

AUS DER KLINIK FÜR
KINDER-ONKOLOGIE,
-HÄMATOLOGIE UND -IMMUNOLOGIE
DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. U. GÖBEL

Temperaturanalyse bei der Anwendung von
loko-regionaler Hyperthermie
bei Kindern und Erwachsenen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Claudia Rose Fintelmann

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Prof. Dr. Raab

Dekan

Referrent: PD Dr. med. R. Wessalowski

Korreferrent: Prof. Dr. med. Gattermann

Meinen Eltern gewidmet

Abbildungsverzeichnis

			Seite
Abbildung	1	Arrhenius-Kurvenbeziehung	11
Abbildung	2	Erwärmungsdauer, Temperaturhöhe und Zytotoxizität	12
Abbildung	3	TMS – 480 Mappingsystem	23
Abbildung	4	Tumor-/ Normalgewebemessstrecke	24
Abbildung	5	Beispiel „Mapping“ (Temperaturstrecken-Plot)	26
Abbildung	6	Beispiel Behandlungsplan	27
Abbildung	7	Beispiel Eingabemaske Sondenzuordnung	29
Abbildung	8	Anatomische Verteilung der Hautbezirke	31
Abbildung	9	Temperaturperzentile T_{50} und T_{90}	34
Abbildung	10	CEM 43 T_{90} – Formel	36
Abbildung	11	Beispiel CT – Bild Katheter im Tumor	39
Abbildung	12	Schema Behandlungsablauf loko-reg. Hyperthermie	43
Abbildung	13	MS-ACCESS Flussdiagramm	54
Abbildung	14	Tumortemperatur in den Altersgruppen	62
Abbildung	15	Normalgewebetemperatur in den Altersgruppen	64
Abbildung	16	Maximaltemperatur in Tumor- und Normalgewebe	65
Abbildung	17	Applikatoren im Vergleich	68
Abbildung	18	Prozentuale Verteilung der Hautsonden	69
Abbildung	19	Hauttemperatur in 7 Körperregionen	70
Abbildung	20	Haut- und Blasentemperatur in drei Risikoklassen	71
Abbildung	21	Risikoklasse III – Temperatur > 43 °C	72
Abbildung	22	Temperaturvergleich versch. Studien	88

Tabellenverzeichnis

			Seite
Tabelle	1	Thermosensitive Zytostatika	14
Tabelle	2	Hautsondenverteilung in 7 Körperregionen	32
Tabelle	3	Übersicht Hyperthermieapplikatoren	45
Tabelle	4	Patientencharakteristik	49
Tabelle	5	Patientenverteilung in vier Altersgruppen	50
Tabelle	6	Oberflächen-/Tiefen HT in vier Körperbereichen	51
Tabelle	7	Applikatorverwendung in den Altersgruppen	52
Tabelle	8	Temperaturparameter	58
Tabelle	9	Ergebnis CEM 43 T ₉₀	66
Tabelle	10	Patienten mit Hauttemperaturen > 43 °C	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Absch.	Abschnitt
Agg.-Fibr.	agressive Fibromatose
ANOVA	Varianzanalyse („analysis of variance“)
CEM43 T ₉₀	Dosisäquivalenzformel („cumulative equivalente min. 43 °C of T ₉₀ “)
CR	komplette Tumorregression („complete remission“)
CT	Computertomographie
CUP	Tumor unbekanntes Ursprungs („cancer unknown primary“)
ESHO	European Society for Hyperthermic Oncology
HT	Hyperthermie
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS-DOS	Betriebssystem „Microsoft-Distributed Operating Systems Group“)
ODBC	Datenschnittstelle („open database connectivity“)
PDOS	Betriebssystem („Parallel and Distributed Operating Systems Group“)
RHT	regionale Tiefenhyperthermie (auch „reg. Tiefenhyperthermie“)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAS	Statistikprogramm („statistical analysis system“)
SQL	Computersteuerungs-Sprache („structured query language“)
T ₅₀	Temperatur die an 50% der Messpunkte erreicht oder überschritten wird
T ₉₀	Temperatur die an 90% der Messpunkte erreicht oder überschritten wird
Tab.	Tabelle
T _{max}	maximale Temperatur
T _{min}	minimale Temperatur
TMS-480	Thermales Mappingsystem
UKW	Ultrakurzwellen

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung	10
1.1 Grundlagen der Hyperthermie	10
1.2 Zytotoxizität von Hyperthermie	10
1.3 Radiosensibilisierung	13
1.4 Chemosensibilisierung	14
1.5 Hyperthermie in palliativen Behandlungskonzepten	15
1.6 Applikationsformen der Hyperthermie	15
1.7 Die Entwicklung der Hyperthermie zur Tumorbehandlung	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Einführung in die Thermometrie	19
2.1.1 Die Messsonden	20
2.1.1.1 Körpersonden	20
2.1.1.2 Hautsonden	20
2.1.1.3 Blasensonde	21
2.1.1.4 Kalibrierung	21
2.1.2 Thermistorkatheter im Tumor	22

2.2	Das Thermometriesystem TMS – 480	22
2.2.1	Messstrecken in Thermistorkathetern	24
2.3	„Mapping“ - die kontinuierliche Temperaturmessung	25
2.4	Datendokumentation.....	27
2.4.1	Sondenzuordnung und -dokumentation	28
2.5	Temperaturmessung der Haut.....	30
2.5.1	Thermische Hautschäden	30
2.5.2	Erhebung der Hauttemperaturdaten	30
2.5.3	Verteilung der Hautsonden auf Körperregionen	31
2.6	Die Erfassung verschiedener Temperaturparameter	33
2.6.1	Minimal- und Maximaltemperatur	33
2.6.2	Temperaturperzentile	33
2.6.3	Temperatur - Zeit - Beziehung: kumulative Minuten	35
2.6.4	Dosiskonzept äquivalente Minuten – thermale isoeffektive Dosis	35
2.7	Charakterisierung der verwendeten Wärmeparameter.....	37
2.7.1	T_{50}	37
2.7.2	T_{90}	37
2.7.3	T_{\min}	37
2.7.4	T_{\max}	37
2.7.5	CEM43 T_{90}	37
2.8	Standardisierung / Behandlungsrichtlinien.....	38
2.8.1	Richtlinien für die Katheterplatzierung	38
2.8.2	Richtlinien für die Computertomographie	39
2.8.3	Richtlinien für die Thermometrie	40
2.9	Technik der Wärmeerzeugung	41
2.10	Das BSD-2000 Hyperthermiesystem	42
2.10.1	Verstärker	42
2.10.2	Kühlsystem / Wassertank	42

2.11	Die Applikatoren	44
2.11.1	Ringapplikator	44
2.11.2	Spiralapplikator	44
2.12	Behandlungsablauf.....	45
2.12.1	Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie	46
2.12.2	Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie	46
2.13	Aufgabenstellung.....	47
2.14	Patienten und Behandlungsmodalitäten	48
2.14.1	Patientencharakteristik	48
2.14.2	Gruppenbildung Kinder / Erwachsene	50
2.14.3	Tumorlokalisierung und Applikatorart	51
2.14.3.1	Tumorlokalisierung	51
2.14.3.2	Körpervolumen	52
2.15	Computerprogramme und Temperaturdatentransfer	53
2.16	Statistische Methoden	55
2.16.1	Besonderheiten bei der Auswertung	56
2.17	Datenebenen und Temperaturparameter	57
2.18	Datenbasis	59
3	Ergebnisse.....	60
3.1	Einleitung	60
3.2	Tumortemperaturen in den Altersgruppen.....	60
3.2.1	Altersgruppe 1 – Kleinkinder	60
3.2.2	Altersgruppe 2 – Kinder	60
3.2.3	Altersgruppe 3 – Jugendliche und junge Erwachsene	61
3.2.4	Altersgruppe 4 – Erwachsene	61
3.2.5	Tumortemperatur im Vergleich der Altersgruppen	61

3.3	Die Normalgewebetemperatur in den Altersgruppen.....	63
3.3.1	Altersgruppe 1 – Kleinkinder	63
3.3.2	Altersgruppe 2 – Kinder	63
3.3.3	Altersgruppe 3 – Jugendliche und junge Erwachsene	63
3.3.4	Altersgruppe 4 – Erwachsene	63
3.3.5	Normalgewebetemperatur im Vergleich der Altersgruppen	64
3.4	Die CEM43 T₉₀ Minuten im Tumor	66
3.5	Die Hyperthermieapplikatoren.....	67
3.5.1	Applikator Sigma-40 und Sigma-60	67
3.5.2	Applikator Sigma-30	67
3.5.3	Spiralapplikator	67
3.6	Die Temperatur der Haut.....	69
3.6.1	Hauttemperaturanalyse in 3 Risikoklassen	71
3.6.2	Thermische Schäden bei Hauttemperaturen > 43 °C	73
3.7	Die Blasentemperatur	77
4	Diskussion.....	78
5	Danksagung.....	100
6	Literaturverzeichnis	101
7	Lebenslauf	116
8	Zusammenfassung	118

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Hyperthermie

Um eine Verbesserung der Tumorkontrolle besonders bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden Tumoren zu erzielen, werden zunehmend additive Therapieoptionen wie die „Hyperthermie“ in onkologische Behandlungskonzepte integriert. Unter Hyperthermie wird die künstliche Überwärmung von malignen Tumoren verstanden, welche verstärkend zu den etablierten Behandlungsmodalitäten, der Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt wird (Seegenschmidt et Feldmann 1995).

Bei der Anwendung von regionaler Oberflächen- und Tiefenhyperthermie wird der Tumor selektiv erwärmt, ohne Schäden im angrenzenden Normalgewebe zu verursachen. Diese Limitierung erlaubt die Erzeugung von Tumortemperaturen von 40 – 44 °C, die über den Zeitraum einer Stunde aufrechterhalten werden (Leopold et al. 1992). Zwei wesentliche Wirkprinzipien der Hyperthermie sind in aktuellen Therapiekonzepten von Bedeutung: 1. die direkte Zytotoxizität von Hyperthermie und 2. die Sensibilisierung von Tumorzellen gegenüber Strahlen und Zytostatika durch Hyperthermie.

1.2 Zytotoxizität von Hyperthermie

Die direkte zytotoxische Wirkung von Wärme auf menschliche Zellen führt zu einer Proteindenaturierung der Zellen (Streffer 1987). Dabei besteht eine exponentielle, nicht lineare Beziehung zwischen dem zunehmenden Anstieg der Temperatur und der Rate des Absterbens der Zellen (Sapareto et Dewey 1984, Roizin-Towle et Pirro 1991).

Die logarithmische Beziehung zwischen der Absterberate von Zellen bei höheren Behandlungstemperaturen lässt sich für viele Zellsysteme graphisch abbilden. Die Relation der wärmebedingten Zytotoxizität kann in einer biphasischen Kurve dargestellt werden, deren Rate der Zelluntergänge bis zu einem Wendepunkt bei 42 – 43 °C mit jedem Grad Celsius um den Faktor vier linear wächst. Oberhalb "dieses Break-points" halbiert sich die notwendige Behandlungszeit zur Erzielung eines definierten zytotoxischen Effektes mit jedem Grad Celsius der Temperaturanhebung.

Dieses Verhältnis der Zellabsterberate zur Höhe der einwirkenden Temperatur wird Arrhenius-Kurvenbeziehung genannt und ist in Abbildung 1 dargestellt (Dewey 1994, Dewhirst 1995, Roizin-Towle et Pirro 1991).

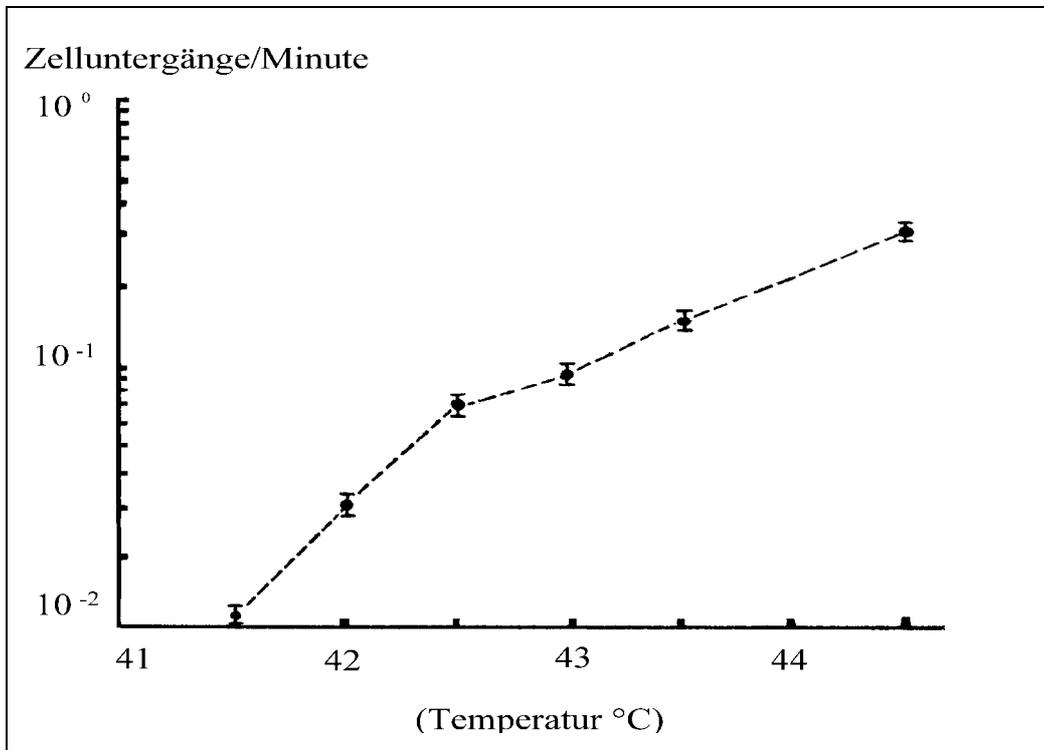


Abb. 1 Die Arrheniuskurve: das Verhältnis der Zellabsterberate zu der Höhe der einwirkenden Temperatur. Der Kurvenverlauf zeigt die Größe der temperaturbedingten Zytotoxizität auf Zelllinien in vivo. Es zeigt sich ein „break-point“ bei 42,5 °C (Dewhirst 1995).

Schon 1912 zeigte Lambert, dass durch besondere Milieubedingungen im Tumor im Vergleich zum Normalgewebe ein verstärkter zytotoxischer Effekt durch Überwärmung (Hyperthermie) selektiv in Tumoren erzielt werden kann. Er verglich Bindegewebs- und Sarkomzellen der Aorta desselben Tieres auf ihre Sensibilität gegenüber Wärme. Normale Zellen konnten Temperaturen von 43 °C über sechs Stunden gut tolerieren, während Sarkomzellen maximal drei Stunden bei derselben Temperatur überlebten (Hornback 1989).

Tumorgewebe ist i.d.R. durch unzureichende Blutperfusion mit folgender Mangelernährung, Hypoxie und ansteigender Azidose charakterisiert. Diese Unterversorgung der Tumorzellen führt zu einer verstärkten Empfindlichkeit gegenüber Wärme und zu verringertem Wärmeabtransport (Overgaard 1989, van-der-Zee 2002).

Zellen unter den o.g. Bedingungen können schon durch eine geringe Temperaturanhebung (beginnend ab 40 °C) zerstört werden, die wenig Schaden in „normalem“ Milieu (gesundem Gewebe) anrichtet (Amour et al. 1993, Gabriele et al. 1990).

Weiterhin ist die Zeitdauer der Erwärmung von Bedeutung. Aufgrund des exponentiellen Anstiegs der Wärmezytotoxizität (Abb. 1), führt der in Tumoren erzeugbare Temperaturbereich von 42 – 43 °C, wie in Abbildung 2 dargestellt, zu einem Absterben der Zellen in besonders kurzer Zeit (Dewhirst 1995, Field and Morris 1983).

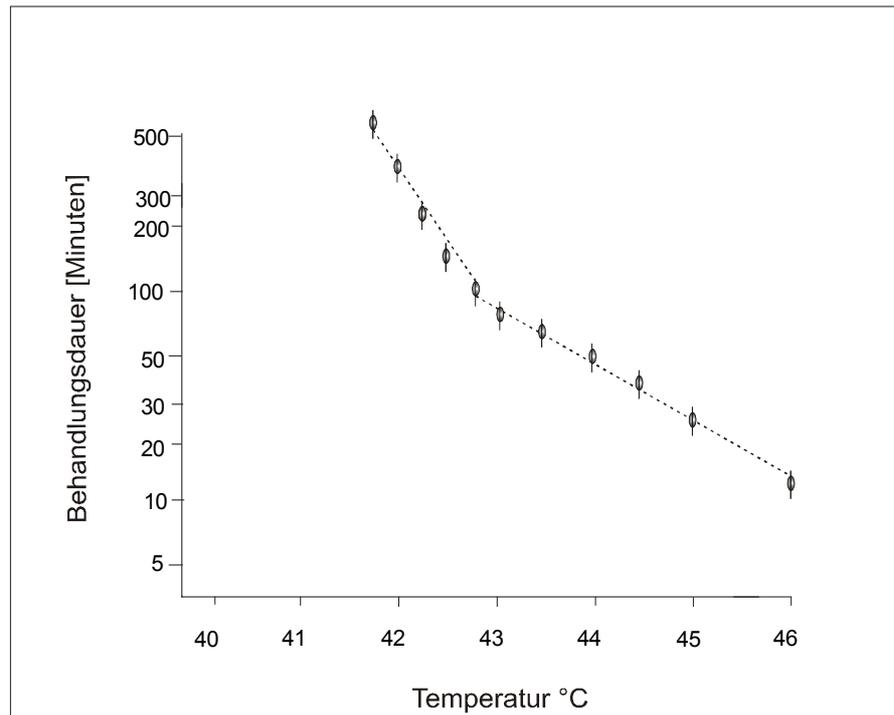


Abb. 2 Das Verhältnis zwischen Dauer der Erwärmung und Temperaturhöhe zur Zytotoxizität. Beispiel der Zeitdauer des Absterbens von Rattenschwanznervenzellen unter Hyperthermie (nach Field und Morris 1983).

Obwohl solitär angewendete Hyperthermie ab 42 °C zytotoxisch wirkt, wird sie in den meisten klinischen Anwendungen mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung kombiniert, weil mit der Kombinationstherapie eine höhere Ansprechrate erzielt wird. Schon ab Temperaturen von 40 °C ist eine deutliche Strahlen- bzw. Chemosensibilisierung der erwärmten Tumoren und damit eine Wirkungsverstärkung zu erreichen (van-der-Zee 2002). Zugleich sind methodenbedingt sehr hohe Tumortemperaturen nicht regelmäßig zu erzeugen oder können durch inhomogene Strukturen nicht in allen Bereichen des Tumors gleichmäßig erreicht werden (Streffler 1987, Wessalowski 1995).

1.3 Radiosensibilisierung

Eine in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmende Behandlungsmodalität, die Hyperthermie involviert, ist die loko-regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit der Strahlentherapie. In verschiedenen thermobiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Hyperthermie die zytotoxischen Effekte von ionisierenden Strahlen schon ab Temperaturen von 40 °C verstärken und zu einer Resensibilisierung von strahlenresistenten Zellen führen kann (Emami et al. 1991, Overgaard et al. 1995, Xu et al. 1999).

Häufig sind radioresistente Zellen stark hyperthermieempfindlich und umgekehrt. Die Ursachen dafür sind in drei Mechanismen zu sehen:

1. Die Hyperthermie bewirkt durch eine Hemmung von Reparationsvorgängen bestrahlter Zellen eine quantitative Steigerung der Strahlenwirkung (Molls et al. 1989, Denman et al. 1991). Dabei wird nicht qualitativ in die Strahlenreaktion in den Tumorzellen eingegriffen, d.h. sie führt nicht zu einer Steigerung der DNA-Strangbrüche (dem maßgeblich letalen Faktor ionisierender Strahlen). Aus diesem Grund findet sich eine besonders starke Hyperthermiewirkung in Tumorzellen mit großer Regenerationskapazität (Raaphorst et al. 1999).
2. Es findet sich ein positiv ergänzendes Zusammenspiel zwischen der Strahlen- und der Hyperthermiewirkung auf das Absterben von Tumorzellen. So konnte gezeigt werden, dass Tumorzellen, die sich in der S-Phase des Zellzyklusses als resistent gegenüber ionisierender Bestrahlung erweisen, gegenüber Hyperthermie sensibel sind (Overgaard 1989).
3. Zudem reduzieren Faktoren wie Hypoxie und mangelnde Vaskularisierung die Strahlenwirkung, bei gleichzeitiger Steigerung der Wärmesensibilität (Seegenschmidt et Feldmann 1995).

Die Bestrahlungsverstärkung durch Hyperthermie ist abhängig von der Höhe der erreichten Temperatur und von dem zeitlichen Zusammenhang der Bestrahlung und der Hyperthermieapplikation. Bei simultaner Behandlung wird die stärkste Radiosensibilisierung erzielt (Streffler et al. 1987). Zurzeit ist die simultane Anwendung Gegenstand der Forschung und wird möglicherweise in Zukunft das im Augenblick übliche Vorgehen, der kurz hintereinander durchgeführten Strahlentherapie mit anschließender Hyperthermiebehandlung, ablösen können (Myerson et al. 1999, Straube et al. 2000).

1.4 Chemosensibilisierung

Die biochemischen und biologischen Effekte zahlreicher zytotoxischer Substanzen sind temperaturabhängig. Daher kann die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika, wie sie in der Tabelle 1 aufgelistet sind, durch zusätzliche Anwendung der Hyperthermie signifikant gesteigert werden (Issels et al. 1991, 1990, 2001, Wessalowski et al. 1997, 1998).

Die genaue Wirkungsweise der Thermochemotherapie ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Man hat eine vermehrte Aufnahme von Zytostatika in die Tumorzellen und veränderte Membranfunktionen beobachten können. Zudem scheint besonders bei den durch alkylierende Substanzen verursachten DNA-Strangbrüchen eine effektsteigernde Wirkung der Hyperthermie in der Hemmung der Reparaturmechanismen in den Tumorzellen zu liegen (Raaphorst et al. 1992, Willow et al. 1996, Wong et al. 1992, Urano et al. 1992, Urano et Ling 2002). In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Cisplatin mit Hyperthermie bei 42 °C zu einer größeren Apoptoserate der untersuchten Zellen in vitro führte, als Cisplatin mit Hyperthermie bei höheren Temperaturen von 44 °C (Ohtsubo et al. 2001).

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Fähigkeit zur Resensibilisierung chemotherapieresistent gewordener Tumorzellen (Hettinga et al. 1997, Motzer et al. 1990, Raaphorst et al. 1996).

Tab. 1 verschiedene Zytostatika mit nachgewiesener temperaturabhängigen Wirkungsverstärkung.

Zytostatika mit temperaturabhängigen Effekt	
Studien in-vitro und in-vivo	Studien in-vitro
Carboplatin ¹	Cyclophosphamid ⁴
Cisplatin ²	Melphalan ⁵
Ifosfamid ^{3*}	

*Thermoesensitizer. ^{2,3}Issels et al. 1990, 1991, 2001; ²Hettinga et al. 1997; ^{2,3}Nakano et al. 1998; ^{1,3}Motzer et al. 1990; ²Ohtsubo et al. 2001; ²Raaphorst et al. 1996; ^{1,3}Romanowski et al. 1993; ^{2,5}Urano et Ling 2002; ^{1,2,3}Wessalowski et al. 1997, 1998; ^{1,2,3,4}Wiedemann et al. 1996.

1.5 Hyperthermie in palliativen Behandlungskonzepten

Auch im Rahmen von palliativen Behandlungskonzepten hat der Einsatz von Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung einen günstigen Behandlungseffekt ergeben. Neben einer Verzögerung des Tumorwachstums ist bei einer größeren Anzahl von Patienten eine wesentliche Reduktion tumorbedingter Schmerzen aufgetreten (Wessalowski et al. 1997). Bei Patienten mit muzinöser Karzinomatose des Peritoneums beispielsweise, konnte durch die Kombination palliativer Hyperthermie mit Chemotherapie eine erstaunliche Lebensverlängerung erzielt werden (Sugarbaker et al. 2000).

Durch den Einsatz von Thermochemo- bzw. Thermoradiotherapie wird auch eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erzielt. Dies ist im Hinblick auf den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf vieler Patienten, die mit adjuvanter Hyperthermie behandelt werden, nicht zu unterschätzen (Sapozink et al. 1984). Aus Sicht des Patienten ist jedoch das Ausmaß an zusätzlicher Belastung von besonderer Wichtigkeit.

1.6 Applikationsformen der Hyperthermie

Es gibt verschiedene Formen der Hyperthermieapplikation. Zu unterscheiden sind fünf verschiedene Anwendungsarten:

- lokale Oberflächenhyperthermie
- loko-regionale Tiefenhyperthermie
- interstitielle Hyperthermie
- systemische intravasale Hyperthermie
- oberflächliche Ganzkörperhyperthermie

Oberflächlich gelegene Tumoren können durch lokalisierte Radiowelleneinstrahlung behandelt werden (Leopold et al. 1993). Bei regionaler Tiefenhyperthermie wird eine lokalisierte Erwärmung eines tief im Inneren des Körpers gelegenen Tumorgebietes mit Ringapplikatoren angestrebt (Myerson et al. 1996). Die Durchführung oberflächiger Ganzkörperhyperthermie z.B. in Form heißer Bäder oder Kammern mit Heißluft wird wegen der leichten Durchführbarkeit trotz der unselektiven Erwärmung weiterhin erprobt (Wiedemann et al. 1996).

Von diesen nicht-invasiven Applikationsformen sind die interstitielle Hyperthermie und die intravasale Wärmeapplikation zu unterscheiden. Bei ersterer wird Wärme durch direkt im Tumor liegende Elektroden erzeugt, in denen auch die Applikation von Radiotherapie möglich ist (Seegenschmidt et Vernon 1995). Bei der systemischen intravasalen Applikation z.B. durch extrakorporale Bluterwärmung oder regionaler Extremitätenperfusion, welche in der Frühphase der Hyperthermieanwendung der 60er Jahre häufig durchgeführt worden ist (Stehlin et al. 1975), liegt der Vorteil der Methode in der sehr guten Steuerbarkeit der angestrebten Körpertemperatur. Nachteilig ist der hohe Aufwand mit Gefäßzugängen, Intubationsnarkose und die relativ hohe Belastung für den Patienten. Das Haupteinsatzgebiet der intravasalen Applikation liegt heute bei der Behandlung von Sarkomen und Melanomen der Extremitäten (Olieman et al. 1998, Thompson et al. 2001).

In den letzten Jahren haben sich zunehmend computergestützte Verfahren durchgesetzt, bei denen Wärmefelder durch Hyperthermiesysteme erzeugt und nicht-invasiv von außen in den Körper eingestrahlt werden können. Überwiegend kommen heute Techniken zur lokalen Behandlung von oberflächlichen Tumoren oder zur loko-regionalen Tiefenhyperthermie bei Bauch-, Becken- und Extremitätentumoren zum Einsatz (Feldmann et al. 1995, Feyerabend et al. 1997, Nishimura et al. 1992, van-der-Zee et al. 2000).

Vorteilhaft ist besonders die Möglichkeit mit modernen Applikatoren eine gezielte Hyperthermie des Tumorareals mit höheren lokalen Temperaturen, bei geringerer Patientenbelastung und Schonung des gesunden Gewebes, in kurzen Zeitabständen wiederholbar durchzuführen. Hauptanwendungsgebiete der adjuvanten Hyperthermie sind in aktuellen Studien maligne Tumoren, bei denen bereits ein gutes Ansprechen auf die Kombinationsbehandlung von Hyperthermie mit Chemo- und/oder Strahlentherapie gezeigt werden konnte wie Sarkome, Keimzelltumoren, Zervixkarzinome, Mammakarzinome und Rektumkarzinome (Carter et al. 1999, Dinges et al. 1998, Hand et al. 1997, Wessalowski et al. 1998, Wust et al. 1998). Allerdings gibt es bisher erst wenige Untersuchungen zu der Hyperthermieanwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Weitere Indikationen sind Tumorrezidive und lokal fortgeschrittene Tumoren, die nicht oder nur durch verstümmelnde Methoden operabel sind und mit einer Strahlen- oder Chemotherapie nicht ausreichend behandelt werden können (Nishimura et al. 1992, van Heek-Romanowski 1995).

1.7 Die Entwicklung der Hyperthermie zur Tumorbehandlung

In Berichten der Medizingeschichte finden sich bereits 3000 v. Chr. erste Hinweise auf die Anwendung von Hyperthermie in Form von Kauterisation zur Behandlung oberflächlich lokalisierter Tumoren. Weitere Dokumentationen über verschiedene Formen der Applikation (Ausbrennen, heiße Bäder) sind aus Griechenland und dem Römischen Reich überliefert. Im 4. Jahrhundert beschrieb Rufus von Ephesus (Daremborg 1897), dass sich bei Patienten mit lang anhaltendem hohem Fieber, welches wahrscheinlich durch Malaria verursacht war, bösartige Tumoren zurückgebildet hatten.

Der erste Bericht einer spontanen Regression eines histologisch gesicherten Sarkoms des Gesichtes stammt von Busch aus dem Jahre 1866. Der Patient zeigte nach einem mehrtägigen hochfieberhaften Erysipel des Gesichtes eine vollständige Rückbildung des Tumors (Seegenschmidt et Vernon 1995).

Ab dem 19. Jahrhundert sind die schwer kontrollierbaren und sehr schmerzhaften Methoden des Mittelalters durch Wärmeapplikationen mit verbesserter Steuerung der Temperaturhöhe ersetzt worden. Besonders im Bereich der Gynäkologie sind technische Geräte und neue Verfahren zur lokalen Tumorerwärmung entwickelt worden. So hat Westermarck 1898 nicht nur Spiralen gefüllt mit zirkulierendem heißem Wasser für die Erwärmung von Zervixkarzinomen verwendet, sondern auch die Wassertemperatur in einem Sollbereich von 42 - 44 °C temperiert. Ein günstiges Ansprechen von ulzerierenden und inoperablen Zervixkarzinomen im Sinne einer Tumorverkleinerung ist durch diese Hyperthermieanwendung erzielt worden (Seegenschmidt et Vernon 1995).

Auch von Mayo stammen Berichte aus den Jahren 1913 und 1915 von lokaler Wärmeanwendung mittels Elektrokauterisation bei Zervixkarzinomen, wodurch eine Tumorverkleinerung und eine sehr gute palliative Wirkung erreicht worden ist (Hornback 1989).

In dieser Zeit der klinischen Anwendung der Hyperthermie ist die erzeugte Temperatur während der Behandlung nicht gemessen worden, so dass es schwierig ist, diese Ergebnisse heute zu beurteilen. Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass die Schmerzgrenze der Haut (> 45 °C) nicht überschritten wird (Overgaard 1989).

Die Verstärkung der Strahlentherapie durch Hyperthermie ist schon 1907 durch den Franzosen De-Keating-Heart gezeigt und durch Veröffentlichungen von Schmidt und Miller im Jahre 1909 und 1913 bestätigt worden.

In Deutschland hat erstmals Müller (1910) die Kombination von Hyperthermie mit Radiotherapie mit dem Ziel beschrieben, das Ansprechen der Tumoren zu steigern (Hornback 1989).

Da durch Anwendungen von alleiniger Hyperthermie trotz zum Teil guter palliativer Wirkung und Tumorverkleinerung selten eine dauerhafte Heilung erzielt worden ist, geriet die Hyperthermieanwendung in der Onkologie, aufgrund der damaligen großen Fortschritte in der Strahlen- und Chemotherapie bei Tumorerkrankungen, aus dem Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses (Hornback 1989).

Erst durch die Einführung der Hyperthermieanwendung bei der Perfusionsbehandlung von Extremitätentumoren in den 60er Jahren hat sie wieder eine Aufmerksamkeit und Weiterentwicklung erfahren. Die Kombination von Hyperthermie mit der Perfusion von Zytostatika ist erfolgt, nachdem zuvor in in-vitro Untersuchungen eine synergistische zytotoxische Wirkung von Zytostatika und Hyperthermie gegen Tumorzellen nachgewiesen werden konnte (Stehlin et al. 1975).

So befindet sich die derzeitige Forschung über die Hyperthermieapplikation bei Tumorerkrankungen trotz der geschichtlich weit zurückliegenden Zeugnisse in einem relativ frühen Entwicklungsstadium.

Neben dem besseren Verständnis der Einflüsse von Hyperthermie auf den Zell- und Gewebestoffwechsel, sowie den Wechselwirkungen zwischen Hyperthermie und Bestrahlung, bzw. Chemotherapie hat sich das zunehmende Forschungsinteresse auf die Technik der Hyperthermieapplikation mit genauer Temperaturerfassung im Tumor- und Normalgewebe gerichtet (van-der-Zee 2002).

2 Material und Methoden

2.1 Einführung in die Thermometrie

In den letzten beiden Jahrzehnten werden neben der invasiven Technik zur Erzeugung von Hyperthermie vorzugsweise elektromagnetische Wellen im Radiofrequenzbereich zur nicht-invasiven Erzeugung von lokaler bzw. loko-regionaler Oberflächen- und Tiefenhyperthermie eingesetzt.

Aufgrund von Einflussgrößen wie Perfusionsänderungen im Gewebe, Reflexion und Brechung der eingestrahlten Radiowellen an Knochen oder Luft und Wärmeabsorption in benachbarten Geweben ist zur Erfassung der Temperatur im Tumor- und angrenzenden Normalgewebe bei dieser Technik der Wärmeerzeugung eine invasive Thermometrie (Temperaturmessung im Behandlungsgebiet) notwendig (Sneed et al. 1998).

Als Thermometrie wird die fortlaufende Temperaturmessung bezeichnet, bei der die zu therapeutischen Zwecken im Tumor erzeugten Temperaturen gemessen, aufgezeichnet und ausgewertet werden; denn die Temperaturhöhe und -verteilung im Tumor sowie im angrenzenden Normalgewebe ist wegen der o.g. Faktoren nicht vorhersagbar und kann daher auch nicht über die eingestrahlte Wärmeleistung (Energie) bestimmt werden.

Durch eine inhomogene Temperaturverteilung im Körpergewebe und durch Interferenzmöglichkeiten von Radiowellen und den derzeitigen Methoden der Temperaturmessung sind für eine effektive Thermometrie folgend Voraussetzungen zu beachten:

- Verwendung spezieller Messsonden
- verschiedene Messpunkte an der Körperoberfläche und im Körperinneren
- Entwicklung automatischer Messsysteme
- Entwicklung von Bewertungskriterien der erzielten Temperaturen

2.1.1 Die Messsonden

Als Voraussetzung für die fortlaufende Temperaturmessung beim Patienten während der regionalen Hyperthermieapplikation werden thermosensible Sonden (Thermometer), Führungskatheter und ein Steppermotor für die regelmäßige Positionsveränderungen der Sonden in den Kathetern benötigt. Folgende Grundanforderungen sind an das Messsystem zu stellen: keine Störung der Wärmeeinstrahlung und keine Selbsterwärmung. Die Sonden müssen einen möglichst geringen Durchmesser aufweisen, stabil und genau sein, gleichzeitig störungsfrei selbst in einem starken elektromagnetischen Feld arbeiten können (Watermann et al. 1995). Diese Bedingungen erfüllen Temperaturmesssonden aus flexiblem, nicht metallischem Material. Diese Kohlenstoff-imprägnierten Plastikleiter in Teflonhüllen werden auch „Bowmansonden“ genannt und können an ihrer Spitze die Temperatur messen. Ihr Durchmesser beträgt ca. 1,1 mm, die Länge liegt bei 38 cm. Diese Messsonden (Bowmansonden) werden abhängig von ihrer Verwendung eingeteilt in Körpersonden zur Temperaturmessung in einem Katheter im Körperinneren oder Hautsonden für die oberflächliche Messung der Hauttemperatur. Daher kann je nach Messlokalisation der thermosensiblen Sonden zwischen intrakorporalen und extrakorporalen Messpunkten unterschieden werden.

2.1.1.1 Körpersonden

Als Körpersonden werden alle thermosensiblen Sonden zusammengefasst, die die Temperatur invasiv oder intraluminal im Körperinneren der Patienten, innerhalb von Kathetern aufzeichnen. Die Lokalisation der Katheter bzw. der Messpunkte der Sonden liegen somit im Tumor, Rektum und ggf. Vagina. Alle Körpersonden sind mit dem Interface-modul des TMS-480 Mappingsystem (Kap. 2.2) verbunden und können mit dessen Hilfe regelmäßig an mehrere verschiedene Messpositionen in Führungskathetern verschoben werden (Kap. 2.3).

2.1.1.2 Hautsonden

Alle Temperatursonden zur Temperaturmessung auf der Haut werden als Hautsonden bezeichnet. Die Sonden sind ebenfalls mit dem Interfacemodul des TMS-480 Mappingsystem verbunden, werden aber nicht bewegt, weil die nicht-invasive Messung der Hauttemperatur an der Sondenspitze während der Behandlung nur an einem festen Ort je Sonde auf der Haut erfolgt.

Mit den Hautsonden ist eine Überwachung im Bereich von kritischen Hautarealen beim Patienten möglich. Hierzu zählt besonders die im Einstrahlungsfeld der Radiowellen befindliche Haut, tastbare Knochenpunkte wie Trochanter major und Spina iliaca aber auch Auflagepunkte der Haut (z.B. Wirbelsäule); sowie Hautfalten (z.B. Rima ani, Regio inguinalis) und Hautnarben oder ein Anus praeter (Lee et al. 1994, Romanowski et al. 1993). An den genannten Arealen auf der Haut besteht eine erhöhte Gefahr der lokalen Wärmeakkumulation, welche bei der Platzierung der Hautsonden berücksichtigt werden muss.

2.1.1.3 Blasensonde

Bei Hyperthermieranwendung im Becken liegt die Blase im Einstrahlungsfeld der Mikrowellen. Urin in der Blase erwärmt sich als homogene Flüssigkeit wesentlich rascher als das umliegende Gewebe. Aufgrund des daher regelmäßig auftretenden raschen Anstieges der Blasentemperatur, ist bei jedem Patienten mit Hyperthermieapplikation im Ober- und Unterbauch, bei jeder Behandlung die Temperatur mittels intraluminaler Messung in der Blase mit einem speziell entwickelten, drei-lumigen Blasenkatheter aus Silicon (Rüsch® Kernen) gemessen worden. Bei Temperaturanstieg in der Blase über 42,5 °C erfolgte eine Spülung der Blase mit kühlender Flüssigkeit (Aqua destillata). Sind dennoch Temperaturen > 43 °C in der Blase aufgetreten, kam es zu einer automatischen Leistungsreduktion durch Voreinstellung am BSD-2000-System.

In der Temperatúrauswertung ist die Sonde in der Blase wie eine Hautsonde gewertet worden, da die Messung zwar alle 10 Sekunden intraluminal im Körper, aber nur an einem Messpunkt ohne „Mapping“ (Kap. 2.3) erfolgt ist.

2.1.1.4 Kalibrierung

Die Messgenauigkeit der Bowmansonden beträgt $\pm 0,1$ °C. Eine Neukalibrierung ist notwendig, wenn eine oder mehrere Temperatursonden mehr als 0,2 °C von der Standardsonde abweichen. Die Kalibrierung (bei 25 °C, 40 °C und 52 °C) erfolgt mittels der Systemsoftware des BSD-2000 Gerätes (Kap. 2.10) und dem Temperatursondenkalibrierungsmodul. Dieses besteht aus einem Wasserbad mit einer Standardsonde (Genauigkeit 0,05 °C) in dem die Kalibrierung der Sonden durchgeführt wird.

Vor jeder Behandlung wird die Genauigkeit der Sonden überprüft (bei 25 °C und 40 °C), die Übereinstimmung der Sondenbelegung kontrolliert und wöchentlich eine Kalibrierung aller Sonden durchgeführt.

2.1.2 Thermistorkatheter im Tumor

Die Messung der während der Hyperthermie erzeugten Temperaturen im Tumor ist der Schwerpunkt der Thermometrie. Zu diesem Zweck muss vor Beginn der ersten Hyperthermiebehandlung bei jedem Patienten ein (bis drei) vorne geschlossene Thermistorkatheter aus Plastik, Außendurchmesser 2 mm (Angiomed[®] Karlsruhe) invasiv in das Tumorgebiet platziert und mittels Hautnaht fixiert werden. Dabei wird darauf geachtet, den Katheter möglichst durch das größte Tumolvolumen (Querdurchmesser) zu legen (Kap. 2.8.1) (Abb. 4 und 11).

Die Thermistorkatheter werden für die Führung der als Körpersonden im Körperinneren benötigt. In ihnen ist eine Positionsveränderung der temperaturempfindlichen Sondenspitze durch das TMS-480 Thermometriesystem (s.u.) möglich.

2.2 Das Thermometriesystem TMS – 480

Während der Hyperthermiebehandlung befinden sich ein bis drei Thermistorkatheter in dem Tumorareal und zusätzlich temporäre Katheter in Rektum und ggf. Vagina. Da eine manuelle Positionsveränderung der Bowmansonden in diesen Hohlkathetern gleichzeitig sehr umständlich wäre, hat Watermann et al. (1995) ein automatisches Mappingssystem entwickelt: das Thermometriesystem TMS-480, welches auch bei den Hyperthermiebehandlungen der vorliegenden Studie verwendet worden ist (Abb. 3).

An einem Interfacemodul werden an 12 variablen Anschlüssen für Messsonden Temperaturdaten gleichzeitig erhoben. Acht dieser Sonden mit thermosensibler Spitze können von einem Mikroprozessor gesteuerten Steppermotor (Andruckrollertechnik) über eine definierte Strecke in Kathetern bewegt werden (Körpersonden). An jedem Stopp im Katheter erfolgt eine Temperaturmessung mit der Sondenspitze.

Nach Abschluss jedes Messvorgangs werden die Sonden durch das Mappingsystem wieder an einen definierten Punkt im Katheter zurück geschoben. Aufgrund der Erfassung von Messpunkten entlang der Katheterachse erhält man ein als „Temperaturstreckenplot“ bezeichnetes Temperaturprofil (Gibbs 1983).

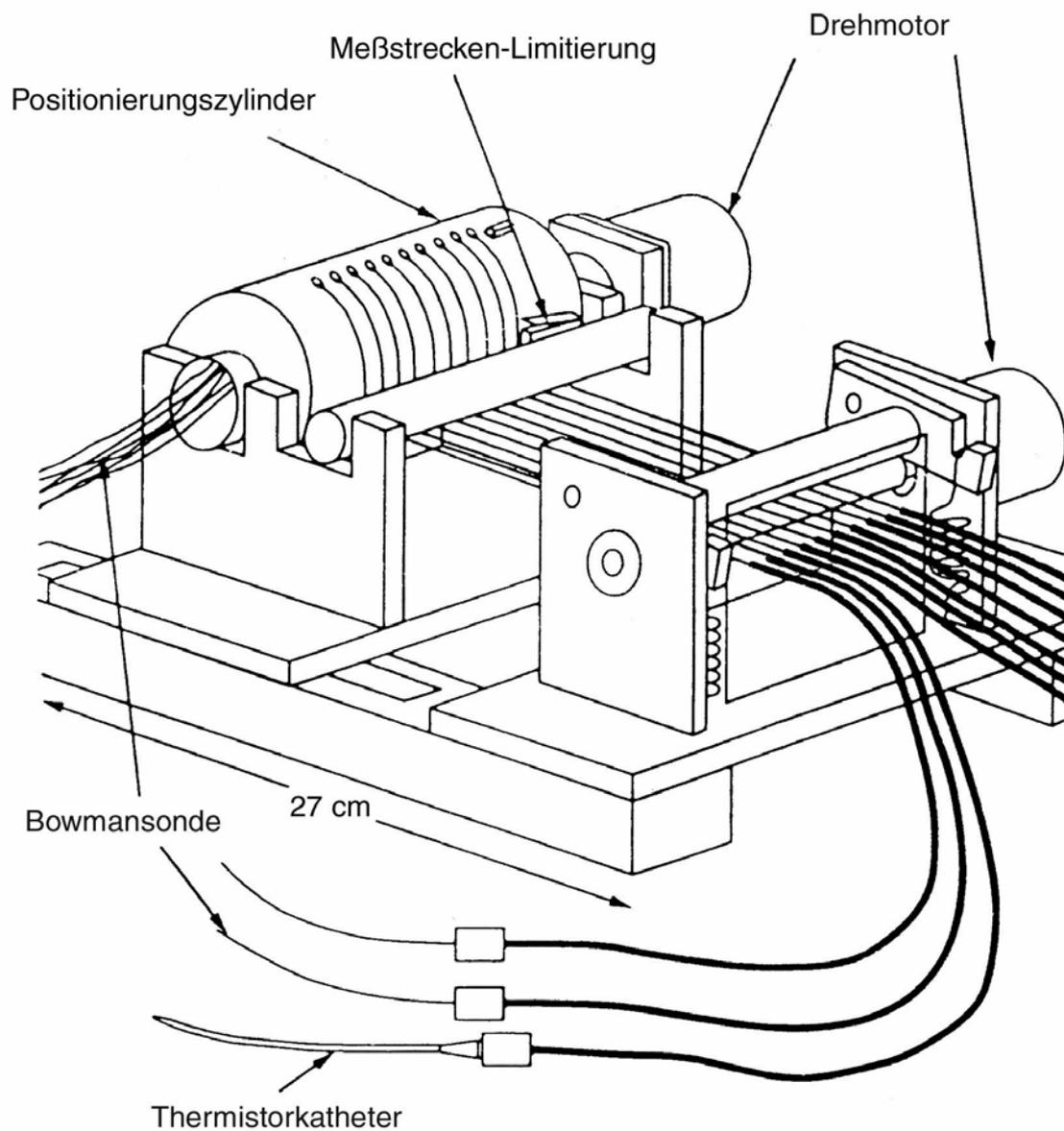
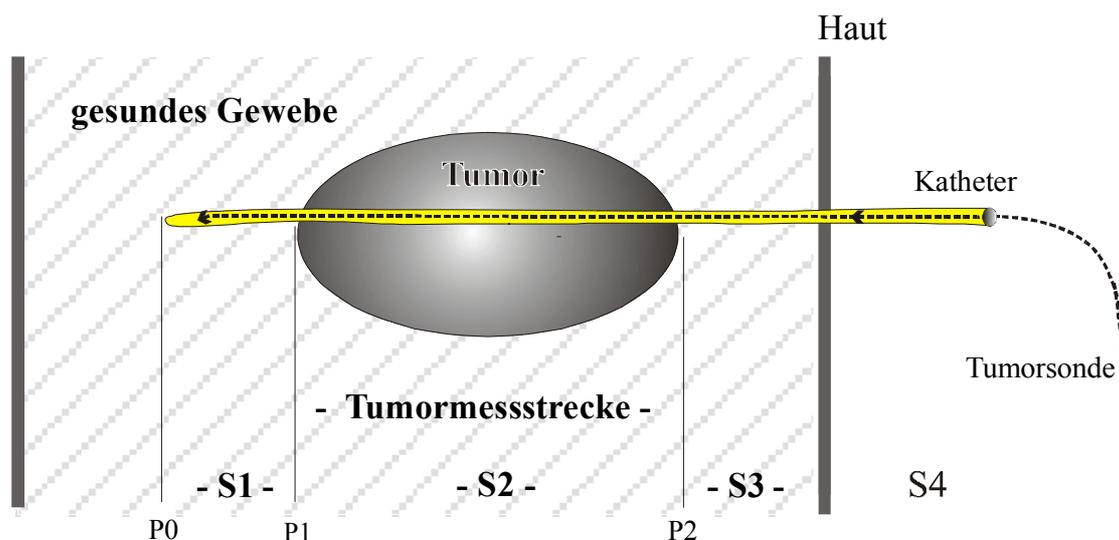


Abb. 3 Das TMS – 480 Mappingsystem: Bewegung der Körpersonden in Thermistorkathetern und Schutzhüllen durch Auf- oder Abrollen der Sonden auf einem Positionierungszyylinder mit Hilfe eines elektrischen Steppermotors und Klemmrollen. Temperaturmessung an der Sondenspitze (Watermann 1995).

Ziel der parallelen Temperaturmessung mit Sonden in Kathetern ist es, zuverlässige Informationen über die aktuelle Temperaturverteilung und deren Änderung in Tumor- und Normalgewebe im Körperinneren während der Hyperthermiebehandlung zu erhalten. Mit Beginn der Wärmeerzeugung durch einen Hyperthermieapplikator beginnt die kontinuierliche Temperaturmessung und –aufzeichnung in Tumor- und Normalgewebe sowie die gleichzeitige Messung der Temperatur an festen Punkten auf der Haut und in der Blase mit Hilfe des Thermometriesystems.

2.2.1 Messstrecken in Thermistorkathetern

Für die Zuordnung der Messpunkte in den Kathetern zu den verschiedenen Messstrecken im Tumorareal und angrenzenden Normalgewebe, werden wie schematisch in Abbildung 4 und anhand einer Computertomographie (CT-Bild) in Abbildung 11 gezeigt, CT-Schichtbilder verwendet, die bei der Katheterplatzierung angefertigt werden.



S1 und S3: Messpunkte im Normalgewebe

Abb. 4 Schema der Festlegung der Tumor- und Normalgewebemessstrecken im Tumorkatheter anhand von CT-Bildern.

- Nur Messpunkte der Messstrecke (S2) liegen intratumoral.
- Bei tiefen Tumoren überschreitet der Katheter z.T. das Tumorgebiet (S1).
- Messpunkte mit Lokalisation vor (S1), oder hinter (S3) dem Tumor werden zum Normalgewebe gerechnet.
- Ab S4 Austritt des Tumorkatheters an die Körperoberfläche.

2.3 „Mapping“ - die kontinuierliche Temperaturmessung

Die kontinuierliche Temperaturmessung mit dem automatischen Thermometriesystem TMS-480 ermöglicht es, besonders viele Informationen über die Temperaturverteilung im Tumor zu erhalten. Gleichzeitig können bei Ober- und Unterbauchbehandlungen benachbarte Hohlorgane (Rektum und Vagina) vor einer schädlichen Überwärmung geschützt werden.

Die Erzeugung der o.g. Temperaturstreckenplots durch Temperaturmessung mit der thermosensiblen Sondenspitze an mehreren Punkten in den Kathetern, wird auch „Mapping“ genannt. Diese Messungen werden entsprechend der Programmeinstellung in kurzen Zeitabständen alle 3 - 5 Minuten durchgeführt, können aber auch mit der Software des Computers direkt gestartet werden. Stoppintervalle im Abstand von 0,5 – 1 cm (i.d.R. 0,5 cm) über eine Messstrecke von maximal 30 cm, mit einer Mindestverweildauer von 6 Sekunden an jeder Position (Messpunkt) zur Temperaturmessung, können ausgewählt werden. Die Positionsgenauigkeit beträgt $\pm 0,2$ cm.

Die so erstellten Temperaturprofile der bis zu fünf Körpersonden werden, wie beispielhaft in der folgenden Abbildung 5 dargestellt, während der Behandlung kontinuierlich bei jedem Mapping als Temperaturstreckenplot an dem Behandlungscomputer des BSD-2000 Systems graphisch und numerisch dargestellt und aufgezeichnet.

Die zuvor beschriebene Definition der verschiedenen Messstrecken (S1 - S3) in jedem Thermistorkatheter kann auch auf die graphische Abbildung der Temperaturstreckenplots am Behandlungscomputer übertragen werden (Abb. 5). In diesem Beispiel gibt die Sonde I in der Messstrecke „S2“ des Tumorkatheters die Temperatur im Tumor wieder. Die Messstrecke S3 liegt im Normalgewebe zwischen Tumor und Haut und ab S4 erfolgt der Katheteraustritt aus dem Körper, die Temperaturwerte in diesem Abschnitt des Tumorkatheters fallen steil ab (oberflächige Hautkühlung).

Die Messsonden II und III liegen in Kathetern in Rektum und Vagina und somit bei diesem Patientenbeispiel mit Beckentumor, dem Tumor eng benachbart. Entsprechend ist durch eine nicht vollkommen selektiv mögliche Tumorerwärmung ein ähnliches Temperaturprofil gemessen worden.

Für die Temperaturdatenanalyse ist die genaue Zuordnung jedes einzelnen Temperaturmesswertes während der Behandlung zu Tumor- oder Normalgewebe von großer Bedeutung.

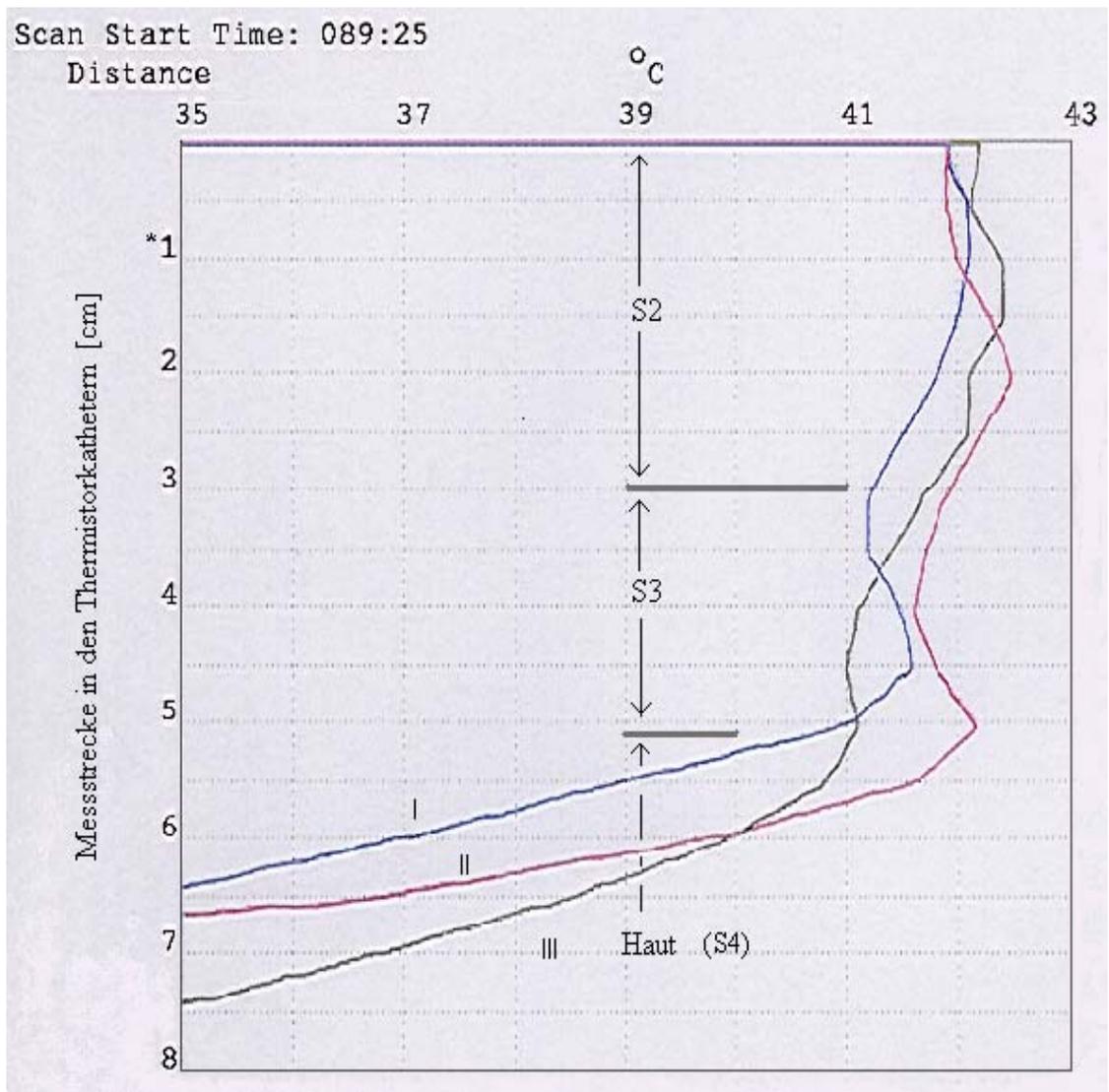


Abb. 5 Beispiel der graphischen Darstellung eines Temperaturstrecken-Plot (Mapping) am BSD-Computer mit Temperaturprofilen von drei Körpersonden (I-III) in Thermistorkathetern bei regionaler Tiefenhyperthermie im Becken.

- Sonde I → Tumorseite im implantierten Tumorkatheter
- Sonde II → Körpersonde in einem Katheter im Rektum
- Sonde III → Körpersonde in einem Katheter in der Vagina.

Sonde I: in der Strecke S2 Messung der Tumortemperatur im Tumorkatheter. Ab S3 Temperaturmessung im Normalgewebe, dann (S4) Katheteraustritt an die Körperoberfläche mit Temperaturabfall.

Sonde II u. III: Temperaturmessung im gesunden Gewebe, dem Tumor in diesem Fall eng benachbart (Rektum, Vagina), daher ähnliches Temperaturprofil. Überwachung einer möglichen Überwärmung.

2.4 Datendokumentation

Die zuvor beschriebene Festlegung der Messstrecken im Tumorkatheter anhand von CT-Bildern ist für jeden Patienten in einen Behandlungsplan in eine MS-ACCESS-Datenbank (Kap. 2.15) zusammen mit Patienteninformationen und Behandlungseinstellungen dokumentiert worden (Beispiel in Abbildung 6). Die statistische Auswertung beruht u.a. auf den in dieser Eingabemaske dokumentierten Patienteninformationen.

Behandlungsplanung

RHT Nr: 103019601
 Name: Vorname: Geburtsdatum: 03.01.96
 Anzahl Berichtssätze:

CT Daten	RHT-Nr: 103019601
CT-Datum:	<input type="text" value="14.12.00"/>
Schichtbreite:	<input type="text" value="60"/> mm
CT-Maßstab:	<input type="text" value="2,4"/>
Tumor sagital:	<input type="text" value="7,6"/> cm
Tumor transversal:	<input type="text" value="5,9"/> cm
Tumor craniocaudal:	<input type="text" value="0"/> cm
Tumorvolumen:	<input type="text" value="0,00"/> ml
<small>a x b x c x 0,52</small>	

Behandlungseinstellung	
FocusX:	<input type="text" value="0"/>
FocusY:	<input type="text" value="0"/>
MapStrecke:	<input type="text" value="8"/> cm
Mapintervalle:	<input type="text" value="0,5"/> cm

RHT Datum:	<input type="text" value="05.04.01"/>
Aufwärmphase Start:	<input type="text" value="00:00"/>
Aufwärmphase Stop:	<input type="text" value="00:00"/>
RHT Start:	<input type="text" value="00:00"/>
RHT Stop:	<input type="text" value="00:00"/>

	Katheter 1	Katheter 2	Katheter 3
Position	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sondenspitze P ₀	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Tumoraustritt P ₁	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Tumoreintritt P ₂	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Haut Eintritt P ₃	<input type="text" value="8"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Sondenadapter P ₄	<input type="text" value="11"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Normalgewebe s ₁	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/> cm
Tumorstrecke s ₂	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/> cm
Normalgewebe s ₃	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/> cm
Strecke auf der Haut s ₄	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/> cm
gesamt s ₅	<input type="text" value="11"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/> cm

Patientenpositionierung	
Patient sagital:	<input type="text" value="11"/> cm
Patient transversal:	<input type="text" value="19"/> cm
Bezugsebene:	<input type="text" value="Katheter"/>
zent. Tumorebene:	<input type="text" value="0"/> cm
Bolus Oben:	<input type="text" value="11"/> cm
Bolus Unten:	<input type="text" value="11"/> cm

- Abb. 6** Beispiel des Behandlungsplans eines Patienten mit Tiefenhyperthermie. Genaue Dokumentation der u.a. durch CT-Bilder gewonnenen Informationen:
- Mappstrecke (Länge der Messstrecke im Katheter, 8 cm)
 - Mappintervalle (Abstand zwischen den Messpunkten: 0,5 cm)
 - Verlauf des Tumorkatheter im Gewebe (S1 - S4) mit Definition der Tumor- (S2, 5cm) und Normalgewebemessstrecke (S3, 3cm) sowie dem Ort des Hautaustrittes (S4).
 - Bestimmung der Tumorgöße
 - Festlegung der Patientenpositionierung im Ringapplikator
 - Behandlungszeiten:
 - Aufwärmphase start – stop
 - RHT (Regionale Hyperthermie) start – stop.

2.4.1 Sondenzuordnung und -dokumentation

Insgesamt haben 16 Sondenplätze am Interfacemodul des Thermometriesystems (TMS-480) zur Verfügung gestanden (Kap. 2.2). Vier Sondenplätze sind mit E-Feld-Sonden besetzt (Messung des elektromagnetischen Feldes), so dass 12 Sonden je Patient zur Temperaturmessung während der Hyperthermiebehandlung verwendet werden können (Abb. 3).

Für die Behandlungsplanung, -durchführung und -dokumentation sowie für die anschließende Analyse wird die Sondenverteilung- und funktion für jeden Patienten genau festgelegt und in eine MS-ACCESS Datenbank eingetragen (Kap. 2.15). Die einmal pro Patient gewählte Zuordnung der Bowmansonden als Körper- oder Hautsonde und deren Lokalisation, sowie die Zuordnung der Messpunkte in den Kathetern zu Tumor- oder Normalgewebe wird bei allen Behandlungen beibehalten.

Beispielhaft ist eine Datenseite (Eingabemaske) der MS-ACCESS Datenbank für die Sondenverteilung und -funktion eines Patienten in Abbildung 7 gezeigt. Auf diese Datenbank mit Angaben der Sondenpositionierung und Sondenfunktion bei jedem Patienten konnte bei den Analysen der Temperaturdaten zugegriffen und jeder Messwert entsprechend seiner Herkunft zugeordnet werden.

Sondenpositionen

103019601

15.12.00 A Sigma 40

Disk Nr PDos: 0089/01

Sondenart	Temperatursonden	E-Feld Sonden	Anzahl
0	1: Tumorsonde 1	9: E-Feldsonde oben	Tumorkatheter 1
1	2: Rectumsonde	11: E-Feldsonde links	Mappingkatheter: 2
2	3: Rima ani distal	13: E-Feldsonde unten	Temperaturmeßsonden: 12
2	4: R.sacralis	15: E-Feldsonde rechts	
2	5: LWS distal		
2	6: LWS proximal		
2	7: Blasensonde		
2	8: R.glutea li.		
2	10: R.inguinalis li.	Luxtron	Thermostat
2	12: R.genitalis li.		
2	14: OP-Narbe	A: <input type="text"/>	20 °C
2	16: R.umbilicalis li.	B: <input type="text"/>	

Abb. 7 Beispiel Datenseite der Eingabemaske mit Angaben zur Sondenpositionierung in der MS-ACCESS-Datenbank bei loko-regionaler Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-40 bei einem Patienten mit einem Beckentumor.

Von 16 Plätzen am Interfacemodul können 12 Bowmansonden als Körper- oder Hautsonden verwendet werden. In diesem Beispiel:

Vier der 16 Sondenplätze sind von E-Feld Sonden besetzt: Sonde 9, 11, 13, 15.

Sonde 1 (im Tumor) und Sonde 2 (im Rektum) sind als Körpersonden für Messungen in Thermistorkatheter eingesetzt (Erzeugung von Temperaturstreckenplots) und mit dem TMS-480-Thermometriesystem verbunden.

Sonde 7 Temperaturmessung in der Blase in einem Katheter, Verbindung mit dem TMS-480-Thermometriesystem, aber lokale Messung an einem Messpunkt, keine Erzeugung von Temperaturstreckenplots/kein Mapping. Bewertung bei den Analysen wie eine Hautsonde.

Die Lokalisation der Hautsonden (Sonde 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, und 16) ist nach definierten anatomischen Hautbezirken angegeben. Die Wahl der Messlokalisationen auf der Haut wird von der Tumorlokalisation bestimmt. Gemessen wird die Hauttemperatur im Einstrahlungsbereich der Radiowellen und auf Risikoarealen der Haut in Tumornähe.

2.5 Temperaturmessung der Haut

Ziel jeder Hyperthermiebehandlung ist die isolierte Tumorerwärmung über einen bestimmten Zeitraum. Die Hauttemperaturen liegen während der Behandlung oftmals durch die geringe Temperatur im Bolus des Applikators (32 °C), sowie durch Kühlkissen (20 °C) im Rücken des Patienten unterhalb der Körpertemperatur (Kap. 2.10.2).

Gleichzeitig ist es jedoch möglich, dass es zu einer nicht erwünschten Erwärmung besonders der über dem Tumor im Einstrahlungsfeld liegenden Hautareale kommt. Daher ist neben der Temperaturmessung in Kathetern im Körper, die Überwachung der Hauttemperatur zur Erfassung von ungewollt auftretenden Überwärmungen, so genannten „hot spots“, ein wichtiger Bestandteil jeder Hyperthermiebehandlung. Die besondere Aufmerksamkeit gilt dabei den in Abschnitt 2.1.1.2 beschriebenen Hautarealen, welche ein erhöhtes Risiko für Verbrennungen aufweisen.

2.5.1 Thermische Hautschäden

Mit der prophylaktischen Verwendung von verschiedenen Kühlvorrichtungen wird bei jeder Hyperthermiebehandlung, einer Hauterwärmung entgegengewirkt. Trotzdem kann es auch in gekühlten Hautbereichen zum Auftreten von kritischen Hauttemperaturen (ab 42 – 43 °C) kommen. Entsprechend dem Ausmaß der Hautschädigung nach erfolgter Überwärmung werden verschiedenen Verbrennungsgrade unterschieden: Hautverbrennung Grad 1 bedeutet Rötung, Schwellung und Überwärmung. Bei Verbrennungen des 2. Grades kommt es zusätzlich zu Blasenbildung. Drittgradige Verbrennungen führen zu Ulzeration und Nekrosen des betroffenen Hautareals.

2.5.2 Erhebung der Hauttemperaturdaten

Die Temperatur auf der Haut wird an der thermosensiblen Spitze, der mit Pflasterstreifen auf der Körperoberfläche fixierten Bowmansonden mit 6 bis 9 Hautsonden je Patient gemessen. Die Messungen werden mit jeder Sonde gleichzeitig, wiederholt im zeitlichen Abstand von ca. 10 Sekunden durchgeführt. Auf diese Weise sind bei den 70 Patienten der vorliegenden Studie während der 606 Hyperthermiebehandlungen ca. 1,7 Millionen einzelne Temperaturmesswerte nur auf der Haut ermittelt worden.

Nach Messung auf der Hautoberfläche erfolgt die Darstellung und Speicherung jedes Temperaturwertes am Behandlungscomputer. So ist eine beständige Kontrolle und ein hoher Schutz vor Überwärmungen der Haut möglich.

2.5.3 Verteilung der Hautsonden auf Körperregionen

Die Verteilung der durchschnittlich 8 Hautsonden pro Patient und Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation unter Berücksichtigung der genannten Risikoareale für Wärmeakkumulation. Die ausgewählten Messpunkt auf der Haut werden nach einem definierten anatomischen Schema (Abb. 8), 87 unterschiedlichen Hautbezirken zugeordnet und entsprechend benannt. Ein Anstieg der Hauttemperatur kann daher rasch einem Hautbezirk zugeordnet und dort entsprechende Maßnahmen (verstärkte Kühlung, Veränderung der Radiowelleneinstrahlung etc.) ergriffen werden.

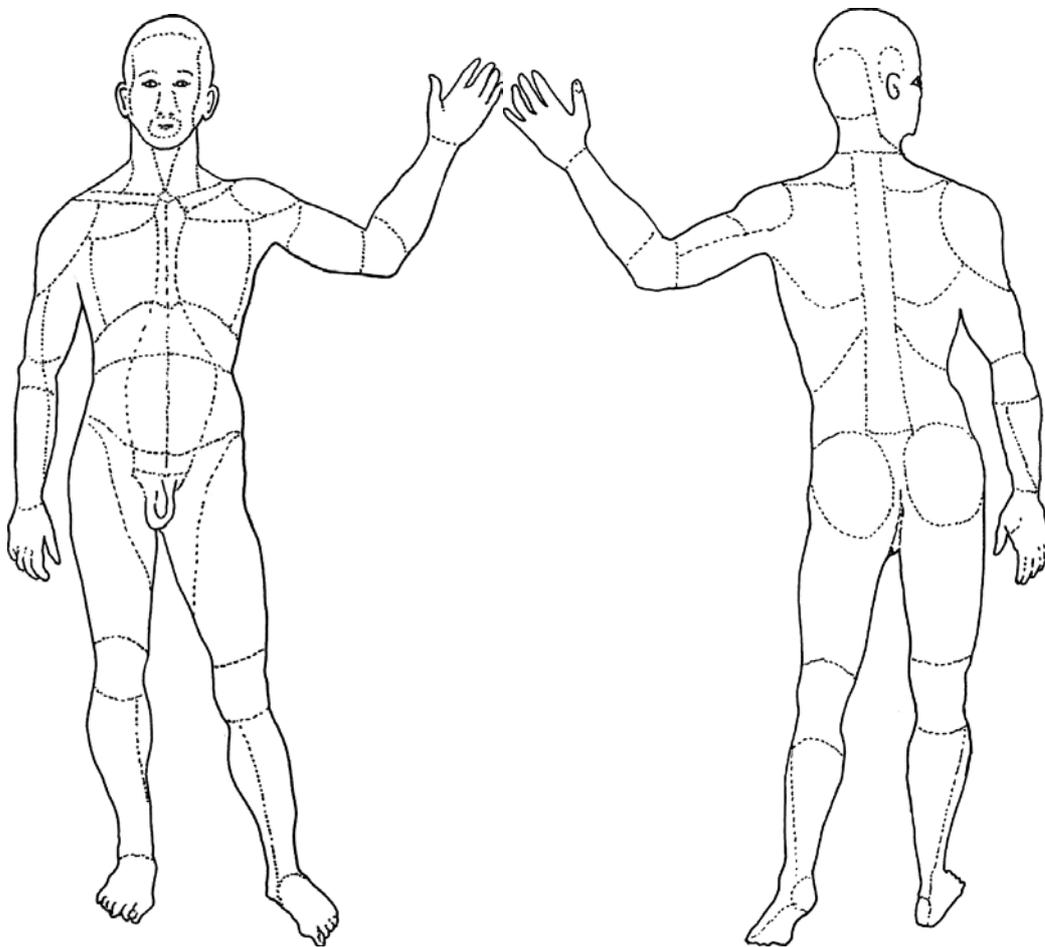


Abb. 8 Darstellung der Anordnung der anatomischen Bezirke auf der Haut des Körpers. Die gestrichelten Linien trennen die Vielzahl ($n = 87$) der verschiedenen anatomischen Hautbezirke voneinander.
Beispielsweise Benennung von zwei Hautbezirken:
1 → Regio femoris anterior 2 → Regio femoris posterior

Die einmal gewählte Verteilung und Zuordnung der Sonden wird für jeden Patienten dokumentiert und während allen folgenden Behandlungen beibehalten. In der Beispielseite der Eingabemaske in Abbildung 7, sind die Zuordnungen der einzelnen Sonden und ihre Verteilung auf die anatomische Bezirke der Haut dargestellt.

Erst für die Analyse der Hauttemperaturverteilung werden die 87 verschiedenen anatomischen Bezirke (Abb.8) zu 7 großen Hautregionen zusammengefasst (Tab. 2).

Zu berücksichtigen ist, dass wegen der Zusammenfassung der anatomischen Hautezirke zu 7 übergreifenden Hautregionen und der bevorzugten Verteilung der Hautsonden im Behandlungsgebiet (Schwerpunkt Behandlungen von Abdomen und Becken), bei vielen Patienten Hauttemperaturmessungen in einer Körperregion gleichzeitig mit mehreren Hautsonden durchgeführt werden.

Tab. 2 Anzahl und Verteilung aller Hautsonden auf sieben Körperregionen für alle 70 Patienten bei 606 Hyperthermiebehandlungen. Teilweise Messung mit mehreren Hautsonden in einer Hautregion bei einem Patienten.

Hautregion der Sondenplatzierung	Patienten mit Messung pro Hautregion	Hautsonden pro Körperregion
Abdomen	53	1203
Becken	50	1833
Thorax	27	466
Hals/Schulter	14	368
Kopf	11	147
Bein	9	73
Arm	1	10

2.6 Die Erfassung verschiedener Temperaturparameter

In der Prüfung von Hyperthermiewirkung auf Tumoren müssen Temperaturparameter gefunden werden, welche die während der Hyperthermiebehandlung gemessene Temperaturen mit dem positiven Ansprechen, also dem Absterben von Tumorzellen durch Hyperthermie, in Beziehung setzen (Dewhirst et al. 1983, 1984; Dewhirst et Sim 1984). Im Nachfolgenden sind die in der Thermometrie wichtigen Temperaturparameter in der Reihenfolge ihrer Entwicklung aufgeführt.

2.6.1 Minimal- und Maximaltemperatur

Erstmals haben Dewhirst et al. im Jahre 1983 den Zusammenhang zwischen den gemessenen Temperaturen und der Wirksamkeit der Hyperthermiebehandlung in einem tierexperimentellen Modell untersucht, in dem eine Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie zur Anwendung gekommen ist. Nach der Behandlung von tumor erkrankten Katzen hat sich gezeigt, dass die Höhe der Minimaltemperatur im Tumor (T_{\min}) mit dem Remissionsverhalten und dem tumorrezidiv-freien Intervall statistisch signifikant korreliert und sowohl das Tumoransprechen als auch die Remissionsdauer im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie länger geworden sind (Dewhirst et al. 1983). Darüber hinaus haben Kapp et al. 1992 in der klinischen Auswertung von Hyperthermie bei 131 Patienten mit unterschiedlich fortgeschrittenen Tumorerkrankungen gefunden, dass die Maximaltemperatur im Tumor (T_{\max}) weniger gut mit dem Behandlungserfolg als mit der Häufigkeit von Wärmeschäden in Form von Verbrennungen korreliert.

2.6.2 Temperaturperzentile

Eine besondere Schwierigkeit bei der Beurteilung von zahlreichen Temperaturmesswerten besteht in ihrer prognostischen Aussagekraft. Für die Beurteilung einer Hyperthermiebehandlung anhand der erzielten bzw. gemessenen Temperaturen muss die teilweise inhomogenen Temperaturverteilungen innerhalb des Tumorgewebes Berücksichtigung finden. Ein Parameter, welcher die Verteilung der gemessenen Temperaturen berücksichtigt, ist die Kenngröße „ T_{90} “ (10. Perzentile) die 1988 durch Sapozinski eingeführt worden ist. T_{90} beschreibt eine Temperatur, die von 90 % aller Temperaturmesswerte erreicht oder überschritten wird (Abb. 9). Entsprechend beschreibt die „ T_{50} “ (50. Perzentile) den Temperaturwert, welcher von 50 % der gemessenen Temperaturen erreicht oder überschritten wird.

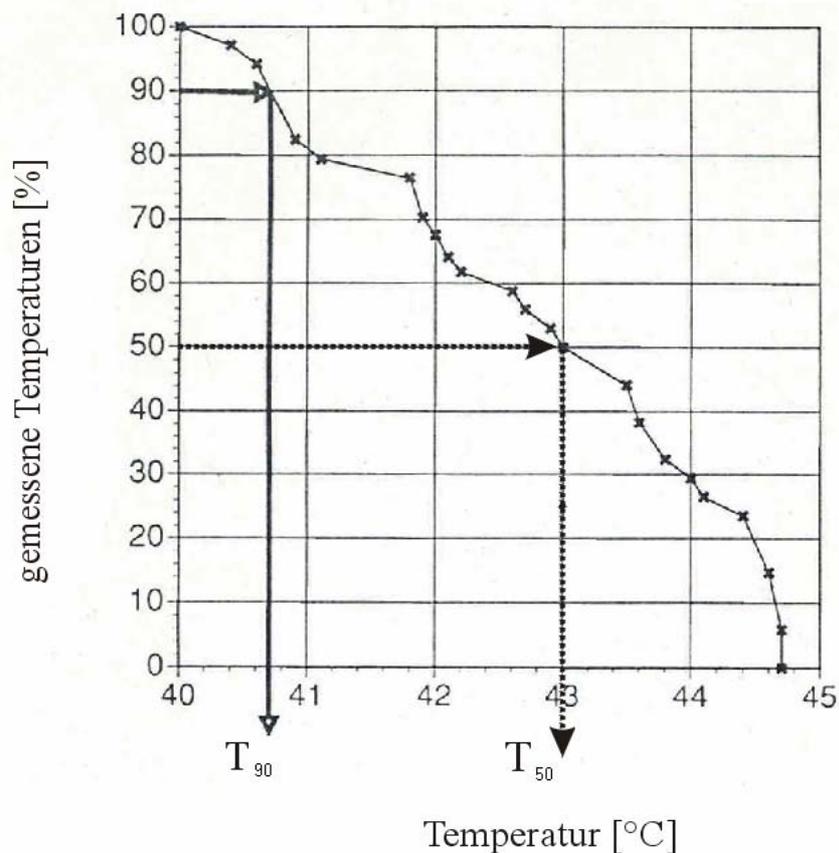


Abb. 9 Die Bestimmung von T_{90} (und T_{50}): T_{90} ist der Temperaturwert, welcher von $\geq 90\%$ ($\geq 50\%$) aller Temperaturmessergebnisse erreicht oder überschritten wird. In diesem Beispiel hat T_{90} den Wert $40,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{50} = 43\text{ }^{\circ}\text{C}$) erzielt.

Der Parameter ist ein Maß für die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Temperaturen (Leopold et al. 1992).

Die Bedeutung von T_{90} in der klinischen Tumorbehandlung hat Issels et al. 1990 in einer Phase-II-Studie gezeigt, in welcher präoperative Hyperthermie kombiniert mit Chemotherapie angewandt worden ist. In dieser Studie konnte die Höhe der T_{90} mit dem Ansprechen von Sarkomen auf die Therapie korreliert werden.

Auch Leopold et al. (1992 und 1993) und andere Gruppen (Cox et al. 1992, Dewey 1996, Tilly et al. 2001) bestätigen die eindeutig positive Korrelation dieses Parameters mit dem Ansprechverhalten von Tumoren auf adjuvante Hyperthermieapplikation.

2.6.3 Temperatur - Zeit - Beziehung: kumulative Minuten

Die Tatsache, dass in verschiedenen Arbeitsgruppen bei der Hyperthermieapplikation sehr unterschiedliche Behandlungszeiten eingehalten werden, führt zu der Frage, wie diese Einflussgröße in die Bewertung der Behandlungsintensität einbezogen werden kann. Ein Versuch dieses Problem zu lösen, stellt die Verwendung von kumulativen Minuten dar, in denen eine Indextemperatur überschritten wird. Dabei werden beispielsweise bei einer T_{index} von $> 41,0$ °C alle im Tumor gemessenen Behandlungsminuten der T_{90} , die gleich oder größer $41,0$ °C sind, addiert (Leopold et al. 1993).

Die Verwendung einer bestimmten Indextemperatur hat die grundlegende Einschränkung, dass eine spezifische Grenztemperatur (T_{index}) z.B. 41 °C festgelegt werden muss, bei der die Temperaturen als wirksam oder unwirksam beurteilt werden.

An oberflächigen Tumoren hat sich gezeigt, dass jede Temperatur zwischen $39,5$ und 43 °C eine statistisch signifikante Grenztemperatur bilden kann. Wird nun $41,0$ °C als Grenztemperatur festgelegt, so hat folglich jede darunter liegende Temperatur (z.B. $40,9$ °C) keinen therapeutischen Wert (Dewhirst et al. 1995).

Nach dem heutigen Wissen über die Hyperthermiezytotoxizität ist es jedoch ungerechtfertigt, einige zehntel Grad Temperatur über die wärmebedingte Zytotoxizität und damit über die Qualität einer Behandlung entscheiden zu lassen, welche sich vielmehr aus der Kombination von Behandlungszeit, Temperaturhöhe und -verteilung im Tumor während der Hyperthermieanwendung zusammensetzt.

2.6.4 Dosiskonzept äquivalente Minuten – thermale isoeffektive Dosis

Eine andere Möglichkeit zur Bewertung der Behandlungsqualität ist durch die Anwendung der Dosisäquivalentformel gegeben. Dieser Parameter, auch „cumulativ equivalent minutes“ ($CEM_{43} T_{90}$) genannt, der neben der Temperatur auch die Zeit und das biologische Ansprechen berücksichtigt, ist schon 1984 von Sapareto und Dewey untersucht worden. Hier werden die kumulativen, äquivalenten Minuten einer T_{90} umgerechnet in eine gleichwertige Anzahl von Minuten bei 43 °C (Abb. 10) (Dewey 1994, Field et Morris 1983).

Es muss im Unterschied zu den o.g. „kumulativen Minuten“ keine Grenztemperatur bestimmt werden, denn die $CEM_{43} T_{90}$ verwendet die Referenztemperatur von 43 °C.

Damit basiert die Formel auf der Arrheniuskurve, d.h. sie nimmt Bezug auf den Kurvenverlauf der wärmebedingten Zytotoxizität (Abb. 1).

Der Parameter CEM43 T₉₀ ist das Ergebnis der sich entwickelnden Gewebetemperaturen und deren zeitlicher Dauer. Aus diesem Grund ist sie von Sapareto und Dewey 1984 auch als „thermale isoeffektive Dosis“ (TID) bezeichnet worden.

$$\text{CEM 43 T}_{90} = \sum(\Delta t)R^{(43-T)}$$

Δt = Zeitintervall der Datenerhebung während der Behandlung
 T = mittlere Temperatur im Zeitintervall Δt
 R = 0,25 wenn $T < 43$ °C
 R = 0,5 wenn $T \geq 43$ °C

Abb. 10 Die Formel der thermalen isoeffektiven Dosis (CEM 43 T₉₀). Unter Berücksichtigung der Behandlungszeit (Δt) werden die mittleren Minuten berechnet. Dabei ist, mit Bezug auf die Arrheniuskurvenbeziehung, der Wertungsfaktor (R) 0,25 wenn die mittlere Behandlungstemperatur (T) < 43 °C oder R = 0,5 wenn T ≥ 43 °C (Sapareto und Dewey 1984).

In nachfolgenden Studien ist die CEM43 T₉₀ wiederholt untersucht worden und es hat sich trotz zahlreicher Einflussfaktoren (Perfusion, pH-Wert, Lokalisation, Thermotoleranz) eine signifikante Korrelation mit der Tumorregression unter adjuvanter Hyperthermietherapie gezeigt (Dewhirst et al. 1995, Hand et al. 1997, Sherar et al. 1997, Thrall et al. 2000).

2.7 Charakterisierung der verwendeten Wärmeparameter

Wärmeparameter werden verwendet, um die Menge der Temperaturdaten zu aussagekräftigen Werten zusammenzufassen. Im Folgenden werden sie in Bezug auf die gemessene Gewebe- und Hauttemperatur kurz charakterisiert:

2.7.1 T_{50}

Die T_{50} ist der Wert, der von 50% aller Temperaturen erreicht oder überschritten wird (50. Perzentile). Im Gegensatz zum Mittelwert ist die T_{50} von der Häufigkeitsverteilung der Temperaturen beeinflusst und liegt daher i.d.R. etwas niedriger (Abb. 9).

2.7.2 T_{90}

Die T_{90} ist die Temperatur, die von 90% aller Temperaturen erreicht oder überschritten wird (Abb. 9). Die T_{90} (10. Perzentile) ist daher ein sehr sensibler Parameter und Deskriptor für die Häufigkeitsverteilung im Bereich der niedrigen Temperaturen (Oleson et al. 1989, 1993; Rau et al. 2000).

2.7.3 T_{\min}

Die T_{\min} beschreibt die mittlere minimale Temperatur. Sie kann durch einzelne extreme Temperaturwerte beeinflusst werden. Es findet sich eine positive Korrelation mit der Dauer des rezidivfreien Überlebens (Kapp et Cox 1992, Nishimura et al. 1995).

2.7.4 T_{\max}

Die T_{\max} beschreibt die mittlere maximale Temperatur. Sie ist bei sehr hohen Werten häufig mit thermisch bedingten Nebenwirkungen, wie Verbrennungen der Haut, assoziiert (Dewhirst et al. 1984, Kapp et al. 1992).

2.7.5 CEM43 T_{90}

Die CEM43 T_{90} ist ein Deskriptor der Zeit-Temperatur-Beziehung (Abb. 10). Kumulative Minuten der T_{90} werden basierend auf der Arrheniuskurve (Abb. 1) berechnet. Bei einheitlichen Behandlungsbedingungen (Tumorgröße, Lokalisation, Anzahl der Behandlungen etc.) können vergleichbare Ergebnisse erzielt werden (Thrall et al. 2000).

2.8 Standardisierung / Behandlungsrichtlinien

Eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Temperaturergebnisse unterschiedlicher Studien, ebenso wie für die Sicherung eines Qualitätsstandards der Hyperthermieanwendungen, ist die Einhaltung von Behandlungsrichtlinien (Sapozink et al. 1990, Perez et al. 1989). Zu nennen sind die Richtlinien der „European Society for Hyperthermic Oncology“ (ESHO), die von Lagendijk et al. 1998 veröffentlicht wurden, sowie die der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG), auf denen auch die Behandlungsprotokolle der Patienten der vorliegenden Studie beruhen (Dewhirst et al. 1990, Waterman et al. 1990). Als besonders wichtige Aspekte in den Behandlungsrichtlinien sind im Nachfolgenden beschrieben die Katheterplatzierung, die Computertomographie und die Thermometrie.

2.8.1 Richtlinien für die Katheterplatzierung

Vor der Durchführung von Hyperthermiebehandlung ist die invasive Platzierung von Hohlkathetern eine wesentliche Voraussetzung, um die Temperaturmessung im Tumoreal adäquat zu gewährleisten. Wie viele Katheter für die optimale Darstellung der 3-dimensionalen Temperaturverteilung im Tumor benötigt werden, ist von Dewhirst et al. 1987 mit Hilfe mathematischer Modelle untersucht worden.

Zur optimalen Erfassung der Temperaturverteilung müssten drei Hohlkatheter in den drei Ebenen des Raumes im Tumor platziert werden, in denen eine Temperaturmessung entlang des Katheterverlaufs mittels geeigneter Thermistorsonden durchgeführt werden kann.

In der Praxis ist es selten möglich den Idealzustand für die Durchführung der 3-dimensionalen Temperaturerfassung herzustellen. Das erhöhte Risiko für den Patienten, welches mit dem Einbringen mehrerer Tumorkatheter verbunden ist (Blutung, Verletzung parenchymatöser Organe oder Nerven) hat dazu geführt, dass bei den meisten Patienten der vorliegenden Studie ein Katheter invasiv in die Tumorregion platziert worden ist und nur bei ca. 30% der Patienten zwei oder drei Tumorkatheter verwendet wurden. Bei der Katheterinsertation ist stets darauf geachtet worden, eine möglichst große intratumorale Gewebestrecke zu erfassen.

2.8.2 Richtlinien für die Computertomographie

Die Durchführung von mindestens einer Computertomographie (CT) ist die Voraussetzung, um die richtige Lage des Katheters im Tumor verifizieren und dokumentieren zu können. Nach Behandlungspausen werden die CT-Bilder zur Überprüfung der korrekten Lage des im Körper verbleibenden Katheters verwendet (Feldmann et al. 1993).

Zudem sind die CT-Bilder zur Differenzierung der intra- und extratumoralen Messpunkte im Katheterverlauf notwendig (Engine et al. 1992). In den RTOG Richtlinien wird daher die Durchführung einer Computertomographie gefordert, sobald sich ein Tumor tiefer als 1,5 cm unter der Haut befindet (Dewhirst et al. 1990) (Abb. 11).

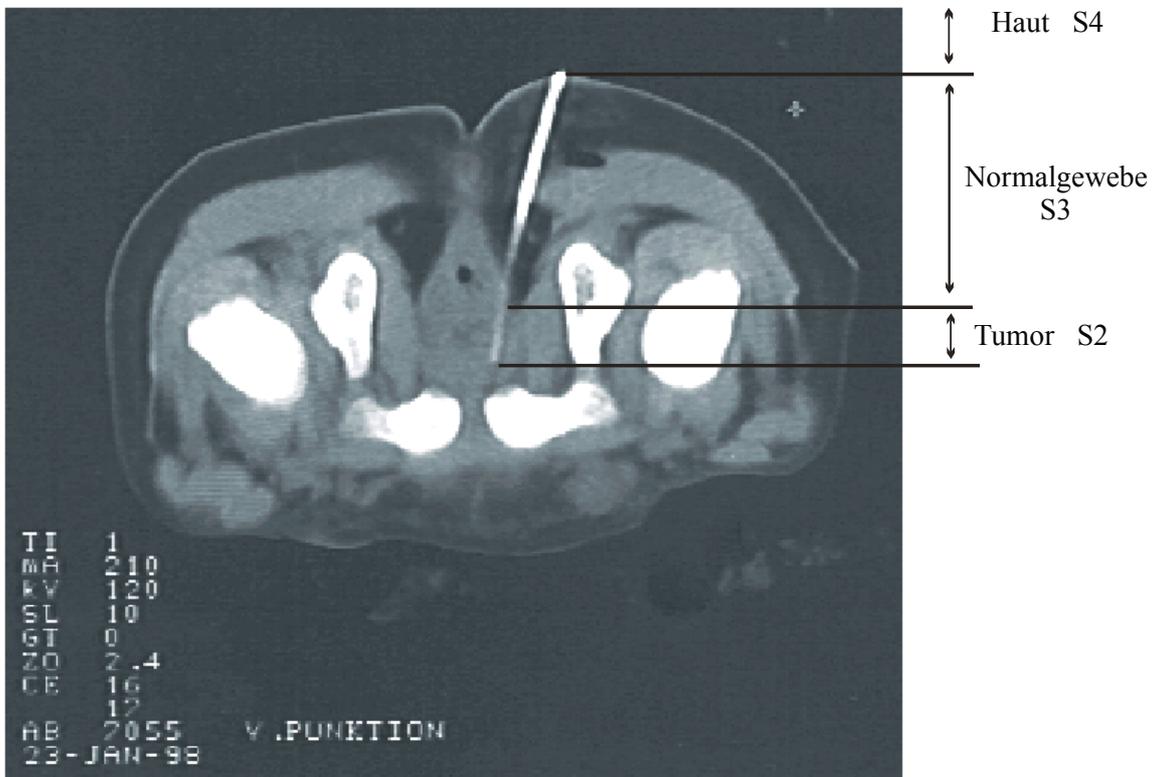


Abb. 11 Beispiel eines CT-Bildes von einem Patienten mit Weichteilsarkom im kleinen Becken vor dem Rektum. Der im Tumor liegende, invasiv platzierte Katheter ist sichtbar und die Messstrecken im Tumorkatheter sind markiert.

Anhand des CT erfolgt die Zuordnung der Messpunkte im Verlauf des Tumorkatheters zu den verschiedenen Messstrecken (S).

S1 ⇒ hier nicht vorhanden, keine Messpunkte hinter dem Tumor

S2 ⇒ Messpunkte im Tumor

S3 ⇒ Messpunkte im Normalgewebe zwischen Tumor und Haut

S4 ⇒ Messpunkte an der Hautoberfläche / außerhalb des Körpers.

2.8.3 Richtlinien für die Thermometrie

In den Richtlinien der RTOG wird die optimale Thermometriedurchführung für die Anwendung der regionalen Tiefenhyperthermie mit den Ringapplikatoren des BSD-2000-Systems hervorgehoben (Dewhirst et al. 1990). Die selektive Erwärmung tief gelegener Tumoren ist schwieriger durchzuführen, zu messen und auszuwerten als die oberflächlich lokalisierter Tumoren, da tief im Körper befindliche Tumoren häufig größer und durch benachbarte Strukturen schlechter solitär erwärmbar sind.

Diese erschwerten Bedingungen zur Gewährung einer selektiven Hyperthermie im Tumor machen eine invasive Thermometrie derzeit unabdingbar. Zusätzlich ist durch infiltrierendes Wachstum eine Abgrenzung des Tumors vom gesunden Gewebe oft erschwert (Sapozink et al. 1990).

2.9 Technik der Wärmeerzeugung

Durch Einstrahlung elektromagnetischer Radiowellen mit Hilfe der im Nachfolgenden genannten nicht-invasiven Hyperthermieapplikatoren in den menschlichen Körper wird die Erwärmung des Tumorgebietes durchgeführt, indem durch Absorption im Gewebe ein lokales Wärmefeld in der Tumorregion erzeugt wird.

Frequenzwellen im Mikrowellenbereich eignen sich durch geringe Eindringtiefen eher für oberflächlich lokalisierte Tumoren. Durch Auswahl niedrigerer Frequenzen (< 100 MHz) und einer ringförmigen Anordnung von mehreren Antennen ist es möglich, mittels Wellenüberlagerung ein Wärmefeld auch in tiefer gelegenen Körperabschnitten zu erzeugen (Annular-Phase-Array-System) (Issels et al. 1990, Molls et al. 1988).

Mit Hilfe von Phasenverschiebung und Amplitudenänderung können auch Tumoren außerhalb der zentralen Körperachse behandelt werden (Feldmann et al. 1991).

Die Ankoppelung der eingestrahlten Radiowellen wird durch einen Wasserbolus an der Körperoberfläche verbessert, der gleichzeitig der Hautkühlung dient (Abb. 12). In einer 60-minütigen Behandlungszeit werden Temperaturen im Tumorareal von $41 - 44$ °C angestrebt.

Neben der eingestrahlten Leistung und der Reflektion der Radiowellen an Knochen und Luft wird die Temperaturhöhe im Tumor von regionalen Gewebebedingungen, insbesondere von der Blutperfusion und der Wärmeleitung und -absorption der involvierten Körperregion beeinflusst (Feldmann et al. 1992).

Die sich entwickelnden Temperaturen entstehen daher in Abhängigkeit von dem verwendeten Applikator, der applizierten Leistung, der spezifischen Absorptionsdichte des Gewebes, der Perfusionsrate und der oberflächigen Hautkühlung (Song et al. 1995, Wust et al. 1995).

Einschränkungen in der Hyperthermieanwendung, ergeben sich insbesondere bei tief-liegenden Tumoren durch die Lokalisation des Behandlungsfeldes. Wegen der o.g. Reflektion und Brechung von Radiowellen an Knochen und Luft ist eine nicht-invasive Hyperthermieapplikation intrathorakal oder intrakraniell nicht möglich (Hand et al. 1992, Wust et al. 1995).

2.10 Das BSD-2000 Hyperthermiesystem

Für die Erzeugung der regionalen Tiefen- und Oberflächenhyperthermie wird das BSD-2000-System (BSD Medical Corporation, Utah, USA) eingesetzt. Das Behandlungssystem setzt sich zusammen aus einem parallel verarbeitenden Computer (CPU mit Motorola 68020 Mikroprozessor mit 512K RAM), zwei Verstärkern, einem Wassertank (ca. 280 Liter) mit Kühlgenerator, dem beschriebenen Temperaturmesssystem und unterschiedlichen Applikatoren (Einzelheiten zu den Applikatoren Kap. 2.11).

Der Behandlungscomputer arbeitet mit einem parallel verarbeitenden PDOS Multitasking-Betriebssystem und dient zur Behandlungssteuerung, Überwachung und Aufzeichnung der Behandlungsdaten.

2.10.1 Verstärker

Das BSD-2000-System ist mit zwei Radiofrequenzverstärkern ausgestattet, welche über vier unabhängige Kanäle 8 Antennen der Ringapplikatoren oder den Spiralapplikator mit elektrischer Leistung versorgen. Der Frequenzbereich der Verstärker liegt zwischen 30 MHz und 220 MHz.

2.10.2 Kühlsystem / Wassertank

Die Kühleinrichtung ist ein in sich geschlossenes System, das mit dem Wasserbolus des Ringapplikators oder dem Auflagekissen des Spiralapplikators verbunden ist. Das Füllungsvolumen des Wassertanks beträgt ca. 280 Liter destilliertes Wasser und wird alle 4 - 6 Wochen gewechselt.

Durch die Zirkulation des temperierten Wassers in dem Bolussystem des Ringapplikators und durch die Verwendung von gekühlten Auflagekissen kann der Patient von außen gekühlt werden.

Die Temperatur im Bolussystem der Ringapplikatoren beträgt 32 °C, sie kann bei Bedarf verändert, beispielsweise herabreguliert werden. Ein großes Auflagekissen unter dem Rücken des Patienten wird wegen verstärkter Wärmeanreicherung über der Wirbelsäule mit Hilfe von zirkulierendem Wasser auf 20 °C temperiert (Abb. 12).

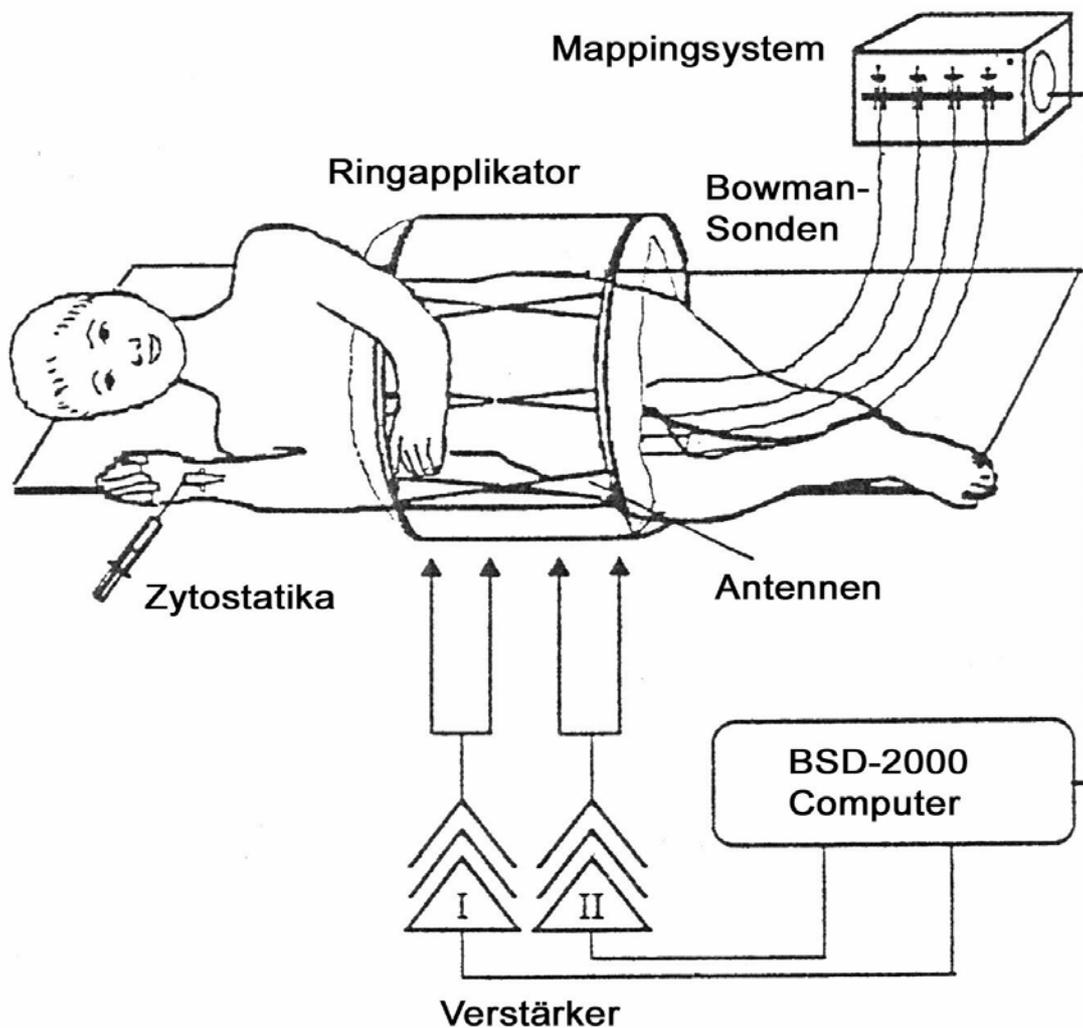


Abb. 12 Schema der loco-regionalen Tiefenhyperthermieanwendung in Kombination mit Chemotherapie bei einem Kind mit einem Beckentumor. Hyperthermieerzeugung durch einen Ringapplikator, welcher gesteuert durch das BSD-2000-System von zwei Verstärkern mit Energie versorgt wird.

Thermometrie mit Hilfe von Bowmansonden und dem Mappingsystem, zum einen in Kathetern im Tumor, Rektum und ggf. Vagina zum anderen parallele Temperaturmessung auf der Haut. Weiterleitung aller Temperaturdaten an den BSD-2000 Behandlungscomputer (Wessalowski et al. 1998).

2.11 Die Applikatoren

Bei den verwendeten Applikatoren müssen grundsätzlich zwei Typen unterschieden werden: 1. die Ringapplikatoren mit je acht Antennen, welche in einer Ringkonstruktion symmetrisch um den Körper angeordnet sind und 2. der Spiralapplikator mit nur einer Antenne, mit spiralförmigem Verlauf und einseitiger Auflagefläche auf der Haut.

2.11.1 Ringapplikator

Mit den drei Ringapplikatoren Sigma-60, Sigma-40 und Sigma-30 wird loko-regionale Tiefenhyperthermie erzeugt. Sie sind baugleich und unterscheiden sich nur in ihrer Größe (Ringdurchmesser) sowie in den Leistungs- und Frequenzbereichen (Tab. 3). Acht bipolare Antennen sind abstandsgleich in einem Plexiglaszylinder angeordnet und werden durch den Verstärker mit elektrischer Leistung versorgt. Mit den Antennen werden elektromagnetische Radiowellen erzeugt, die in die Mitte der Ringkonstruktion (Plexiglaszylinder) abgestrahlt werden (Abb. 12).

Der Wasserbolus ist ein aus Silikon bestehendes Schlauchsystem an der Innenseite des Plexiglaszylinders. Nach der Patientenlagerung im Applikatorring ermöglicht die Füllung des Schlauchsystems mit destilliertem, zirkulierendem Wasser eine luftfreie Ankopplung der Radiowellen an die Haut unter gleichzeitiger oberflächiger Kühlung der Patienten im Einstrahlungsfeld.

Der Patient wird auf einer höhenverstellbaren Liege so im Ringapplikator platziert, dass die auf der Applikatorinnenseite unter dem Wasserbolus befindlichen Antennen symmetrisch um das Behandlungsareal angeordnet sind (Abb. 12).

2.11.2 Spiralapplikator

Der Spiralapplikator dient zur Erzeugung von Oberflächenhyperthermie, d.h. er wird zur Erwärmung von Tumoren eingesetzt, die sich nicht tiefer als 3 – 6 cm unter der Haut befinden. Die Einstrahlung der elektromagnetischen Wellen erfolgt im Gegensatz zu den Ringapplikatoren über eine einzelne Antenne die, über einem Wasserkissen zur Kühlung und Ankoppelung der Radiowellen, direkt auf das Tumoreal aufgesetzt wird (Tab. 3). Trotz der oberflächlichen Hautkühlung ist die Balance zwischen einer ausreichend Kühlung der Haut, bei gleichzeitig adäquater Erwärmung der dicht unter der Körperoberfläche liegenden Tumoren schwierig.

Tab. 3 Technische Daten der vier Hyperthermieapplikatoren.

Applikator	Ring- durch- messer	max. Leistung	Frequenz	Anzahl der Antennen	Einsatzgebiet
Sigma-30	27 cm	530 Watt	97–180 MHz	8	<i>Unterbauch:</i> Kleinkinder <i>Extremitäten:</i> Kinder u. Erwachsene
Sigma-40	42 cm	2000 Watt	80–170 MHz	8	<i>Ober-/Unterbauch:</i> Kinder u. Jugendliche
Sigma-60	59 cm	2000 Watt	60–120 MHz	8	<i>Ober-/Unterbauch:</i> Jugendliche u. Erwachsene
Spiral- applikator	16,5 cm*	350 Watt	110-220 MHz	1	<i>oberflächige Tumoren</i> Kinder u. Erwachsene

*Durchmesser der Auflagefläche

2.12 Behandlungsablauf

Nach Lagerung des Patienten im Ring des Hyperthermieapplikator bzw. Positionierung des Spiralapplikators erfolgt die Einleitung einer Analgosedierung. Wasserkissen zur Hautkühlung und Verminderung störender Luftartefakte werden auf besonders gefährdete Hautbereichen und Körperauflageflächen, sowie im Einstrahlungsbereich der Radiowellen verteilt.

Für die kontinuierliche Temperaturmessung im Körperinneren werden Temperatursonden, welche mit dem Mappingsystem verbunden sind, in fixierte Katheter im Tumor, sowie in nun platzierte temporäre Katheter in Rektum und ggf. Vagina eingeführt. Anschließend werden vor Beginn der Hyperthermiebehandlung Bowmansonden auf der Haut im Behandlungsgebiet und dort besonders auf den bekannten Risikoarealen fixiert, um die Hauttemperatur zu messen und mögliche Überwärmungen frühzeitig erkennen zu können.

Bei Hyperthermiebehandlungen im Bauch- und Beckenbereich mittels eines Ringapplikators, nicht jedoch bei Durchführung von Oberflächenhyperthermie, wird zur Temperaturmessung in der Blase und für die ggf. notwendige Applikation von Kühlflüssigkeit ein Blasenkateter erforderlich.

Innerhalb einer 30-minütigen Aufwärmphase wird im Tumorareal eine Temperaturerhöhung auf 41 bis 44 °C angestrebt. In der anschließenden Behandlungsphase (die sog. „therapeutischen Stunde“) ist das Ziel die Temperatur im Tumor über 60 Minuten aufrecht zu erhalten, ohne dass es zu unerwünschten Überwärmungen des Normalgewebes und der Haut kommt.

2.12.1 Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie

Zytostatika werden zeitgleich mit Beginn der 60-minütigen Behandlungsphase nach der Aufwärmphase als Kurzinfusion verabreicht. Im Behandlungsplan ist für die Anwendung von Thermochemotherapie i.d.R. für jeden Patienten Chemotherapie an vier aufeinander folgenden Tagen mit Hyperthermiebehandlungen am Tag 1 und 4 vorgesehen, weil sich zwei Behandlungen pro Woche als besonders effektiv erwiesen haben (Leopold et al. 1989). Die Pausenintervalle zwischen den Behandlungsphasen betragen je nach Grunderkrankung und Behandlungsprotokoll 3 – 6 Wochen.

2.12.2 Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie

Bei einem Teil der Patienten wird die Hyperthermie zusammen mit Strahlentherapie eingesetzt. Da eine simultane Anwendung technisch derzeit nicht möglich ist und die Hyperthermie der Tumorregion eine Reihe von physikalischen und metabolischen Parametern des Patienten verändert, wird die Hyperthermiebehandlung unmittelbar der vorangehenden Strahlentherapie angeschlossen.

Die Bestrahlung erfolgt ausschließlich nach krankheitsspezifischen Behandlungsprotokollen und wird mit einer einfachen Photonenbeschleunigungs-Technik mit 5 x 1,6 – 1,8 Gy pro Fraktion an fünf Tagen pro Woche verabreicht. Die Zielvolumendosis liegt in Abhängigkeit vom Alter und der Vorbestrahlung zwischen 21,6 – 59,4 Grey. Die adjuvant eingesetzte Hyperthermie ist entweder nach dem Protokoll von Feldmann et al. 1993 (Tag 1 und 4) oder nach dem Protokoll von Rau et al. (2000) an einem Tag pro Woche (Tag 1) erfolgt.

2.13 Aufgabenstellung

Die invasive und nicht-invasive Temperaturüberwachung im Tumor und angrenzendem Normalgewebe wird erforderlich, weil die Erzielung einer Behandlungstemperatur von 41 – 44 °C im Tumor die Voraussetzung ist, um durch die Wärmetherapie (Hyperthermie) in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie einen zytotoxischen Effekt auf die Tumorzellen ausüben zu können.

Gleichzeitig bilden längerfristige Temperaturerhöhungen über 42 – 43 °C eine Gefahr anhaltender, thermischer Schädigung in gesundem Körpergewebe, insbesondere wenn warnende Schmerzreize durch Sedierung unterdrückt werden. Aus diesem Grunde ist die kontinuierliche Überwachung und Analyse der gemessenen Temperaturdaten für den Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit steht die retrospektive Auswertung der mittels Radiowellentechnik erzeugten Hyperthermie bei einem Patientenkollektiv mit soliden Tumoren im Vordergrund. Aufgrund der Behandlung nach standardisierten Kriterien sind bei den so behandelten Patienten die Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit der durchgeführten Hyperthermiebehandlungen bei unterschiedlichen Patientengruppen gegeben und der Hyperthermieeffekt im Tumoreal kann bei Kindern und Erwachsenen direkt verglichen werden:

1. Bei den Patienten der vorliegenden Studie wird untersucht, ob sich unabhängig vom Alter therapeutisch wirksame Temperaturen selektiv im Tumor erzeugen lassen, ob also bei den behandelten Kleinkindern und Kindern im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen mit nicht-invasiven Radiofrequenzwellen vergleichbare Tumor- und Normalgewebetemperaturen erzielt werden können.
2. Des Weiteren wird anhand der erhobenen Temperaturdaten untersucht, ob sich bei den erzeugten Wärmefeldern durch Anwendung von baugleichen Hyperthermieapplikatoren in Bezug auf die Temperaturhöhe Unterschiede finden.
3. Es werden zudem die auf der Haut während der Hyperthermieapplikation entstehenden Temperaturdaten im Bereich verschiedener Behandlungsareale analysiert. Von besonderem Interesse ist die Identifizierung von Risikofaktoren, die die Gefahr von thermischen Hautschäden erhöhen.

2.14 Patienten und Behandlungsmodalitäten

2.14.1 Patientencharakteristik

In der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sind innerhalb des Beobachtungszeitraums von Januar 1993 bis Mai 1999 insgesamt 70 Patienten unterschiedlichen Alters mit adjuvanter regionaler Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung behandelt worden. Das Kollektiv setzt sich zusammen aus 29 Kleinkindern und Kindern bis 15 Jahren, sowie 41 Jugendlichen und erwachsenen Patienten. Es haben 57 Patienten eine Chemotherapie, 1 Patient eine Bestrahlung und 12 Patienten beide Therapiemodalitäten kombiniert oder konsekutiv erhalten. In der vorliegenden Untersuchung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Rezidiven ist die eingesetzte Radiofrequenztechnik zur Erzeugung von lokaler bzw. loko-regionaler Hyperthermie bei 606 Behandlungen, im Durchschnitt 9 Behandlungen pro Patient, immer kombiniert mit einer systemischen Chemotherapie und/oder perkutaner Radiotherapie verabfolgt worden.

Alle in die Untersuchung einbezogenen Patienten haben eine lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung oder eine Rezidivsituation aufgewiesen, die sich gegenüber einer oder mehreren Standardtherapien einschließlich systemischer Chemotherapie und operativen Maßnahmen (teilweise kombiniert mit Bestrahlung) als refraktär erwiesen haben. Einzelheiten zu den durch histopathologische Untersuchungen gesicherten Diagnosen der behandelten Patienten sind in der Tabelle 4 wiedergegeben.

Zu beachten ist eine altersabhängige Häufung der verschiedenen Tumorarten, die sich in dem im folgenden Abschnitt 2.14.2 dargestellten Altersgruppen wieder findet: Bei den Kindern und Jugendlichen sind überwiegend Sarkome, Keimzelltumoren und embryonale Tumoren behandelt worden. Bei erwachsenen Patienten ist eine Behandlungsindikation am häufigsten bei dem Vorliegen eines Rektumkarzinomes gestellt worden (Tab. 4).

Tab. 4 Patientencharakteristik: Häufigkeit und Verteilung der histologisch gesicherten Diagnosen in vier verschiedenen Altersgruppen.

- Subklassifizierung	Anzahl der Patienten	Altersverteilung der Diagnosen			
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
		< 5 Jahre	5-15 Jahre	16-30 Jahre	> 30 Jahre
Keimzelltumoren	16	8	5	2	1
- Dottersacktumor	9	4	3	2	
- Embryonales Karzinom	3	2	1		
- Teratom	4	2	1		1
Sarkome	12	2	4	1	5
- Chondrosarkom	2			1	1
- Ewingsarkom	5	2	3		
- Hämangiosarkom	1				1
- Leiomyosarkom	1				1
- Osteosarkom	1		1		
- Rhabdomyosarkom	2		1		1
- Weichteilsarkom	1				1
gastrointestinale Tumoren	14	1			13
- Analkarzinom	1				1
- Kolonkarzinom	2	1			1
- Rektumkarzinom	11				11
Mamma-Karzinom	6				6
Zervix-Karzinom	4			1	3
aggressive Fibromatose	5		3	2	
Hypernephrom	2				2
embryonale Tumoren	2	1	1		
- Neuroblastom	1		1		
- Nephroblastom	1	1			
andere Diagnosen	9	2	2	1	4
- Chordom	1				1
- CUP-Syndrom	1				1
- Granulosazelltumor	1	1			
- Hypopharynxkarzinom	1				1
- Hepatozelluläres Karzinom	1		1		
- malignes Melanom	1	1			
- Schminke Tumor	1				1
- Mesonephroides Karzinom	1			1	
- Siegelringkarzinom Magen	1		1		
gesamt:	70	14	15	7	34

2.14.2 Gruppenbildung Kinder / Erwachsene

Wegen der vom Alter abhängigen biologischen Unterschiede sind die Patienten in vier Altersgruppen unterteilt worden. Dabei sind aufgrund der raschen körperlichen Entwicklung in den ersten Lebensjahren, die Altersgrenzen bei den Kleinkindern und Kindern enger gefasst worden (Tab. 5).

Die Aufteilung der Patienten in vier Altersgruppen und der direkte altersbezogene Vergleich der Temperaturergebnisse zwischen den Altersgruppen werden durch gleiche Behandlungsbedingungen ermöglicht.

Tab. 5 Zusammensetzung der vier Altersgruppen und Anzahl der Patienten.

Alters-Gruppen	Zusammensetzung der Gruppe	Altersbereich	Anzahl Patienten	Altersmedian	Spannweite
Gruppe 1	Kleinkinder	< 5 Jahre	14	2;6	1;1 – 4;4
Gruppe 2	Kinder	5 – 15 Jahre	15	10;5	7;4 – 14;11
Gruppe 3	Jugendliche und junge Erwachsene	16 – 30 Jahre	7	19;1	15;8 – 23;3
Gruppe 4	Erwachsene	> 30 Jahre	34	54;10	32;4 – 74;2

2.14.3 Tumorlokalisation und Applikatorotyp

Bei der Betrachtung der erzeugten Tumor- und Normalgewebetemperaturen ist zu berücksichtigen, dass für die Wahl des Applikators bei den Hyperthermiebehandlungen zum einen die Lokalisation des Tumors und zum anderen bei den Ringapplikatoren auch das Körpervolumen ausschlaggebend gewesen ist (Tab. 6).

2.14.3.1 Tumorlokalisation

Die Lokalisation der in der vorliegenden Studie behandelten soliden malignen Tumoren verteilt sich in vier Körperbereiche:

- 46 Tumoren im Unterbauch/ Becken
- 6 Tumoren im Oberbauch
- 16 Tumoren der Thoraxwand und der Kopf- Halsregion
- 2 Tumoren der Extremitäten

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation sind die verschiedenen Applikatorotypen eingesetzt worden. Die Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator ist bei Tumoren bis 6 cm Tiefe verwendet worden, beispielsweise bei Tumoren des Kopf-, Hals- und Brustwandbereich. Die Ringapplikatoren sind für die Therapie tiefer liegender Tumoren in Unter- und Oberbauch sowie der Extremitäten zum Einsatz gekommen.

Bei einigen ausgedehnten Tumoren sind teilweise Oberflächen- und Ringapplikator bei dem gleichen Patienten in einer Behandlung benutzt worden (Tab. 6).

Tab. 6 Tiefen- oder Oberflächenhyperthermie je nach Tumorlokalisation eingeteilt in vier große Körperbereiche.

Tumorlokalisation	Art der Hyperthermie	Applikator
Becken (Unterbauch)	reg. Tiefenhyperthermie	Ringapplikator
Abdomen (Oberbauch)	reg. Tiefenhyperthermie	Ringapplikator
Extremität	reg. Tiefenhyperthermie	Ringapplikator
Kopf/Hals/Brustwand	Oberflächenhyperthermie	Spiralapplikator

2.14.3.2 Körpervolumen

Die Auswahl der Ringapplikatoren zur Durchführung von regionaler Tiefenhyperthermie ist entsprechend dem altersabhängigen Körpervolumen des Patienten, wegen der Platzierung des Patienten im Innern des Plexiglaszylinders erfolgt (Abb. 12). Die größenabhängige Verwendung der Ringapplikatoren spiegelt sich daher in der Verteilung der Altersgruppen auf die drei Ringapplikatoren wider (Tab. 7).

Der Sigma-30 ist vom Hersteller zur Hyperthermieapplikation bei Erwachsenen mit Extremitätentumoren konstruiert worden. In der vorliegenden Studie ist der kleinste Ringapplikator auch in der Altersgruppe 1 und 2 der Kleinkinder und Kinder im Becken und Abdomen zur Anwendung gekommen. Zudem kam bei den Kleinkindern und Kindern der mittelgroße (Ringdurchmesser) Sigma-40 bevorzugt zum Einsatz. Der Sigma-60 mit dem größten Ringdurchmesser ist besonders bei Jugendlichen und Erwachsenen der Gruppen 3 und 4 eingesetzt worden.

Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator haben 15 Patienten im wesentlichen der Gruppen 3 und 4 solitär, oder zusätzlich zu Behandlungen mit einem Ringapplikator erhalten, um Tumoranteile mit unterschiedlicher Ausdehnungstiefe ausreichend zu erwärmen (Tab. 7).

Tab. 7 Applikatoren: Verteilung auf die Altersgruppen und Anzahl der Behandlungen. Verteilung der Patienten mit Applikation von reg. Tiefenhyperthermie oder Oberflächen-Hyperthermie. Teilweise Behandlungen eines Patienten mit einem Ring- und anschließend mit dem Spiralapplikator (HT = Hyperthermie).

Altersgruppe	Anzahl der Behandlungen pro Applikator				Patienten mit Tiefen-HT	Patienten mit Oberfl.-HT
	Sigma-30	Sigma-40	Sigma-60	Spiral-applikator		
< 5 Jahre	22	140	-	-	14	-
5 – 15 Jahre	16	89	9	30	12	3
16 – 30 Jahre	-	21	24	6	6	1
> 30 Jahre	-	9	147	93	23	11

2.15 Computerprogramme und Temperaturdatentransfer

Um die Temperaturdaten analysieren zu können, sind diese aus dem PDOS-System (parallel and distributed operating systems group) des Behandlungscomputers mit Parallelverarbeitung (BSD-2000 System) über ein Transferprogramm in eine MS-ACCESS (MS-DOS) Datenbank transferiert worden. Die Umwandlung der Daten aus dem PDOS in ein MS-DOS-Format ist über so genannte Datenschleifen mit Hilfe des Transferprogrammes ODBC (Open Database Connectivity) durchgeführt worden.

Die ODBC-Technologie stellt eine gemeinsame Schnittstelle für den Zugriff auf heterogene SQL-Datenbanken (Structured Query Language), einer strukturierten nicht-prozedurale Abfragesprache dar. Dies bedeutet, dass in SQL beschrieben wird, welche Daten abzurufen, zu löschen oder einzufügen sind.

Um über ODBC Daten auszutauschen, werden vier Komponenten benötigt: ODBC-fähige Anwendungen, ein ODBC-Datenquellen-Administrator, ein ODBC-Treiber sowie Datenquellen. Durch die Umwandlung sind die mittels Temperatursonden (Typ Bowman) erfassten Temperaturdaten in einer ACCESS-Datenbank abgespeichert worden. Zur statistischen Auswertung wird bei diesem Procedere jedem Datensatz von Temperaturdaten eine Kennziffer zugeordnet (relationale Datenbank); dadurch sind sämtliche auf verschiedenen Auswertungsebenen aggregierten Daten (Sonden-, Behandlungs- und Patientenebene, Kap. 2.17) erfasst worden.

Zur Berechnung ist das Statistikprogramm „statistical analysis system“ (SAS-Institut, Cary, NC, USA) verwendet worden. Durch die relationale Datenzuordnung mit dem SAS-Programm, wiederum über die ODBC-Schnittstelle, kann auf die erstellte MS-ACCESS Datenbank zugegriffen werden.

Alle Temperaturwerte aus dem Tumor- wie auch aus dem Normalgewebe während der Behandlungszeit (ohne Aufwärmphase) sind mit dem SAS-Programm als Mittelwerte und Standardabweichung T_{\min} , T_{50} , T_{90} und T_{\max} (Tab. 8) für jeden Patienten in den Behandlungsebenen für Tumor- und Normalgewebe sowie für die Hauttemperaturen berechnet worden.

Die verschiedenen Schritte der Temperaturdatenumwandlung und die Verknüpfungen der verschiedenen Computerprogramme sind als Flussdiagramm in der Abbildung 13 dargestellt.

Analyse der BSD-Temperaturdateien

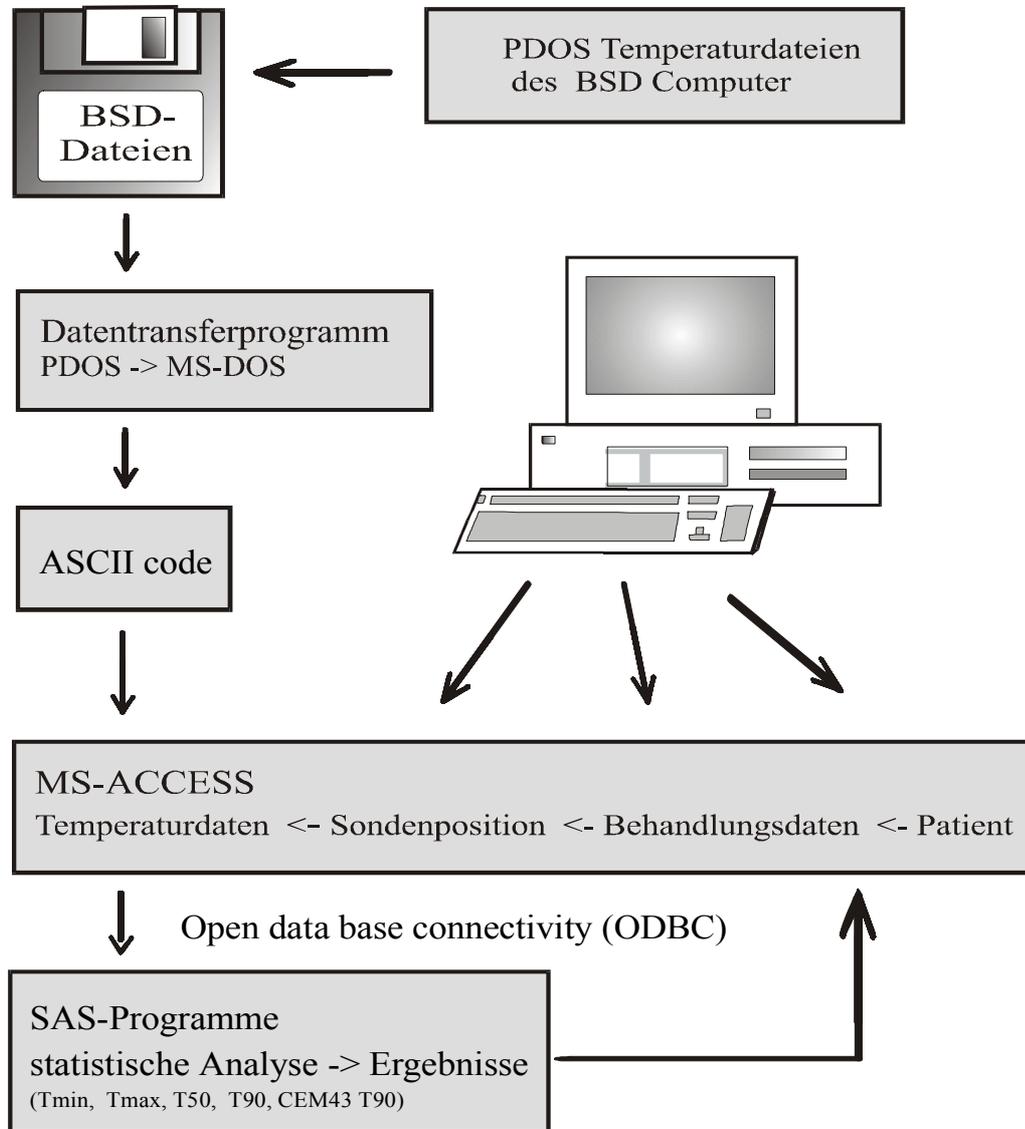


Abb. 13 Flussdiagramm zur Darstellung der Temperaturdatenauswertung:
In der MS-ACCESS - Datenbank erfolgt eine Verknüpfung der aus dem PDOS-Format transformierten Temperaturen mit Patienten- und Behandlungsdaten.

Statistische Analysen mit dem SAS-Programm können durch Zugriff auf die MS-ACCESS - Datenbank durchgeführt werden.

2.16 Statistische Methoden

Gegenstand der vorliegenden Analyse sind Gewebetemperaturen von insgesamt 606 Hyperthermiebehandlungen bei 70 Patienten mit soliden Tumoren, welche im Zeitraum von 6 Jahren durchgeführt worden sind. Die Temperaturdaten sämtlicher Patientenbehandlungen sind auf Disketten im PDOS-Format abgespeichert worden und zur statistischen Auswertung über ein Transferprogramm als Files des SAS-Programms zunächst in ein MS-DOS-Format umgewandelt worden.

Dabei sind anhand der Behandlungsunterlagen und der aufgezeichneten Temperatur-Zeit und Temperaturstreckenplots (Mapping, Kap. 2.3) die aufgezeichneten Hyperthermiebehandlungen nachzuvollziehen, die Temperaturdaten zu überprüfen und als MS-DOS-Format in eine MS-ACCESS Datenbank zu transferieren gewesen.

Mit Hilfe der ein-faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA-Test) aus dem Paket Mixed und dem Bestätigungstest nach Tukey-Kramer aus dem SAS-Programm (SAS/STAT user's guide version 6, fourth edition, volume 2, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989) sind die Temperaturdaten einer statistischen Analyse unterzogen worden.

Der Zweck der Varianzanalyse (ANOVA) hat darin bestanden, die Signifikanz der Unterschiedlichkeit mehrerer Mittelwerte zu testen. Dies geschah indem das Programm zunächst die Veränderung innerhalb der zu untersuchenden Gruppen erfasste, um dann auf die Veränderung zwischen den Gruppen unter Berücksichtigung der Anzahl der Merkmale (z.B. Patienten) in der jeweiligen Gruppe schließen zu können.

Dabei wurde die gesamte Streuung in eine Komponente, die auf einen zufälligen Fehler (d.h. Summe der Quadrate innerhalb der Gruppen) zurückzuführen war, und in eine, die auf unterschiedliche Mittelwerte zurückzuführen war, zerlegt. Diese Varianzkomponenten wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt. Sofern dieses Verhältnis signifikant war, wurde die Nullhypothese (keine Mittelwertunterschiede) abgelehnt und statt dessen die Alternativhypothese (Mittelwerte in der Grundgesamtheit sind verschieden) angenommen, wenn die beobachteten Unterschiede größer waren als die zufällig zu erwarteten, waren sie von statistischer Bedeutung. Das statistische Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$.

Auf der Behandlungsebene (Kap. 2.17) sind die Messwerte unter Berücksichtigung der Altersgruppen mit der ANOVA (Analysis of Variance) verglichen worden, in der der Patient einen zusätzlichen zufälligen Effekt darstellt.

Die ANOVA ist getrennt für Tumor- und Normalgewebe sowie für die Hauttemperaturen gerechnet worden. Hat sich dabei das Alter als signifikant herausgestellt, ist mit multiplen Abschlusstests nach Kramer-Tukey geprüft worden, welche Altersgruppen sich signifikant unterscheiden. Diese Testverfahren sind eine Verallgemeinerung des Tukey-Tests auf Modelle mit zusätzlichen zufälligen Effekten.

2.16.1 Besonderheiten bei der Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Temperaturdaten ist zu berücksichtigen gewesen, dass bei einem Teil der Patienten mehrere Thermistorkatheter zur Temperaturerfassung implantiert worden sind. Während bei der Mehrzahl der Patienten eine Tumorsende verwendet worden ist ($n = 61$) sind bei 16 Patienten zwei und bei vier Patienten insgesamt drei Tumorsenden implantiert worden. Die unterschiedliche Anzahl der Katheter ist insofern berücksichtigt worden, da die Daten durch Aggregation der Messwerte patientenbezogen ausgewertet worden sind.

Bei insgesamt 11 von 70 Patienten sind bei den Behandlungen verschiedene Einstellungen des Applikators (A, B, C) auf das Tumorgebiet gewählt worden. Mit den verschiedenen Einstellungen des Applikators sollten ausgedehnte Tumorgebiete besser erwärmt werden. Als Folge haben sich, durch die nun unterschiedlich im Behandlungsfeld lokalisierten Tumorsenden, teilweise differierende Tumortemperaturen während einer Behandlung eines Patienten gezeigt. Bei der Analyse ist deshalb nur die Einstellung A (Haupteinstellung) berücksichtigt worden.

Technische Probleme z.B. Sondenausfälle, defekte Speicherung etc. haben in einigen Fällen zu unzureichender und/oder fehlerhaften Temperaturinformation geführt. Bei einigen Patienten ist die Behandlung aufgrund einer Verschlechterung des körperlichen Zustandes oder mangelnder Behandlungstoleranz vorzeitig abgebrochen worden. Solche unvollständigen Temperaturdatensätze sind aus der Temperaturanalyse ausgeschlossen worden.

Bei der Rektumsonde sind bei der statistischen Analyse nur die Temperaturdaten aus dem intracavitären Abschnitt des Katheters (bis 3 cm) berücksichtigt worden.

2.17 Datenebenen und Temperaturparameter

Bei nur einer von durchschnittlich 9 Behandlungen jedes Patienten sind in der 60-minütigen Behandlungsphase ca. 400 Temperaturwerte gemessen worden, zu berücksichtigen sind pro Behandlung zwei bis fünf Körpersonden mit durchschnittlich acht Messpunkten je Katheter in Tumor, Rektum und ggf. Vagina mit Messintervallen von 5 Minuten und gleichzeitigen Temperaturmessungen auf der Haut (durchschnittlich acht Bowmansonden) in Abständen von ca. 10 Sekunden.

Bei der Auswertung der insgesamt über 2 Millionen Körper- und Hauteinzeltemperaturwerte ist eine statistische Aggregation der Messdaten auf verschiedenen Bewertungsebenen durchgeführt worden. Dabei sind vier Datenebenen entstanden, die unter zunehmender Datenverdichtung von der Sondenebene über die Behandlungs- und Patientenebene zur Altersgruppenebene führen.

- Sondenebene: alle Temperaturdaten jeder Sonde, jeder Behandlung, jedes Patienten
- Behandlungsebene: alle Temperaturdaten jeweils einer Behandlung, eines Patienten
- Patientenebene: alle Temperaturdaten jedes einzelnen Patienten (≈ 9 Behandlungen)
- Altersgruppenebenen alle Temperaturdaten der Patienten einer Altersgruppe (Einteilung Absch. 2.14.2)

Die Datenanalyse mit der ANOVA (Analysis of Variance) ist in der Ebene der Behandlungswerte durchgeführt worden. So wird die unterschiedliche Anzahl von Hyperthermiebehandlungen je Patient einerseits und die Korrelation der Messwerte bei einem Patienten andererseits berücksichtigt

Neben der Verwendung von Datenebenen sind alle Temperaturmesswerte durch Temperaturparameter dargestellt worden. Die zum Einsatz gekommenen Temperaturparameter sind in der folgenden Tabelle 8 aufgeführt und in Kapitel 2.7 charakterisiert worden.

Mit Hilfe der Temperaturparameter ist eine Vergleichbarkeit der Temperaturwerte besser möglich gewesen, weil die Gewebeeinzeltemperaturen eine sehr inhomogene Verteilung aufgewiesen haben. Die Temperaturparameter stellen jeweils einen Mittelwert der Messergebnisse dar. Einzelne extrem niedrige oder hohe Messwerte des jeweiligen Parameters haben daher die Standardabweichung beeinflusst.

Tab. 8 Übersicht über die zur Bewertung der Behandlung verwendeten Temperaturparameter (Kenngrößen). Kennzeichnung nach Herkunft der Messwerte als:
 „t“ Temperaturen aus dem Tumor
 „h“ Temperaturen der Haut
 „n“ Temperaturen aus dem Normalgewebe
 (das Tumoreal begrenzende Messpunkte).

Temperaturparameter			Definition
Tumor	Normalgewebe	Haut	
tT _{min}	nT _{min}	hT _{min}	minimale gemessene Temperatur
tT ₉₀	nT ₉₀	hT ₉₀	Temperatur die von 90% der Messwerte überschritten wird
tT ₅₀	nT ₅₀	hT ₅₀	Temperatur die von 50% der Messwerte überschritten wird
tT _{max}	nT _{max}	hT _{max}	maximale gemessene Temperatur
$\text{CEM } 43 \text{ } T_{90} = \sum(\Delta t)R^{(43-T)}$ (Thermale isoeffektive Dosis)			Δt = Zeitraum der Datenerhebung T = mittlere Temperatur im Zeitintervall Δt $R = 0,25$ wenn $T < 43 \text{ } ^\circ\text{C}$ $R = 0,5$ wenn $T \geq 43 \text{ } ^\circ\text{C}$

2.18 Datenbasis

Für die Untersuchung der in Kapitel 2.13 aufgeführten Fragestellungen der vorliegenden Arbeit sind die Temperaturanalysen auf den folgenden Aggregationsstufen und Datenselktionen basiert worden:

1. Für die vergleichende Analyse der Temperaturergebnisse im Tumor wie auch im Normalgewebe bei Kindern und Erwachsenen ist die Altersgruppenebene verwendet worden. Die Zusammenfassung der Temperaturen bzw. der Temperaturparameter der Patienten einer Altersgruppe (Altersgruppenebene) führt zu der Gewinnung einer Gesamtinformation der Behandlungsergebnisse und ermöglicht die altersbezogene Therapierbarkeit der Patienten zu beurteilen (Abb. 14 und 15).
2. Bei der Untersuchung, der durch baugleiche Applikatoren erzeugten Wärmefelder, sind die Temperaturergebnisse mit Hilfe der o.g. Temperaturparameter analysiert worden. Dabei ist die Zuordnung der im Tumor gemessenen Temperaturen zu dem entsprechenden Applikator in der Sondenebene erfolgt (Abb. 17).
3. Alle gemessenen Hauttemperaturen sind in der Sondenebene abhängig von der Messlokalisierung in sieben anatomisch definierten Hautregionen (Abb. 18) zusammengefasst und ihre Verteilung untersucht worden (Abb. 19). Zudem sind besonders hohen Messwerte der Hauttemperatur identifiziert und ihre Lokalisation analysiert worden (Abb. 20 und 21).

3 Ergebnisse

3.1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Temperaturdaten, von 29 Kindern und 41 Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen oder Rezidiven, die mittels lokaler oder loko-regionaler Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie mit palliativer und kurativer Absicht behandelt wurden.

Bei insgesamt 131 Oberflächen- und 475 Tiefenhyperthermiebehandlungen wurden im Tumor, im Normalgewebe und auf der Haut die Temperaturen gemessen und mit Hilfe statistischer Analysen untersucht.

3.2 Tumortemperaturen in den Altersgruppen

3.2.1 Altersgruppe 1 – Kleinkinder

In der Gruppe 1 (< 5 Jahre) konnte im Vergleich der Altersgruppen die höchste Temperaturverteilung (tT_{90}) erreicht werden, d.h. während den Hyperthermiebehandlungen lagen 90% der intratumoralen Temperaturen $\geq 40,4$ °C. Zudem konnte in dieser Gruppe auch die höchste Minimaltemperatur ($tT_{\min} = 39,7$ °C) und eine tT_{50} von $41,4$ °C erzielt werden. Damit erreichten die kleinsten Patienten ein sehr gutes Ergebnis der Tumorerwärmung bei einer mittleren Maximaltemperatur von $tT_{\max} = 42,7$ °C (Abb. 14).

3.2.2 Altersgruppe 2 – Kinder

Die Temperaturergebnisse der Kinder im Alter von 5 - 15 Jahren zeigten eine besonders inhomogene Temperaturverteilung. So fand sich in dieser Gruppe ein großer Temperaturgradient mit der einerseits niedrigsten Tumortemperatur ($tT_{\min} = 38,2$ °C) und andererseits einzelnen sehr hohen Temperaturwerten, welche im Mittel bei $tT_{\max} = 43,4$ °C lagen. Die durchschnittlich in den Tumoren erreichte Temperaturhöhe lag bei $tT_{50} = 41,3$ °C und $tT_{90} = 39,4$ °C (Abb. 14).

3.2.3 Altersgruppe 3 – Jugendliche und junge Erwachsene

Bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen (16 - 30 Jahre) konnten folgende Temperaturen im Tumor während der Hyperthermieapplikation gemessen werden: $tT_{\min} = 39,3 \text{ °C}$; $tT_{50} = 40,9 \text{ °C}$ und $tT_{\max} = 42,4 \text{ °C}$. Auffallend ist die tT_{90} mit $39,9 \text{ °C}$, welche das zweithöchste Ergebnis im Vergleich der Gruppen erzielte (Abb. 14).

3.2.4 Altersgruppe 4 – Erwachsene

Bei der Behandlung erwachsener Patienten (> 30 Jahre) sind folgende Ergebnisse der Tumorerwärmung beobachtet worden: $tT_{\min} = 38,7 \text{ °C}$; $tT_{90} = 39,5 \text{ °C}$ und $tT_{50} = 41,0 \text{ °C}$. Die Temperaturwerte in dieser Gruppe zeigten ähnlich der Altersgruppe 2 eine große Inhomogenität mit einzelnen Temperaturextremwerten und einer großen Standardabweichung, sowie eine $tT_{\max} = 43,1 \text{ °C}$ welche in der Mittelwertanalyse in dieser Gruppe einen sehr hohen Wert erreichte (Abb. 14).

3.2.5 Tumortemperatur im Vergleich der Altersgruppen

Bei der Untersuchung der durchschnittlichen tT_{50} im Tumor in Bezug zum Behandlungsalter zeigte sich, dass in den Altersgruppen < 5 Jahre und $5 - 15$ Jahre ein tT_{50} -Wert von $41,3 \text{ °C}$ während in den Altersgruppen $16 - 30$ und > 30 Jahre ein tT_{50} -Wert von $40,9 \text{ °C}$ zu finden war.

Auffällig sind die Temperaturergebnisse im Tumor bei den Kindern < 5 Jahren: hier war die tT_{90} signifikant höher als bei den Erwachsenen > 30 Jahren ($p = 0,05$), ebenso lagen in dieser Gruppe die erzielten minimalen Tumortemperaturen (tT_{\min}) nicht signifikant, ($p = 0,16$) höher als bei den Erwachsenen > 30 Jahren und es zeigte sich bei der tT_{50} eine geringere Standardabweichung als in den anderen Gruppen.

So kann festgehalten werden, dass bei dem Vergleich der Temperaturparameter zwischen den vier Altersgruppen trotz erheblicher Unterschiede in Körperdurchmesser, Körpergewicht und Verhältnis von Körperfett und Körperwasser, Muskulatur und Knochenmasse in Abhängigkeit vom Alter und Lokalisation durchaus vergleichbare Temperaturprofile, ohne signifikante Unterschiede bei den Temperaturparametern (tT_{\min} $p = 0,09$; tT_{50} $p = 0,19$; tT_{90} $p = 0,07$; tT_{\max} $p = 0,11$) in den Tumorarealen erreicht werden konnte (Abb. 14).

Tumortemperatur in den Altersgruppen

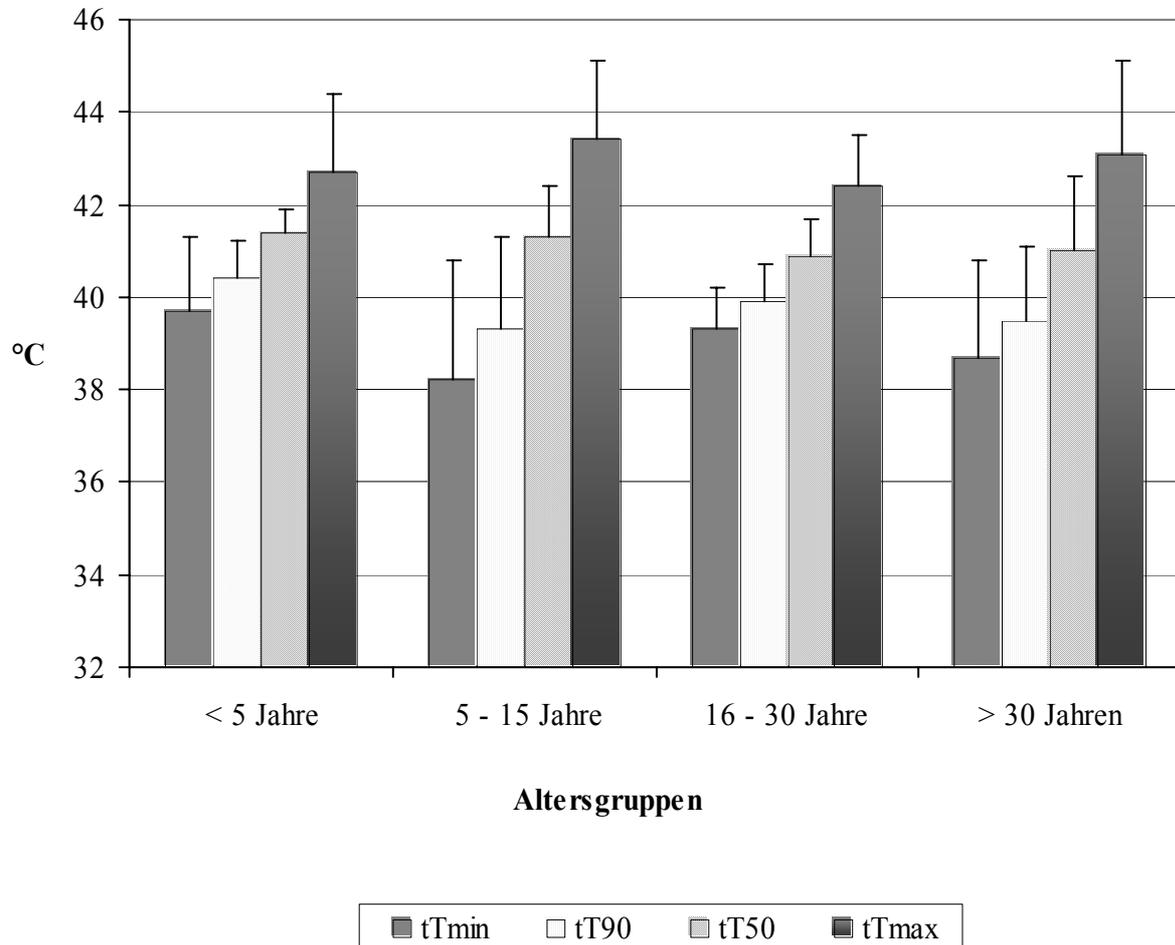


Abb. 14 Darstellung der durchschnittlichen Tumortemperatur durch vier verschiedene Temperaturparameter bei allen Patienten in den vier Altersgruppen während der 60-minütigen Hyperthermiebehandlungen.

3.3 Die Normalgewebetemperatur in den Altersgruppen

Die Temperaturmesswerte aus dem Normalgewebe haben alle Temperaturdaten umfasst, welche während der Hyperthermiebehandlung das Tumoreal direkt begrenzt haben. Bildlich dargestellt in Abbildung 4 und 11 stammen die Normalgewebetemperaturen aus den Messstrecken S1 und S3 im Tumorkatheter, d.h vor und/oder hinter dem Tumor.

Die Untersuchung der während der Hyperthermiebehandlung parallel auf der Haut und in der Blase ermittelten Temperaturen erfolgt gesondert im Kapitel 3.6 und 3.7.

3.3.1 Altersgruppe 1 – Kleinkinder

Die Analyse ergibt, dass angestrebte niedrige Temperaturen im Normalgewebe während der Behandlung besonders in der Gruppe 1 der Kleinkindern (< 5 Jahre) mit einer mittleren Maximaltemperatur von $nT_{\max} = 41,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht werden konnten. Die übrigen Temperaturparameter in dieser Gruppe befanden sich im Vergleich ebenfalls in einem niedrigeren Temperaturbereich: $nT_{\min} = 37,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $nT_{90} = 38,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $nT_{50} = 39,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (Abb. 15).

3.3.2 Altersgruppe 2 – Kinder

Auch bei den Kindern (5 - 15 Jahre) konnten günstige Werte im Normalgewebe während der Hyperthermieapplikation gemessen werden: $nT_{\min} = 37,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $nT_{90} = 37,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $nT_{50} = 39,9 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $nT_{\max} = 41,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (Abb. 15).

3.3.3 Altersgruppe 3 – Jugendliche und junge Erwachsene

In dieser Gruppe wurde die höchste mittlere Maximaltemperatur im Normalgewebe gemessen ($nT_{\max} = 42,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$), auch die weiteren Temperaturparameter $nT_{\min} = 37,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $nT_{90} = 38,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $nT_{50} = 39,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$ lagen geringfügig höher als bei den Kleinkindern und Kindern (Abb. 15).

3.3.4 Altersgruppe 4 – Erwachsene

In dieser Gruppe wurden folgende Temperaturdaten im Normalgewebe erhoben: $nT_{\min} = 37,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $nT_{90} = 38,5^{\circ}$; $nT_{50} = 39,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $nT_{\max} = 42,0^{\circ}\text{C}$. Damit waren die durchschnittlichen Normalgewebetemperaturen bei den Erwachsenen höher als bei den Kleinkindern und Kindern (Abb. 15).

3.3.5 Normalgewebetemperatur im Vergleich der Altersgruppen

Die Analyse der Normalgewebetemperaturen ergab für die Temperaturparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (nT_{\min} $p = 0,25$; nT_{90} $p = 0,15$; nT_{50} $p = 0,24$) (Abb. 15).

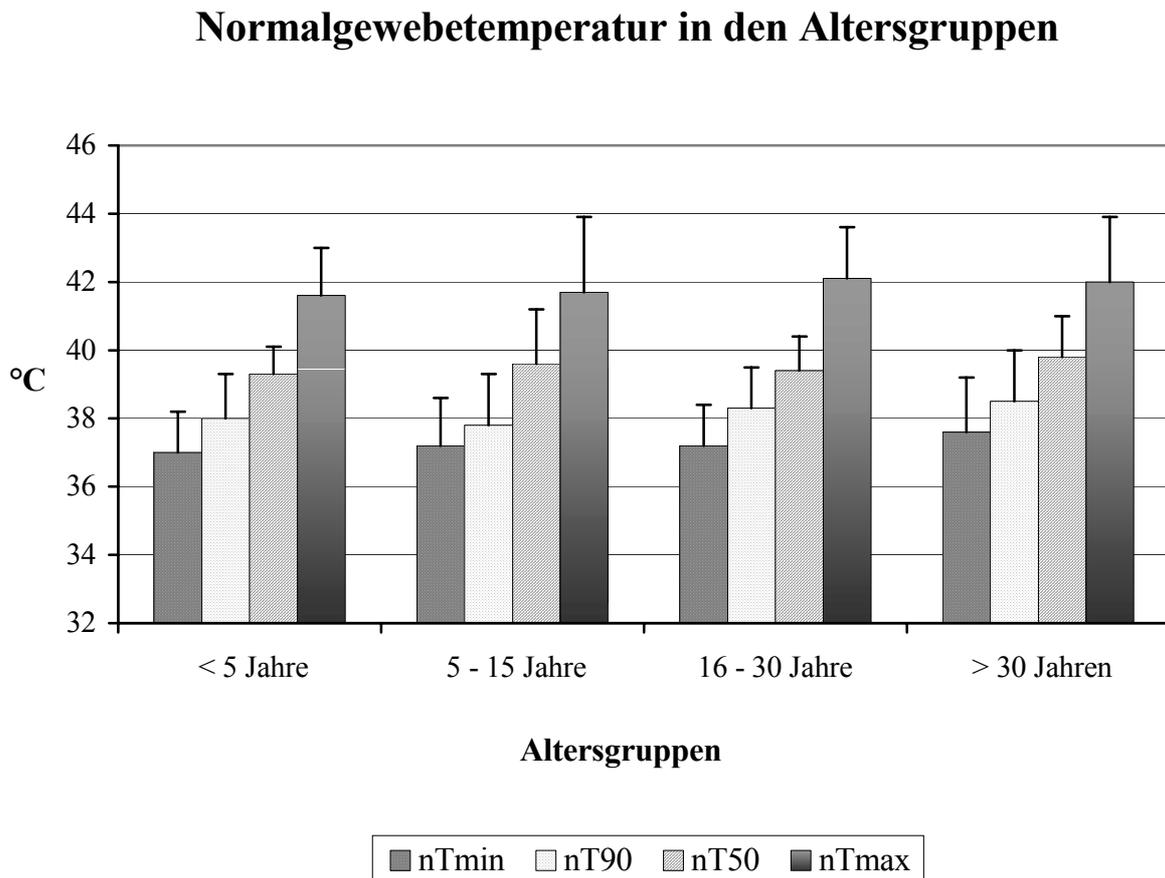


Abb. 15 Darstellung der erzeugten Temperaturen im Normalgewebe während der Hyperthermiebehandlungen in den vier Altersgruppen. Die Temperaturdaten stammen aus dem direkt an den Tumor angrenzenden gesunden Gewebe.

Die wegen ihrer Assoziation mit thermischen Schäden besonders wichtigen Maximaltemperaturen (nT_{\max}) erreichten im Normalgewebe in allen vier Altersgruppen ein ähnliches Temperaturniveau in einem Bereich von $41,6 - 42,1$ °C mit geringen nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen (nT_{\max} : Temperaturdifferenz in den Altersgruppen $p = 0,51$), dargestellt im Vergleich zu der Tumormaximaltemperatur (tT_{\max}) in der Abbildung 16.

Maximaltemperatur in Tumor- und Normalgewebe

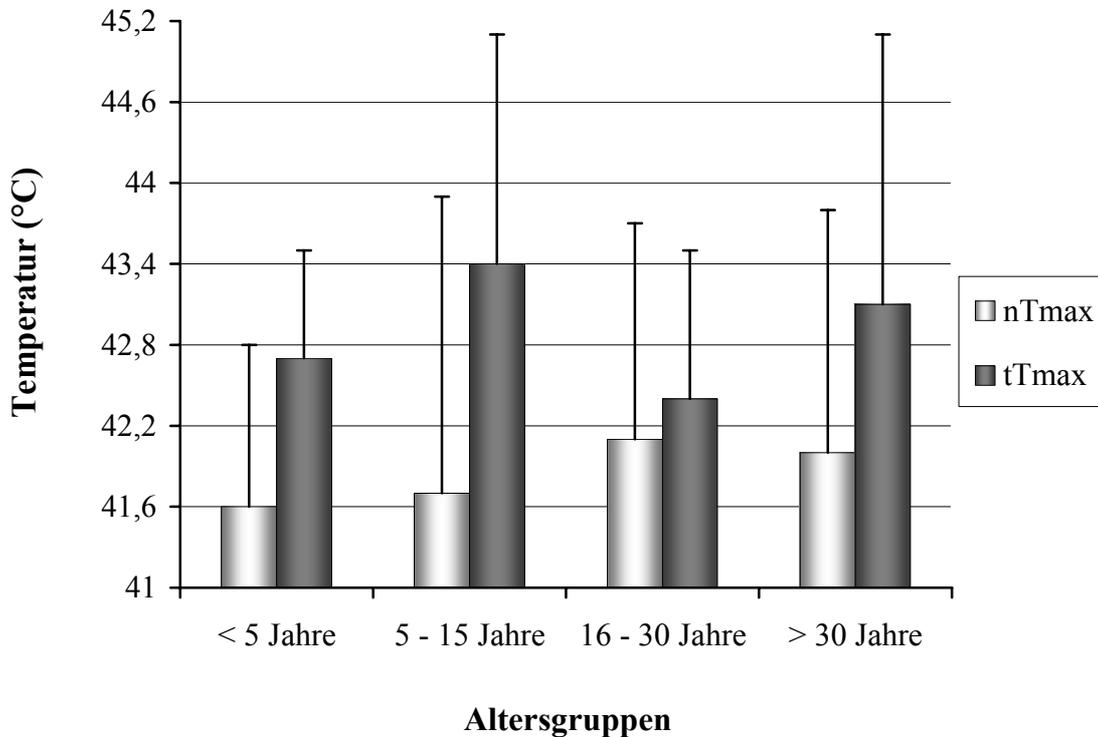


Abb. 16 Detailausschnitt der durchschnittlichen Maximaltemperaturen von Normalgewebe (nT_{\max}) und Tumorgewebe (tT_{\max}) während der Hyperthermiebehandlungen in allen vier Altersgruppen.

Im Vergleich der mittleren Maximaltemperaturen im Tumor- und Normalgewebe zeigte sich, dass die Tumortemperaturen in den Altersgruppen im Durchschnitt zwischen 0,3 – 1,7 °C höher lagen als im begrenzenden Normalgewebe (Abb. 16). Damit ist die Normalgewebetemperatur ein Massstab für die Selektivität der Tumorerwärmung. Auffallend waren die nicht signifikant höheren Spitzenwerte mit einer großen Standardabweichung in der Gruppe der älteren Kinder (5 – 15 Jahre) und bei den erwachsenen Patienten > 30 Jahre. In der Mittelwertanalyse zeigten sich ausserdem nicht signifikant höhere Maximaltemperaturen im Normalgewebe (nT_{\max}) in den Altersgruppen der jugendlichen und erwachsenen Patienten (Gruppe 3 und 4) im Vergleich zu den Kleinkindern und Kindern (Altersgruppe 1 und 2). Gleichzeitig fanden sich nicht signifikant höhere Tumormaximalwerte (tT_{\max}) in der Altersgruppe 2 und 4 (Kinder und erwachsene Patienten) (Abb. 16).

3.4 Die CEM43 T₉₀ Minuten im Tumor

In der vorliegenden Untersuchung war die CEM43 T₉₀ nach der im Abschnitt 2.7.5 und Abb. 10 beschriebenen Formel für alle vier Altersgruppen nur für die Tumortemperaturen berechnet worden. Es konnte in allen vier Gruppen CEM43 T₉₀ > 4 Minuten im Tumor gemessen werden und in der Altersgruppe 1 ist sogar die höchste CEM43 T₉₀ mit 8,7 Minuten erzeugt worden (Tab. 9).

Tab. 9 CEM43 T₉₀ Minuten im Tumor in den Altersgruppen.

Altersgruppe	Patienten	Anzahl Hyperthermie	CEM43 T₉₀ (Minuten)
Kleinkinder (< 5 Jahre)	14	162	8,7
Kinder (5 – 15 Jahre)	15	144	6,7
Jugendliche u. junge Erw. (16 – 30 Jahre)	7	51	4,0
Erwachsene (> 30 Jahre)	34	249	6,5

3.5 Die Hyperthermieapplikatoren

Abhängig von der Tumorlokalisierung im Körper und der Wahl zwischen Tiefenhyperthermie mit einem Ringapplikatoren oder Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator sind 4 Körperregionen unterschieden worden (Tab. 3 und 6). Die Gegenüberstellung der in Tabelle 7 charakterisierten Applikatoren anhand der Temperaturmesswerte im Tumor ergab die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse:

3.5.1 Applikator Sigma-40 und Sigma-60

Die vom Sigma-40 und Sigma-60 im Tumor erzeugten Temperaturen zeigten nur geringe, nicht signifikante Unterschiede (Sigma-40: $tT_{\min} = 39,1 \text{ °C}$ und Sigma-60: $tT_{\min} = 39,2 \text{ °C}$; $tT_{\min} p = 0,99$; Sigma-40: $tT_{90} = 40,0 \text{ °C}$ und Sigma-60: $tT_{90} = 39,9 \text{ °C}$; $tT_{90} p = 0,58$; Sigma-40: $tT_{50} = 41,4 \text{ °C}$ und Sigma-60: $tT_{50} = 41,2 \text{ °C}$; $tT_{50} p = 0,83$; Sigma-40: $tT_{\max} = 43,0 \text{ °C}$ und Sigma-60: $tT_{\max} = 42,9 \text{ °C}$; $tT_{\max} p = 0,98$) (Abb. 17).

3.5.2 Applikator Sigma-30

Der Sigma-30 Applikator kam bei zwei Tumorlokalisationen zum Einsatz: 1. Zur Tiefenhyperthermie bei drei Kindern der Altersgruppe 2 mit Extremitätentumoren (aggressive Fibromatose) und 2. für die Behandlung von Beckentumoren bei vier Kleinkindern (Altersgruppe 1), die für den Sigma-40 zu klein waren (Tab. 7).

Mit dem Sigma-30 konnten Temperaturen in therapeutisch wirksamen Bereichen (Kap. 1.2) in den Tumoren erzeugt werden: $tT_{90} = 39,3 \text{ °C}$ und $tT_{50} = 40,9 \text{ °C}$ mit einem großen Temperaturgradienten der durchschnittlichen Temperaturen von $tT_{\min} = 37,9 \text{ °C}$ bis $tT_{\max} = 42,9 \text{ °C}$ (Abb. 17).

Damit sind gegenüber dem Sigma-40 ($tT_{\min} p = 0,88$; $tT_{90} p = 0,94$; $tT_{50} p = 0,99$; $tT_{\max} p = 0,97$) und dem Sigma-60 ($tT_{\min} p = 0,90$; $tT_{50} p = 0,99$; $tT_{90} p = 0,99$; $tT_{\max} p = 0,94$) nicht signifikant gering niedrigere Temperaturen im Tumor gemessen worden (Abb. 17).

3.5.3 Spiralapplikator

Die Auswertung der inhomogen verteilten Temperaturdaten bei Verwendung des Spiralapplikator ergab folgende Ergebnisse: $tT_{\min} = 38,3 \text{ °C}$; $tT_{50} = 40,7 \text{ °C}$; $tT_{90} = 39,2 \text{ °C}$; $tT_{\max} = 43,1 \text{ °C}$ (Abb. 17).

Im Vergleich fanden sich nicht signifikante Differenzen der Temperaturparameter zum Sigma-30 (tT_{\min} p = 0,92; tT_{90} p = 0,65; tT_{50} p = 0,66; tT_{\max} p = 0,88) und Sigma-40 (tT_{\min} p = 0,2; tT_{90} p = 0,06; tT_{50} p = 0,99; tT_{\max} p = 0,95) sowie zum Sigma-60 (tT_{\min} p = 0,2; tT_{50} p = 0,99; tT_{90} p = 0,12; tT_{\max} p = 0,98).

Applikatoren im Vergleich

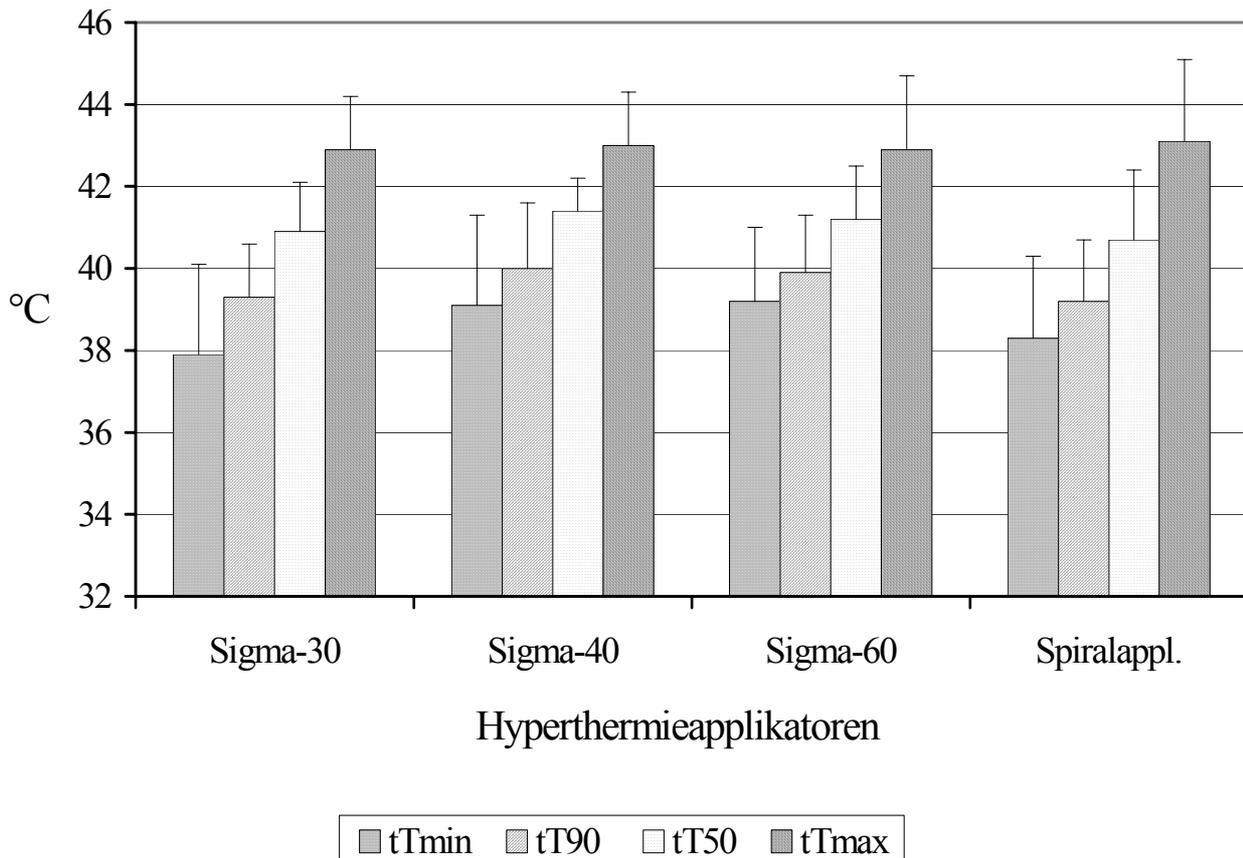


Abb. 17 Vergleich der vier Hyperthermieapplikatoren anhand der im Tumor erzeugten Temperaturen (Darstellung durch Wärmeparameter) während der Hyperthermiebehandlungen aller 70 Patienten (Spiralappl. = Spiralapplikator).

Vom Prinzip ergibt sich für alle Applikatoren ein ähnliches Temperaturprofil, lediglich die etwas niedrigeren tT_{\min} und tT_{90} -Werte des Sigma-30 und Spiralapplikators im Vergleich zum Sigma-40 und Sigma-60 Applikator fallen auf. Sämtliche Temperaturunterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 17).

3.6 Die Temperatur der Haut

Eine Gesamtzahl von 1,7 Millionen Einzelmessungen der Temperaturen auf der Haut in 87 anatomischen Hautbezirken (Abb. 13) ist, wie in Abschnitt 2.5.3 beschrieben und in Abbildung 18 gezeigt, sieben großen Hautregionen zugeordnet worden.

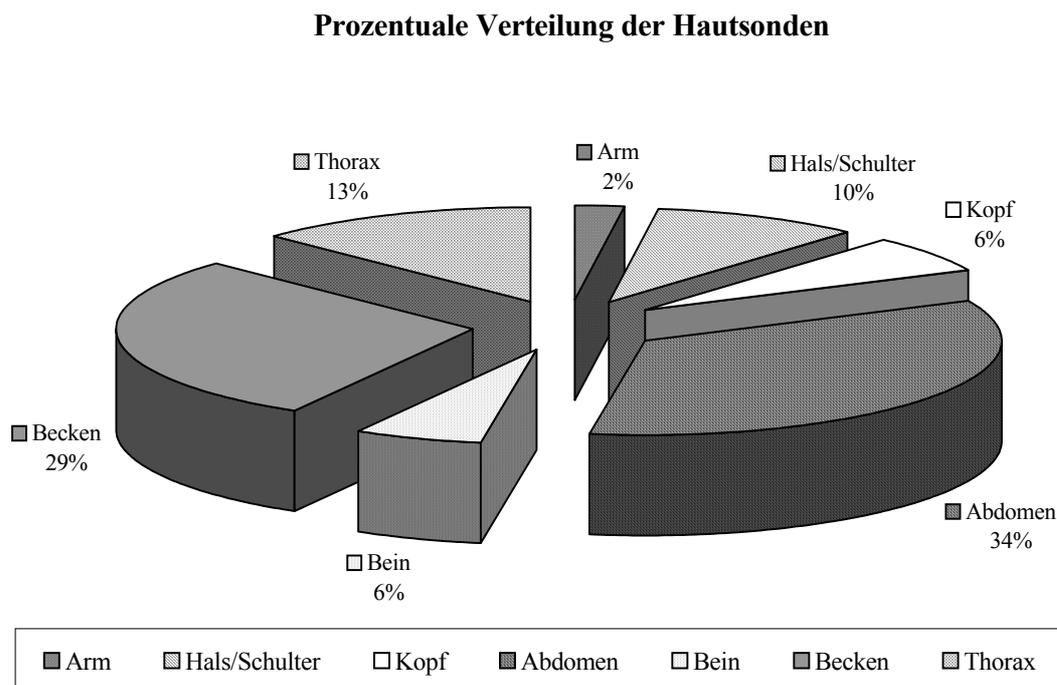


Abb. 18 Darstellung der prozentualen Verteilung der Hautsondenlokalisierung in sieben Hautregionen während 606 Behandlungen mit regionaler Oberflächen- und Tiefenhyperthermie.

Die Analyse der Höhe der Hauttemperaturen in den sieben verschiedenen Hautregionen ergab die in der folgenden Abbildung 19 dargestellten Ergebnisse. Die Temperaturwerte in den am Häufigsten (knapp 2/3 aller Hautmesspunkte) im Einstrahlungsfeld der Hyperthermie liegenden Hautregionen Abdomen ($hT_{\min} = 31,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $hT_{90} = 31,9 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $hT_{50} = 32,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$) und Becken ($hT_{\min} = 32,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $hT_{90} = 33,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $hT_{50} = 34,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$) waren im Vergleich homogen verteilt und ergaben relativ niedrige, hautschonende Temperaturmaximalwerte (Abdomen: $hT_{\max} = 34,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$; Becken: $hT_{\max} = 35,2 \text{ }^{\circ}\text{C}$) (Abb. 19).

Hauttemperatur in 7 Körperregionen

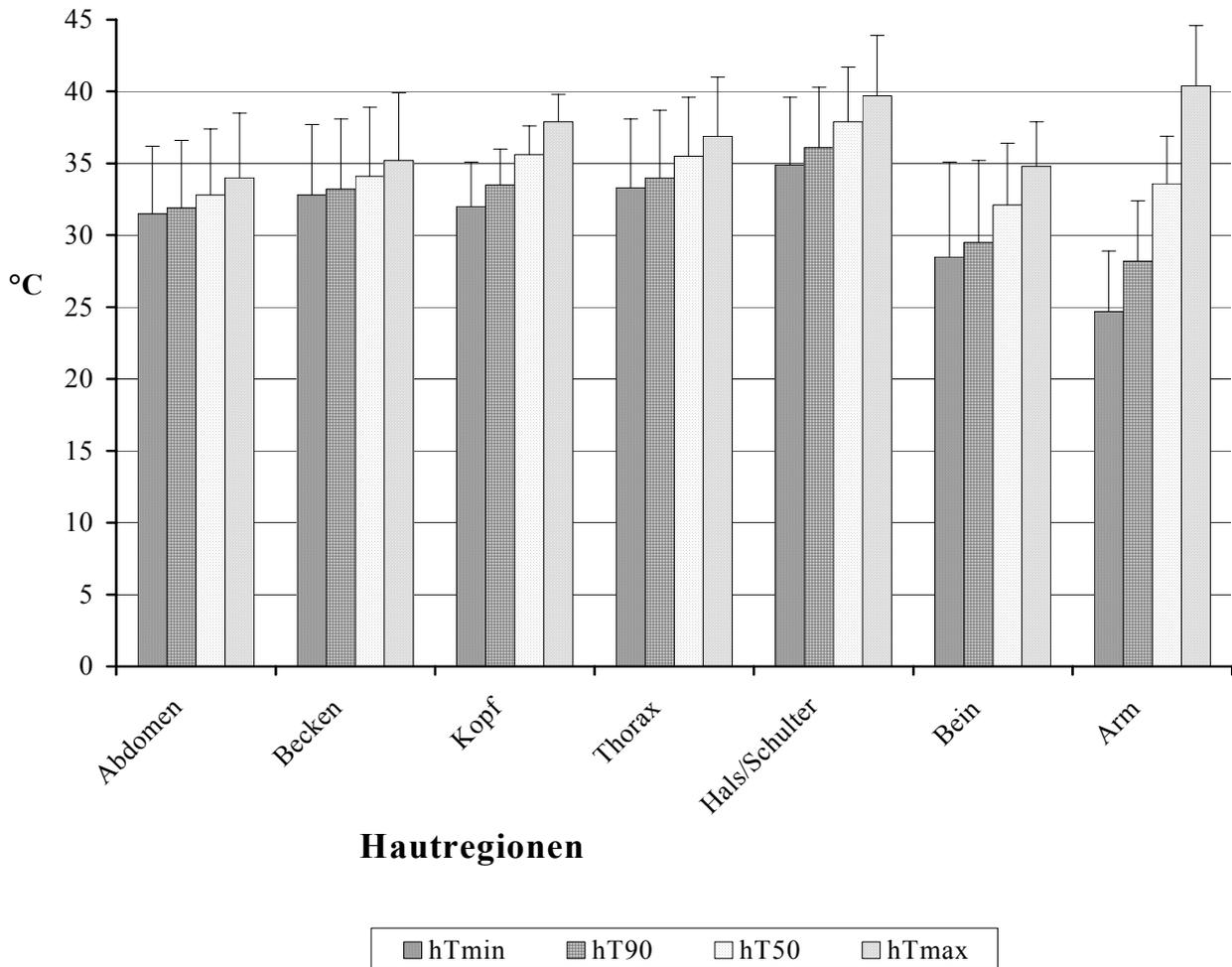


Abb. 19 Darstellung der durch die Bowmansonden auf der Haut gemessenen Hauttemperaturen in sieben Hautregionen während 606 Hyperthermiebehandlungen.

Auffallend sind die hohen Temperaturen der Haut überall dort, wo mit dem Spiralapplikator behandelt wurde. Dazu zählen die Hautregionen von Kopf ($hT_{90} = 33,5 \text{ °C}$; $hT_{\max} = 37,9 \text{ °C}$), Thorax ($hT_{90} = 34,0 \text{ °C}$; $hT_{\max} = 36,9 \text{ °C}$) und Hals/Schulter ($hT_{90} = 36,1 \text{ °C}$; $hT_{\max} = 39,7 \text{ °C}$) mit oberflächlich, dicht unter der Haut liegenden Tumoren. In der Beinregion wurden ebenfalls sehr inhomogene Temperaturwerte ($hT_{\min} = 28,5 \text{ °C}$; $hT_{90} = 29,5 \text{ °C}$; $hT_{50} = 32,1 \text{ °C}$; $hT_{\max} = 34,8 \text{ °C}$) bei allerdings nur neun Patienten gemessen (Abb. 19). Auch auf der Armregion finden sich extreme Hauttemperaturwerte: ($hT_{\min} = 24,7 \text{ °C}$; $hT_{90} = 28,2 \text{ °C}$; $hT_{50} = 33,6 \text{ °C}$; $hT_{\max} = 40,4 \text{ °C}$). Diese stammen jedoch von Hyperthermiebehandlungen nur eines Patienten (Abb. 18).

3.6.1 Hauttemperaturanalyse in 3 Risikoklassen

Weil durch Mittelwertbildung der Temperaturergebnisse auf der Haut Temperaturextremwerte nicht zur Darstellung kommen, erfolgte zur Identifikation dieser mit einer erhöhten Gefahr für Wärmeschäden vergesellschafteten Extremwerte, eine Einteilung der Hauttemperaturen in 3 Risikoklassen:

- Klasse I** - Temperaturen < 40 °C
- Klasse II** - Temperaturen 40 - 43 °C
- Klasse III** - Temperaturen > 43 °C

Das Risiko für Wärmeschäden der Haut ist in der Klasse I gering. In der Klasse II mittel und in der Klasse III hoch. Das Ergebnis der Hauttemperaturverteilung in drei Risikoklassen ist in Abbildung 20 graphisch, gemeinsam mit der Blasentemperatur dargestellt.

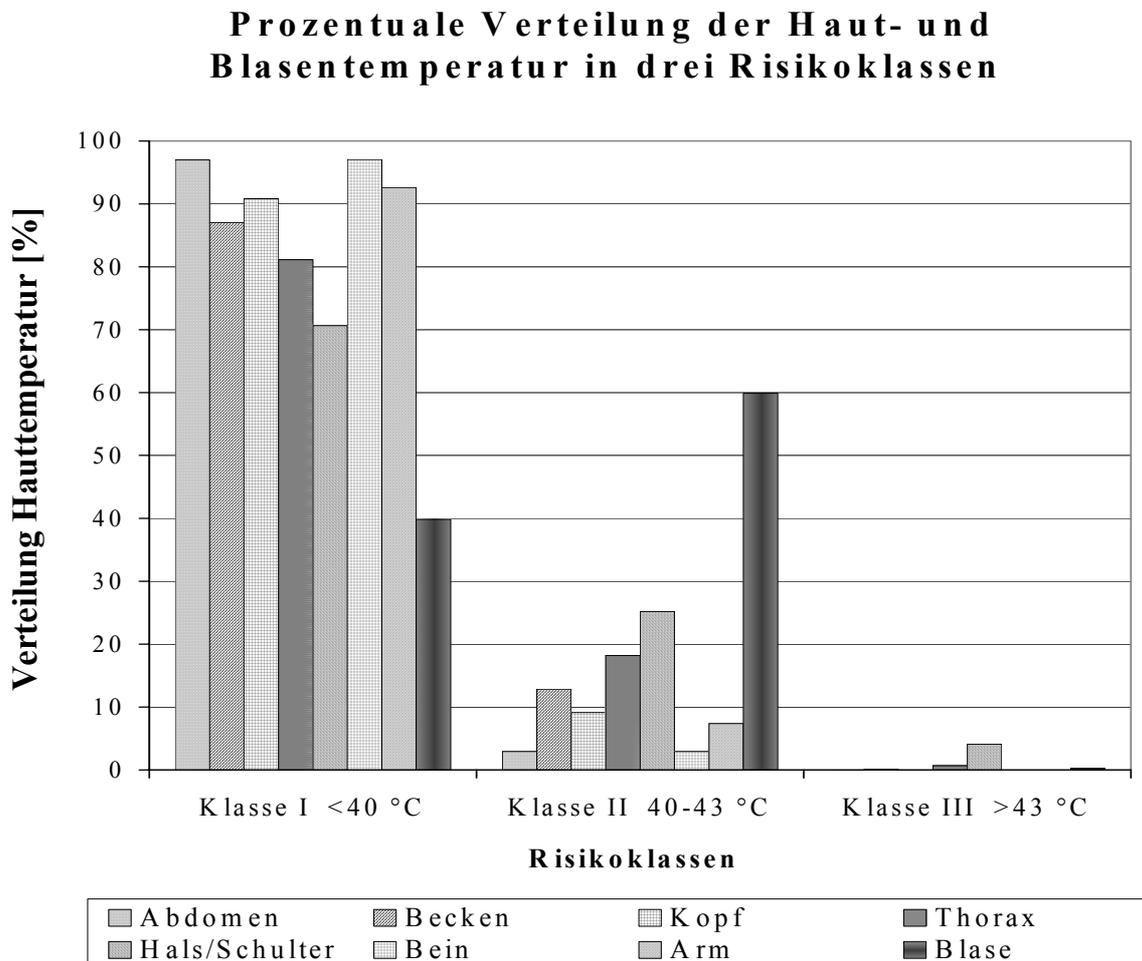


Abb. 20 Prozentuale Aufteilung aller Einzelmessungen der Hauttemperaturen in 7 Hautregionen auf 3 Risikoklassen und Darstellung der Blasentemperatur.

Der überwiegende Anteil der gemessenen Hauttemperaturen, besonders im Becken und Abdomen, konnte in die Risikoklasse I eingeordnet werden, sodass von einer effektiven Hautkühlung ausgegangen werden kann (Abb. 20).

Der Detailausschnitt der Temperaturen der Risikoklasse III ($> 43\text{ °C}$) auf der Haut zeigt, dass es nur bei Behandlungen von oberflächigen Tumoren der Thoraxwand (0,69% der Messungen) sowie der Hals/Schulterregion (4,13% der Hauttemperaturen) zu relevanten Hauterwärmungen gekommen war (Abb. 21).

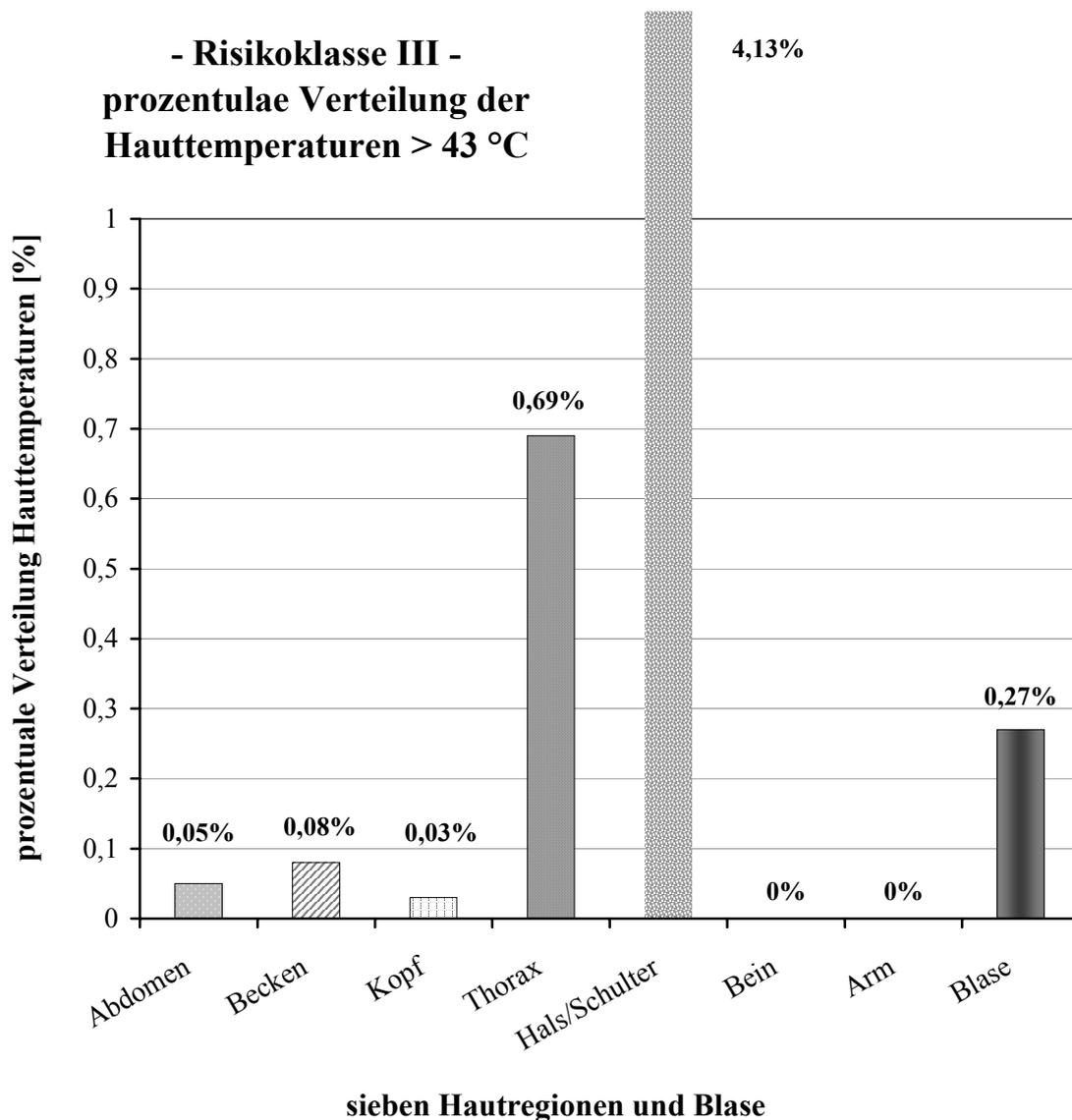


Abb. 21 Gesonderter Darstellung der prozentualen Temperaturverteilung nur in der Risikoklasse III mit Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ in den sieben Hautregionen. Abbildung des Mittelwertes aller Einzelhautmessungen aller Patienten in jeder Hautregion. Besonders in der Hals/Schulterregion und Thoraxregion sind Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ gemessen worden. Von den Messwerten aus dem Blaseninneren lagen nur 0,27% aller Messwerte über 43 °C .

3.6.2 Thermische Schäden bei Hauttemperaturen > 43 °C

Die Aufschlüsselung der Verteilung hoher Hauttemperaturen > 43 °C während der Hyperthermiebehandlung in Abbildung 21 verdeutlicht, dass die Hautregionen im Bereich von Thorax und Hals/Schulter eine besondere Häufung von hohen Hauttemperaturen aufweisen. Die in dieser Abbildung gleichzeitig dargestellte Blasentemperatur stammt von intrakorporalen Messungen in der Blase und es findet sich nur ein sehr geringer Prozentsatz (0,27%) aller dort gemessenen Temperaturen über 43 °C (Kap. 3.7).

Alle Patienten mit Hauttemperaturen der Risikoklasse III mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von thermischen Schäden der Haut wurden in der Tabelle 10 aufgelistet und berücksichtigt (n = 18). In der vorliegenden Auswertung wurden auch weitere Risikofaktoren wie zusätzliche Strahlentherapie, verwendeter Hyperthermieapplikator und die Lokalisation der Behandlungsregion aufgeführt (ausgenommen Blasentemperatur).

Die Untersuchung dieser Risikogruppe hat ergeben, dass 7 der 18 Patienten Hautverbrennungen ersten bis dritten Grades durch Hyperthermiebehandlung erlitten haben. Von diesen sieben Patienten ist bei 2 eine Hautrötung und Schwellung (Grad I), bei weiteren 2 eine Hautschädigung mit Blasenbildung (Grad II) und bei drei Patienten eine lokalisierte Ulzeration und Nekrose der Haut (Grad III) aufgetreten (Tab. 10).

Insbesondere ist es bei der Kombination von Bestrahlung einer Hautregion und Hyperthermiebehandlung durch den Spiralapplikator zu Hautverbrennungen gekommen: Es wurden 1 erstgradige, 1 zweitgradige und 2 drittgradige Verbrennung der Haut bei den so behandelten 4 Patienten gefunden (Tab. 10).

- So ist bei einem Kind (Altersgruppe 2) mit mehrfach rezidivierendem Dottersacktumour des linken Gesichtsschädels und des Halses nach Bestrahlung und Behandlung mit dem Spiralapplikator eine thermische Hautläsion gefunden worden. Nur 0,08% der Hauttemperaturen in dieser Hautregion der Patientin lagen über 43 °C. Dennoch hat sich im Laufe der Behandlungen, trotz Hautkühlung eine oberflächige Hautnekrose der linken Ohrhelix, sowie eine ca. 0,5 x 1 cm große Ulzeration unterhalb des Tumorkatheters am Hals entwickelt. Die Läsionen sind nach Abschluss der Behandlung wieder vollständig ausgeheilt

Tab. 10 Übersicht der prozentualen Verteilung aller Hauttemperaturen > 43 °C gemessen bei 18 der 70 Patienten. Darstellung der Verteilung der **Einzelmesswerte** der Patienten in der Altersgruppe mit der Kombination von Applikator, Strahlentherapie (Grey) vor und nach Hyperthermie, Chemotherapie sowie falls aufgetreten das Ausmaß der thermischen Hautschädigung (Grad I – III).

**prozentual Verteilung der Hauttemperaturen > 43 °C bei 18 Patienten
und / oder Hautläsionen**

Altersgruppen	Abdomen	Arm	Becken	Bein	Hals / Schulter	Kopf	Thorax	Radio-/ Chemo- therapie	Applikator der Behand- lung	RAD ² (Gy) vor HT ⁶	RAD (Gy) nach HT	Hautver- brennung Grad I-III
Gr. 1 n=2	0,05							Chemo. ¹	S-40 + Spiral.			nein
			0,24					Chemo.	S-40 ³			nein
Gr. 2 n=5			0,07					Chemo.	S-40			nein
			0,04					Chemo.	S-40			nein
				4,24				Chemo.	S-30			Grad II
						0,08		RAD	Spiral. ⁴	45	20	Grad III
							0,01	Chemo.	S-40			nein
Gr. 3 n=2			0,59					Chemo.	S-40			nein
			0,36					Chemo.	S-60 + Spiral.			Grad I
Gr. 4 n=9	0,01							Chemo.	S-60 + Spiral.			nein
	1,29				7,84			RAD.	Spiral.	79,8	79,8	Grad III
	0,8		0,37					Chemo.	S-60 ⁵			nein
			0,65					Chemo/ RAD	S-60	nein	59,4	nein
			0,16					Chemo.	S-60			nein
			0,07					Chemo.	S-60			nein
			1					Chemo.	S-60			Grad III
					0,29			RAD	Spiral.	nein	49,8	Grad II
							2,06	RAD	Spiral.	50	20	Grad I

¹ Chemo. = Chemotherapie
³ S-40 = Sigma-40 Applikator
⁵ S-60 = Sigma-60 Applikator

² RAD = Radio-/Strahlentherapie
⁴ Spiral. = Spiralapplikator
⁶ HT = Hyperthermie

Die weiteren Hautschäden, welche durch die Kombination von Strahlentherapie mit Oberflächenhyperthermie hervorgerufen worden sind, haben sich bei drei Patienten aus der Altersgruppe 4 aufzeigen lassen:

- Ein Patient (Gruppe 4) mit rezidivierendem Hypopharynxkarzinom der linken Schulter, ist ebenfalls nach Bestrahlung mit dem Spiralapplikator behandelt worden. Bei diesem Patienten haben 7,84% der gemessenen Hauttemperaturen über 43 °C gelegen. Unter der Therapie kam es zu einer deutlich sichtbaren Tumorverkleinerung, mit nekrotisch zerfallendem Tumorulkus, in welchem teilweise Hauttemperaturen bis 52 °C messbar waren.
- Ein weiterer Patient (Gruppe 4) mit 0,29% der Hauttemperaturen in Risikoklasse III hatte cervicale und supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen links bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom – cancer of unknown primary) entwickelt. Auch hier erfolgten die Behandlungen durch kombinierte Strahlentherapie mit Oberflächenhyperthermie. Nach der 2. Behandlung war erstmals eine Hautrötung sichtbar. Trotz direkter Kühlung reagierte die über dem Tumor befindliche Haut zunächst mit flächiger Rötung und später mit Blasenbildung. Nach Therapieende kam es zu einem vollständigen Abheilen der Läsion.
- Eine dritte Patientin mit rezidiviertem Mammakarzinom der Thoraxwand (Gruppe 4) erhielt ebenfalls eine Behandlung mit dem Spiralapplikator und Strahlentherapie. Unter der Behandlung entwickelten sich Hauttemperaturen bis 43,7 °C sowie eine Schwellung und schmerzhafte Hautrötung der Operationsnarbe, welche folgenlos abheilte (Tab. 10).

Allerdings ist auch bei der Durchführung von regionaler Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-60 in Kombination mit Chemotherapie bei einer Patientin der Gruppe 4, mit Rezidiv eines Rektumkarzinomes, nach der 2. Behandlung eine ulzeröse Läsion in der Rima Ani des Schweregrades III aufgetreten, welche unter lokaler Wundpflege nach Ende der Therapie zur Abheilung gebracht werden konnte (Tab.10).

Die Betrachtung die Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ und die aufgetretenen Hautschädigung in den vier Altersgruppen, wie in Tabelle 10 dargestellt ergab folgende Ergebnisse:

- In der Altersgruppe 1 der Kleinkinder fanden sich keine thermischen Hautschäden nach Hyperthermieanwendung. Bei einem Kleinkind (Gruppe 1) mit einem Rezidiv eines Keimzelltumors im Becken haben allerdings 0,24% der Hauttemperaturen über 43 °C gelegen. Im Bereich der Tumorresektionsnarbe war es zu einer Temperaturerhöhung ohne Hautschädigung gekommen.

- In der Altersgruppe 2 kam es neben dem o.g. Kind mit oberflächlichem Dottersacktumors des Gesichtes, bei einem weiteren Kind zu erhöhten Hauttemperaturen: 4,24% der Messwerte auf der Haut lagen über 43 °C . Der Patient litt unter einer mehrfach voroperierten aggressiven Fibromatose des linken Unterschenkels. Mit dem Ziel eine Unterschenkelamputation zu vermeiden wurde bei dem Kind eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und regionaler Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-30 durchgeführt. Unter der Therapie kam es am Unterschenkel zu leichter Schwellung und Überwärmung der Haut mit Blasenbildung, Taubheitsgefühl und Verhärtung im Narbenbereich. Diese Erscheinungen bildeten sich nach Behandlungsende vollständig zurück (Tab. 10).

- In der Altersgruppe 3 (Jugendliche) war es nur bei einem Patienten mit 0,36% der Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$, zu einer leichten Hautrötung durch zusätzliche Verwendung des Spiralapplikators zu regionaler Tiefenhyperthermie, für die ausreichende Erwärmung eines ausgedehnten rezidivierenden Ovarial-Teratoms, im Becken gekommen.

- Der überwiegende Anteil Hautschäden stammt aus der Altersgruppe 4 der erwachsenen Patienten (Tab. 10). Bei 3 Patienten in dieser Altersgruppe mit Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ war der Spiralapplikator verwendet worden. Bei einem Patienten kam es daraufhin zu einer erstgradigen, bei einem Patienten zu einer zweitgradigen und bei einem Patienten zu einer drittgradigen Verbrennungen (s.o.).

Eine weitere schwerwiegende Hautschädigung ist in dieser Gruppe während der Therapie mit dem Sigma-60 Applikator in Kombination mit Chemotherapie aufgetreten (s.o.).

Bei keinem der Patienten war es aufgrund von Hautschäden notwendig, eine Hyperthermiebehandlung abbrechen oder die Therapieserie vorzeitig zu beenden.

3.7 Die Blasentemperatur

Wie in Abschnitt 2.1.1.3 und 2.12 beschrieben, ist die Blasentemperatur regelmäßig mit Hilfe der Messung in einem Blasenkateter aufgezeichnet worden. Die dort intraluminal an einem Punkt gemessenen Temperaturergebnisse sind in der Abbildung 20 und 21 zusammen mit den Ergebnissen der Hautsonden dargestellt worden.

Es zeigt sich, dass 60 % aller in der Blase gemessenen Temperaturen in die Risikoklasse II einzuordnen sind, da erst oberhalb von 42,5 °C eine Blasenspülung zur Kühlung erfolgt ist, um die oft benachbarte Tumorregion nicht zu sehr abzukühlen.

In der Risikoklasse III wurden dagegen nur 0,27% aller Temperaturen in der Blase in Temperaturhöhen > 43 °C gemessen (Abb. 20 und 21).

4 Diskussion

Hyperthermie ist in onkologischen Therapiekonzepten eine zunehmend eingesetzte adjuvante Therapieoption, weil durch Temperaturerhöhung in Tumoren um wenige Grad Celsius eine deutliche Wirkungsverstärkung von zytotoxischen Substanzen und eine Radiosensibilisierung hervorgerufen werden kann (Debes et al. 2003, Feldmann et al. 1993, Leopold et al. 1992, Issels et al. 1991, Raaphorst et al. 1996, Xu et al. 1999).

In der vorliegenden Arbeit werden die in Kapitel 2.13 genannten Fragestellungen bezüglich der Durchführbarkeit der additiven, nicht-invasiven Hyperthermiebehandlung bei Kindern und erwachsenen Patienten mit soliden malignen Tumoren untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass trotz sehr unterschiedlicher Behandlungsvoraussetzungen welche das Alter der Patienten, aber auch eine Vielzahl von Faktoren wie die Tumorlokalisation und -größe, Vorbehandlung und Tumorhistologie betreffen, im Wesentlichen gleiche Temperaturen im Tumorgewebe erzeugt werden konnten.

Bei dem Vergleich der verwendeten Hyperthermieapplikatoren hat sich herausgestellt, dass alle drei Ringapplikatoren vergleichbare Ergebnisse der Tumorerwärmung erbracht haben.

Der Spiralappikator, welcher für die Erzeugung von Oberflächenhyperthermie solitär oder zusätzlich zu Behandlungen mit Ringapplikatoren verwendet worden ist, hat im Vergleich der Applikatoren schlechtere Temperaturergebnisse erzeugt.

Die Analyse der Temperaturmesswerte auf der Haut, welche sich als unerwünschter Nebeneffekt während der Hyperthermiebehandlung erwärmt, hat ergeben, dass der überwiegende Anteil der Hauttemperaturen in einem niedrigen, hautschonenden Temperaturniveau gelegen hat und dass es nur in einzelnen Fällen zu Verbrennungen der Haut gekommen ist, welche nach Behandlungsende zum Ausheilen gebracht werden konnten.

Hyperthermie als ergänzende Behandlungsmodalität gewinnt unter kontrollierten Bedingungen in der klinischen Anwendung an Bedeutung, weil moderne Wärmeapplikatoren und zunehmende Erkenntnisse in der Thermobiologie heute einen gezielten Einsatz in der Tumorthherapie ermöglichen (Overgaard et al. 1995, 1996, Prosnitz et al. 1999, Vernon et al. 1996, Wiedemann et al. 1996, van-der-Zee et al. 2000).

Der angestrebte Temperaturbereich im Tumor bei jeder Hyperthermieapplikation liegt zwischen 41 – 44 °C über die Dauer von 60 Minuten, weil in diesem Temperaturbereich eine Empfindlichkeit von Tumorzellen auf Überwärmung gezeigt werden konnte, ohne dass Schäden im Normalgewebe auftreten. Dieses Verhältnis ist in der Arrheniuskurve graphisch dargestellt (Abb. 1) (Field und Morris 1983, Sapareto und Dewey 1984). Allerdings ist gezeigt worden, dass es Unterschiede in der Sensitivität verschiedener Zelllinien auf Hyperthermie gibt (Debes et al. 2002, Dewhirst 1995). So hat Amour et al. 1993 gezeigt, dass Tierzellen eine höhere Hitzeresistenz gegenüber Tumorzellen des Menschen aufweisen, welche schon bei niedrigeren Temperaturen ab 41 °C mit Zellsterben reagieren.

Die Erwärmung des Tumorareals auf 41 – 44 °C ist die Voraussetzung für ein weiteres durch Hyperthermie hervorgerufenen Phänomen: die Wirkungsverstärkung von gleichzeitig oder zeitnah applizierter Chemo- und/oder Strahlentherapie (Dewey 1994, Dewhirst et al. 1983, 1984; Issels et al. 1990).

Daher muss die Tumortemperatur während der Hyperthermie gemessen werden. Die technische Durchführung ist jedoch ein bisher unvollständig gelöstes Problem (Sneed et al. 1998, van-der-Zee et al. 1998). Eine sichere Messung der Temperaturverteilung im Tumor- und angrenzenden Normalgewebe ist derzeit nur invasiv in einem Katheter im Tumor und intraluminal in den angrenzenden Hohlorganen möglich (Wust et al. 1998). Nicht-invasive Messmethoden befinden sich in der Entwicklung, die klinische Einsatzfähigkeit ist jedoch für den Routineeinsatz noch nicht erreicht worden (Gromoll et al. 2000, Hekmatyar et al. 2002, Hentschel et al. 1998, Meaney et al. 2003, Wust et al. 2000). Unter diesen Voraussetzungen und bei im Allgemeinen akzeptabler Verträglichkeit der Hyperthermiebehandlung, ist die vorliegende Studie mit invasiver Thermometrie im Tumor bei jedem Patienten durchgeführt worden. Risiken der mechanischen Manipulation am Tumor scheinen unter Chemotherapie und antibiotischer Prophylaxe geringer als befürchtet, jedoch sollte der Tumorkatheter im Strahlenfeld liegen und zu dem operativen Resektat gehören, da in Einzelfällen Tumorwachstum entlang des Einstichkanals gefunden worden ist (Sneed et al. 1998).

Grundsätzlich ist die nicht-invasive Temperaturerhöhung im Tumor durch Einstrahlung elektromagnetischer Wellen abhängig von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren. Diese sind besonders bei einer sehr heterogenen Patientengruppe, wie in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, von Bedeutung. Neben behandlungsbedingten Einflüssen (Applikator, Temperaturmessung, Behandlungsdauer) haben eine Reihe von Patientenvariablen wie Tumorgröße und -lokalisierung, Gewebeeigenschaften und Durchblutung etc. Einfluss auf die Temperaturegebnisse (Feldmann et al. 1992, Molls et al. 1989, Samulski et al. 1987, Song et al. 1995, Wust et al. 1995).

Um den Einfluss der verschiedenen Faktoren analysieren zu können, müssen Daten klinisch und technisch adäquat und vergleichbar erhoben werden (Romanowski et al. 1993). Eine Voraussetzung dafür ist die Einhaltung von Behandlungs- und Thermometriestandards wie sie von verschiedenen Gruppen ausgearbeitet worden sind (Dewhirst et al. 1990, Lagendijk et al. 1998, Watermann et al. 1995).

Werden Qualitätsrichtlinien z.B. in der Hyperthermietechnik und der Thermometrie nicht eingehalten, so hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass fälschlich negative Ergebnisse, ohne Behandlungsverbesserung durch Hyperthermie gefunden worden sind (Sherar et al. 1997, Perez et al. 1989). In verschiedenen multizentrischen Studien der ESHO und der RTOG, unter Einhaltung strenger Qualitätsrichtlinien, konnte dagegen die Überlegenheit des kombinierten Einsatzes von Hyperthermie und Strahlentherapie, bzw. Chemotherapie eindeutig belegt werden (Issels et al. 1991, 2001; Myerson et al. 1996, Overgaard et al. 1996, Vernon et al. 1996, van-der-Zee et al. 2000, Wessalowski et al. 1998).

Die positiven Erfahrungen bei der Behandlung erwachsener Patienten haben dazu geführt, dass gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, auch in Düsseldorf begonnen worden ist, systematisch adjuvante regionale Tiefenhyperthermie bei Kindern und Jugendlichen mit Rezidiven oder therapierefraktären Tumoren zu prüfen (Romanowski et al. 1993, Wessalowski et al. 1994).

Zur Klärung der Frage, ob die Methode der Radiofrequenzhyperthermie auf Kleinkinder und Kinder übertragen werden kann, sind die Gewebetemperaturen von Patienten in verschiedenen Altersgruppen unter vergleichbaren Behandlungsbedingungen nach den RTOG-Richtlinien für Hyperthermie gemessen und verglichen worden.

Aufgrund gleicher Behandlungsstandards konnte eine statistische Analyse der Behandlungstemperaturen mit Hilfe von Temperaturparametern erfolgen, welche nicht nur direkte Vergleiche verschiedener Hyperthermiebehandlungen eines Patienten, sondern auch Vergleiche zwischen verschiedenen Patienten oder Studien möglich gemacht haben (Oleson et al. 1993, Wust et al. 1998, Rau et al. 2000) (Abb. 22).

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass durch Komprimierung der hohen Anzahl von Temperatureinzelmessungen in Datenebenen eine Glättung von Tendenzen der Einzelergebnisse möglich ist (Issels et al. 1990, Kapp et al. 1992).

Bei der Hyperthermiebehandlung von Kleinkindern und Kindern gilt es Besonderheiten zu beachten: Die derzeit gängigen Hyperthermiegeräte und Anwendungsstandards sind für Erwachsene ausgelegt und können nicht ohne weiteres zur Behandlung von Kindern eingesetzt werden (Romanowski et al. 1993, Wessalowski et al. 1997).

Hyperthermie ist bei Kleinkindern und Kindern nur im sedierten Zustand möglich, so dass eine erhöhte Gefahr für das unbemerkte Auftreten von thermischen Gewebeschäden besteht (Romanowski et al. 1993).

Zudem unterscheidet sich das Spektrum der bösartigen Tumoren im Kindes- und Jugendalter von dem der Erwachsenen. Neben der Leukämie finden sich v.a. Lymphome, ZNS-Tumoren, embryonale Tumoren, Sarkome und Keimzelltumoren. Viele Tumoren unterscheiden sich auch in ihren biologischen Eigenschaften grundlegend von den Tumoren des Erwachsenenalters. Sie sind häufig hoch maligne, wenig differenziert, mit einer hohen Chemosensibilität ausgestattet und tendieren zur frühzeitigen Metastasierung (Göbel 1995, van Heek-Romanowski et al. 1995). Aufgrund der unterschiedlichen Tumorbilogie wird daher die Hyperthermie bei Tumoren im Erwachsenenalter vorwiegend mit Strahlentherapie kombiniert, dagegen steht bei der Behandlung von malignen Tumoren des Kindesalters der Einsatz von Chemotherapie im Vordergrund.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sind 14 Kindern im Alter von 13 Monaten bis 5 Jahren, sowie 15 Kinder im Alter von 5 – 15 Jahren mit der Kombinationstherapie aus Hyperthermie mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelt worden.

Bei einem Großteil der therapierten jungen Patienten mit soliden Tumoren hat zu Behandlungsbeginn durch Therapieversagen, Tumorrezidiv, primär hoch maligne oder große und ungünstig lokalisierte Tumoren, trotz aller zur Verfügung stehenden konventionellen Therapieoptionen, eine sehr schlechte Prognose bestanden, so dass bei einigen Patienten von Beginn an nur geringe Heilungschancen bestanden haben. Besonders bei den erwachsenen Patienten mit oberflächigen Tumoren konnte durch Hyperthermiebehandlung eine zeitweilige Reduktion tumorbedingter Schmerzen und eine Tumorverkleinerung mit deutlich verbesserter Lebensqualität erreicht werden. Dieser Effekt ist auch in anderen Studien zusammen mit einer beeindruckenden Lebensverlängerung erzielt worden (Sugarbaker et al. 2000, Vernon et al. 1996).

Der Schwerpunkt der Studie hat in der Frage gelegen, ob die bei Erwachsenen erfolgreich eingesetzte Hyperthermiebehandlung (Issels et al. 1990, Overgaard et al. 1989, Roizin-Towle et al. 1991, Wessalowski et al. 1994/1995, Wiedemann et al. 1992) auch bei Kleinkindern und Kindern mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen durchgeführt werden kann.

Das Resultat der vergleichenden Temperaturanalyse ist erstaunlich: bei den jüngsten Patienten in der Altersgruppe 1 ist die im Vergleich höchste Minimaltemperatur im Tumor von $tT_{\min} = 39,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine hohe Temperaturverteilung von $tT_{90} = 40,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ erzielt worden. In verschiedenen Studien (Dewhirst et al. 1984, 1987, Hand et al. 1997, Kapp et al. 1992, Nishimura et al. 1995) ist das beste Tumoransprechen auf adjuvante Hyperthermie mit einer hohen Minimaltemperatur assoziiert worden. Beispielsweise hat Leopold et al. 1992 bei Patienten mit Weichteilsarkomen, welche mit Hyperthermie und Bestrahlung behandelt worden sind, gezeigt, dass eine hohe Minimaltemperatur von $tT_{\min} = 37,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$, ebenso wie hohe Temperaturperzentile von $tT_{90} = 39,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem positiven histopathologischen Ergebnis, d.h. $> 80\%$ Nekrose im anschließend resezierten Tumor assoziiert sind.

Gleichzeitig sind bei den Kleinkindern in der vorliegenden Patientenpopulation niedrige Maximaltemperaturen im Normalgewebe gemessen worden. Damit war es in der Altersgruppe 1 (jüngster Patient 13 Monate) über die gesamte Behandlungszeit möglich, hohe Temperaturen selektiv im Tumor zu erzeugen, weil bei gleichzeitig niedriger Normalgewebetemperatur nur eine geringe Gefahr der Wärmeschädigung in gesundem Gewebe bestanden hat.

Dass in der Altersgruppe der Kleinkinder die Tumortemperaturen sogar signifikant höher gelegen haben, als bei den erwachsenen Patienten (> 30 Jahre) ist besonders bemerkenswert und lässt sich hauptsächlich durch die bei Kindern meist relativ zum Körpervolumen großen, leicht zugänglichen Tumoren mit einem geringeren Haut-Tumorabstand begründen. Zudem unterscheidet sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen die biologische Zusammensetzung von Körperfett und Wasser; so haben Kinder einen höheren Körperwasseranteil und eine wesentlich dünnere, wärmeabsorbierende subkutane Fettschicht der Haut. Ein weiterer Grund ist bei den Kleinkindern in der alleinigen Applikation von regionaler Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-30 und Sigma-40, ohne Verwendung des Spiralapplikators zu sehen.

Auch bei den älteren Kindern 5 - 15 Jahre (Altersgruppe 2) haben die Tumortemperaturen in einem Temperaturniveau gelegen, welches vergleichbar war mit den Ergebnissen bei den erwachsenen Patienten dieser und anderer Studien (Cox and Kapp 1992, Issels et al. 1990, Ohtsubo et al. 2001). Die größere Inhomogenität der Messwerte im Tumor mit teilweise niedrigen Temperaturwerten und gleichzeitig sehr hohen Maximaltemperaturen ist möglicherweise durch die sehr unterschiedlichen Tumoreigenschaften und Lokalisationen, sowie die daraus folgende Verwendung aller vier Applikatoren in dieser Gruppe bedingt.

Nach Romanowski et al. (1993) ist besonders in der Kinderonkologie (so auch in der vorliegenden Studie), durch seltene Tumoren und geringe Patientenzahlen die vergleichende Durchführung von klinischen Studien erschwert. Die Heterogenität im Patientengut zeigt sich besonders in dieser Gruppe der Kinder (5 – 15 Jahre), so sind neben der Therapie von drei Patienten mit aggressiver Fibromatose, ein Kind mit Siegelringkarzinom des Magens und ein Kind mit Leberzellkarzinom der regionalen Tiefenhyperthermie zugeführt worden.

Eine Tumorerwärmung in gut durchbluteten Organen wie der Leber ist aufgrund der guten Blutperfusion mit Wärmeabtransport schwierig durchzuführen, gleichzeitig ist auch die Temperaturmessung durch komplizierte Katheterplatzierung in parenchymatöse Organe erschwert (Feldmann et al. 1992, Samulski et al. 1987).

Bei drei weiteren Kindern (5 – 15 Jahre) mit den Diagnosen: Neuroblastom, Rhabdomyosarkom und Keimzelltumor ist aufgrund der Tumorlokalisation in der Hals/Schulterregion alleinige Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator erzeugt worden.

Trotz der vorsichtigen Verwendung des Spiralapplikators ist es bei der Patientin mit dem rezidivierenden Keimzelltumor des Halses bei starker Narbenbildung durch mehrfache Operationen und Vorbestrahlung zu einer Hautläsion unter der Oberflächenhyperthermie gekommen (Tab.10), die abschließend zu Ausheilung gebracht werden konnte.

Bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen der Altersgruppe 3 (16 – 30 Jahre) haben sich die Ergebnisse der Tumorerwärmung in einem günstigen, d.h. hohen ausgewogenen Niveau befunden, weil die Minimaltemperatur hoch und die Maximaltemperatur im Tumor im Vergleich zwischen den Altersgruppen niedrig gewesen ist ($tT_{\min} = 39,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $tT_{\max} = 42,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$). Allerdings haben auch die Temperaturen im Normalgewebe im Vergleich der Altersgruppen hier die höchsten Werte erreicht. So zeigt sich bei den Patienten der vorliegenden Studie wieder, dass das Ziel selektiv hohe Temperaturen im Tumor zu erreichen, häufig durch hohe Temperaturen im Normalgewebe in der Umgebung des Tumors oder im gesunden Gewebe der oft angrenzenden Hohlorgane wie Rectum und Vagina begrenzt worden ist (Sapozink et al. 1990).

Bei den erwachsenen Patienten > 30 Jahre (Gruppe 4) ist aufgefallen, dass neben einer hohen durchschnittlichen tT_{\max} einzelne deutlich erhöhte Spitzentemperaturwerte im Tumor zu finden gewesen sind. Kapp et al. (1992) hat belegen können, dass Tumormaximalwerte (tT_{\max}) nach Hyperthermiebehandlung mit Strahlentherapie im Vergleich zu anderen Wärmeparametern und Faktoren wie Tumorgroße und -lokalisierung sowie Vorbestrahlung, am stärksten mit dem Auftreten von thermischen Komplikationen wie Verbrennung der Haut korreliert sind (s.u.).

Auch die Normalgewebetemperaturen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 4 sind im Vergleich zu den Kleinkindern und Kindern (nicht signifikant) erhöht gewesen, was hauptsächlich auf die Verwendung des Spiralapplikators bei 11 Patienten der Gruppe 4 und die selektivere Erwärmbarkeit kindlicher Tumoren zurück zu führen ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in allen vier Patientengruppen Temperaturen ohne wesentliche Unterschiede erzeugt werden konnten. Somit ist das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die Feststellung, dass Tumortemperaturen die experimentell eine ausgeprägte Wirkungsverstärkung von zytotoxischer Substanzen und Strahlentherapie bewirkt haben (Emami et al. 1991, Raaphorst et al. 1996), bei vertretbarer akuter Toxizität auch bei Kleinkindern und Kindern erzeugt werden können.

Ebenso finden sich im Normalgewebe für alle Temperaturparameter und besonders bei den mit thermischen Schäden assoziierten Maximaltemperaturen in allen vier Altersgruppen ein vergleichbares Temperaturniveau, mit geringen nicht signifikanten Unterschieden (nT_{\max} : Temperaturdifferenz in den Altersgruppen $p = 0,51$).

Die Anwendung von Hyperthermie in der Kinderonkologie befindet sich heute in einem frühen klinischen Stadium. Die Wirksamkeit der erzielten Temperaturen hat sich besonders in der Kombination mit Chemotherapie bei einigen Patienten durch ein beeindruckendes Ansprechen im Sinne einer Tumorverkleinerung zeigen lassen (Romanowski et al. 1993, Wessalowski et al. 1997, 1998). Nach adjuvanter Hyperthermieapplikation bei Kleinkindern und Kindern sind beispielsweise Tumoren so weit verkleinert worden, dass eine vollständige Extirpation möglich geworden ist und bei Extremitätentumoren wie der aggressiven Fibromatose und dem Ewing-Sarkom eine Amputation vermieden werden konnte (Nakano et al. 1998).

Chemotherapieresistenz ist ein Hauptgrund für das Behandlungsversagen bei der Therapie von Tumoren im Kindesalter (Romanowski et al. 1993). Aus diesem Grund ist die Wirkungsverstärkung der Chemotherapie und vor allem die Resensibilisierung der gegen Chemotherapeutika resistent gewordener Tumoren, ohne Verstärkung der Nebenwirkungen ein sehr wichtiges Ziel (Debes et al. 2002, Hettinga et al. 1997, Leopold et al. 1992, Motzer et al. 1990, Raaphorst et al. 1996, 1999; Wessalowski et al. 1998).

Damit ist die Hyperthermie eine sehr Erfolg versprechende, zusätzliche Therapieoption in der Behandlung maligner Tumoren im Kindesalter, welche in kurativer und bei Erwachsenen Patienten auch in palliativer Intention eingesetzt werden kann.

Besonders bei Kindern mit rezidivierenden Keimzelltumoren ist durch zusätzliche Hyperthermiebehandlung eine signifikante Verbesserung des Tumoransprechens gezeigt worden (Göbel et al. 2002, Wessalowski et al. 1997, 1998). Keimzelltumoren sprechen gut auf eine auf Cisplatin basierende Chemotherapie an, zudem konnte experimentell eine Resensibilisierung bei Cisplatinresistenz durch Hyperthermie gezeigt werden (Göbel et al. 1993, Ohtsubo et al. 2001, Raaphorst et al. 1996, 1999).

Ähnlich ermutigende Ergebnisse zeigen sich bei Kindern mit Weichteilsarkomen und aggressiven Fibromatosen (Issels et al. 2001, van Heek-Romanowski et al. 1998), so dass in Zukunft die Hyperthermiebehandlung verstärkt bei Patienten mit rezidivierenden Tumorleiden, aber auch bei Hochrisikopatienten in die Primärtherapie unter kurativen Aspekten einbezogen werden könnte.

Die praktische klinische Anwendbarkeit bei Kindern und Erwachsenen mit soliden Tumoren konnte gezeigt werden, weitere Studien sind nötig um detailliertere Informationen über die Wirkweise und Optimierung der Hyperthermie zu erhalten und für Kinder technisch angepasste Hyperthermiegeräte zu entwickeln.

Bei der Berechnung der CEM43 T_{90} in dieser Studie wurden in allen Altersgruppen Werte ≥ 4 Minuten erzielt. Damit ist gezeigt worden, dass insbesondere auch in den pädiatrischen Altersgruppen thermische Isoeffektivdosen erreicht werden können, die nach den bekannten Untersuchungen (Oleson et al. 1993, Sneed et al. 1998) mit einem günstigen Tumoransprechen korrelieren.

Die Formel der CEM43 T_{90} ist entwickelt worden, um die biologischen Einflussgrößen von Temperatur und Zeit zur Beurteilung der Behandlungsqualität zu standardisieren (Dewhirst 1995, Sapareto and Dewey 1984). Die Möglichkeit der retrospektiven Auswertung von Temperaturdaten mit Hilfe dieser Formel ist von Dewey 1994 und Hand et al. 1997 erfolgreich bestätigt worden. Insgesamt hat die Verwendung der CEM43 T_{90} gezeigt, dass Temperaturdaten als thermische Dosis definiert werden können und so verschiedene Behandlungen grundsätzlich miteinander vergleichbar sind (Oleson et al. 1993). Die grundlegende Limitierung dieses Wärmeparameters ergibt sich durch die möglichen Unterschiede im Kurvenverlauf des Arrhenius-plots (Abb. 1), also des Zeit abhängigen Hyperthermieeffektes für verschiedene Zellsysteme und somit einer möglichen Unter- bzw. eine Überschätzung der Zytotoxizität (Dewhirst 1995, Mackey et Roti 1992, Roizin-Towle et Pirro 1991).

Für die zukünftige Anwendung des Wärmeparameters müssen daher die Ergebnisse weiterer Untersuchungen über die Zytotoxizität der verschiedenen Tumorzellsysteme bei der Berechnung zusätzlich berücksichtigt werden.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten sind unterschiedliche Ring- und Oberflächenapplikatoren zur nicht-invasiven Erzeugung regionaler Tiefen- und Oberflächenhyperthermie verwendet worden.

Das in der vorliegenden Studie verwendete, kommerziell erhältliche BSD-2000-System wird seit den 80er Jahren erfolgreich zur Hyperthermieerzeugung eingesetzt und hat sich in Kombination mit drei verschiedenen Ringapplikatoren (Sigma-30, Sigma-40 und Sigma-60) sowie einem Spiralappikator bewährt (Feldmann et al. 1995, Gromoll et al. 2000, Issels et al. 1990, Sapozink et al. 1990, Rau et al. 2000). Die sichere Durchführung regionaler Tiefenhyperthermie für solide, tief im Körper lokalisierte Tumoren ist mehrfach gezeigt worden (Emami et al. 1991, Myerson et al. 1996).

Beispielsweise ist in einer Phase-III Studie mit regionaler Tiefenhyperthermie eine signifikante Verbesserung nicht nur für das vollständige Ansprechen, sondern auch für die Dauer des rezidivfreien Überlebens der kombinierten Radio-Hyperthermie (event-free-survival EFS = 55 %) im Vergleich zu der alleinigen Radiotherapie (EFS = 39 %) bei fortgeschrittenen Beckentumoren gefunden worden (van-der-Zee et al. 2000).

Bei der Behandlung von Kleinkindern stellt sich das Problem, dass noch keine speziell entwickelten Applikatoren in der klinischen Anwendung zur Verfügung stehen (Romanowski et al. 1993, Wessalowski et al. 1997). Daher ist für die regionale Tiefenhyperthermie bei Kleinkinder erstmals der für Extremitätentumoren erwachsener Patienten konstruierte Sigma-30, zur Anwendung auf der Sigma-Basis des Hyperthermie-systems umgebaut und verwendet worden.

Werden die in der vorliegenden Studie im Tumorgewebe erzielten Temperaturen (ohne Spiralappikator) mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen, so findet sich das in der Abbildung 22 dargestellte Resultat: Mit den drei Ringapplikatoren (gekennzeichnet mit *) sind in der vorliegenden Studie Tumortemperaturen erzeugt worden, welche mit den Temperatureergebnissen von Feldmann et al. (1993), Issels et al. (1991), Rau et al. (2000), Romanowski et al. (1993) und Wust et al. (1998) sehr gut vergleichbar sind.

Das Ergebnis ist besonders bemerkenswert, weil in den Vergleichsstudien fast keine Kleinkinder und Kinder sondern nur Erwachsenen behandelt worden sind.

Temperaturvergleich reg. Tiefenhyperthermie verschiedener Studien

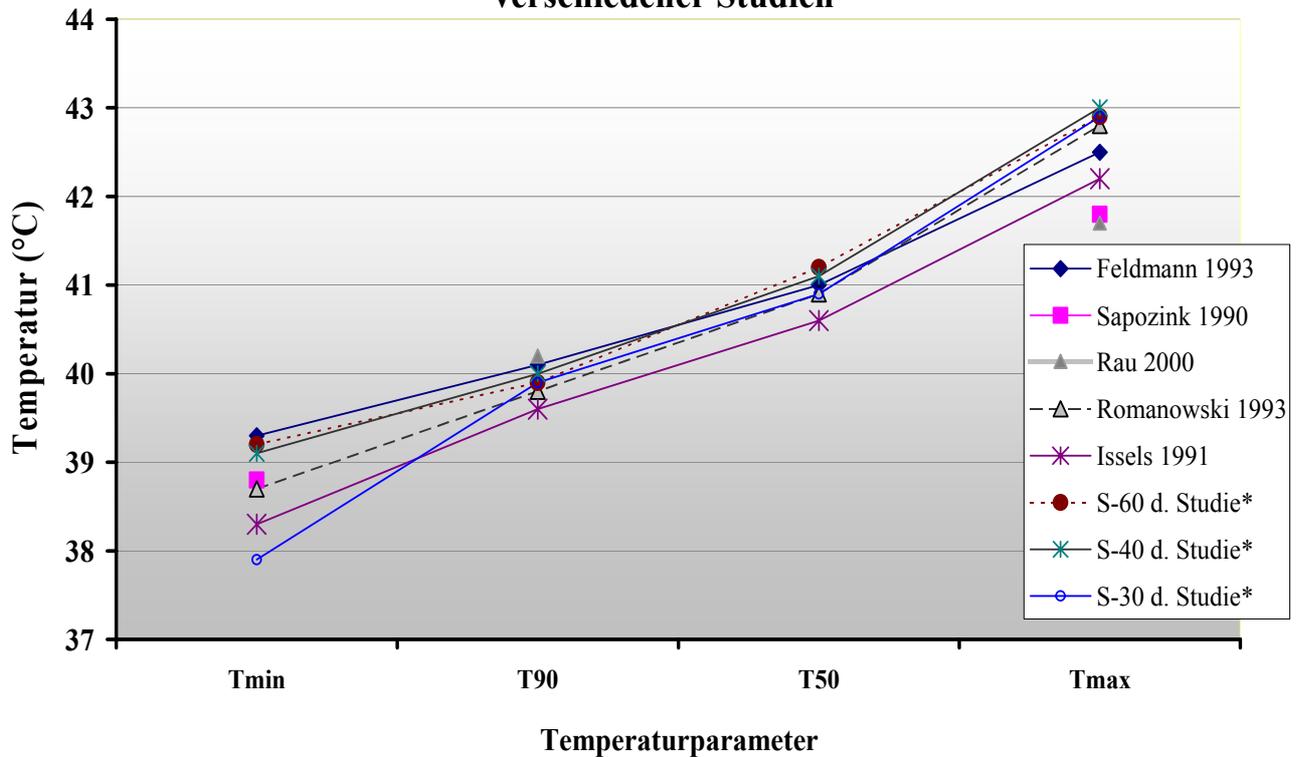


Abb. 22 Vergleich der Tumortemperaturergebnisse bei regionaler Tiefenhyperthermie der vorliegenden Studie (gekennzeichnet mit *) für die drei Ringapplikatoren (S-60 = Sigma-60, S-40 = Sigma-40, S-30 = Sigma-30) mit den Ergebnissen anderer Gruppen mit regionaler Tiefenhyperthermie-Therapie anhand der Temperaturparameter.

In der Abbildung 22 zeigt sich, dass die Temperaturegebnisse der drei baugleichen Ringapplikatoren mit unterschiedlichem Ringdurchmessern und Leistung untereinander nur geringe Differenzen aufweisen, welche sich in der Analyse als statistisch nicht signifikant erwiesen haben.

So finden sich auch zwischen dem Sigma-40 und dem Sigma-60, trotz des heterogen zusammengesetzten Patientenkollektives, mit unterschiedlichen Tumortypen und Lokalisationen, sowie der Behandlung von Kindern und Erwachsenen kein signifikanter Unterschied in den Tumortemperaturen ($tT_{90} p = 0,4515$). Somit sind beide Ringapplikatoren als gleichwertig zu betrachten und die Wahl zwischen ihnen sollte nur von dem Körpervolumen der zu behandelnden Region abhängig gemacht werden.

Durch Feldmann et al. 1993 ist der Sigma-60 mit dem „Annular Phase Array“-Applikator, einem ebenfalls häufig verwendeten Hyperthermieapplikator, verglichen worden. Im Ergebnis konnten mit dem Sigma-60 etwas höhere Tumortemperaturen erzeugt werden. Aber für beide Applikatoren haben sich die schon genannten, bis heute ungelösten Limitierungen der regionalen Tiefenhyperthermie ergeben, eine möglichst selektiv Temperaturerhöhung im Tumor zu erzielen, ohne Missempfinden oder starke Temperaturerhöhungen bis zu Verbrennungen im Normalgewebe zu erzeugen (Wust et al. 1995).

Die Problematik der nicht-invasiven Wärmeerzeugung in tief im Körper lokalisierten Tumoren mit Ringapplikatoren ist vielschichtig und wurde schon 1984 von Sapozink et al. beschrieben. Auch derzeit ist die selektive Erwärmung bei der Durchführung der regionalen Tiefenhyperthermie ein noch unvollständig gelöstes Problem (Hehr et al. 2003). In der vorliegenden Studie sind die Temperaturen im Normalgewebe nur gering, nicht signifikant niedriger als die Tumortemperaturen gewesen (Abb. 15 und 16). Dieses Ergebnis verdeutlicht die Schwierigkeit tief liegende Tumoren selektiv zu erwärmen.

Issels et al. (1991) hat als generelles Charakteristikum der regionalen Tiefenhyperthermie eine sehr inhomogene Temperaturverteilung mit großen Temperaturgradienten beschrieben. Dies hat sich auch bei den in dieser Untersuchung erhobenen Temperaturdaten gezeigt. Als eine Hauptursache werden lokale Unterschiede in der Tumordurchblutung mit unterschiedlich ausgeprägtem Wärmeabtransport gesehen (Dewhirst 1995, Feldmann et al. 1992, Roemer 1991, Samulski et al. 1987). Im Tumorgewebe finden sich Nekrosezonen mit starker Wärmeakkumulation neben Bereichen in denen durch eine rege Perfusion eine Temperaturerhöhung schwierig zu erzielen ist. Beispielsweise sind bei einem Patienten, mit allerdings oberflächlichem Hypopharynx-tumor, unter Hyperthermietherapie in einer zentralen Tumornekrosezone Temperaturen bis 52 °C gemessen worden. In Tumoren mit guter Durchblutung (Leberzellkarzinom, Nierenkarzinom) ist dagegen eine wirksame Temperaturerhöhung nur eingeschränkt möglich gewesen. Außerdem unterscheiden sich die verschiedenen Tumorgewebe in ihrer Absorptionsdichte für Wärmewellen (Amour et al. 1993, Roizin-Towle et Pirro 1991, Tilly et al. 2001, Wust et al. 1995).

Die Temperaturergebnisse mit dem kleinsten Ringapplikator, dem Sigma-30 haben nur geringfügig, statistisch nicht relevant niedriger gelegen. Die Besonderheit in dieser Studie war die erstmalige erfolgreiche Verwendung des Applikators bei vier Kleinkindern im Becken, die für den Sigma-40 zu klein gewesen sind.

Außerdem ist der Sigma-30 zur Erzeugung von regionaler Tiefenhyperthermie der Extremitäten bei drei Kindern der Altersgruppe 2 mit aggressiver Fibromatose eingesetzt worden. Die mit dem Sigma-30 erzielten Temperaturen sind günstig, weil sie homogen in einem hohen, mit dem Sigma-40 und -60 vergleichbaren Temperaturniveau liegen und keine erhöhten Temperaturen im Normalgewebe erzeugt worden sind und damit eine selektive Tumorerwärmung möglich gewesen ist.

Die Oberflächenhyperthermie-Applikation mit einem Spiralapplikator über ein Boluskissen erfolgt durch direktes Aufsetzen des Applikators auf den Tumor. Die Wärmeapplikation ist ebenso wie die Durchführung der Thermometrie, besonders die Katheterplatzierung, einfacher durchzuführen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei oberflächlich lokalisierten Tumoren erfolgreich adjuvante Hyperthermie mit einer Verbesserung des Tumoransprechens auf Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt worden ist (Hand et al. 1997, Leopold et al. 1990, Myerson et al. 1999, Nishimura et al. 1995, Overgaard et al. 1995, Straube et al. 2001).

Die Temperaturergebnisse der Oberflächenhyperthermie dieser Studie bei 15 Patienten mit 137 Behandlungen liegen (nicht signifikant) niedriger als die Messwerte im Tumor bei Hyperthermieapplikation durch einen der drei Ringapplikatoren, sind aber mit dem Temperaturniveau anderer Studien vergleichbar (Issels et al. 1991, Rau et al. 2000).

Es findet sich durch die schwierige Ausbalance zwischen maximaler Tumorerwärmung und gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes eine sehr inhomogene Verteilung der Temperaturen. In der klinischen Anwendung hat sich gezeigt, dass ebenso wie in anderen Studien beschrieben, trotz der o.g. Vorteile in der Applikation aufgrund der auf eine Hautregion konzentrierten, oberflächigen Wärmeapplikation stets die Gefahr bestanden hat, rasch lokale Überwärmungen zu erzeugen (Leopold et al. 1993, Nishimura et al. 1993, Sherar et al. 1997). Insbesondere die Haut zwischen Applikator und Tumor hat, trotz Kühlung mit einem Wasserkissen, wiederholt verbrennungsgefährdete Temperaturen $> 43\text{ °C}$ erreicht und auch die umgebende Haut ist durch Streustrahlen in einem erhöhten Ausmaß gefährdet gewesen, welche eine gleichmäßige, über 60 Minuten anhaltende Temperaturerhöhung in oberflächigen Tumoren erschwert hat.

Die Analyse der erzielten Tumortemperaturen zeigt, dass mit allen vier Applikatoren wirksame Temperaturen $> 40\text{ °C}$ im Tumor über die Behandlungsdauer von einer Stunde erzielt werden konnten. Die beiden Ringapplikatoren Sigma-40 und Sigma-60 haben ihre Fähigkeit zur Erzeugung regionaler Tiefenhyperthermie hier erneut demonstrieren können. Die erfolgreiche Verwendung des Sigma-30 bei Kindern, davon erstmalig bei drei Kleinkindern in der Beckenregion, ist ein wichtiges Ergebnis; denn es zeigt, dass mit dem Sigma-30 ein Ringapplikator für die Erzeugung von regionaler Tiefenhyperthermie auch bei Kleinkindern zur Verfügung steht.

Bei den Ringapplikatoren kann die Phase und Amplitude der vier Dipolantennenpaare verändert werden um die Energieverteilung im Strahlenfokus zu steuern. Zudem kann die Frequenzwahl während der Behandlung auf das Absorptionsverhalten des behandelten Gewebes und auf die Größenausdehnung des Tumoreals abgestimmt werden (Wust et al. 2000). Trotzdem kann die nicht-invasive Hyperthermie Wärme nicht exklusiv im Tumor erzeugen, weil selbst bei relativ hohen Frequenzen der Radiowellen, der bestmögliche Fokus der Sigma-Ringapplikatoren immer noch eine Ausdehnung von etwa 10 - 14 cm hat (Feldmann et al. 1993, Wust et al. 1991).

Wegen dieser Einschränkungen ist für die Zukunft die Optimierung der Aussteuerung des BSD-2000 bzw. des verwendeten Ringapplikators und die Entwicklung noch zielgenauerer Ringapplikatoren von großer Bedeutung (Jacobsen et al. 2000).

Für die zukünftigen Hyperthermieanwendungen ist daher die Weiterentwicklung der Hyperthermietechnik, insbesondere für die Applikation von Oberflächenhyperthermie erforderlich. Bei den Ringapplikatoren muss vor allem die Optimierung der Leistungsverteilung im heterogenen Gewebe, unter Berücksichtigung der Perfusion in Tumor- und Normalgewebe angestrebt werden. Dies hat eine Weiterentwicklung der Phantomtechnik und Computersimulation zur Voraussetzung, bei welcher u.a. die Ausbreitung der Radiofrequenzwellen in Geweben studiert werden kann (Gromoll et al. 2000).

Nicht-invasive Hyperthermieapplikation mittels Mikrowellentechnik kann als Nebenwirkung zu einem Temperaturanstieg der Haut führen. Eine länger einwirkende Temperaturerhöhung auf die Haut führt zu Wärmeschäden. Entsprechend den Stadien einer Verbrennung findet sich bei anhaltender thermischer Schädigung zuerst Rötung, Schwellung und Schmerz (Grad I), dann zusätzlich Blasenbildung (Grad II) und schließlich Nekrosen der Haut und des subkutanen Gewebes (Grad III).

Patienten unter intensiver Tumortherapie sind durch Verbrennungen der Haut, wie sie als Komplikation der Hyperthermie möglich sind, in erhöhtem Maße gefährdet. Bestimmte Hautzonen gelten als Risikoarealen: Narben, vorbestrahlte Haut, dünne Haut über Knochen und intertriginöse Bereiche (van-der-Zee et al. 1998).

Während der Hyperthermiebehandlung entstehende thermische Schäden der Haut können besonders unter Sedierung, zu spät vom Patienten als Schmerzreiz wahrgenommen und geäußert werden (van Heek-Romanowski et al. 1995). Daher ist in dieser Studie bei regionaler Oberflächen- und Tiefenhyperthermie neben einer intensiven Hautkühlung immer auch eine Temperaturmessung auf der Haut mit thermosensiblen Sonden erfolgt. Außer dem Einstrahlungsbereich der Radiowellen sind besonders die o.g. gefährdeten Körperzonen (Sapozink et al. 1990, Kapp et al. 1992) überwacht worden.

Die Analyse der Hauttemperaturen dient der Prüfung, ob besondere Risikoareale der Körperoberfläche mit hohen Hauttemperaturen erkennbar sind und ob bestimmte Risikofaktoren für Hautverbrennungen seitens der Vorbehandlung oder des Applikators eine Rolle spielen. Aus diesem Grund hat vor allem die Verteilung der Maximaltemperatur (hT_{\max}), wegen ihrer bekannten Assoziation mit Wärmeschäden der Haut interessiert (Dewhirst et al. 1987, Kapp et al. 1992).

Es muss berücksichtigt werden, dass einige der Sonden, welche zwischen Kühlvorrichtung (Wasserkissen, Applikatorbolus) und Haut platziert sind, nicht die genaue Hauttemperatur, sondern einen Wert zwischen der Temperatur der Kühlvorrichtung und der Haut wieder gegeben haben. Diese Temperaturen können nach Untersuchungen von Lee et al. (1994) dennoch als relevante Messungen berücksichtigt werden, weil sie konstant näher an der wahren Hauttemperatur liegen. Zudem sind die tatsächlich auf der Haut entstehenden Temperaturen für die Detektion von Risikoarealen der Hautüberwärmung von Bedeutung (Dewhirst et al. 1990).

Es ist zunächst eine Auswertung der mittleren Hauttemperaturwerte (Wärmeparameter) in den sieben Hautregionen durchgeführt worden und anschließend eine isoliert Betrachtung aller Patienten bei denen deutlich erhöhten Hauttemperaturen gemessen wurden (Risikogruppe III) erfolgt.

Bei der Übersicht der mittleren Temperaturen auf der Haut aller 70 Patienten bei allen Behandlungen in den sieben Hautregionen, hat sich erfreulicherweise gezeigt, dass in den am häufigsten im Strahlenfeld liegenden Regionen Abdomen und Becken (> 60% aller Hautmesswerte) relativ niedrige und damit hautschonende, gleichmäßig verteilte Temperaturwerte gemessen worden sind (Abb. 19). Durch eine äußere Kühlung der Haut während der Behandlung ist das günstige Ergebnis erreicht worden (Bolustemperatur: 25 °C, Kühlkissen mit Thermostat-temperatur: 20 °C).

Dagegen sind in anderen Hautregionen, in denen ausschließlich mit dem Spiralapplikator Oberflächenhyperthermie erzeugt worden ist (Kopf, Thoraxwand, Hals/Schulter und Arm) deutlich höhere Hauttemperaturen gemessen worden. Vergleichbare Probleme der Temperaturerhöhung in oberflächigen Tumoren, aufgrund der begleitenden Hautüberwärmung über und neben dem Tumor trotz intensiver Kühlung, sind in den Untersuchungen von Nishimura et al. (1993) beschrieben worden.

Um die schädigenden, maximal hohen Hauttemperaturen während der Hyperthermieanwendung, welche in besonderem Maße für thermische Läsionen verantwortlich sind (Kapp et al. 1992) besser zu identifizieren, sind alle gemessenen einzelnen Temperaturdaten der Haut, ohne Mittelwertbildung drei Risikoklassen entsprechend ihrer Temperaturhöhe zugeordnet worden. Auf diese Weise wird jeder einzelne, z.T. extreme Temperaturwert stärker gewichtet.

Bei der Zuordnung aller Messwerte auf der Haut entsprechend ihrer Höhe zeigt sich in der prozentualen Verteilung, dass > 75% aller gemessenen Hauttemperaturen der sieben Hautregionen aller Patienten, in die Risikoklasse I (< 40 °C) mit geringer Gefahr wärmeassoziiertes Hautschädigung eingeordnet werden konnte (Abb. 20).

Ab der Risikoklasse II (Hauttemperaturen 40 – 43 °C) muss bei längerer Temperatureinwirkung mit Verbrennungen der Haut gerechnet werden (Rhee et al. 1991). Eine Häufung von Hauttemperaturen in dieser Risikoklasse hat sich in den Hautregionen von Kopf, Thoraxwand, Hals/Schulter und Arm ergeben.

Beispielsweise haben bei Behandlungen von oberflächigen Tumoren mit dem Spiralapplikator in der Körperregion der Thoraxwand 18,19% der aller Hauttemperaturen zwischen 40 - 43 °C gelegen.

Aber auch ca. 13% aller Hauttemperaturen, aller Patienten aus der Beckenregion, z.B. an Knochenpunkten wie Spina iliaca oder Trochanter major (bei regionaler Tiefenhyperthermie) sind in dem Temperaturbereich der Risikoklasse II gemessen worden.

Auffällig sind die Temperaturwerte der Armregion, welche allerdings nur von einem Kind (Altersgruppe 2) mit multifokalem Ewingsarkom stammen. Nach regionaler Tiefenhyperthermie im Becken ist bei dem Kind Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator an einem zweiten Tumorherd an Oberarm und Schulter durchgeführt worden. Dabei haben immerhin 7,41% der Hauttemperaturen der Armregion in der Risikoklasse II (40 - 43 °C) gelegen, ohne dass Temperaturen > 43 °C (Risikoklasse III) gemessen worden oder Verbrennungen aufgetreten sind.

In der Risikoklassen III (> 43 °C) mit deutlich erhöhtem Verbrennungsrisiko (Dewhirst 1995, Field et Morris 1983) haben sich relevant höhere Temperaturen der Haut in der Hals/Schulterregion (4,13%) und im Bereich der Thoraxwand (< 1%) finden lassen.

Der Großteil der erhöhten Hauttemperaturen in der Hautregion Hals/Schulter sind bei einem Patienten mit einem Rezidiv eines Hypopharynxkarzinomes links supraclaviculär mit Tumordurchbruch in die Haut aufgetreten. Die Behandlung mit palliativem Ansatz ist mit dem Spiralapplikator auf das intensiv vorbestrahlte Tumorgebiet erfolgt. Im Verlauf der Behandlungen ist es zu einer fast vollständigen Tumorremission mit der Ausbildung eines ca. 3 cm großen Restulkus gekommen. In der Nekrosezone sind oberflächige Temperaturen bis 52 °C gemessen worden. Außer einer temporären Rötung und Schwellung sind keine weiteren Hautschäden in der Umgebung des Tumors aufgetreten.

Betreffend die Temperaturmessung in der Blase, welche intrakorporal gemessen, aber wie eine Hautsonde gewertet worden ist, hat sich gezeigt, dass fast 60% der Temperaturwerte in der Risikoklasse II (40 – 43 °C) gelegen haben.

Bei allen Patienten mit Ober- und Unterbauchbehandlungen ist die Temperatur in der Blase überwacht worden, weil Urin sich schneller als heterogenes Gewebe erwärmt. Hat die Temperatur 42,5 °C überstiegen, ist eine kühlende Blasenspülung mit sterilem Aqua destillata (Temperatur 4 °C) erfolgt.

Der günstige Effekt dieser Maßnahme ist offensichtlich, denn es sind kaum Temperaturen in der Blase gemessen worden, welche in die Risikoklasse III ($> 43\text{ °C}$) eingeordnet werden mussten. Eine stärkere Kühlung der Blase ist bei Patienten mit eng benachbarten Tumoren im Becken, wegen der damit verbundenen Auskühlung der Tumorregion, vermieden worden.

Das erhöhte Temperaturniveau in der Blase während der Hyperthermiebehandlungen im Unter- und Oberbauch, ist von allen Patienten komplikationslos toleriert worden.

Es war nun von Interesse gewesen zu untersuchen, ob das Auftreten hoher Temperaturen $> 43\text{ °C}$ auf der Haut mit dem Entstehen von Verbrennungen bei den Patienten korreliert werden kann. Zur Prüfung dieser Frage ist, unter Berücksichtigung der Altersgruppen, bei jedem einzelnen Patienten mit Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ analysiert worden, ob thermische Läsionen während den Hyperthermiebehandlungen aufgetreten sind. In der Tabelle 10 sind alle achtzehn Patienten mit ihrem prozentualen Anteil der Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ und den Therapiemodalitäten aufgeführt worden.

Es ist allerdings zu beachten, dass nur bei 4 Patienten überhaupt mehr als 1% aller Hauttemperaturen über 43 °C gelegen haben (Tab. 10).

Im Ergebnis ist es in der Altersgruppe 1 (Kleinkinder), obwohl hier die durchschnittlich höchste Tumortemperatur erzielt werden konnte, nur bei zwei Kleinkindern zu erhöhten Hauttemperaturen gekommen: 0,05% der Temperaturen in der Hautregion Abdomen und 0,24% in der Hautregion Becken haben $> 43\text{ °C}$ gelegen. Bei der Überprüfung der Behandlungsprotokolle bei diesen beiden Patienten hat sich erwiesen, dass keine thermischen Komplikationen aufgetreten sind (Tab. 10).

Das günstige Ergebnis der Hauttemperaturen in dieser Patientengruppe ist zum einen auf gut zu erwärmenden Tumoren, zum anderen auf den Verzicht der Verwendung des Spiralapplikators und auf die überwiegende Durchführung von kombinierter Chemo- statt Strahlentherapie zurück zu führen.

Bei den Kindern (Altersgruppe 2) sind bei fünf Patienten auffällige Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ gemessen worden und davon bei zwei Patienten gleichzeitig Hautschäden aufgetreten. Bei einem Kind mit inoperabler aggressiver Fibromatose des Unterschenkels ist regionale Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-30 durchgeführt worden.

Insgesamt haben 4,24% der Hauttemperaturen dieses Patienten in der Beinregion $> 43\text{ °C}$ (Risikoklasse III) gelegen. Die während der Behandlung temporär aufgetretene Blasenbildung, Verhärtung und ein Taubheitsgefühl im Narbenbereich über dem Unterschenkelknochen haben sich bei Behandlungsende zurückgebildet zeigen jedoch, dass die genannten Risikoareale der Haut (hier Narbe und dünne Haut ohne subkutanes Fett über Knochen) ein erhöhtes Risiko für Wärmeakkumulation aufweisen.

Daneben ist ein 8 jähriges Mädchen mit rezidiviertem Dottersacktumor des linken Gesichtsschädels und des Halses nach mehreren Operationen und Bestrahlung von eine Gesamtdosis von 65 Gy dem Spiralapplikator behandelt worden (s.o.). Nur 0,08% der Hauttemperaturen dieser Patientin lagen $> 43\text{ °C}$, trotzdem hat sich eine Blasenbildung der linken Ohrhelix und eine kleine Ulzeration unterhalb des Tumorkatheters am Hals entwickelt. Die Läsionen sind nach Behandlungsende ausgeheilt.

In der Altersgruppe 3 ist bei einem Patienten bis auf eine geringe Hautrötung bei zusätzlicher Spiralapplikatorverwendung, neben Tiefenhyperthermie (ohne Strahlentherapie) eines Teratoms im Becken, keine Hautschädigung aufgetreten.

Bei den erwachsenen Patienten der Altersgruppe 4 mit Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ ist es wie in der Tabelle 10 gezeigt, in vier Fällen zu thermische Hautschäden gekommen. Bei drei Patienten ist das Auftreten von Hautläsionen auf die Verwendung des Spiralapplikators in Kombination mit Strahlentherapie bei oberflächigen Tumoren zurück zu führen. Beispielsweise bei dem zuvor genannten Patienten mit dem Rezidiv eines Hypopharynxkarzinomes in der Hals/Schulterregion oder bei der Behandlung eines rezidivierenden Mamma-Karzinomes der Thoraxwand, sowie bei der Oberflächenhyperthermie und Bestrahlung einer Lymphknotenmetastase des Halses.

Nur in einem einzigen Fall (Altersgruppe 4) ist eine durch Tiefenhyperthermie mit dem Sigam-60 Applikator verursachte, drittgradige Ulzeration in einer Risikozone der Haut, der Kreuzbeinregion während der Hyperthermiebehandlung eines Rektumkarzinomes entstanden. Diese Patientin ist mit der schweren Hautläsion an den Folgen des Lokalrezidives verstorben. Aufgrund des Auftretens dieser Läsion und den über der gesamten Wirbelsäule erhöhten Hauttemperaturen in Rückenlage der Patienten, ist das Thermostat-gekühlte Wasserkissen für die Kühlung der Rückenregion eingeführt worden.

Daher bleibt kritisch anzumerken, dass nicht allein der prozentuale Anteil der Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ ausschlaggebend ist, sondern weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden müssen.

Denn obwohl in der ganz überwiegende Mehrzahl der Hyperthermieanwendungen bei Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ keine nennenswerte Läsion der Haut aufzuzeichnen waren, sind in Einzelfällen mit besonderem Risikoprofil auch in Temperaturbereichen $40 - 43\text{ °C}$ thermische Gewebeschädigung möglich.

Die Bedeutung der als Nebenwirkung auftretenden Schädigung der Haut während der Radiofrequenzwelleneinstrahlung, zeigt sich auch in ihrer Konsequenz auf die Tumorerwärmung. Zum einen werden Schmerzen verursacht, die die Behandlungstoleranz der Patienten beeinträchtigen und zum anderen sind erhöhte Hauttemperaturen nicht nur in der vorliegenden Studie, regelmäßiger Anlass für eine Leistungsreduktion mit nachfolgend verringerter Tumorerwärmung gewesen (Feldmann et al. 1991, Tilly et al. 2001). Daher ist die adäquate Kühlung und Überwachung von besonderer Bedeutung für eine erfolgreiche Hyperthermieapplikation.

Bei Vergleich der Hauttemperaturen von allen Patienten und der Untersuchung auf entstandene Hautschäden haben sich folgende Risikofaktoren für Verbrennungen der Haut als Komplikation der Hyperthermiebehandlung herausfinden lassen:

1. Bei Verwendung des Spiralapplikators für die Erzeugung von Oberflächenhyperthermie besteht eine deutlich erhöhte Gefährdung für Verbrennungen. Wie schon durch Feldmann et al. (1991) beschrieben, führt die engen Nachbarschaft der oberflächlich lokalisierten Tumoren zu Knochen und Bindegewebe häufig zu einer lokalen Wärmeanreicherung bis thermischer Hautschädigung.

2. Die Korrelation von erhöhten Hauttemperaturen $> 43\text{ °C}$ mit Verbrennungen hat als weiteren Risikofaktor, die begleitende Strahlentherapie aufgezeigt. Vier von fünf Patienten mit Strahlentherapie, haben Hautverbrennungen entwickelt (1 erstgradige, 1 zweitgradige und 2 drittgradige Verbrennungen). Die untere Grenze der Strahlendosis, ab welcher Hautschäden aufgetreten sind, hat bei 45 Gy gelegen. Es hat sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Tumorbestrahlung vor der Hyperthermietherapie oder Patienten die Hyperthermie in Kombination mit Strahlentherapie erhalten haben gezeigt (Tab. 10).

3. Die auch in anderen Studien beschriebenen Risikoareale der Haut (Nishimura et al. 1995, Romanowski et al. 1993, Sherar et al. 1997) haben sich auch in dieser Studie als Prädilektionsstellen für die Entwicklung von Hautüberwärmungen erwiesen. So ist eine erstgradige Hautläsion im Narbenbereich einer mehrfach voroperierten aggressiven Fibromatose des Beines bei regionaler Tiefenhyperthermietherapie mit dem Sigma-30 entstanden. Eine drittgradige Hautläsion ist in der Kreuzbeinregion bei einer Patientin unter regionaler Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-60 entstanden und eine Hautüberwärmung entwickelte sich über einem Knochenpunkt der Haut (Spina Iliaca).

4. Die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren für das Entstehen von thermischen Hautschäden geht mit einer deutlich erhöhten Verbrennungsgefahr einher. Beispielsweise haben 4 von 7 Patienten mit Hautverbrennungen Bestrahlung und Oberflächenhyperthermie mit dem Spiralapplikator erhalten. Bei fünf der Patienten sind die Verbrennungen im Bereich von Narben, über Knochenstellen (Kreuzbeinregion) oder im Bereich von Hautfalten (Rima ani) aufgetreten.

Bei einem Patienten ist nach Tiefenhyperthermie mit dem Sigma-60 der Spiralapplikator verwendet worden, um die Erwärmung oberflächiger Tumoranteile im voroperierte Narbengebiet zu gewährleisten. Als Folge ist es zu einer erstgradigen Verbrennung gekommen (Oberflächenhyperthermie, Hautnarbe). Im Umkehrschluss ist die Hyperthermietherapie bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren eine sehr sicher durchführbare Therapiemethode.

In Zukunft ist daher bei Behandlungen in Körperregionen, welche durch Vorbestrahlung und/oder Parallelbestrahlung zur Hyperthermie sowie durch Narbenbildung und/oder oberflächige Tumorlokalisation besonders gefährdet sind, der Spiralapplikator zurückhaltend eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass bei der Planung von Oberflächenhyperthermie die besondere Situation der Patienten bedacht wird, bei denen eine Strahlendosis von 45 Gy im Behandlungsareal erreicht oder überschritten worden ist. Wichtig bei der Platzierung der Hautsonden ist die Berücksichtigung der genannten Risikoareale der Haut.

Die Behandlung von Kindern ist in der vorliegenden Studie in tiefer Sedierung mit der Gefahr einer Dämpfung der Reaktionsfähigkeit auf Schmerzreize durchgeführt worden (Romanowski et al. 1993, Wessalowski et al. 1997, 1998). Entgegen früheren Annahmen ist durch sorgfältige Lagerung der Kleinkinder und Kinder auf Kühlkissen und Messung der Hauttemperatur mittels Sonden, kein erhöhtes Maß an Hautverbrennungen aufgetreten.

In der Altersgruppe der Kleinkinder sind sogar überhaupt keine Hautschäden aufgetreten, sodass die Durchführung von Hyperthermieapplikation bei Kleinkindern und Kindern unter engmaschiger Kontrolle und intensiver Hautkühlung gut vertretbar ist.

Für zukünftige Behandlungen kann die Entwicklung von verbesserten Kühlmethoden, welche die Hauttemperatur während der Hyperthermiebehandlung gezielter und stärker reduzieren können, sowie die Weiterentwicklung der Radiofrequenzwelleneinstrahlung mit paralleler Hautkühlung und Techniken der möglichst großflächigen Temperaturmessung für eine weitere Optimierung der Hyperthermiebehandlung wertvoll sein.

5 Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Priv.-Doz. Dr. med. R. Wessalowski, für die gute Betreuung und alle kritische Anregungen, welche zur Durchführung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. rer. nat. R. Willers vom Rechenzentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der mir bei der Bewältigung mancher Programmierarbeit geholfen hat, möchte ich hier ebenso wie Dipl. Ing. Frau A. Trautsch meinen Dank aussprechen.

Gedankt sei Herrn Professor Dr. med. U. Göbel, Direktor der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, für die Bereitstellung von Material und Arbeitsplatz in seiner Klinik. Auch meiner Lektorin Leslie und meiner Schwester Anna sei für die kritische Durchsicht und Korrektur der Arbeit gedankt.

Nicht zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich für die beständige liebevolle Unterstützung durch meine Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und jederzeit mit Offenheit und Verständnis für mich da waren.

6 Literaturverzeichnis

Amour EP., McEachern D., Wang Z., Corry PM., Martinez A.: Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. *Cancer Res.* 53 (1993) 2740–2744

Carter DL., MacFall JR., Clegg ST., Wan X., Prescott DM., Charles HC., Samulski TV.: Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human high-grade sarcomas. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 1 (1998) 815-822

Cox RS., Kapp DS.: Correlation of thermal parameters with outcome in combined radiation therapy-hyperthermia trials. *Int. J. Hyperthermia* 8 (1992) 719–732

Daremborg C.: Oeuvres de Rufus d'Éphèse. J.B. Aillerer et Fils; Paris (1879)

Debes A., Rommel F., Breise M., Willers R., Göbel U., Wessalowski R.: In vitro test-system for chemo- and thermo sensitivity: an analysis of survival fractions and cell-cycle distributions in human Ewing's sarcomas as a model for tumors in Paediatric Oncology *Klin. Paediatr.* 214 (2002) 223-229

Debes A., Oerding M., Willers R., Gobel U., Wessalowski R.: Sensitization of human Ewing's tumor cells to chemotherapy and heat treatment by the bioflavonoid quercetin. *Anticancer Res.* 23 (2003) 3359-3366

Denman DL., Legorreta RA., Kier AB., Elson HR., White ML., Buncher CR., Lewis GC., Born AM., Sundaraman S., Aron BS.: Therapeutic responses of spontaneous canine malignancies to combinations of radiotherapy and hyperthermia. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 21 (1991) 415-422

Dewey WC.: Tumor reoxygenation and response after hyperthermia and radiation: $T_{(90)}$ as a predictor and $T_{(50)}$ as a cause? *Int. J. Hyperthermia* 12 (1996) 443-444

Dewey WC.: Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int. J. Hyperthermia* 11 (1994) 4574-83

Dewhirst MW., Corry PM.: Further justification for development of non-invasive thermometry. *Int. J. Hyperthermia* 14 (1998) 255

Dewhirst MW.: Thermal Dosimetry. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P. Fessenden and C.C. Vernon (Berlin, Heidelberg, New York), (1995) 123-126

Dewhirst MW., Philipps TL., Samulski TV., Stauffer P., Shrivastava P., Paliwal B., Pajak T., Gillim M., Sapozink M., Myerson R., Waterman FM., Sapareto SA., Corry P., Cetas TC., Leeper DB., Fessenden P., Kapp D., Oleson JR., Emami B.: RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 18 (1990) 1249-1259

Dewhirst MW.; Winget JM., Edelstein-Keshet L., Sylvester J., Eugler M., Thrall DE., Page RL., Oleson JR.: Clinical application of thermal isoeffect dose. *Int. J. Hyperthermia* 3 (1987) 307-319

Dewhirst MW., Sim DA.: The Utility of thermal dose as a predictor of tumor and normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. *Cancer Res.* 44 (1984) 4772-4780

Dewhirst MW., Sim DA., Sapareto S., Connor WG.: Importance of minimum tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Res.* 44 (1984) 43-50

Dewhirst MW., Sim DA., Wilson S., DeYoung D., Parsells JL.: Correlation between initial and long-term response of spontaneous pet animal tumors to heat and radiation or radiation alone. *Cancer Res.* 43 (1983) 5735-5741

Dinges S., Harder C., Wurm R., Buchali A., Blohmer J., Gellermann J., Wust P., Randow H., Budach V.: Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther. Onkol.* 174 (1998) 517-521

Emami B., Myerson RJ., Scott C., Gibbs F., Lee C., Perez CA.: Phase I/II Study, combination of radiotherapy and hyperthermia in patients with deep-seated malignant tumors: Report of a pilot study by the radiation therapy oncology group. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 20 (1991) 73-79

Engin K., Leeper DB., Thistlethwaite AJ., Tupchong L., McFarlane JD.: Tumor extracellular pH as a prognostic factor in thermoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 29 (1994) 125-132

Engin K., Tupchong C., Waterman FM., Nerlinger RE., Leeper DB.: Optimization of hyperthermia with CT scanning. *Int. J. Hyperthermia* 8 (1992) 855-864

Falk MH., Issels RD.: Hyperthermia in oncology. *Int. J. Hyperthermia* 17 (2001) 1-18

Feldmann HJ., Seegenschmiedt MH., Molls M.: Hyperthermia - its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. *Strahlenther. Onkol.* 171 (1995); S.251-264

Feldmann HJ., Molls M., Krümpelmann S., Stuschke M., Sack H.: Deep regional hyperthermia: Comparison between the annular phased array and the Sigma-60 applicator in the same patients. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 26 (1993) 111-116

Feldmann HJ., Hoederath A., Molls M., Sack H.: Problems with CT-guided catheter insertions. *Int. J. Hyperthermia* 9 (1993) 219-225

Feldmann HJ., Molls M., Hoederath A., Krümpelmann S., Sack H.: Blood flow and steady state temperatures in deep-seated tumors and normal tissues. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 23 (1992) 1003-1008

Feldmann HJ., Molls M., Adler S., Meyer-Schwickerath M., Sack H.: Hyperthermia in eccentrically located pelvic tumors: excessive heating of the perineal fat and normal tissue temperatures. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 20 (1991) 1017-1022

Feyerabend T., Steeves R., Wiedemann GJ., Richter E., Robins HI.: Rationale and clinical status of local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in locally advanced malignancies. *Anticancer Res.* 17 (1997) 2895-2898

Field SB., Morris CC.: The relationship between heating time and temperature: its relevance to clinical hyperthermia. *Radiother. Oncol.* 1 (1983) 179–186

Gabriele P., Orecchia R., Ragona R., Tseroni V., Sannazzari GL.: Hyperthermia alone in the treatment of recurrences of malignant tumors. *Cancer* 66 (1990) 2191-2195

Gibbs FA.: „Thermal Mapping“ in experimental cancer treatment with hyperthermia: Description and use of a semi-automatic system. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 9 (1983) 1057-1063

Göbel U., Calaminus G., Schneider DT., Schmidt P., Haas RJ.: MAKEI and MAHO Study Groups of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology, and the SIOP CNS GCT Study Group. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie* 25 (2002) 14-22

Göbel U.: Zur Entwicklung der Pädiatrischen Onkologie. *Klin. Onk.* (1994/1995) 5-9

Göbel U., Calaminus G., Teske C., Bamberg M., Bökkerink JP., Haas RJ., Holschneider AM., Janka-Schaub G., Jürgens H., Mittler U.: BEP/VIP in children and adolescents with malignant non-testicular germ cell tumors. A comparison of the results of treatment of therapy studies MAKEI 83/86 and 89P/89. *Klin. Pädiatr.* 205 (1993) 231-240

Gromoll C., Lamprecht U., Hehr T., Buchgeister M., Bamberg M.: An on-line phase measurement system for quality assurance of the BSD 2000. Part I: technical description of the measurement system. *Int. J. Hyperthermia* 16 (2000) 355-363

Hand JW., Machin D., Vernon CC., Whaley JB.: Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. *Int. J. Hyperthermia* 13 (1997) 343-364

Hehr T., Wust P., Bamberg M., Budach W.: Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours. *Onkologie* 26 (2003) 295-302

Hekmatyar SK., Poptani H., Babsky A., Leeper DB., Bansal N.: Non-invasive magnetic resonance thermometry using thalium-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate (TmDOTA(-)). *Int. J. Hyperthermia*. 18 (2002) 165-179

Hentschel M., Wust P., Wlodarczyk W., Frenzel T., Sander B., Hosten D., Felix R.: Non-invasive MR thermometry by 2D spectroscopic imaging of the Pr{MOE-DO3A} complex. *Int. J. Hyperthermia* 14 (1998) 479-493

Hettinga JVE., Konigs AWT., Kampinga HH.: Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia – a review. *Int. J. Hyperthermia* 13 (1997) 439-457

Hornback NB.: Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *Radiol. Clin. North. Am.* 27 (1989) 481-488

Issels RD., Abdel-Rahman S., Wendtner C., Falk MH., Kurze V., Sauer H., Aydemir U., Hiddemann W.: Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur. J. Cancer* 37 (2001) 1599-1608

Issels RD., Bosse D., Starck M., Abdel-Rahman S., Jauch KW., Schildberg FW., Wilmanns W.: Weichteiltumore: Indikation und Ergebnisse der Hyperthermie. *Chirurg* 64 (1993) 461-467

Issels RD., Mittermueller JI., Gerl A., Simon W., Ortmaier A., Denzlinger C., Sauer H., Wilmanns W.: Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide and etoposide) in advanced sarcomas: update on 65 patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 117 (1991) 141-147

Issels RD., Prensinger SW., Nagele A., Boehm E., Sauer HJ., Jauch KW., Denecke H., Berger H., Peter K., Wilmanns.: Ifosfamide plus etoposide combined with regional hyperthermia in patients with locally advanced sarcomas: A phase II study. *J. Clin. Oncol.* 8 (1990) 1818-1829

Jacobsen S., Stauffer PR., Neuman DG.: Dual-mode antenna design for microwave heating and non-invasive thermometry of superficial tissue disease. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47 (2000) 1500-1509

Kapp DS., Cox RS.: Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 35 (1995) 887-899

Kapp DA., Cox RS., Fessenden P., Meyer JL., Prionas SD., Lee ER., Bagshaw MA.: Parameters predictive for complications of treatment with combined hyperthermia and radiation therapy. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 22 (1992) 999-1008

Kim JH., Kim SH., Alfrieri A., Young CW., Silvestrini B.: Lonidamine: a hyperthermic sensitizer of HeLa cells in culture and of the Meth-A tumor in vivo. *Oncology* 41 (1984) 30 - 35

Legendijk JJW., van Rhon GC., Hornsleth SN., Wust P., de Leeuw ACC., Schneider CJ., van Dijk JDP., van der Zee J., van Heek-Romanowski R., Rahman SA., Gromoll C.: ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 14 (1998) 125-133

Lee ER., Kapp DS., Lohrbach AW., Sokol JL.: Influence of water bolus temperature on measured skin surface and intradermal temperatures. *Int. J. Hyperthermia* 10 (1994) 59-72

Leopold KA., Dewhirst MW., Samulski TV., Dodge RK., Georges SL., Blivin JL., Prosnitz LR., Oleson JR.: Cumulative minutes with T_{90} greater than $temp_{(index)}$ is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 25 (1993) 841-847

Leopold KA., Dewhirst MW., Samulski T., Harrelson J., Tucker JA., George SL., Dodge RK., Grant W., Clegg S., Prosnitz LR., Oleson JR.: Relationships among tumor temperature, treatment time, and histopathological outcome using preoperative hyperthermia with radiation in soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 22 (1992) 989-998

Leopold KA., Harrelson J., Prosnitz LR., Samulski TV., Dewhirst MW., Oleson JR.: Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: advantage of two vs. one hyperthermia treatments per week. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 16 (1989) 107-115

Li GC., Mivechi NF., Weitzel G.: Heat shock proteins, thermotolerance and their relevance to clinical hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 11 (1995) 459-458

Mackey MA. and Roti RJ.: A model of heat-induced clonogenic cell death. *J. Theor. Biol.* 156 (1979) 133-146

Meaney PM., Paulsen KD., Fanning MW., Li D., Fang Q.: Image accuracy improvements in microwave tomographic thermometry: phantom experience. *Int. J. Hyperthermia.* 19 (2003) 534-550

Molls M., Feldmann HJ., Adler S., Sack H.: Regional hyperthermia – a feasibility study. *Strahlenther. Onkol.* 165 (1989); S.717-720

Motzer RJ., Cooper K., Geller NL., Bjorin DF., Dimitrovsky E., Herr H., Morse M., Fair W., Sogani P., Russo P.: The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 15 (1990) 2476-2481

Myerson RJ., Straube WL., Moros EG., Emami BN., Lee HK., Perez CA., Taylor ME.: Simultaneous superficial hyperthermia and external beam radiotherapy: report of thermal dosimetry and tolerance to treatment. *Int. J. Hyperthermia* 15 (1999) 251-266

Myerson RJ., Scott CB., Emami B., Sapozink MD., Samulski TV.: A phase I/II study to evaluate radiation therapy and hyperthermia for deep-seated tumours: a report of RTOG 89-08. *Int. J. Hyperthermia* 12 (1996) 449-459

Nakano H., Higaki S., Tateishi A.: The efficacy of hyperthermia combined with radiation therapy for high-grade soft tissue sarcoma. *Anticancer Res.* 18 (1998) 1319-1324

Nishimura Y., Hiraoka M., Mitsumori M., Okuno Y., Li YP, Masunaga S, Koishi M, Akuta K, Abe M.: Thermoradiotherapy of superficial and subsurface tumors: analysis of thermal parameters and tumour response. *Int. J. Hyperthermia* 11 (1995) 603-613

Nishimura Y., Hiraoka M., Akuta K., Jo S., Nagata Y., Masunaga SI., Takahashi M., Abe M.: Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 23 (1992) 759-768

Ohtsubo T., Igawa H., Saito T., Matsumoto H., Park HJ., Song CW., Kano E., Saito H.: Enhancement of cell killing by induction of apoptosis after treatment with mild hyperthermia at 42° C and cisplatin. *Radiation Research* 156 (2001) 103-109

Olieman AF., van Ginkel RJ., Molenaar WM., Schraffordt Koops H., Hoekstra HJ.: Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan as palliative limb-saving treatment in patients with locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities with regional or distant metastases. Is it worthwhile? *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 118 (1998) 70-74

Oleson JR., Samulski TV., Leopold KA., Dewhirst MW., Dodges RK., Georges SL.: Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 25 (1993) 289-297

Oleson JR., Dewhirst MW., Harrelson JM., Leopold KA., Samulski TV., Tso CY.: Tumor temperature distributions predict hyperthermia effect. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 16 (1989) 559-570

Overgaard J., Gonzalez Gonzalez D., Hulshof MC., Arcangeli G., Dahl O., Mella O., Bentzen SM.: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet* 345 (1995) 540-543

Overgaard J.: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 16 (1989) 535-549

Peller M., Löffler R., Baur A., Turner P., Abdel-Rahman S., Futschik G., Santl M., Hiddemann W., Reiser M., Issels.: MRI-controlled regional hyperthermia. *Radiologe* 39 (1999) 756-763

Perez CA., Gillespie B., Pajak T., Hornback NB., Emami B., Rubin P.: Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: A report by the radiation therapy oncology group. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 16 (1989) 551-558

Quesson B., Vimeux F., Salomir R., de Zwart JA., Moonen CT.: Automatic control of hyperthermic therapy based on real-time Fourier analysis of MR temperature maps. *Magn. Reson. Med.* 47 (2002) 1065-1072

Quesson B., de Zwart JA., Moonen CT.: Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J. magn. Reson. Imaging* 12 (2000) 525-533

Raaphorst GP., NG CE., Yang DP.: Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks. *Int. J. Hyperthermia* 15 (1999) 17-27

Raaphorst GP., Shahine B.: Comparison of radiosensitization by 41 degree C hyperthermia during low dose rate irradiation and during pulsed simulated low dose rate irradiation in human glioma cells. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 44 (1999) 185-188

Raaphorst GP., Yang H., Wilkins DE., NG CE.: Cisplatin, hyperthermia and radiation treatment in human cisplatin-sensitive and resistant glioma cell lines. *Int. J. Hyperthermia* 12 (1996) 801-812

Raaphorst GP., Feeley MM., Martin L., Danjoux CE., Maoun J., Desanctis AJ.: Enhancement of sensitivity to hyperthermia by lonidamine in human cancer cells. *Int. J. Hyperthermia* 7 (1991) 763-772

Rau B., Wust P., Tilly W., Gellermann J., Harder C., Riess H., Budach V., Felix R., Schlag PM.: Preoperative Radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 48 (2000) 381-391

Rhee JG., Lee DK., Osborn J., Levitt SH., Song CW.: Precooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 20 (1991) 1009-1015

Roemer RB.: Optimal power deposition in hyperthermia I. The treatment goal: Ideal temperature distribution: The role of large blood vessels. *Int. J. Hyperthermia* (1991) 317-341

Roizin-Towle L., Pirro JP.: The response of human and rodent cells to hyperthermia. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 20 (1991) 751-756

Romanowski R., Schött C., Issels R., Klingebiel T., Treuner J., Jürgens H., Göbel U., Goldschmitt-Wuttge B., Feldmann H., Haas R., Havers W.: Regionale Hyperthermie mit systemischer Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen: Durchführbarkeit und klinische Verläufe bei 34 intensiv vorbehandelten Patienten mit prognostisch ungünstigen Tumorerkrankungen. *Klin. Päd.* 205 (1993) 249-256

Samulski TV., Fessenden P., Valdagni R., Kapp DS.: Correlations of thermal washout rate, steady state temperatures and tissue type in deep seated recurrent or metastatic tumors. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 13 (1987) 907-916

Sapareto SA.: Thermal isoeffect dose: addressing the problem of thermotolerance. *Int. J. Hyperthermia* 3 (1987) 297-305

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

Sapozink MD., Jozsef G., Astrahan MA., Gibbs FA., Petrovich Z., Stewarts JR.: Adjuvant pelvic hyperthermia in advanced cervical carcinoma. Feasibility, thermometry and device comparison. *Int. J. Hyperthermia* 6 (1990) 985-996

Sapozink MD., Cetas T., Corry PM., Egger MJ., Fessenden P.: Introduction to hyperthermia device evaluation. *Int. J. Hyperthermia* 4 (1988) 1-15

Sapozink MD., Gibbs FA., Gates KS., Stewart JR.: Regional hyperthermia in the treatment of clinically advanced, deep seated malignancy: Results of a pilot study employing an annular array applicator. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 10 (1984) 775-786

Schneider DT., Wessalowski R., Calaminus G., Pape H., Bamberg M., Engert J., Waag K., Gadner H., Gobel U.: Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J. Clin. Oncol.* 15 (2001) 1951-1960

Seegenschmidt MD., Feldmann HJ.: Clinical rationale for thermoradiotherapy. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P. Fessenden and C.C. Vernon (Berlin Heidelberg New York), (1995); S.44-52

Seegenschmidt MH., Vernon CC.: A Historical Perspective on hyperthermia in oncology. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P.Fessenden and C.C. Vernon (Berlin, Heidelberg, New York), (1995) 3-32

Sherar M., Liu FF., Pintilie M., Livin W., Hunt J., Hill R., Hand J., Vernon C., van Rhoon G., van der Zee J., Gonzalez DG., van Dijk J., Whaley J., Machin D.: Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 2 (1997) 371-380

Sneed PK., Dewhirst MW., Samulski T., Blivin J., Prosnitz LR.: Should interstitial thermometry be used for deep hyperthermia? *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 5 (1998) 1015-1017

Song CW., Choi IB., Nah BS., Sahu SK., Osborn JL.: Microvasculature in normal tissues and tumors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P. Fessenden and C.C. Vernon (Berlin Heidelberg New York), (1995) 139-156

Stehlin JS., Giovanella BC., DeIpolyi PD., Muenz LR., Anderson RF.: Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. *Surg. Gynecol. Obstet* 140. (1975) 339-348

Straube WL., Klein EE., Moros EG., Low DA., Myerson RJ.: Dosimetry and technique for simultaneous hyperthermia and external beam radiation therapy. *Int. J. Hyperthermia* 17 (2001) 48-62

Streffer C.: Biological basis for hyperthermia in tumor therapy. *Strahlenther. Onkol.* 163 (1987) 416-419

Sugarbaker PH., Sugarbaker C., Stephens AD., Chang D.: Radiofrequency hyperthermia in the palliative treatment of mucinous carcinomatosis of appendiceal origin: optimizing and monitoring heat delivery in western patients. *Int. J. Hyperthermia* 16 (2000) 429-441

Thrall DE., Rosner GL., Azuma C., Larue SM., Case BC., Samulski T., Dewhirst MW.: Using units of CEM43 T₉₀, local hyperthermia thermal dose can delivered as prescription. *Int. J. Hyperthermia* 16 (2000); S.415-428

Tilly W., Wust P., Rau B., Harder C., Gellermann J., Schlag P., Budach V., Felix R.: Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int. J. Hyperthermia* 17 (2001) 172-188

Thompson JF., de Wilt JH.: Isolated limb perfusion in the management of patients with recurrent limb melanoma: an important but limited role. *Ann. Surg. Oncol.* 8 (2001) 564-665

Urano M., Kahn J., Majima H.: Local Hyperthermia in combination with chemotherapeutic agents. In: Handl-Zeller (ed.): *Interstitial Hyperthermia*. Springer Wien, New York (1992) 35-50

Urano M., Ling CC.: Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int. J. Hyperthermia.* 18 (2002) 307-315

van Heek-Romanowski R., D'Oleire F., Havers W.: Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy for Pediatric Tumors. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P. Fessenden and C.C. Vernon (Berlin, Heidelberg, New York), (1995) 187-185

van-der-Zee J.: Heating the patient: a promising approach? *Ann. Oncol.* 13 (2002) 1173-1184

van-der-Zee J., Gonzalez GD., van Rhoon GC., van Dijk JD., van Putten W., Hart AA.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 355 (2000) 1119-1126

van-der-Zee J., Peer-Valstar JN., Rietveld PJM., de Graaf-Strukowska L., van Rhoon GC.: Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 5 (1998) 1205-1212

Watermann FM.: Invasive thermometry techniques. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy; Clinical applications*, edited by M.H. Seegenschmidt, P. Fessenden and C.C. Vernon (Berlin, Heidelberg, New York), (1995) 331-340

Waterman FM., Dewhirst MW., Fessenden P., Samulski TV., Stauffer P., Emami B., Corry P., Prionas SD., Sapozink M., Herman T., Kapp DS., Myerson RJ., Ryan T., Saporareto SA., Shrivastava P.: RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia administered by ultrasound. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 20 (1990); S.1099-1107

Wessalowski R., Van Heek-Romanowski R., Issels RD., Jurgens HT., Gobel U.: Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria. *Int. J. Hyperthermia* 15 (1999) 455-466.

Wessalowski R., Kruck H., Pape H., Kahn T., Willers R., Göbel U.: Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors. A phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. *Cancer* 15 (1998) 793-800

Wessalowski R., Blohm., Calaminus G., Engert J., Harms D., Krause I., Kruck H., Grüttner HP., Pape H., Göbel U.: Treatment results in children and adolescents with locoregional recurrences of abdominal germ cell tumors: A pilot-study with PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in comparison to a matched cohort. *Klin. Päd.* 209 (1997) 250-256

Wessalowski R., Schilling N., Kruck H., Pape H., Kahn T., Willnow U., Göbel U.: Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie und Strahlentherapie. *Klin. Onc.* (1994/1995) 67-72

Wiedemann G., Robins H., Katschinski D., Mentzel M., van Heek-Romanowski R., Touthidi S., Bucsky P., Gillis W., Feyerabend T., d'Oleire F., Freund C., Eleftheriadis S., Weiss C., Wagner T.: Klinische Studien zur Kombination von Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) mit Ganzkörperhyperthermie. *Medizinische Klinik* 91, (1996) 279-283

Willnow U., Dumon K., Godehardt E.: Effect of hyperthermia 42°C/120 min on 3H-thymidine incorporation in different tissue components of Wilms' tumors: an in vitro study. *Klin. Päd.* 208 (1996) 145-150

Wong KH., Urano M.: Enhancement of misonidazole chemosensitization effect by mild local hyperthermia. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* (1992) 593-859

Wust P., Beck R., Berger J., Fahling H., Seebass M., Wlodarczyk W., Hoffmann W., Nadobny J.: Electric field distributions in a phased-array applicator with 12 channels: measurements and numerical simulations. *Med. Phys.* 27 (2000) 2565-72569

Wust P., Gellermann J., Harder C., Tilly W., Rau B., Dinges S., Schlag P., Budach V., Felix R.: Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 4 (1998) 1129-1137

Wust P., Rau B., Gellerman J., Pegios W., Loffel J., Riess H., Felix R., Schlag PM.: Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 146 (1998) 175-191

Wust P., Nadobny J., Föhling H., Riess H., Koch K., John W., Felix R.: Einflussfaktoren und Störeffekte bei der Steuerung von Leistungsverteilungen mit dem Hyperthermie-Ringsystem BSD-2000. *Strahlenther. Onkol.* 167 (1991) 172-180

Xu M., Wright WE., Higashikubo R., Wang LL., Roti JL.: Thermal radiosensitization of human tumour cell lines with different sensitivities to 41°C. *Int. J. Hyperthermia* 15 (1999) 279-290

7 Lebenslauf

Name: Claudia Rose Fintelmann
geb. am: 12.11.1974 in Berlin-Charlottenburg
Nationalität: deutsch
Eltern: Martina Fintelmann, geb. Balcke, Goldschmiedemeisterin
Prof. Dr. jur. Klaus J. Fintelmann, Erziehungswissenschaftler
Geschwister: Anna und Jakob
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1981-1994: Rudolf-Steiner-Schule Bochum
Juni 1994: Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

März 1995 - März 2000 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

März 1997 Physikum

Aug. 1997 Famulatur der Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Meining, Witten

März 1998 1. Staatsexamen der Medizin

Sept. 1998 Famulatur Innere Medizin, Royal Hospital Haywards Heath,
England

Feb. 1999 Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital,
Witten

Juli 1999 Famulatur an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

März 2000 2. Staatsexamen der Medizin

April 2000 - Mai 2001 Praktisches Jahr an der LMU in München

April - Aug. 2000	Praktisches Jahr, 1. Tertial: Kardiologie, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus München-Neuperlach
Aug. - Dez. 2000	Praktisches Jahr 2. Tertial: an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum der LMU München
Jan. - März 2001	Praktisches Jahr 3. Tertial: Service de Chirurgie Generale, Faculté de Médecine Broussais - Hotel Dieu, Paris, Frankreich
Mai 2001	3. Staatsexamen der Medizin

berufliche Tätigkeit:

Juni 2001 – Dez. 2002	Ärztin im Praktikum an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum der LMU München
Jan. 2003 – Juni 2003	Vollapprobation und wissenschaftliche Assistentin an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum der LMU München
Seit Juli 2003	Assistenzärztin in Weiterbildung in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in der Kreisklinik München-Pasing

Rose Fintelmann

München den 08.11.2004

8 Zusammenfassung

Temperaturanalyse bei der Anwendung von loko-regionaler Hyperthermie bei Kindern und Erwachsenen

Einleitung: Um eine Verbesserung der Tumorkontrolle bei rezidivierenden und/oder therapierefraktären soliden Tumoren zu erzielen wird als zusätzliche Behandlungsmodalität regionale Hyperthermie eingesetzt. Zur Prüfung der Frage, ob auch bei Kindern vergleichbar zu erwachsenen Patienten Oberflächen- und Tiefenhyperthermie mittels Radiowellentechnik in therapeutisch wirksamer Temperaturhöhe von 41–44 °C erzeugt werden kann, sind Temperaturmessergebnisse aus Tumor- und Normalgewebe untersucht, die verwendeten Applikatoren verglichen und die Temperaturverteilung auf der Haut hinsichtlich möglicher Risikobereiche untersucht worden.

Material und Methode: Eine retrospektiven Analyse (SAS-Statistikprogramm) aller Temperaturdaten die durch Messung im Tumor- und Normalgewebe und auf der Haut während 606 Hyperthermiebehandlungen bei 29 Kleinkindern und Kindern sowie 41 Jugendlichen und Erwachsenen ermittelt worden sind, ist durchgeführt worden.

Ergebnisse: Durch Temperaturanalysen konnte gezeigt werden, dass sich auch bei Kleinkinder und Kindern mit nicht-invasiver Hyperthermieapplikation Tumortemperaturen erzeugen lassen, welche in multizentrischen Studien bei Erwachsenen zu einer Verbesserung der Zytotoxizität von Chemotherapie und zu einer Strahlensensibilisierung geführt haben und somit auch eine Verbesserung des Tumoransprechens bei den Kindern erwartet werden kann. Die verwendeten Ringapplikatoren haben hohe Tumortemperaturen ohne signifikante Unterschiede erzeugen können. Der Sigma-30 hat sich erstmals bei der Behandlung von Kindern bewährt. Auf der Haut sind im Wesentlichen nur bei Behandlungen mit dem Spiralapplikator kritische Temperaturen > 43 °C gemessen worden. Verbrennungen I. – III. Grades als Nebenwirkung der Hyperthermie sind bei sieben Patienten, besonders unter der Kombinationsbehandlung von Oberflächenhyperthermie mit Strahlentherapie aufgetreten.

Diese Ergebnisse ermutigen, die Hyperthermie verstärkt in die Primärtherapie bei Hochrisikopatienten und bei Kindern mit Rezidiv eines Weichteilsarkoms oder bei Keimzelltumoren einzusetzen.

