$

Ein durch Partialvolumeneffekte vermindertes Integral unter der Arterienkurve hat somit eine Überschätzung des Blutvolumens zur Folge. Dies stellt hauptsächlich bei Verwendung kleiner, unregelmäßig verlaufender Gefäße zur Erfassung der arteriellen Inputfunktion ein Problem dar und wird durch die relativ große Schichtdicke der PCT begünstigt. Abhilfe schafft die Verwendung eines Korrekturfaktors zur Beseitigung der Verfälschung<sup>23</sup>. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Skalierung der Inputfunktion mit Hilfe einer Region of Interest in einem vollständig mit Blut gefüllten Volumen. Oft fällt die Wahl auf ein venöses Gefäß, bei Gehirnuntersuchungen z.B. den Sinus sagittalis superior. Eine solche Korrektur unterstützt ebenfalls die Software GE CT Perfusion. Wie der Blutfluß, so muß auch das Blutvolumen vom plasma- zum vollblutbezogenen Wert umgerechnet werden.

Die auf der Indikatorverdünnungstheorie basierende Methode liefert in der beschriebenen Ausformung nur bei intravasal gebundenem Kontrastmittel korrekte Ergebnisse, wie es z.B. im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke der Fall ist<sup>10</sup>. Da das Gefäßsystem maligner Tumoren aber eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Permeabilität für die gängigen niedermolekularen Röntgenkontrastmittel aufweist, muß diesem Fakt in der Berechnung der Meßgrößen Rechnung getragen werden.

Zur Beschreibung des Stoffaustausches mit dem Extravasalraum existieren mehrere Modelle. Kompartimentale Ansätze sehen Intra- und Extravasalraum jeweils als „well mixed compartment“ an, d.h. die Konzentration des Kontrastmittels ist nur eine Funktion der Zeit und nicht des Ortes. Wird weiterhin angenommen, daß Stoffaustausch nur vom Gefäß zum Interstitium hin stattfindet, so läßt sich ein sogenannter Patlak-Plot erstellen, der eine Gerade darstellt, deren Anstieg einer Transferkonstante, zusammengesetzt aus Blutfluß und Extraktionsfraktion, und deren Schnittpunkt mit der Ordinate dem Blutvolumen entspricht<sup>6</sup>. Dieses Verfahren kann z.B. die Blutflußmessung mit einem 1-kompartimentalen Modell ergänzen<sup>27</sup>.

Eine separate Berechnung von Blutfluß und PS läßt sich durch Distributed-Parameter-Modelle erreichen. Ein Beispiel ist das Tissue-Homogeneity-Modell von Johnson und Wilson<sup>28</sup>. Der Intravasalraum ist hier kein homogenes Kompartiment, sondern besitzt einen Konzentrationsgradienten vom arteriellen zum venösen Ende. Der Extravasalraum ist weiterhin bezüglich der Kontrastmittelkonzentration homogen. Eine mathematische Vereinfachung schafft die von St. Lawrence und Lee entwickelte adiabatische Approximation<sup>29,30</sup> zum Tissue-Homogeneity-Modell, welche voraussetzt, daß die Änderung der Konzentration im Extravasalraum sehr langsam geschieht und somit für ein bestimmtes Zeitintervall Konstanz angenommen werden kann.

Sie liefert folgende Beschreibung einer IRF:

$$R(t) = \begin{cases} 1 & 0 \leq t < MTT \\ Ee^{-\frac{BF \cdot E}{V_e}(t-MTT)} & t \geq MTT \end{cases}$$

Nach Verstreichen der mittleren Transitzeit fällt hier der Wert der IRF von 1 auf E, worauf ein langsames, exponentielles Abklingen entsprechend der Rückdiffusion des Kontrastmittels aus dem Extravasalraum folgt. BF, BV, MTT und PS können aus diesem Modell nach dem Muster der für die „intravasale“ IRF genannten Prinzipien abgeleitet werden, wie von Cenic et al.<sup>10</sup> beschrieben.

Die Eigenheiten der verschiedenen Formen der Perfusions-CT bedingen spezifische Anforderungen an das Untersuchungsprotokoll. Allgemein von Vorteil ist ein kompakter Bolus eines möglichst hoch konzentrierten Kontrastmittels<sup>31</sup>. Hierdurch wird die Kontrastierung im Gewebe verbessert mit der Folge eines höheren Signal-Rausch-Verhältnisses. Vor allem in Gewebsregionen mit geringem Blutfluß und dadurch geringerem erreichbarem Kontrastniveau ist dies von Bedeutung, um eine Signalstärke zu erhalten, mit der der rauschempfindliche Dekonvolutionsprozeß durchführbar ist<sup>24</sup>. Da die Maximum-Slope-Methode voraussetzt, daß bis zum Erreichen des Anreicherungsgipfels kein venöser Ausstrom stattgefunden hat, ist hier eine hohe Injektionsrate (5-10 ml/s) eines relativ kleinen Bolus (40-50 ml) von besonderer Bedeutung<sup>12</sup>. Bei der Dekonvolutionsmethode genügen geringere Injektionsraten (4 ml/s). Die gängigen Röhrenspannungen liegen bei 120 und 80 kV, wobei letztere aufgrund geringerer Strahlungsdosis und höheren Kontrastes Vorteile aufweist<sup>32</sup>. Um die Strahlenexposition des Patienten geringzuhalten, ist eine Abwägung zwischen Gesamtbildanzahl (und damit auch der Zeitauflösung der Perfusionsserie) und dem Röhrenstrom vorzunehmen. Ein höherer Röhrenstrom bedeutet eine höhere Dosisleistung und damit ein geringeres Quantenrauschen. Die Dekonvolutionsmethode verlangt nach einer höheren Zeitauflösung der Perfusionsserie als die kompartmentale Analyse in der Maximum-Slope-Variante, welche zur Bestimmung von maximalem Kurvenanstieg und Kurvengipfel weniger Datenpunkte benötigt<sup>12</sup>. Nichtsdestotrotz zeigte eine auf dem Dekonvolutionsprozeß fußende Untersuchung bei Bildintervallen von 3 s und einem Kontrastmittelbolus von 40 ml keine signifikante Abweichung der Meßwerte gegenüber höherer Zeitauflösung<sup>33</sup>. Die maximale Schichtdicke wird durch die Breite des Detektors des CT-Scanners vorgegeben. Bei dem Multislice-CT GE Lightspeed 16 sind dies z.B. 2 cm, die entweder in 4 Schichten zu je 5 mm oder in 2 Schichten zu je 10 mm aufgeteilt werden können. Eine größere Schichtdicke verringert das Bildrauschen<sup>12,34</sup>. Eine Möglichkeit zur

Erhöhung der räumlichen Abdeckung der Perfusions-CT ist die „togging-table“-Technik, welche zunächst für die Anwendung bei der Untersuchung des Gehirns beschrieben wurde<sup>35</sup>. Hierbei nimmt der Untersuchungstisch während der Aufnahme abwechselnd zwei Positionen ein, was eine Verdopplung der Länge des dargestellten Abschnitts bedeutet. Von Nachteil ist hierbei die zwangsläufige Reduktion der zeitlichen Auflösung der PCT-Serie. Sie liegt derzeit bei 5 Sekunden.

Vergleiche mit bereits etablierten Methoden liefern Daten zur Validität der mit Hilfe der Perfusions-CT gewonnenen Meßwerte. Cenic et al.<sup>10</sup> stellten mit PCT (Distributed-Parameter-Modell) und Mikrosphärentechnik ermittelte Blutflußwerte von Gehirntumoren gegenüber. Purdie et al.<sup>24</sup> taten Gleiches mit in Kaninchen-Extremitäten implantierten VX2-Tumoren. In beiden Untersuchungen hatte die Regressionsgerade einen Anstieg nahe 1 und schnitt die Ordinate nicht signifikant unterschiedlich von 0. Die Studien zeigten außerdem ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit der Werte.

### **1.1.2 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx**

Von den 13.000 jährlich in Deutschland auftretenden neuen Tumorerkrankungen der Mundhöhle und des Oropharynx sind die Mehrzahl, mit einem Anteil von 90 %, Plattenepithelkarzinome<sup>36</sup>. 5 % aller auftretenden Malignome sind Tumoren dieser Körperregion<sup>37,38</sup>. Neben den Plattenepithelkarzinomen sind dies hauptsächlich adenoidzystische Karzinome der kleinen Speicheldrüsen, Adenokarzinome, maligne Lymphome und Sarkome wie beispielsweise das Rhabdomyosarkom beim Kind. Im Jahre 2003 stellten Tumoren von Mundhöhle und Rachen bei den Männern die sechsthäufigste (3,9 %) und bei Frauen die siebzehnthäufigste (1,3 %) Krebstodesursache dar. Mundhöhlenkarzinome treten meist zwischen der 5. und 7. Lebensdekade auf. Seit Mitte der 60er Jahre ist eine Zunahme der diesbezüglichen Mortalität vor allem bei den Männern zu beobachten<sup>39</sup>.

Die bedeutendsten Risikofaktoren stellen Rauchen und Alkoholkonsum dar, welchen in Kombination zudem ein überadditiver Synergismus zugeschrieben wird. Auch der Genuß von Betelnüssen kann zur Karzinogenese beitragen. Weitere Risikofaktoren sind berufliche Expositionen mit Farben, Lacken und Pech sowie mangelnder Konsum von frischen Früchten und Gemüse. Weiterhin vermutet man Zusammenhänge mit schlechter Mundhygiene und Viren wie EBV, HSV und HPV<sup>39</sup>. Eine HIV-Infektion begünstigt neben anderen Malignomen auch das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx<sup>37</sup>. Mit der langjährigen Einwirkung von Noxen auf den oberen Aerodigestivtrakt wird das Phänomen der

Feldkanzerierung<sup>40</sup> erklärt. Es bezeichnet das multiple Auftreten von Epithelabnormitäten in der gesamten anatomischen Region. Das Risiko für einen unabhängigen Zweittumor, z.B. in Pharynx, Larynx oder Oesophagus ist damit erhöht und liegt bei ca. 20 %<sup>41</sup>. Auch ein gleichzeitiges, multilokuläres Auftreten in der Mundhöhle mit hoher Rezidivgefahr nach Therapie ist typisch.

Schleimhautläsionen, die im Sinne einer Präkanzerose einer malignen Entartung vorausgehen können, sind die häufig auftretenden Leukoplakien, z.B. am harten Gaumen bei Pfeifenrauchern und die seltenen Erythoplakien, wobei letztere sehr viel häufiger in ein Karzinom übergehen (>50 % respektive 2-5 % maligne Transformation innerhalb von 10 Jahren)<sup>41</sup>.

Die Prädilektionsstellen in der Mundhöhle stellten sich in einer Untersuchung des Armed Forces Institute of Pathology<sup>36</sup> folgendermaßen dar: Unterlippe 78 %, Zunge 22 %, Mundboden 17 %, Gingiva 6 %, Gaumen 5,5 %, Tonsille 5 %, Oberlippe 4 %, Wange 2 %, Uvula 0,5 %. Im Oropharynx waren mit 80 % hauptsächlich Tonsillen- und Zungengrundkarzinome vertreten. Es folgten der weiche Gaumen mit 13 % und die Pharynxrückwand mit 4-5 %. Zungenkarzinome betrafen zu 70 % den oralen, mobilen Anteil mit Bevorzugung der Zungenränder und der Zungenspitze und zu 30 % den Zungengrund.

Die Erstdiagnose erfolgt oftmals nach der zufälligen Entdeckung einer karzinomverdächtigen Läsion durch den behandelnden Zahnarzt. Von sich aus suchen die Patienten häufig erst spät ärztlichen Rat. Gründe hierfür sind eine oft geringe und nicht mit der Tumorgroße korrelierende Schmerzsymptomatik (neben lokalem Wundheitsgefühl, auch Gesichtsschmerz und fortgeleitete Otalgie), Funktionseinschränkungen erst in späten Phasen der Erkrankung und eine nicht auf Introspektion bedachte Patientenschaft. So vergingen bei einer Gruppe von am Plattenepithelkarzinom der Zunge Erkrankten durchschnittlich 6 Monate vom Auftreten erster Symptome bis zum Aufsuchen eines Arztes<sup>42</sup>. Die Diagnosestellung erfolgt deshalb häufig in einem späten Stadium. 70 % der Tumoren haben bereits das Stadium T3/T4 erreicht<sup>38</sup>. Das makroskopische Erscheinungsbild variiert individuell. Typischerweise zeigt sich jedoch ein derber, flacher Primärtumor, der eine granulierte bzw. papillomatöse und verhornte Oberfläche aufweist. Bis zu einem Tumordurchmesser von ca. 3 cm liegt die Hauptmasse oberflächlich. Die Mehrzahl der Fälle weist eine zentrale Ulzeration auf<sup>36</sup>. Tumoren des Zungengrundes zeigen anders als Karzinome anderer Lokalisationen (z.B. Mundboden, orale Zunge) auch bei ausgedehntem Tumorwachstum keine klinisch auffällige Raumforderung. Große Tumoren werden hier durch Dysphagie, oralen Foetor und nasale Sprache symptomatisch.

Fortgeschrittene, tief infiltrierende Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx können Hirnnervenausfälle (besonders Nerven IX, X, XII<sup>37</sup>) verursachen. Bei Infiltration der Musculi

pterygoidei (vor allem bei Karzinomen des harten Gaumens und des retromolaren Trigonum) kann eine Kieferklemme (Trismus) die Folge sein<sup>40</sup>.

Die Therapieplanung erfordert eine Charakterisierung der biologischen Eigenschaften des Tumors. Wichtige Merkmale sind das histologische Erscheinungsbild, der Differenzierungsgrad, die Tumorgroße und -lokalisierung, das Ausmaß und die Richtung der Infiltration von Nachbarstrukturen und die lymphogene und hämatogene Metastasierung.

Plattenepithelkarzinome können verschiedenen Untertypen angehören. Zum einen kann zwischen ulzerativem und exophytischem Wachstumsmuster sowie Übergangsformen zwischen beiden Extremen unterschieden werden. Der exophytische, lange Zeit oberflächlich wachsende Typ ist weniger häufig und weniger aggressiv. Er tritt am vor allem an der Lippe auf. Eine Reihe seltener histologischer Sonderformen wird zudem definiert. Eine aggressive Variante mit schlechter Prognose ist beispielsweise das basaloide Plattenepithelkarzinom, welches mikroskopisch pseudoglanduläre Strukturen aus basaloïden Zellen zeigt. Das verukköse Karzinom tritt vornehmlich in der Wangenschleimhaut, einer sonst ungewöhnlichen Lokalisation für Mundhöhlentumoren, auf. Es wächst als breitbasig aufsitzendes, weißliches, blumenkohlartiges Gebilde, zeigt einen hohen Keratinisierungsgrad und wird als in der Regel hoch differenziert charakterisiert<sup>40</sup>.

Die histopathologische Differenzierung eines Karzinoms wird nach Vorgaben der UICC (International Union against Cancer) in abgestufte Grade unterteilt (Tabelle 1)<sup>43</sup>. Allgemein gilt die Annahme, daß ein höheres Grading mit hoher biologischer Aggressivität des Karzinoms einhergeht.

**Tabelle 1: Differenzierungsgrade von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx**

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Morphologische Merkmale, die über die Differenzierung Aufschluß geben, sind z.B. der Keratinisierungsgrad, die Kernpleomorphie und die Mitoserate<sup>40</sup>. Von Nachteil ist der Einfluß der subjektiven Einschätzung des Pathologen auf die Bewertung. Außerdem kann der Differenzierungsgrad innerhalb eines Tumors schwanken.

Tumoren des Oropharynx und insbesondere die Karzinome des Zungengrundes und der Tonsillen sind oft schlechter differenziert als Tumoren anderer Lokalisationen. Dies hat eine hohe Rezidiv- und Metastasierungsrate zur Folge (75 % regionale Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung<sup>37</sup>). Allerdings sind diese undifferenzierten Karzinome oft sensibler gegenüber

Strahlen- und Chemotherapie. Hoch differenziert sind dagegen in der Mehrzahl der Fälle Karzinome des harten Gaumens.

Die TNM-Klassifikation der UICC ermöglicht eine Stadieneinteilung, mit deren Hilfe sich Karzinome anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes bezüglich Primärtumor, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung gruppieren und vergleichen lassen.

Fortgeschrittenere Tumoren erhalten ein höheres Stadium, welchem eine schlechtere Prognose zugeschrieben wird. Erstes Mittel der Evaluierung von Primarius und Lymphknotenstatus ist die klinische Untersuchung. Die bimanuelle Palpation gestattet eine gute Evaluierung der Karzinome der Mundhöhle. Insbesondere die Ausbreitung in oraler Zunge und Mundboden läßt sich so erfassen. Problematisch ist die klinische Beurteilung der Infiltration tiefer Schichten und knöcherner Strukturen<sup>44</sup>, weshalb vornehmlich frühe Stadien korrekt erfaßt werden. Die Inspektion des oberen Aerodigestivtrakts mittels Endoskopie gibt Aufschluß über eventuelle Zweittumoren im Sinne einer Feldkanzerierung. Neben der klinischen Untersuchung stehen zur Einschätzung des Tumorstadiums bildgebende Verfahren zur Verfügung. Auf diese wird weiter unten näher eingegangen.

In das T-Stadium fließen die Tumorgröße und die etwaige Infiltration von Nachbarstrukturen ein. Die Einstufung erfolgt nach den in Tabelle 2 angegebenen Kriterien<sup>43</sup>.

**Tabelle 2: Definition der T-Stadien für Plattenepithelkarzinome von Mundhöhle und Oropharynx**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm		
T2	größte Tumorausdehnung > 2-4 cm		
T3	größte Tumorausdehnung > 4 cm		
T4	Infiltration von Nachbarstrukturen		
		Mundhöhle:	Oropharynx:
	a	Infiltration kortikaler Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut	Infiltration Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
	b	Infiltration Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, Umschließung A. carotis interna	Infiltration M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis, Umschließung A. carotis interna

*Primärtumoren der Gingiva mit oberflächlicher Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches werden nicht als T4 klassifiziert*

Das Plattenepithelkarzinom des Mundbodens infiltrierte früh die Mandibula. Auf diese Weise kommt es dazu, daß auch relativ kleine Tumoren als T4 klassifiziert werden.

Nicht im T-Stadium erfaßt und nichtsdestotrotz von entscheidender Bedeutung ist die Infiltration und Überschreitung der Mittellinie. Sie bestimmt beispielsweise, ob eine funktionserhaltende Hemiglossektomie zur Therapie eines Zungenkarzinoms ausreicht oder ob eine komplette Glossektomie mit deletärem funktionellem Ergebnis notwendig ist. Weiterhin sind bilaterale Lymphknotenmetastasen bei Mittellinienbefall wahrscheinlicher.

Das N-Stadium klassifiziert die Ausprägung des prognostisch bedeutsamen Befalls von regionalen Lymphknoten (Halslymphknoten<sup>43</sup>) durch das Karzinom. Die Einstufung ist von Lokalisation, Anzahl und Größe nodaler Metastasen abhängig (Tabelle 3)<sup>43</sup>.

**Tabelle 3: Definition des N-Stadiums für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx**

NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
regionäre Lymphknotenmetastase(n) vorhanden:		
N1		ipsilateral, solitär, größter Durchmesser ≤ 3 cm
N2	a	ipsilateral, solitär, größter Durchmesser > 3-6 cm
	b	ipsilateral, multipel, größter Durchmesser ≤ 6 cm
	c	bilateral/kontralateral, größter Durchmesser ≤ 6 cm
N3		größter Durchmesser > 6 cm

Je nach Tumorlokalisierung erfolgt die Absiedlung mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und in bevorzugte Richtungen (z.B. Wangenmukosa, Gingiva/Alveolarfortsatz, harter Gaumen eher nur ipsilateral, Mundboden, weicher Gaumen, Zungengrund, Rachenhinterwand nicht selten bilateral)<sup>45</sup>. Eine mögliche Ursache hierfür findet sich in der Anlage der drainierenden Lymphbahnen der jeweiligen anatomischen Bezirke. Derselben Ratio einer gewissen Regelmäßigkeit der lymphogenen Metastasierung entspringt die Zuordnung anatomischer Lymphknotengruppen zu Stationen unter Implikation einer bestimmten Reihenfolge des Befalls<sup>38</sup>. Nach Robbins werden 6 Lymphknoten-Levels unterschieden (Tabelle 4), deren nachgewiesener bzw. etwaiger Befall die therapeutische Planung erheblich bestimmt<sup>45</sup>.

**Tabelle 4: Lymphknoten-Levels nach Robbins**

I	a	submental
	b	submandibulär
II		obere Jugularisgruppe
III		mittlere Jugularisgruppe
IV		untere Jugularisgruppe
V		hinteres Halsdreieck
VI		anteriores Kompartiment (z.B. präalaryngeal)

Weiterhin prognostisch relevant und für eine fortgeschrittene Erkrankung sprechend ist der Lymphknotenkapseldurchbruch und die konsekutive extranodale Ausbreitung des Karzinoms.

Die Erkrankung bleibt lange Zeit lokal und regional begrenzt. Fernmetastasen treten verhältnismäßig selten auf. Sie entwickeln sich letzten Endes bei 15-20 % der Patienten, wobei die Wahrscheinlichkeit mit der Progression des malignen Prozesses und auch nach fehlgeschlagenen Therapieversuchen steigt<sup>40</sup>. Häufigste Orte der Absiedlung sind Lunge, Leber und Knochen. Hämatogene Fernmetastasen verschlüsselt das M-Stadium (Tabelle 5)<sup>43</sup>.

**Tabelle 5: Definition des M-Stadiums für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die zusammenfassende Stadieneinteilung der UICC zeigt Tabelle 6<sup>43</sup>.

**Tabelle 6: UICC-Stadiengruppierung für Plattenepithelkarzinome von Mundhöhle und Oropharynx**

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1	N0	M0
Stadium II		T2	N0	M0
Stadium III		T1, T2	N1	M0
		T3	N0, N1	M0
Stadium IV	A	T1, T2, T3	N2	M0
		T4a	N0, N1, N2	M0
	B	jedes T	N3	M0
		T4b	jedes N	M0
	C	jedes T	jedes N	M1

Die Hauptpfeiler der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx bilden die chirurgische Intervention und die Strahlentherapie, welche jeweils stadienadaptiert eingesetzt werden. An dieser Stelle soll nur ein grober Überblick über die grundsätzlichen therapeutischen Möglichkeiten, angelehnt an die Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft<sup>46</sup>, gegeben werden.

Ziel des chirurgischen Eingriffs ist die vollständige Entfernung der Geschwulst (R0-Resektion), was die Einhaltung von Sicherheitsabständen und somit oft ein ausgedehntes Resektionsausmaß notwendig macht. Funktionell beeinträchtigende Defekte nach Tumorentfernung bedürfen einer Rekonstruktion. Rezidivtumoren, vor allem nach vorheriger Bestrahlung sind schwieriger operativ zu behandeln als Ersttumoren. Zusätzlich zur Entfernung des Primärtumors erfolgt in den allermeisten Fällen die Ausräumung verschiedener Lymphknotengruppen (Neck Dissection). Je nach Befallsmuster und Art des Primärtumors variiert deren Ausmaß. Verfahren sind die radikale Neck Dissection (Entfernung Lymphknoten-Level I-V unter Mitnahme V. jugularis interna, M. sternocleidomastoideus und N. accessorius), die modifizierte radikale Neck Dissection (wenigstens eine der nichtlymphatischen Strukturen bleibt erhalten) und die selektive Neck Dissection (Entfernung nur bestimmter Lymphknoten-Levels, z.B. Level I-III=supraomohyoidale Ausräumung)<sup>45</sup>. Die supraomohyoidale Ausräumung findet Anwendung als elektive Therapie bei N0-Tumoren der Mundhöhle, da hier zuerst eine Metastasierung in die genannten Levels erfolgt. Für im Oropharynx gelegene Karzinome wird die Level II-IV umfassende elektive Neck Dissection bei klinisch negativem Lymphknotenbefall als angemessen beschrieben<sup>45,47</sup>. Eine empfohlene Grenze, ab der diese therapeutische Option genutzt wird, liegt bei einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 20 % für das Vorliegen okkulten Lymphknotenbefalls. Hierunter fallen nach Angaben in der Literatur z.B. Mundhöhlenkarzinome ab Stadium T2 und Oropharynxtumoren sogar ab T1<sup>47</sup>.

Die Strahlentherapie bietet eine Alternative zum operativen Vorgehen bzw. kann (neo)adjuvant dazu eingesetzt werden. Ihr sind sowohl der Primärtumor als auch die Lymphabflußwege zugänglich. Methoden sind die perkutane Radiotherapie und die Brachytherapie, die auch kombiniert werden können (z.B. Brachytherapie als Boost nach Teletherapie). Die verwendete Strahlendosis richtet sich nach der TumorgroÙe. Die Wirksamkeit der Strahlentherapie läÙt sich durch Kombination mit radiosensibilisierenden Substanzen sowie Zytostatika steigern. Beispiele sind die zur Radiatio simultane Gabe von 5-Fluouracil (auch gemeinsam mit Cisplatin), Mitomycin oder Taxanen und die Anwendung von Gemcitabine. Die Akutmorbidität wird hierdurch allerdings erhöht, was höhere Anforderungen an die Supportivtherapie stellt. Tritt ein Rezidiv nach primärer Strahlentherapie auf, so kann nicht beliebig nachbestrahlt werden, sondern es muß eine dann prognostisch ungünstige Salvage-Operation vorgenommen werden. Nebenwirkungen der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich sind Mukositis, Xerostomie und Osteoradionekrose, insbesondere der Mandibula bei unsaniertem Gebiß. Außerdem erhält man bei Wahl der alleinigen Strahlentherapie keine umfassenden histologischen Daten des Tumors. Von Vorteil sind dagegen die gegenüber dem chirurgischen Herangehen oft besseren funktionellen Ergebnisse der Radiatio.

Eine primäre Radio(chemo)therapie zeigt beispielsweise gute Ergebnisse bei frühen Oropharynx-Tumoren<sup>48</sup> und stellt die Methode der Wahl bei aufgrund fortgeschrittener lokoregionärer Ausdehnung inoperablen Tumoren dar.

Bei primär chirurgischem Vorgehen besteht die Indikation für eine adjuvante Bestrahlung bei Vorliegen eines oder Verdacht auf einen Tumorrest, wie z.B. bei fortgeschrittenen Karzinomen im Stadium III und IV<sup>45</sup>. Eine elektive Bestrahlung der Lymphstationen bei klinischer N0-Situation kommt wiederum ab einem Risiko von 20 % für okkulten Befall in Frage<sup>45</sup>.

Eine alleinige Chemotherapie wird nur zur Palliation bei Vorliegen von Metastasen oder dem Fehlen anderer therapeutischer Optionen durchgeführt.

Substanzen, welche dezidiert auf die Beeinflussung des Gefäßsystems abzielen, befinden sich in der klinischen Evaluierung und haben noch keinen Eingang in die Routineschemata gefunden<sup>49</sup>.

Tabelle 7 stellt stadienabhängige therapeutische Ergebnisse in Form der prozentualen 5-Jahres-Überlebensraten für die typischen Tumorlokalisationen dar<sup>45</sup>.

**Tabelle 7: 5-Jahres-Überlebensraten (Angaben in Prozent)**

Lokalisation	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Lippe	90	90	70	30
Mundboden/orale Zunge	80-90	60-70	40	20
Weicher Gaumen/Uvula	85	70	40	20
Tonsille	80	60	50	20
Zungengrund	60	60	40	10-20

Wie weiter oben erwähnt, stößt die klinische Untersuchung besonders bei der Beurteilung fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome in Mundhöhle und Oropharynx an ihre Grenzen. Jedoch können bildgebende Verfahren die für ein korrektes Staging notwendigen Informationen liefern. Hierbei kommen verschiedene Techniken zur Anwendung.

Mittels der weit verbreiteten Sonographie ist kein vollständiges Staging durchführbar.

Darstellbar sind in erster Linie Zunge und Mundboden sowie die Halslymphknoten.

Nuklearmedizinische Verfahren können durch die Wiedergabe pathophysiologischer Vorgänge das Staging in bestimmten Fragestellungen ergänzen. So gestattet die <sup>18</sup>FDG-PET eine Identifizierung malignen Gewebes aufgrund dessen metabolischer Charakteristika<sup>50</sup>, was beispielsweise die Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten, die Rezidivdetektion oder die Suche nach einem Primarius bei nodalen Metastasen unbekanntem Ursprungs erleichtert. Die Knochenszintigraphie, bei der das Anreicherungsverhalten des Tracers neben Blutfluß und lokaler sympathischer Innervation von Knochenumbauvorgängen abhängig ist, kann zur Suche nach hämatogenen Knochenmetastasen benutzt werden<sup>37</sup>.

Die Schnittbildgebung mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie nimmt eine Position von zentraler diagnostischer Bedeutung ein. Sie ermöglicht ergänzend zur klinischen Untersuchung eine Beurteilung der Tumordinvasion tiefer Schichten, der Mittellinie und des Knochens sowie eine Erfassung von palpatorisch nicht erreichbaren, z.B. unter dem Musculus sternocleidomastoideus liegenden Lymphknoten. Außerdem kann die Tumorgroße höherer Stadien genauer bestimmt werden.

Bei Untersuchungen an Kopf-Hals-Tumoren wird die CT generell unter Verwendung intravenösen Kontrastmittels durchgeführt. Zur Gewinnung möglichst vielgestaltiger Informationen kommen bei der MRT verschiedene Sequenzen zur Anwendung. Grundlegend sind dies solche zum Erhalt von T1- und T2-Kontrasten sowie Aufnahmen nach Injektion von Gadolinium-DTPA.

Beide Schnittbildverfahren weisen prinzipbedingte Vor- und Nachteile auf. Die CT besitzt verglichen mit der MRT eine deutlich geringere Untersuchungsdauer (ca. 20 s bei Spiral-CT, 20-30 min bei MRT<sup>51</sup>). Dadurch fallen Bewegungsartefakte, welche im Bereich von Mundhöhle und Oropharynx ein häufiges Problem darstellen, in der CT weitaus geringer ins Gewicht. Von Nachteil ist der schlechtere native Weichteilkontrast der CT. Im Gegensatz zur MRT können Tumoren nur detektiert werden, wenn sie ihre Umgebung komprimieren/invadieren bzw. wenn eine Kontrastmittelanreicherung vorliegt. Beides trifft oft bei kleinen, oberflächlichen Prozessen nicht zu. Tumoren im Stadium T1 bzw. T2 werden deshalb mit der MRT akkurater beurteilt<sup>52</sup>.

Die CT erreicht die besten Staging-Ergebnisse über alle Stadien, wenn sie mit der klinischen

Untersuchung kombiniert wird<sup>44</sup>. In der Mundhöhle wird die Bewertung einer CT-Aufnahme erschwert durch das Auftreten von Aufhärtungsartefakten, hervorgerufen von Zähnen, dichtem Knochen und vor allem metallischem Zahnersatz oder auch Füllungen. Um diese zu minimieren, wird die Gantry parallel zur Kaufläche der Zähne ausgerichtet. In der MRT rufen Metalle auch Artefakte hervor, die aber nicht die gesamte Schicht betreffen, sondern auf die Lokalisation des Metalls beschränkt sind. Die Möglichkeit der freien Wählbarkeit der Schichtebene in der MRT realisiert die Spiral-CT in Form der multiplanaren Rekonstruktion aus einem Volumendatensatz. Koronare Schnitte zur Feststellung der kraniokaudalen Ausdehnung eines Tumors bieten somit beide Methoden. Auch verschiedene Nachbearbeitungen im Sinne einer dreidimensionalen Darstellung sind aus CT-Daten leicht durchführbar.

Die Verfahren sind nicht bei allen Patienten gleichermaßen anwendbar. Kontraindikationen für die Computertomographie leiten sich in erster Linie aus den unerwünschten Wirkungen des obligaten jodhaltigen Kontrastmittels ab. Im Vordergrund stehen hier Kontrastmittelallergie bzw. -unverträglichkeit, das mit der applizierten Dosis steigende Risiko eines akuten Nierenversagens, insbesondere bei vorbestehender Erkrankung der Niere sowie die Gefahr einer thyreotoxischen Krise bei präexistenter Hyperthyreose. Die Kernspintomographie wird von einigen Patienten aufgrund der räumlichen Enge während einer vergleichsweise zeitintensiven Untersuchung schlecht toleriert. Die Untersuchungsdauer bedingt zudem hohe Anforderungen an Bereitschaft bzw. Fähigkeit der untersuchten Person zur Kooperation, um Bewegungsartefakte auf ein akzeptables Maß zu begrenzen. Patienten mit Herzschrittmachern oder metallischen Implantaten an kritischer Lokalisation dürfen nicht dem starken Magnetfeld des Kernspintomographen ausgesetzt werden. Dies und der bestehende Platzmangel bereiten auch bei intensivmedizinisch betreuten und beatmeten Patienten nicht unerhebliche Probleme.

Letztlich hat sich die MRT aufgrund insgesamt besserer Ergebnisse und fehlender Strahlenexposition als der bevorzugte Standard für die Untersuchung von Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx durchgesetzt<sup>53</sup>. Die Anwendung der CT bleibt im klinischen Alltag auf jene Fälle beschränkt, welche der MRT nicht zugeführt werden können.

Die morphologischen Merkmale des Tumorwachstums sind für CT und MRT gleich. Ein direktes Zeichen ist das Vorliegen einer Raumforderung. In der kernspintomographischen Darstellung ist der Tumor im Vergleich zum umgebenden Gewebe iso- bis hypointens in der T1-Wichtung, hyperintens in der T2-Wichtung und zeigt in der Regel eine Aufnahme von Gd-DTPA. Wie bereits angemerkt, haben Plattenepithelkarzinome im nativen CT Weichteildichte ohne Kontrast zum angrenzenden Muskelgewebe. 85 % der Plattenepithelkarzinome reichern Kontrastmittel an und zeigen dann eine Dichte von 80-90 HU gegenüber 70 HU von

Muskelgewebe und -100 HU von Fettgewebe<sup>38</sup>. Bei fehlender Kontrastierung können Karzinome in CT-Aufnahmen nur anhand ihrer Auswirkungen auf Nachbarstrukturen erkannt werden. So kann die Obliteration von Fett-Bindegewebs-Räumen wegweisend sein. Die Strukturen des Mundbodens zeigen normalerweise eine strenge Symmetrie. Ein einseitig nicht nachweisbares Spatium sublinguale ist immer pathologisch und wird schon von kleinen Tumoren hervorgerufen. Das aufgrund schwankender Oropharynxwanddicke nicht grundsätzlich symmetrische Spatium parapharyngeum kann ebenfalls im Zuge des Tumorwachstums verlegt werden<sup>54</sup>. Allerdings liegt es nur auf Höhe der Tonsillen nah genug der Schleimhaut, um auch bei geringer TumorgroÙe als Indikator zu dienen. Späte Stadien der Plattenepithelkarzinome offenbaren eine Infiltration umliegender Muskulatur und Knochenstrukturen. Anterior gelegene Mundbodenkarzinome können den Ausführungsgang der Glandula submandibularis komprimieren und aufstauen, was eine einseitige Drüsenschwellung hervorruft, die im CT hypodens erscheinen kann. Als Zeichen einer konsekutiven Entzündung der Speicheldrüse gilt das Vorliegen einer Kontrastmittelanreicherung. In höheren Tumorstadien auftretende Nekrosezonen innerhalb des Primärtumors nehmen kein Kontrastmittel auf, woraus eine inhomogene Darstellung im CT resultiert. In der T2-Wichtung der MRT sind die Nekroseareale hyperintens.

Ein sicheres bildmorphologisches Zeichen für einen Lymphknotenbefall ist das extranodale Wachstum. Zusätzliche CT- und MRT-bezogene Kriterien leiten sich aus Größe, Form und dem Vorhandensein zentraler Nekrosen ab. So sind karzinombefallene Lymphknoten z.B. eher rund konfiguriert, während entzündlich-reaktiv veränderte Lymphknoten eine längliche Form aufweisen. Für die Größenbestimmung wird der Querdurchmesser verwendet. Die Größe der Lymphknoten schwankt bereits physiologischerweise. Die obere Jugularisgruppe (Level II) weist beispielsweise einen größeren Durchmesser als andere Regionen auf. Die jeweilige Grenze, ab der maligner Befall angenommen wird, variiert aus diesem Grunde von 5 bis 30 mm<sup>37</sup>. Nicht abbildbare Mikrometastasen sind ein Hauptgrund für den fälschlichen Ausschluß einer disseminierten Erkrankung. Im Rahmen einer sich auf Lokalisationen in Mundhöhle und Oropharynx konzentrierenden Studie erreichte der prädiktive Wert eines negativen Testergebnisses bei Beurteilung von gemäß der Lage des Plattenepithelkarzinoms mit hohem Befallsrisiko behafteten Lymphknoten durch CT bzw. MRT nur 50 %<sup>55</sup>.

Neben dem TNM-Staging stellen sich bezüglich Plattenepithelkarzinomen in Mundhöhle und Oropharynx weitere diagnostische Fragen. Ein Rückschluß von der Bildgebung mittels MRT/CT auf histologische Eigenschaften des Tumors ist nur sehr eingeschränkt möglich. Gleiches gilt für die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Tumorentitäten.

Das Kontrastierungsverhalten kann grobe Hinweise auf den Differenzierungsgrad eines Plattenepithelkarzinoms geben. Bei schlechter Differenzierung erscheint ihre Struktur oft homogener als bei guter<sup>38</sup>.

Differentialdiagnostische Hinweise geben die Eigenarten verschiedener Tumoren bezüglich Dichte/Signalintensität, Struktur, Kontrastmittelaufnahme und dem Vorliegen von Verkalkungen. Maligne Lymphome sind beispielsweise hypodens, reichern wenig Kontrastmittel an und sind auch bei großem Ausmaß der Raumforderung homogen. Außerdem befallen z.B. Non-Hodgkin-Lymphome Lymphknotengruppen, die für Plattenepithelkarzinome eher untypisch sind, wie die nuchale und die Parotislymphknotengruppe. Ein anderes Beispiel sind Haemangiome und Paragangliome, die eine besonders hohe Kontrastmittelaufnahme zeigen<sup>56</sup>.

Ein diagnostisches Problem stellt für die anatomisch orientierten Schnittbildverfahren die posttherapeutische Situation dar, wie z.B. das Ödem in Abgrenzung von Tumorresiduen nach Durchführung einer Radiatio, die Überwachung einer antiangiogenetischen Therapie, welche kaum Größenänderungen bewirkt oder die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Narbe.

### **1.1.3 Die Blutgefäßversorgung maligner Tumoren**

Es existieren Plattenepithelkarzinome in Mundhöhle und Oropharynx, die mit der herkömmlichen Art der prätherapeutischen Charakterisierung und ihrer methodischen Durchführbarkeit in ihrer Aggressivität unterschätzt werden<sup>48,57</sup>. Aus diesem Grunde wurden Anstrengungen unternommen, weitere Merkmale eines Karzinoms in die Beurteilung einfließen zu lassen. Beispiele hierfür sind Tumordicke<sup>57-59</sup>, perineurale Invasion<sup>60</sup>, DNA-Gehalt<sup>61</sup>, p53-Mutation<sup>59,61-63</sup> sowie die Gefäßversorgung. Letztere soll im Zentrum der nun folgenden Betrachtungen stehen.

Während sie für die maligne Transformation und initiale Tumorgenese keine Rolle spielt, ist die Ausbildung eines eigenen Gefäßsystems für das weitere lokale Wachstum und schließlich die Entwicklung von Metastasen von entscheidender Bedeutung. Ab einer Größe von ca. 2-3 mm<sup>64</sup> kann das Gewebe nicht mehr allein durch Diffusion über externe Kapillaren mit Substraten versorgt werden. Es werden verschiedene Mechanismen der Blutgefäßentstehung diskutiert, die nicht allein malignen Tumoren eigen sind, sondern auch bei anderen pathologischen (z.B. Psoriasis, diabetische Retinopathie) und physiologischen (z.B. Wundheilung) Vorgängen auftreten. Die Vaskulogenese ist ein vornehmlich in der Embryonalperiode, aber auch im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum vorkommender Prozeß<sup>65,66</sup>, bei dem Gefäße aus

Endothel-Vorläuferzellen direkt gebildet werden. Diese formen einen groben primären Gefäßplexus.

Von zentraler pathogenetischer Bedeutung ist die Angiogenese, in deren Rahmen neue vaskuläre Netzwerke aus vorbestehenden Gefäßen durch Sprossung entstehen. Beobachtet wurde auch die Aufteilung von Gefäßen durch Einschiebung interstitiellen Gewebes. Endothelien von angiogenetisch entstandenen Tumorgefäßen können sowohl venöse (Ephrin-B4) als auch arterielle (Ephrin-B2) Marker tragen<sup>65</sup>, was einen Hinweis auf ihren Ursprung gibt. Außerdem weisen die Muster ihrer Oberflächenmoleküle Unterschiede zu denen normaler Blutgefäße auf. Die Gefäßwände in malignen Tumoren können außer durch Endothelzellen auch durch Tumorzellen geformt werden und Mosaik bilden. Es werden verschiedene Entstehungsmodi für solche Gefäße beschrieben: 1. Tumorinvasion der Gefäßwand, 2. Apoptose der Endothelzellen mit Freilegung der dahinter liegenden Tumorzellen, 3. „vessel cooption“, d.h. die Einverleibung bestehender Gefäße durch den Tumor mit Absterben der Endothelien und Ersatz derer mit Tumorzellen und 4. vaskuläres Mimikry, bei dem Blutbahnen primär durch den Tumor und seine Zellen geformt werden und danach Anschluß an blutleitende Gefäße finden<sup>67</sup>.

Die Regulation der Angiogenese geschieht über das Zusammenspiel von pro- und antiangiogenetisch wirkenden Stoffen. Diese können vielfältigen Ursprungs (z.B. aus Leukozyten, Tumorzellen, Stromazellen, extrazellulärer Matrix) sein. Stimuli zur Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Aktivatoren und Inhibitoren hin zur Angiogenese können durch metabolischen Streß (geringe Sauerstoffspannung, Hypoglykämie), mechanische Kräfte (z.B. Druckerhöhung durch proliferierende Zellen) und entzündungsabhängige Prozesse (z.B. Einwanderung von inflammatorischen Zellen ins Gewebe) gesetzt werden. Zum anderen kann im Zuge von Genmutationen die Produktion von proangiogenetischen Faktoren gefördert werden. Ein seit längerem bekannter Aktivator der Angiogenese ist z.B. der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF bzw. VEGF-A), der wie die anderen Vertreter der VEGF-Genfamilie (z.B. VEGF-B, -C und PlGF („placenta growth factor“)) dosisabhängig vor allem mitogen auf die Endothelzellen wirkt, welche sich im Regelfall beim Erwachsenen nur zu 0,01 % teilen<sup>67</sup>. Außerdem verstärkt VEGF die Gefäßpermeabilität. Interferone hemmen die Produktion von VEGF und wirken somit antiangiogenetisch<sup>65</sup>. Eine andere wichtige angiogeneseassoziierte Gruppe von Molekülen ist die Familie der Angiopoietine (Ang), die an den Tie2-Rezeptor binden. Ang1 wird eine Rolle in späten Phasen der Angiogenese zugeschrieben, in denen es wie auch der „platelet derived growth factor“ (PDGF) zur Gefäßreifung beiträgt<sup>65,66</sup>. Mit fortschreitendem Tumorwachstum wird das Geflecht der Angiogeneseregulatoren zunehmend komplexer<sup>67</sup>. Ihr Zusammenspiel läuft bei malignen Tumoren räumlich und zeitlich ungeordnet

ab. Die entstehende Gefäßstruktur ist heterogen aufgebaut und in ihrer Gestalt zeitlich nicht konstant<sup>68</sup>. Jede Tumorentität, aber auch jedes Tumor“individuum“ verhalten sich dabei anders. Es lassen sich aber grundlegende Muster entdecken. Gefäßversorgung und metabolischer Bedarf eines Gewebes stehen in engem Zusammenhang. Inkongruenzen zwischen beiden lösen sich entweder durch die Ausweitung des Gefäßsystems oder durch Dezimierung der Zellzahl. So tendieren die Wachstumszonen des Tumors dazu, hypervaskularisiert zu sein. Vornehmlich sind dies die peripheren Bereiche<sup>6,69,70</sup>, ein „zentraler“ Vaskularisationstyp wird aber ebenfalls beschrieben<sup>68</sup>. Da malignen Tumoren die straffe Regulierung der Angiogenese, wie sie Normalgewebe zeigen, fehlt, kann zeitweilig eine den metabolischen Bedarf übersteigende Gefäßversorgung aufgebaut werden<sup>71</sup>.

Die morphologisch-funktionelle Ordnung normaler Gefäßsysteme ist in malignen Tumoren oft aufgehoben<sup>68</sup>. Dabei kann die physiologische Abfolge Arterie-Kapillare-Vene verlorengehen. Beinahe beliebige Zusammenstellungen von Gefäßtypen sind möglich<sup>68</sup>.

Tumorgefäße sind häufig geschlängelt, dilatiert, besitzen einen schwankenden Durchmesser und viele Verzweigungen. Das Fehlen stabilisierender Faktoren, wie Perizyten und funktioneller glatter Muskulatur in der Gefäßwand, beides Kennzeichen ausgereifter Gefäße (Muskulatur allerdings erst ab Größenordnung Arteriole/Venole), wird als ein Grund für diese Anomalien diskutiert<sup>65</sup>. Ein typischer Bestandteil des Gefäßsystems maligner Tumoren sind außerdem arteriovenöse Shunts. Je nach Überwiegen bestimmter angiogenetischer Regulatoren kann eine erhöhte Permeabilität der Mikrogefäße vorliegen, die die Extravasation von (eiweißreicher) Flüssigkeit ins Interstitium fördert, was den Hämatokrit und damit die Viskosität des Blutes im Tumor erhöht. Gleichzeitig steigt hierdurch der interstitielle Druck vor allem im Tumorzentrum an, begünstigt durch an dieser Stelle fehlende funktionstüchtige Lymphbahnen<sup>67</sup> und dadurch eingeschränkten Flüssigkeitsabtransport. Der extravasale Gewebsdruck kann eine Kompression der fragilen Blutgefäße bewirken<sup>6,69</sup>.

Der aus der Architektur des Gefäßsystems resultierende Blutfluß ist ebenso unbeständig wie diese. Die chaotische Geometrie der Gefäße, die rheologischen Eigenschaften des Blutes im Tumor (hohe Viskosität) und der hohe interstitielle Druck erschweren den Blutfluß und damit den Substrattransport in Teile des Tumorgewebes. Besonders die zentralen Abschnitte sind davon betroffen<sup>69</sup>.

Die Folgen dieser Bedingungen sind vielfältig. Beispielsweise wird die Distribution von therapeutischen Substanzen behindert. Speziell große, schlecht diffundible Moleküle erreichen ihren Zielort im Tumorzentrum nur schwerlich, da der hohe interstitielle Druck konvektivem Stofftransfer entgegensteht und nur dieser im Gegensatz zur Diffusion einen effektiven Transport

dieser Stoffe zuläßt. Die erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit, isoliert betrachtet, begünstigt allerdings den Übertritt von Makromolekülen<sup>69</sup>. Eine weitere Auswirkung ist die regionale Hypoxie, die der in höheren Tumorstadien häufig zu verzeichnenden Ausbildung von Nekrosezonen Vorschub leistet. Negative therapeutische Konsequenzen der Tumorphypoxie liegen beispielsweise in der Verringerung der Wirksamkeit der Strahlentherapie, in der Förderung der Selektion von Zellklonen, die auf Hypoxie nicht mit Apoptose reagieren und allgemein einen aggressiveren Phänotyp besitzen<sup>67</sup>. Der Blutfluß durch die Shunts ist großen Schwankungen unterworfen<sup>68</sup>. Obwohl in ihnen arterielle Flußraten auftreten können, tragen sie nicht zur Versorgung des Gewebes bei. Shunts, wie auch andere Gebiete mit hohem Blutfluß, können bei einer therapeutisch eingesetzten regionalen Hyperthermie im Sinne einer „Flüssigkeitskühlung“ wirken und damit den gewünschten Effekt vereiteln<sup>69</sup>.

Mit zunehmendem Wissen über die Steuerung der Tumorgefäßbildung bieten sich Chancen des Eingreifens zu therapeutischem Nutzen. Grundlegende Prinzipien sind beispielsweise die Unterbrechung der proangiogenetischen Signalkette bzw. die Förderung antiangiogenetischer Moleküle oder aber der direkte Angriff tumoreigener Gefäße, z.B. basierend auf deren spezifischer Oberflächenmarkerkonstellation<sup>67</sup>. Erstere werden als antiangiogenetische, letztere als antivaskuläre Ansätze bezeichnet<sup>72</sup>.

Die Inhibition der Angiogenese bewirkt in der Regel keine ausgeprägte Regression des Karzinoms mit eindeutigen morphologischen Veränderungen, sondern sorgt für einen Stillstand des Prozesses, wohingegen die Zerstörung bestehender Gefäße zur Nekrose des versorgten Tumorgewebes führt<sup>73</sup>. Die Kombination mit anderen therapeutischen Konzepten verspricht Vorteile. So konnte eine Potenzierung der Wirkung von Bestrahlung und auch zytostatischer Therapie demonstriert werden<sup>74,75</sup>, wobei diese zudem selbst eine antiangiogenetische Komponente besitzen können<sup>76</sup>.

Die Bedeutung der Gefäßversorgung für das Tumorwachstum und damit auch die Tumorthherapie wirft die Frage nach deren Quantifizierbarkeit auf.

Ein weit etabliertes histologisches Verfahren ist die Bestimmung der Mikrogefäßdichte („microvessel density“, MVD) in einer Gewebeprobe, welche auf Brem et al.<sup>77</sup> zurückgeht. Die früher konventionell HE-gefärbten und heute mittels Immunhistochemie detektierbar gemachten Gefäße werden dabei „manuell“ bzw. automatisiert mittels Computerbilderkennung ausgezählt. Als Marker stehen Antikörper beispielsweise gegen CD-31, CD-34 und von-Willebrand-Faktor (vWF, entspricht Faktor-VIII-assoziiertem Antigen) zur Verfügung. Für Zählung und Auswertung wurden im Laufe der Zeit verschiedene Modi entwickelt. So können entweder mehrere zufällig ausgewählte Sehfelder im Mikroskop bei einer festgelegten Vergrößerung

ausgezählt und danach gemittelt werden oder man legt den Schwerpunkt auf Regionen besonders hoher Gefäßdichte, sogenannte „vascular hotspots“ und bestimmt nur in diesen die Gefäßdichte<sup>78</sup>.

Die Messung der MVD wurde auf Tumoren verschiedenster Körperregionen angewandt<sup>71</sup>.

Es existiert ebenso eine Reihe von Studien, welche die Messung der Mikrogefäßdichte benutzen, um Aussagen zur Angiogenese von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes, unter Betonung der Mundhöhlenregion, abzuleiten. Die unterschiedliche Wahl der Markermoleküle und der Orte der Probenentnahme aus dem Tumor (peripher bzw. zentral) läßt eine Vergleichbarkeit der Studien aber nur bedingt zu. Entsprechend bunt ist das sich bietende Bild.

Die Untersuchung der Veränderung der Gefäßdichte im Laufe der Progression Normalgewebe zu Dysplasie zu invasivem Karzinom ergibt beispielsweise in einigen Studien signifikante Unterschiede<sup>79,80</sup>, während an anderer Stelle dem nicht oder nur punktuell so ist<sup>81,82</sup>.

Uneinheitlich sind auch die Angaben zur Verknüpfung von MVD und histopathologischem Grading, welche trotz zum Teil gleicher Markermoleküle einerseits eine kontinuierliche Zunahme der Gefäßdichte mit verstärkter Entdifferenzierung der Plattenepithelkarzinome<sup>80,83</sup> und andererseits keine eindeutigen Abhängigkeiten<sup>84,85</sup> beinhalten. Ebenso steht es beim Nachweis einer etwaigen Korrelation zwischen MVD und Tumorgröße bzw. T-Stadium. Zwei Arbeiten von Schimming et al.<sup>86,87</sup> demonstrierten bei Verwendung von CD-31 und CD-105 (proliferationsassoziiert) als Marker eine signifikant geringere Gefäßdichte in T1-Tumoren verglichen mit dem Stadium T2. Die restlichen Tumorstadien zeigten keine Differenzen. Gleich et. al.<sup>88,89</sup> andererseits beschrieben die höchste Gefäßdichte im Stadium T1 (Marker: CD31) und je nach eingesetztem Marker entweder in den sonstigen Stadien sich nicht unterscheidende (CD-31) oder von T2 bis T4 gestaffelt zunehmende (vWF) MVD. Eine nicht nachweisbare Tumorgrößenassoziation bei Benutzung von CD-31 gaben Moriyama et al.<sup>85</sup> wieder. Auch Untersuchungen unter Nutzung von CD-34 zur MVD-Bestimmung erbrachten keine Zusammenhänge mit dem T-Stadium bzw. der Tumorgröße<sup>80,84</sup>. Weiterhin wurde versucht, die MVD mit anderen prognoserelevanten Faktoren in Verbindung zu bringen, z.B. mit dem lymphogenen und hämatogenen Metastasierungsverhalten<sup>58,59,61,63,78,83,85-93</sup>, der Wirksamkeit einer Strahlentherapie<sup>94,95</sup> und schließlich direkt mit der Überlebensrate von Erkrankten<sup>59,62,82,89</sup>, was zum Teil ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse lieferte, wodurch daraus schließende, allgemeingültige Aussagen schwer zu treffen sind.

Die Bestimmung der Gefäßdichte hat neben der fehlenden einheitlichen methodischen Normierung den Nachteil der Invasivität, die in die Tumorphysiologie aktiv eingreift und zudem mehrere Messungen an gleichem Ort über längere Zeiträume nicht erlaubt. Weiterhin sind Rückschlüsse auf die tatsächliche Durchblutung eines Tumors schwierig, da die Methode zwischen Gefäßen mit oder ohne Blutfluß nicht unterscheiden kann<sup>67</sup>.

Funktionelle Verfahren stellen eine Möglichkeit dar, die Nachteile morphologischer Methoden, ob in der Bildgebung oder histologisch, zu überwinden und physiologische Maße zur Tumorgefäßversorgung bereitzustellen. Es existiert ein breites Spektrum solcher Ansätze mit spezifischen Eigenschaften und Fähigkeiten, welche hier nicht im Detail aufgeführt werden sollen. Neben nuklearmedizinischen Methoden, wie <sup>15</sup>O-PET oder <sup>99m</sup>Tc-RBC („red blood cell“-SPECT), befinden sich Varianten originär morphologisch orientierter bildgebender Techniken, wie die Doppler-Sonographie oder die funktionelle Magnetresonanztomographie, in der Evaluierung für diverse Aufgabenfelder der onkologischen Diagnostik, so auch hinsichtlich Fragestellungen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich<sup>73,96-102</sup>. Wie schon die B-Modus-Sonographie, so dient auch der Farbdoppler hier vorrangig der Beurteilung von Veränderungen der regionalen Lymphknoten. Als differentialdiagnostisch überlegen gegenüber herkömmlichen Schnittbildverfahren erwies sich im Falle palpatorisch vergrößerter Lymphknoten die kontrastverstärkte Farbdopplersonographie<sup>103</sup>. Es existieren mehrere Derivate der Kernspintomographie zur Gewinnung perfusionsbezogener Gewebedaten. Die dynamische, kontrastmittelgestützte MRT und das arterielle „Spin-Labeling“, bei dem Wassermoleküle als endogener Tracer fungieren, wurden im hier interessierenden Kontext zur Gegenüberstellung prä- und poststrahlentherapeutischer Zustände von Tumoren in Hypo- und Oropharynx angewandt, jedoch ohne zwingende Resultate zu erbringen<sup>104,105</sup>. Die Visualisierung der Blutoxygenierung unter Ausnutzung des BOLD-Effektes („blood oxygen level dependent“) diente beispielsweise in einer Studie als Referenzmethode zur Darstellung der relativen Hypoxie gefäßarmer/-freier gut differenzierter Regionen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region<sup>106</sup>.

Die in den Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit eingesetzte Perfusionscomputertomographie stellt, wie bereits eingehender erläutert, eine Reihe hämodynamischer Parameter, insbesondere auch in Form quantitativer Absolutwerte, zur Verfügung. Auch hier bedarf die klinische Dienlichkeit bei Diagnosestellung, Staging, Therapiemonitoring und Rezidivüberwachung einer Validierung.

Der Vergleich zwischen histologischer Mikrogefäßdichte und PCT-Meßwerten (unter Verwendung eines Distributed-Parameter-Modells) eines In-Vivo-Angiogenese-Modells erbrachte keine Übereinstimmung der Ergebnisse beider Methoden<sup>107</sup>. Dies macht deutlich, wie sehr sich die Verfahren prinzipiell in ihren Aussagen zur Angiogenese unterscheiden. Es liegen verschiedene Veröffentlichungen vor, die die PCT bei unterschiedlichen Tumorentitäten zur Anwendung bringen. Hierzu gehören beispielsweise Untersuchungen an Gliomen, Prostatakarzinomen, Leberzellkarzinomen und hepatischen Metastasen<sup>5,21,22,108-112</sup>. Nur wenige Studien setzten die Perfusions-CT in ihren unterschiedlichen technischen Umsetzungen zur Beurteilung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts ein. Eine Publikation verglich unter Anwendung einer Dekonvolutionsmethode in 12 Fällen maligne und benigne Prozesse der Kopf-Hals-Region, darunter 4 Plattenepithelkarzinome, sowie nicht pathologisch veränderte Gewebe bzw. Organe<sup>113</sup>. Vor allem die mittlere Transitzeit wurde als Unterscheidungsmerkmal hervorgehoben. Eine Abhängigkeit der Meßwerte von Untersucher und Wahl der arteriellen Inputfunktion war im Rahmen dieser Untersuchung nicht feststellbar. Gandhi et al.<sup>114</sup> stellten in 14 Fällen Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx und Muskelgewebe innerhalb derselben Schnittebene gegenüber und fanden bezüglich der dekonvolutionsbasiert ermittelten Kenngrößen Blutfluß, Blutvolumen, Permeabilitätsflächenprodukt und mittlere Transitzeit signifikante Unterschiede. Letztere war dabei im Karzinom geringer, während der Rest gegenüber dem Referenzgewebe erhöht war. Vom gleichen Autor stammt ein Vergleich prä- und posttherapeutischer PCT-Parameter von 9 Oropharynx-Karzinomen mit positivem bzw. negativem Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie<sup>115</sup>. Als bedeutsam erwies sich dabei das Verhalten des Blutvolumens im Laufe der Therapie. Hermans et al. untersuchten in 3 aufeinanderfolgenden Arbeiten<sup>116-118</sup> insgesamt 105 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche sämtlich primär strahlentherapeutisch behandelt wurden. Plattenepithelkarzinome des Oro-und Hypopharynx sowie des Larynx stellten den Hauptanteil dieses Kollektivs dar. Die mittels einer auf der Maximum-Slope-Methode basierenden PCT-Technik im Karzinom gemessenen Blutflußwerte wurden bezüglich ihres Aussagewertes für das Strahlentherapieergebnis geprüft. Der Blutfluß korrelierte nicht mit regionaler Kontrolle sowie krankheitspezifischer Überlebensrate. Es zeigte sich jedoch ein häufigeres lokales Therapieversagen bei weniger stark durchbluteten Karzinomen. Ein anderer hier bestimmender Faktor war das T-Stadium. Zwischen Blutfluß und T-Stadium bzw. Tumolvolumen konnte keine Abhängigkeit nachgewiesen werden.

## 1.2 Ableitung der Fragestellung

Aus den vorhergehenden Erläuterungen wird deutlich, daß sich ein entscheidender Aspekt der Biologie maligner Tumoren in deren Gefäßversorgung findet. Im Falle der Plattenepithelkarzinome von Mundhöhle und Oropharynx mangelt es allerdings bislang an konsistenten Daten, um ein allgemeingültiges Bild des Wirkens angiogenetischer Prozesse im Kontext der Entwicklung und der spezifischen Eigenschaften dieser Tumoren herzustellen. Ein Weg zur Gewinnung von Erkenntnissen hinsichtlich dieser Vorgänge führt über die Betrachtung der aus ihnen resultierenden hämodynamischen Bedingungen. Untersucht werden sollte deshalb die Frage nach Zusammenhängen zwischen den von der Perfusions-CT bereitgestellten gefäßphysiologischen Kenngrößen und den klinikopathologischen Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx, widergespiegelt durch die TNM-Klassifikation und das histopathologische Grading. Diese sind akzeptierte Maße für das maligne Potential eines Karzinoms und seinen Progressionsstand. Die Ergebnisse dieser Analyse könnten beispielsweise Anhaltspunkte zur weiteren Anpassung der therapeutischen Schemata an die physiologischen Gegebenheiten eines Tumors liefern. Hinweise auf eine Voraussagefähigkeit der PCT-Parameter bezüglich der biologischen Aggressivität und speziell der Ausbildung von Metastasen sind ebenfalls möglich. Für das Verfahren der Perfusionscomputertomographie eröffnen sich in der Perspektive diverse Einsatzmöglichkeiten hinsichtlich der hier behandelten Tumorentität. Beispielsweise ist eine weitergehende Nutzung im prätherapeutischen Staging vorstellbar, insbesondere für jene Fälle, in denen die Möglichkeiten zur Bildgebung auf die CT beschränkt sind und somit unter dem erreichbaren Optimum bleiben. Weitere potentielle Anwendungen liegen in der Therapiekontrolle und der Detektion von Rezidiven.