DataXperiment – Erprobung innovativer Machbarkeits- und Anwendungsszenarien in der Onkologie

KryoCTTherm – Evaluierung der CT-Thermometrie für die minimalinvasive Kryotherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main
Förderkennzeichen: 01KD2434
Projektlaufzeit: 01.10.2024 – 31.03.2025

Teil I Kurzbericht

Aufgabenstellung

Ziel des Vorhabens war die Prüfung der Machbarkeit einer Thermometrie zur Steuerung und Optimierung der Computertomographie(CT)-geführten Kryotherapie im Nierengewebe. Vorliegende Bild- und Temperaturdaten zu Ablationen in ex vivo Schweinenieren dienten zur Evaluierung von möglichen Kalibrierungsmodellen der CT-Thermometrie. In der Literatur sind kaum Studien zur Temperaturberechnung bei Kälte vorhanden, so dass mit diesem Forschungsvorhaben grundlegende Erkenntnisse erzielt werden sollen.

Bei der Ablation erfolgt die Zerstörung von resistenterem Tumorgewebe bei wesentlich niedrigeren Temperaturen (-40°C) gegenüber gesundem Nierengewebe (-20°C). Aufgrund des Energieverlusts und der Perfusion im menschlichen Gewebe entsteht ein Temperaturgradient zum Rand des Eisballs, so dass innerhalb des eingefrorenen Bereiches gesundes Gewebe zerstört werden kann, zeitgleich jedoch Tumorzellen überleben können. Eine Darstellung des detaillierten Verlaufs der Temperatur würde dem behandelnden Arzt während der Ablation zusätzliche Informationen zur Steuerung der Therapie liefern und so die Rezidivrate minimieren.

Bislang muss sich der Arzt auf die Bildgebung verlassen, die das eingefrorene Gewebe abbildet, jedoch keine direkte Aussage zur vorliegenden Temperatur (unter 0°C hinaus) visualisiert. Ohne eine quantitative CT-Thermometrie stellt die Erfahrung des behandelnden Arztes eine entscheidende Einflussgröße für den Therapieerfolg dar.

Ablauf und Ergebnisse

Die vorliegenden Daten basieren auf einer Reihe von verschiedenen Vorversuchen zur Therapieplanung der Kryoablation im ex vivo Nierengewebe vom Schwein. Der Versuchsaufbau hierzu wurde stets identisch mit vier Temperatursonden in der Nierenrinde parallel zum Kryoapplikator durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten unter zwei verschiedenen Röhrenspannungen (70 kV und 150 kV) eines Dual-Source-CT (Somatom Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Hierbei wurden über einen Ablationszeitraum von 10 Minuten in einem Intervall von 5 s zeitgleich die Temperaturmessung und eine CT-Aufnahme durchgeführt. Hieraus resultieren 18 nutzbare Datenserien zur Evaluierung der Machbarkeit einer CT-Thermometrie im Nierengewebe.

Im ersten Schritt wurden mittels eines ROI (Region of Interest) an der Position der Temperatursonden ermittelte Änderungen der CT-Zahl (HU, Hounsfield Einheit) aus der CT-Aufnahme je Temperatursonde und Aufnahmezeitpunkt über die gemessene Temperatur aufgetragen.

Die Auswertung der erhobenen Datenpunkte mittels der Box-Plot-Analyse mit einem Intervall von 2°C über die gemessene Temperatur zeigte eine sinkende CT-Zahl mit fallender Temperatur ab etwa 4°C unabhängig von der verwendeten Röhrenspannung bei den Aufnahmen. Ab einer gemessenen Temperatur von etwa -32°C zeigen die Daten eine etwa gleichbleibende ΔCT-Zahl.

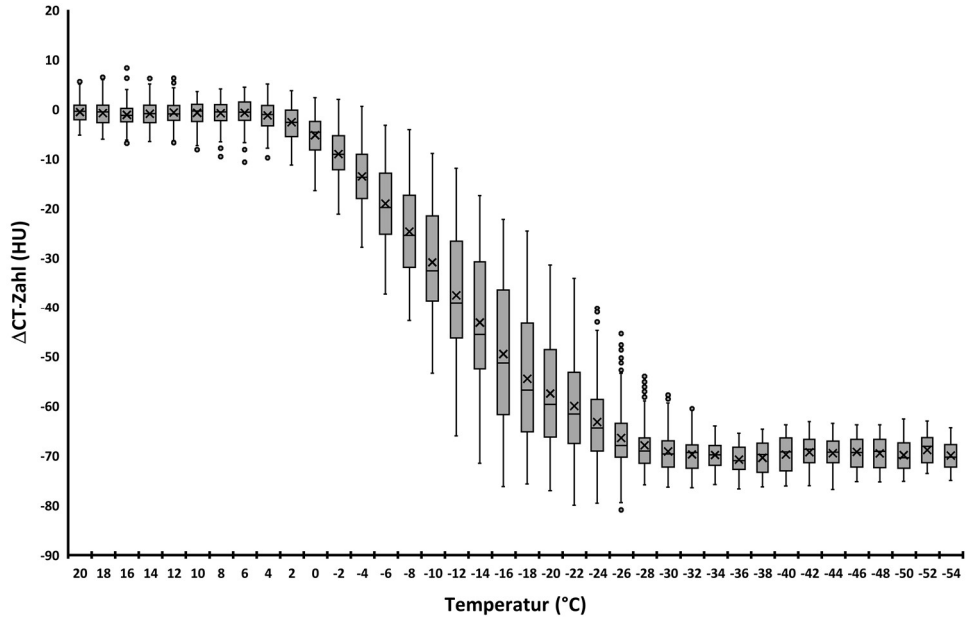

Abbildung 1: Box-Plot-Analyse der ΔCT-Zahl mit einem Intervall von 2°C über die gemessene Temperatur bei einer Röhrenspannung von 150 kV bei der Aufnahme der Niere während der Kryoablation.

Für die Aufnahmen mit 70 kV ergab sich bei tieferen Temperaturen als -32°C entsprechend eine mittlere ΔCT-Zahl von 69,73 ±5,77 HU sowie eine mittlere ΔCT-Zahl von 69,89 ±3,31 HU bei 150 kV.

Da sich nachweislich die Dichte von Wasser unter 4°C bereits ändert und der Kontrast in der CT-Bildgebung auf die Dichteänderung basiert, wurde eine Regressionsanalyse in dem Temperaturbereich von -32°C bis +4°C durchgeführt. Die ΔCT-Zahlen über- und unterhalb dieses Temperaturbereichs wurden als konstant bewertet. Bei der linearen Regression konnte eine Funktion von f(T) = 2,13 HU/°C°x – 8,32 HU mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,85 bei 70 kV ermittelt werden. Bei 150 kV ergab sich eine Funktion von f(T) = 2,20 HU/°C°x – 8,84 HU mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,84. Die thermische Sensitivität (Steigung der Funktion) ist somit bei beiden Röhrenspannungen nahezu identisch.

Mittels der polynomialen Regression 6. Grades konnte eine etwas höhere Anpassung an die Daten erzielt werden. Unter 70 kV wurde folgende Funktion mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,89 bestimmt:

$f(T) = 1*10^{-7}$ HU/°C°x^6 + $2*10^{-5}$ HU/°C°x^5 + 0,001 HU/°C°x^4 + 0,0147 HU/°C°x^3 – 0,0302 HU/°C°x^2 + 1,1638 HU/°C°x – 6,46 HU

Bei 150 kV konnte folgende Funktion mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,85 bestimmt werden:

$f(T) = 7*10^{-7}$ HU/°C°x^6 + $6*10^{-5}$ HU/°C°x^5 + 0,0016 HU/°C°x^4 + 0,0127 HU/°C°x^3 - 0,0996 HU/°C°x^2 + 1,4396 HU/°C°x – 5,47 HU

Bei der Fehleranalyse der Regressionskurven zeigte sich, bei der für den Therapieerfolg entscheidenden -20°C-Schwelle, eine geringere Standardabweichung bei der höheren Röhrenspannung. Dies kann mit einem höheren Rauschen in der Aufnahme begründet werden. Im Vergleich zwischen der linearen und polynomischen Regression konnte bei 150 kV mit SD = 3,8°C kein Unterschied festgestellt werden. Bei 70 kV zeigte sich hingegen eine SD = 4°C bei der linearen Regression und eine SD = 6,8°C bei der polynomischen Regression.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Machbarkeit einer CT-Thermometrie bei Kälte im Nierengewebe gezeigt werden. Die Berechnung der Temperatur und die farbliche Darstellung der Temperaturänderungen bis etwa -30°C sind möglich. Das Rauschen stellt sich besonders bei niedrigen Röhrenspannungen jedoch als limitierender Faktor dar. Mit dieser Arbeit konnten erste grundlegende Ergebnisse zur Thermometrie geliefert werden, so dass darauf basierend weitere Studien zur Genauigkeit und Optimierung der Methode notwendig sein werden.

DataXperiment – Erprobung innovativer Machbarkeits- und Anwendungsszenarien in der Onkologie

KryoCTTherm – Evaluierung der CT-Thermometrie für die minimalinvasive Kryotherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Zuwendungsempfänger: Goethe-Universität Frankfurt am Main
Förderkennzeichen: 01KD2434
Projektlaufzeit: 01.10.2024 – 31.03.2025

Teil II Eingehende Darstellung

Gesamtziel des Vorhabens

Bei der perkutanen Kryotherapie werden bösartige Neoplasien mittels extremer Kälte (ca. -40°C) lokal zerstört. Ziel des Vorhabens war die Prüfung der Machbarkeit einer Thermometrie zur Steuerung und Optimierung der Computertomographie(CT)-geführten Kryotherapie im Nierengewebe. Vorliegende Bild- und Temperaturdaten zu Ablationen in ex vivo Schweinenieren dienten zur Evaluierung von möglichen Kalibrierungsmodellen der CT-Thermometrie. In der Literatur sind kaum Studien zur Temperaturberechnung bei Kälte vorhanden, so dass mit diesem Forschungsvorhaben grundlegende Erkenntnisse erzielt werden sollen.

Besonders die Gewebezerstörung im Randbereich des entstehenden Eisballs ist für den behandelnden Arzt zur vollständigen Zerstörung des Karzinoms bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes von erheblicher Bedeutung. Bislang muss sich der Arzt auf die Bildgebung verlassen, die das eingefrorene Gewebe abbildet, jedoch keine direkte Aussage zur vorliegenden Temperatur (unter 0°C hinaus) visualisiert. Ohne eine quantitative CT-Thermometrie stellt die Erfahrung des behandelnden Arztes eine entscheidende Einflussgröße für den Therapieerfolg dar.

Basierend auf den Ergebnissen zur Machbarkeit könnte eine Echtzeit-Thermometrie entwickelt werden, die den CT-Aufnahmen überlagert wird und so dem behandelnden Arzt ein wichtiges Werkzeug zur Beurteilung der Zerstörung von resistenterem Tumorgewebe und zur Steuerung des Therapieverlaufs liefert.

Bei der Ablation erfolgt die Zerstörung von resistenterem Tumorgewebe bei wesentlich niedrigeren Temperaturen (-40°C) gegenüber gesundem Nierengewebe (-20°C). Aufgrund des Energieverlusts und der Perfusion im menschlichen Gewebe entsteht ein Temperaturgradient zum Rand des Eisballs, so dass innerhalb des eingefrorenen Bereiches gesundes Gewebe zerstört werden kann, zeitgleich jedoch Tumorzellen überleben können. Eine Darstellung des detaillierten Verlaufs der Temperatur würde dem behandelnden Arzt während der Ablation zusätzliche Informationen zur Steuerung der Therapie liefern und so die Rezidivrate minimieren.

In der internationalen Literatur liegen kaum Studien zur Temperaturberechnung bei extremer Kälte auf Basis von CT-Daten vor. Neben den eigenen Vorarbeiten zur Thermometrie im Lebergewebe wären dies in der internationalen Literatur die ersten Ergebnisse, die über in-vitro Studien hinausgehen. Software-Lösungen, wie sie in der MR-Thermometrie (unter anderen physikalischen Gesetzen) vorliegt, sind für die CT-Thermometrie im Rahmen der Kryotherapie nicht erhältlich. Das Forschungsvorhaben würde grundlegende Erkenntnisse erzielen und die Entwicklung der Echtzeit-Thermometrie zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen ermöglichen.

Minimalinvasive Kryotherapie

Minimalinvasive thermoablative Verfahren wie die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA), bei denen die hypertherme Energie zur Zerstörung der Tumorzellen eingesetzt wird, haben sich als die wichtigsten interventionell-onkologischen Therapieansätze etabliert. Dahingegen ist die klinische Anwendung von Kälte eine der ältesten Methoden und wurde bereits vor 1850 zur Behandlung von oberflächlichen Tumoren eingesetzt.

Aktuell gewinnt die perkutane Kryotherapie, oder auch Kryoablation genannt, die mittels Einbringen eines Applikators in das Tumorgewebe eine lokale Ablation (Zerstörung von Tumorgewebe) durch Kälte verursacht, in der interventionellen Radiologie wieder zunehmend an Bedeutung. Diese findet überwiegend bei malignen Erkrankungen in der Brust, Niere und Prostata ihre Anwendung. Bei diesem Therapieverfahren wird ein Gas unter hohem Druck in das Innere eines Applikators (geschlossenes System) geleitet, das aufgrund einer schnellen Expansion an der Nadelspitze der Umgebung die Wärmeenergie entzieht (Joule-Thomson-Effekt). Dadurch gefriert das Wasser im umliegenden Gewebe und ein Eisball entsteht. Moderne Kryotherapiesysteme verwenden Gase wie Argon zum Einfrieren (bis -185°C) und Helium (mit gegenteiligem Effekt) zum Auftauen. Teilweise beheizen Systeme die Nadel auch elektrisch, so dass kein aufwendiges Helium zum Auftauen benötigt wird. In diesem Forschungsvorhaben wurde das Kryotherapiesystem ProSense von IceCure Medical (Caesarea, Israel) eingesetzt. Es verwendet flüssigen Stickstoff zum Einfrieren und bietet so einige Vorteile in der Lagerung, in den Kosten und der Anwendung. Das System ermöglicht niedrigere Temperaturen im Applikator (-196°C) und ein schnelleres Abfallen der Temperatur im Gewebe, so dass aufgrund des höheren Temperaturgradienten der Schweregrad des Kälteschadens im Gewebe ansteigt.

Im Vergleich zu den hyperthermen Ablationsverfahren, bei denen die Proteine denaturieren, liegen bei der Kryoablation letztendlich mehrere Wirkungsmechanismen zur Tumorzerstörung vor. Zum einen bilden sich beim Einfrieren Eiskristalle im extrazellulären Raum, so dass aufgrund der Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts Wasser aus der Zelle in das Interstitium fließt und die Zellen dehydrieren können. Erfolgt das Einfrieren sehr schnell (hohe Gefrierrate), entsteht ein Großteil der Eiskristalle noch in der Zelle. Bedingt durch den Phasenübergang und der daraus resultierenden Ausdehnung des Wassers (im festen Zustand, Eis) kann dies zur Zerstörung der Zellmembran und -Organellen führen. Beim darauffolgenden Auftauen des Gewebes fließt das extrazelluläre Wasser durch die erneute Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts nun wieder in die Zelle zurück. Dabei kommt es abermals zu Schädigungen der Zellmembran oder sogar zum Platzen der Zellen. Ist die Zelle nicht zerstört worden, steht bei einem wiederholten Einfrieren wiederum mehr intrazelluläres Wasser zur Bildung von Eiskristallen zur Verfügung. Ein weiterer Mechanismus zur Tumorzerstörung ist die Schädigung von Endothelzellen, die nach dem Auftauen von Thrombozyten umgeben werden, so zur Bildung von Thrombosen führen und daraus eine Unterversorgung des lokalen Gewebes (Ischämie) resultieren kann. Des Weiteren trägt die Apoptose insbesondere in der Peripherie der Ablationszone zur Gewebezerstörung bei, so dass erst Wochen nach der Therapie das gesamte Ausmaß der Zerstörung bewertet werden kann.

Über spezifische Schwellwerte von Temperaturen und deren physiologische Effekte im Gewebe liegen in der internationalen Literatur nur wenige Daten vor. Um die Empfindlichkeiten der verschiedenen Gewebearten von Organen sowie Tumoren bewerten zu können, ist weitergehende Grundlagenforschung notwendig. Die Literatur geht davon aus, dass bei einer einmaligen Anwendung einer Temperatur von unter -40°C jegliches Gewebe vollständig zerstört ist, wohingegen Zellen von gesundem Leber-, Nieren- oder Prostatagewebe bei Temperaturen von -20°C überleben können. Auch zeigen sich Zellen von Tumorgewebe resistenter gegenüber dem gesunden Gewebe des entsprechenden Organs. Nach heutigem Kenntnisstand sollten zwei Gefrier-Auftau-Zyklen in der Kryotherapie angewendet werden, bei denen der Gefriervorgang mindestens 10 Minuten (Range: 10-20 Minuten) dauern sollte, um die Effektivität auch bei Temperaturen über -40°C zu erhöhen und speziell in der Peripherie der Kryoläsion aufgrund des abfallenden Temperaturgradienten Zellschädigungen zu verursachen.

Arbeitsplan

Aufbauend auf den Erkenntnissen aus früheren Arbeiten zur CT-Thermometrie wird die thermische Sensitivität des Nierengewebes untersucht, um damit die Machbarkeit einer klinischen Anwendung des Temperatur-Monitorings beurteilen zu können.

Des Weiteren werden für die CT-basierte Thermometrie bei Verfahren mit Hitze in der Literatur verschiedene Modelle zur Kalibrierung diskutiert. Während in der naturwissenschaftlichen Literatur noch weitestgehend das lineare Modell angewendet wird, gibt es erste Publikationen, die einen quadratischen oder kubischen Kurvenfit für die Thermometrie propagieren. Welches Modell beim Einfrieren am besten mit den Daten korreliert, soll im Rahmen dieses Forschungsvorhabens an Hand von Daten aus ex vivo

Nierengewebe untersucht werden. Es soll die Machbarkeit der CT-Thermometrie in Folge des Zusammenhangs der Temperatur und der temperaturabhängigen Dichteänderung des Gewebes (CT-Zahl, HU, Hounsfield Einheiten) untersucht werden. Ein Vergleich der Datenserien von verschiedenen Röhrenspannungen bei der CT-Aufnahme und deren Sensitivität im Rahmen der Thermometrie soll ebenfalls durchgeführt werden.

Die vorliegenden Daten basieren auf einer Reihe von verschiedenen Vorversuchen zur Therapieplanung der Kryoablation im ex vivo Nierengewebe vom Schwein. Der Versuchsaufbau erfolgte stets wie in Abbildung 1 skizziert unter zwei verschiedenen Röhrenspannungen eines Dual-Source-CT (Somatom Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland). Hierbei wurden über einen Ablationszeitraum von 10 Minuten in einem Intervall von 5 s zeitgleich die Temperaturmessung und eine CT-Aufnahme durchgeführt. Demzufolge liegen 18 nutzbare Datenserien zur Evaluierung der Machbarkeit einer CT-Thermometrie im Nierengewebe vor. Die Aufnahmen erfolgten unter einer Röhrenspannung von 70 kV sowie 150 kV, so dass der Einfluss der Röhrenspannung in der Thermometrie analysiert und bewertet werden kann.

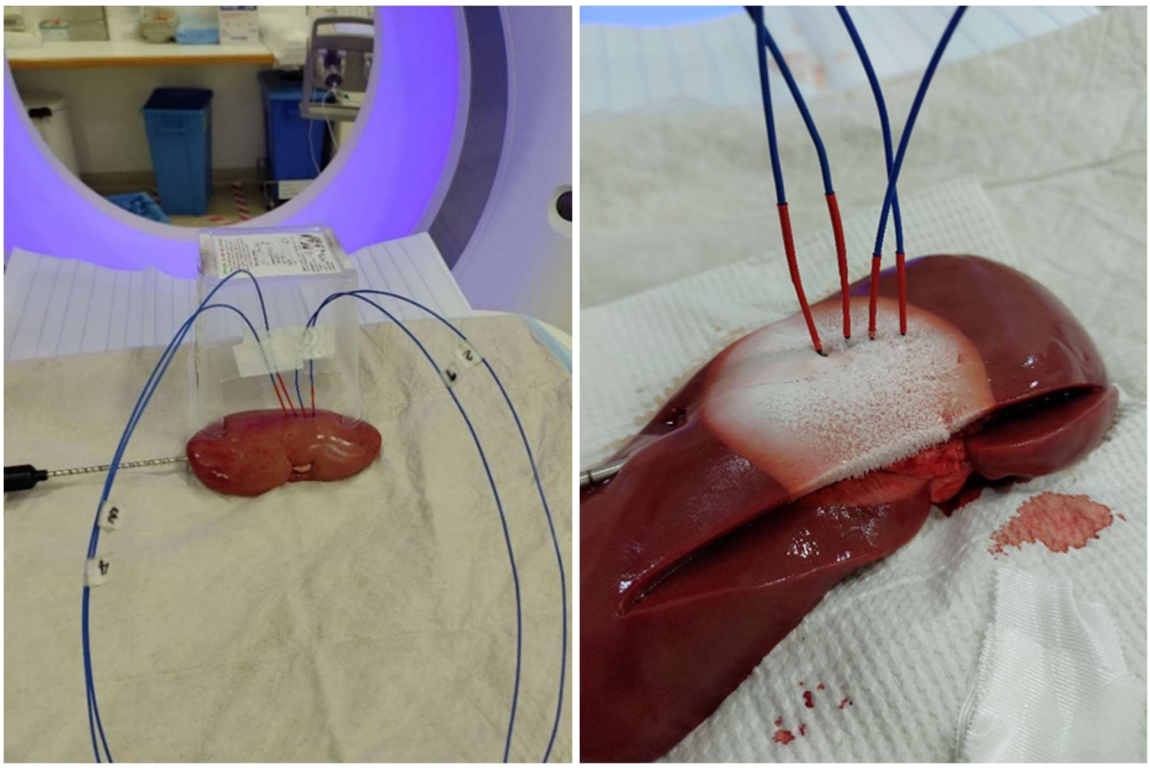

Abb. 1: *Versuchsaufbau der CT-geführten Kryoablation in einer ex vivo Schweineniere mit 4 zusätzlichen Temperatursonden vor (links) und nach (rechts) dem 10-minütigen Einfrieren.*

Die mittels ROI (Region of Interest) an der Position der Temperatursonden ermittelte Hounsfield Einheit aus der CT-Aufnahme werden je Temperatursonde und Aufnahmezeitpunkt über die gemessene Temperatur aufgetragen. Insgesamt sollten damit 17424 Datenpunkte über beide Röhrenspannungen zur Analyse der CT-Thermometrie zur Kryoablation im ex vivo Nierengewebe vorliegen.

Die Daten werden nach verschiedenen Modellen zur Kalibrierung diskutiert. Für die klinische Anwendung wäre ein linearer Ansatz mit einer hohen thermischen Empfindlichkeit wünschenswert, um bei einer Kryotherapie im Nierengewebe möglichst detailliert das Temperaturprofil über alle Temperaturen differenzieren zu können. Dies ist speziell für den Randbereich des entstehenden Eisballs von Bedeutung, um die Gewebezerstörung am Rand eines Tumors über die Temperatur beurteilen zu können und dadurch die Rezidivrate zu verringern. Es werden zudem polynomische Kurvenfits untersucht und zur Evaluierung der Machbarkeit zur Verfügung gestellt.

Nach der Prüfung eines grundsätzlichen Zusammenhangs der Änderung der Hounsfield Einheiten und der Temperatur im Nierengewebe beim Einfrieren wird ferner die Machbarkeit für die klinische Anwendung evaluiert. Speziell im Randbereich des Eisballs sollten eine differenzierte Temperaturdarstellung und Temperaturen unter -20°C abgrenzbar sein, um die Gewebezerstörung in

diesem Gebiet beurteilen zu können. Dies würde dem Arzt während der Intervention ermöglichen den Cut-off Point zu optimieren, dadurch gesundes, den Tumor umgebendes Gewebe zu schonen und gleichzeitig durch die Temperaturkontrolle die Rezidivrate zu minimieren (bessere Kontrolle der Gewebezerstörung im Tumorrandbereich inklusive Sicherheitssaum). Die Evaluierung erfolgt anhand der CT-Aufnahmen am ex vivo Gewebe.

Ablauf und Ergebnisse

Aus den vorliegenden CT-Aufnahmen wurden die Bilddaten aus der Schicht mit den Spitzen der Temperatursonden im Nierengewebe erhoben. Dazu wurde eine ROI von 2 x 2 Pixeln unterhalb der Sonden positioniert und daraus der Mittelwert der CT-Zahl bestimmt. Aus den Aufnahmeserien wurde über die Zeit die Änderung der mittleren CT-Zahlen ermittelt und einer gemessenen Temperatur zugeordnet. Der Ausgangswert des nativen Gewebes wurde aus den Aufnahmen vor dem Einfrieren ermittelt.

Die ∆CT-Zahlen wurden über die gemessene Temperatur für die verschiedenen Röhrenspannungen entsprechend aufgetragen. Aus den vorliegenden Datenpunkten wurde zunächst eine Analyse zum Erkennen von Ausreißern durchgeführt. Eine Auswertung mittels Box-Plot im Intervall von 2°C über die gemessene Temperatur und Whiskern des 1,5-fachen des Interquartilsabstands zeigte entsprechende Ausreißer (Abb. 2 und 3). Des Weiteren zeigte die Darstellung eine sinkende CT-Zahl mit fallender Temperatur ab etwa 4°C unabhängig von der verwendeten Röhrenspannung bei den Aufnahmen. Ab einer gemessenen Temperatur von etwa -32°C zeigen die Daten eine etwa gleichbleibende ∆CT-Zahl.

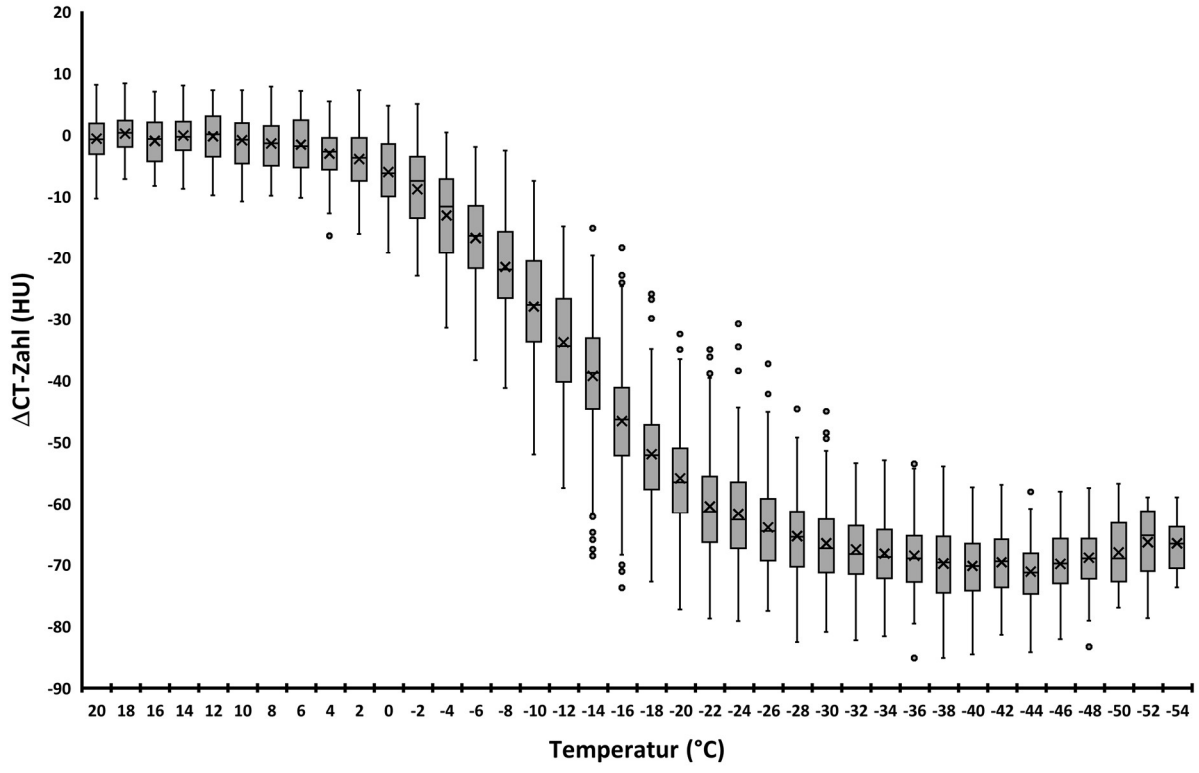

***Abb. 2**: Box-Plot-Analyse der ∆CT-Zahl mit einem Intervall von 2°C über die gemessene Temperatur bei einer Röhrenspannung von 70 kV bei der Aufnahme der Niere während der Kryoablation.*

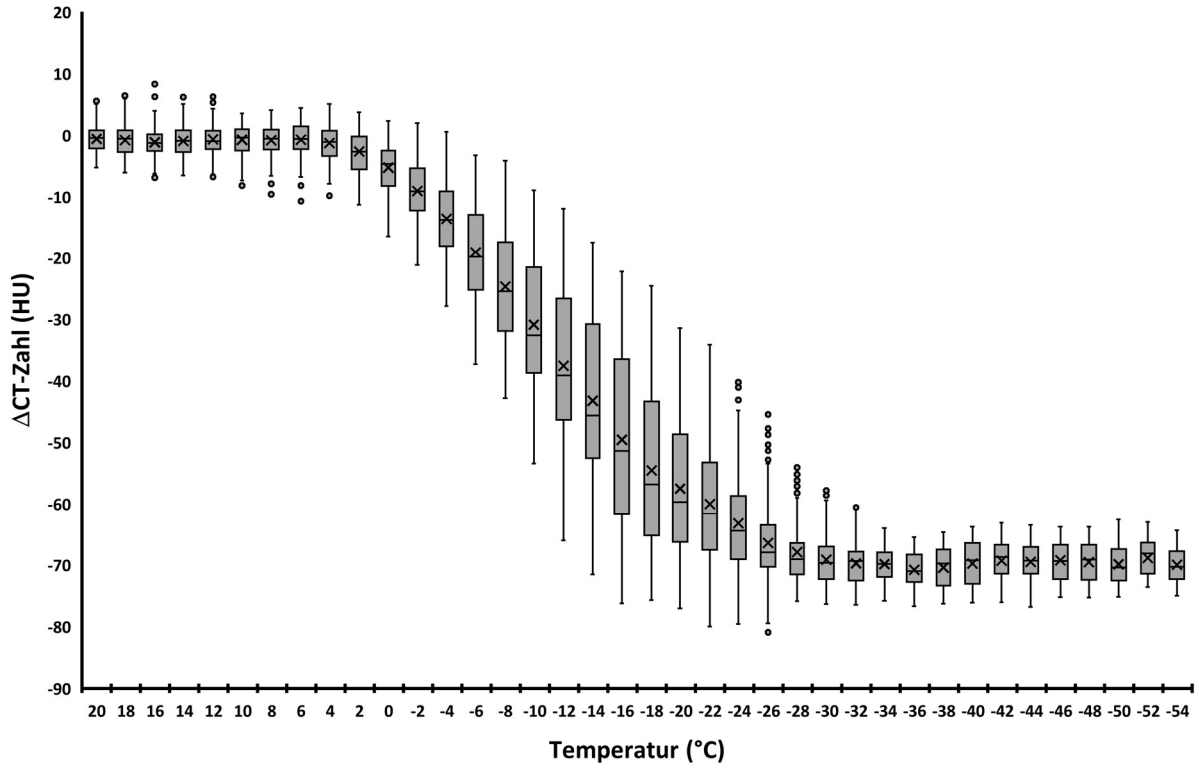

***Abb. 3**: Box-Plot-Analyse der ΔCT-Zahl mit einem Intervall von 2°C über die gemessene Temperatur bei einer Röhrenspannung von 150 kV bei der Aufnahme der Niere während der Kryoablation.*

Aus diesem Grund wurde über den Temperaturbereich von -32°C und tiefer eine zusätzliche Mittelwertbestimmung durchgeführt. Für die Aufnahmen mit 70 kV ergab sich bei tieferen Temperaturen als -32°C entsprechend eine mittlere ΔCT-Zahl von 69,73 ±5,77 HU sowie eine mittlere ΔCT-Zahl von 69,89 ±3,31 HU bei 150 kV. Daraus resultierend ist mit dem Erreichen dieser ΔCT-Zahlen beim Einfrieren von Nierengewebe keine weitere Temperaturberechnung möglich.

Bei den positiven Temperaturwerten zeigt sich ebenfalls ein relative konstant bleibende CT-Zahl. Da sich nachweislich die Dichte von Wasser unter 4°C bereits ändert und der Kontrast in der CT-Bildgebung auf der Dichteänderung basiert, wurde die folgende Regressionsanalyse in dem Temperaturbereich von -33°C bis +4°C durchgeführt. Die ΔCT-Zahlen über- und unterhalb dieses Temperaturbereichs wurden als konstant bewertet.

Bei der linearen Regression konnte eine Funktion von f(T) = 2,13 HU/°C°x – 8,32 HU mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,85 bei 70 kV ermittelt werden. Bei 150 kV ergab sich eine Funktion von f(T) = 2,20 HU/°C°x – 8,84 HU mit einem Bestimmtheitsmaß von R^2 = 0,84. Die thermische Sensitivität (Steigung der Funktion) ist somit bei beiden Röhrenspannungen nahezu identisch.

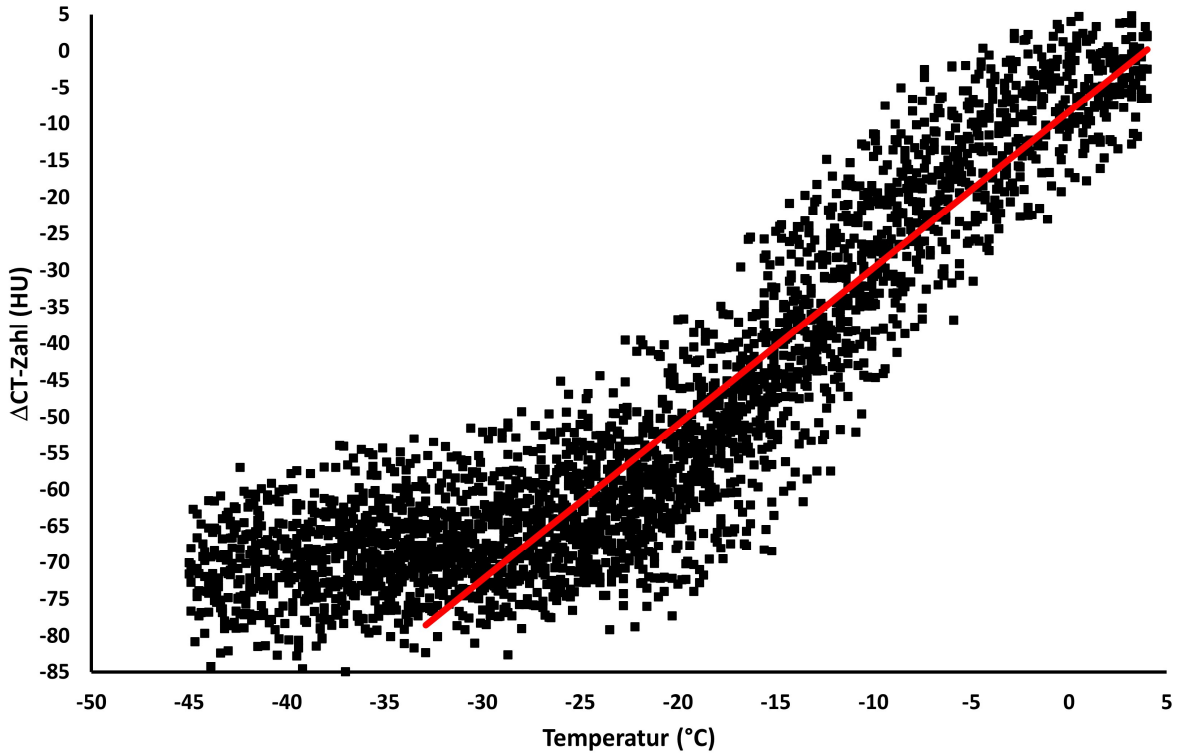

***Abb. 4**: Lineare Regressionsanalyse im CT-sensitiven Temperaturbereich der Datenpunkte unter einer Röhrenspannung von 70 kV bei der Aufnahme der Niere.*

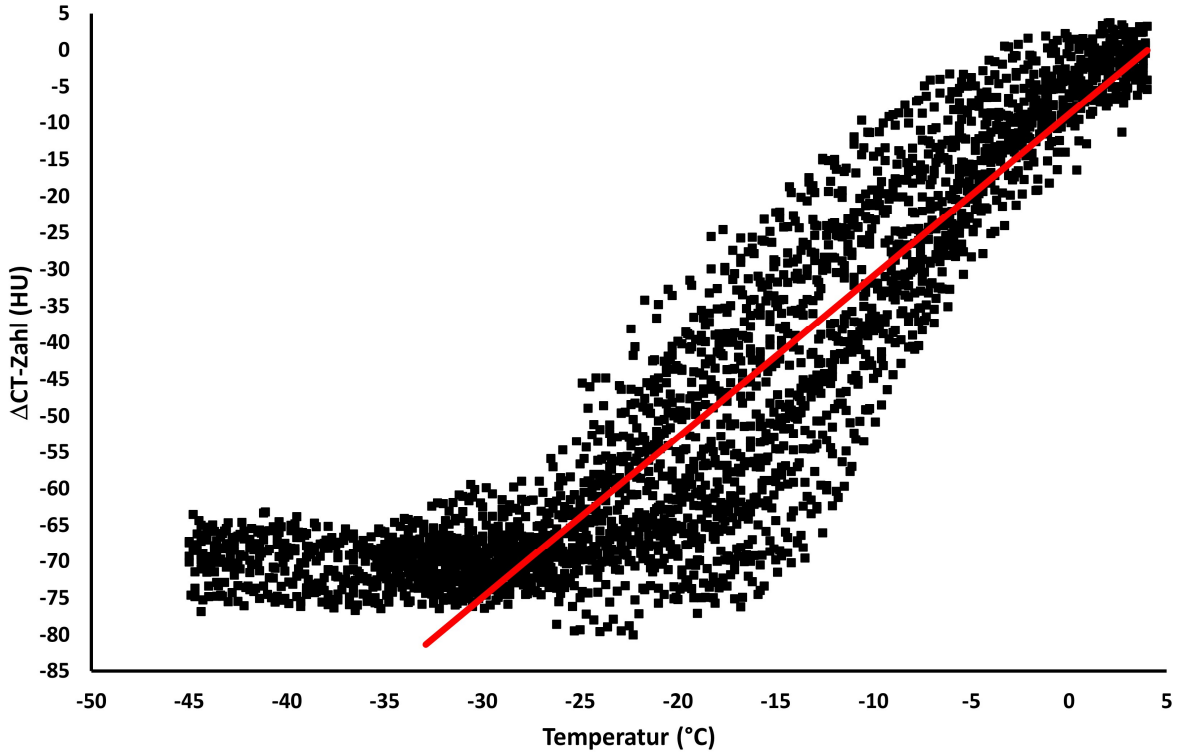

***Abb. 5**: Lineare Regressionsanalyse im CT-sensitiven Temperaturbereich der Datenpunkte unter einer Röhrenspannung von 150 kV bei der Aufnahme der Niere.*

Mittels der polynomialen Regression 6. Grades konnte eine etwas höhere Anpassung an die Daten erzielt werden. Unter 70 kV wurde folgende Funktion (Abb. 6) mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0{,}89$ bestimmt:

$$f(T) = 1*10^{-7}\ HU/°C°x^6 + 2*10^{-5}\ HU/°C°x^5 + 0{,}001\ HU/°C°x^4 + 0{,}0147\ HU/°C°x^3 - 0{,}0302\ HU/°C°x^2 + 1{,}1638\ HU/°C°x - 6{,}46\ HU$$

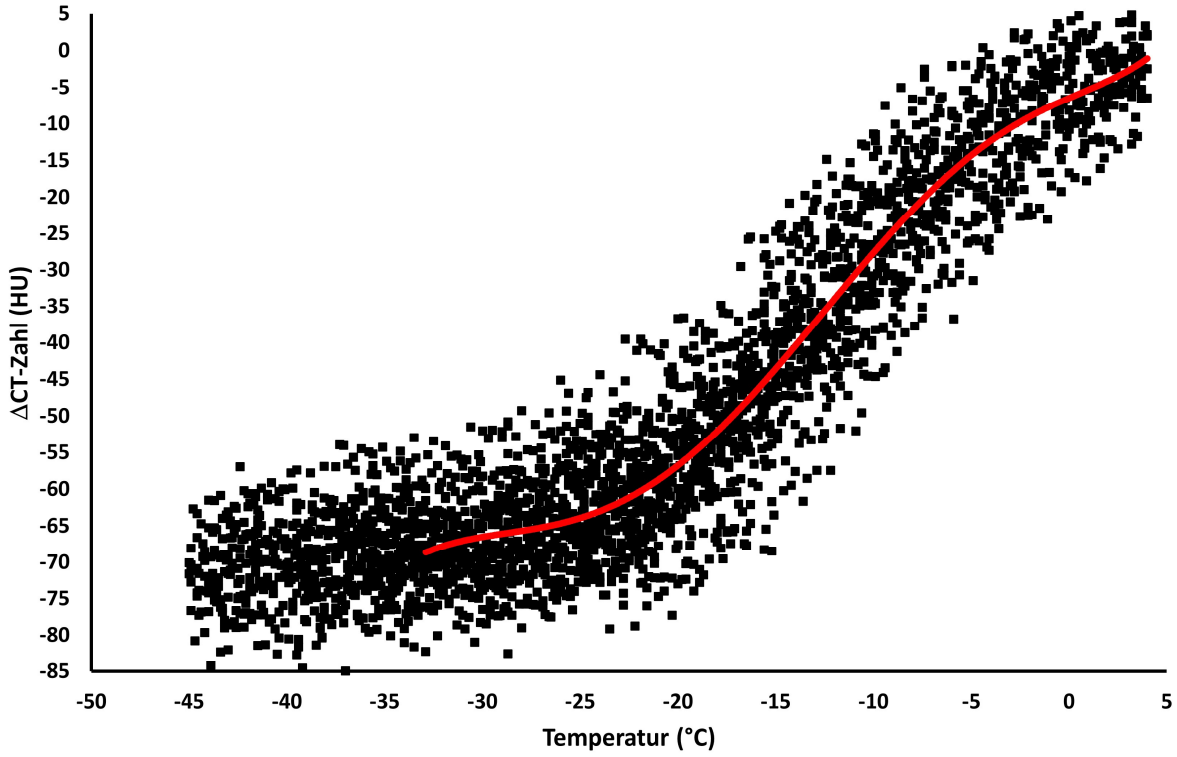

***Abb. 6**: Polynomiale Regressionsanalyse der Datenpunkte unter einer Röhrenspannung von 70 kV.*

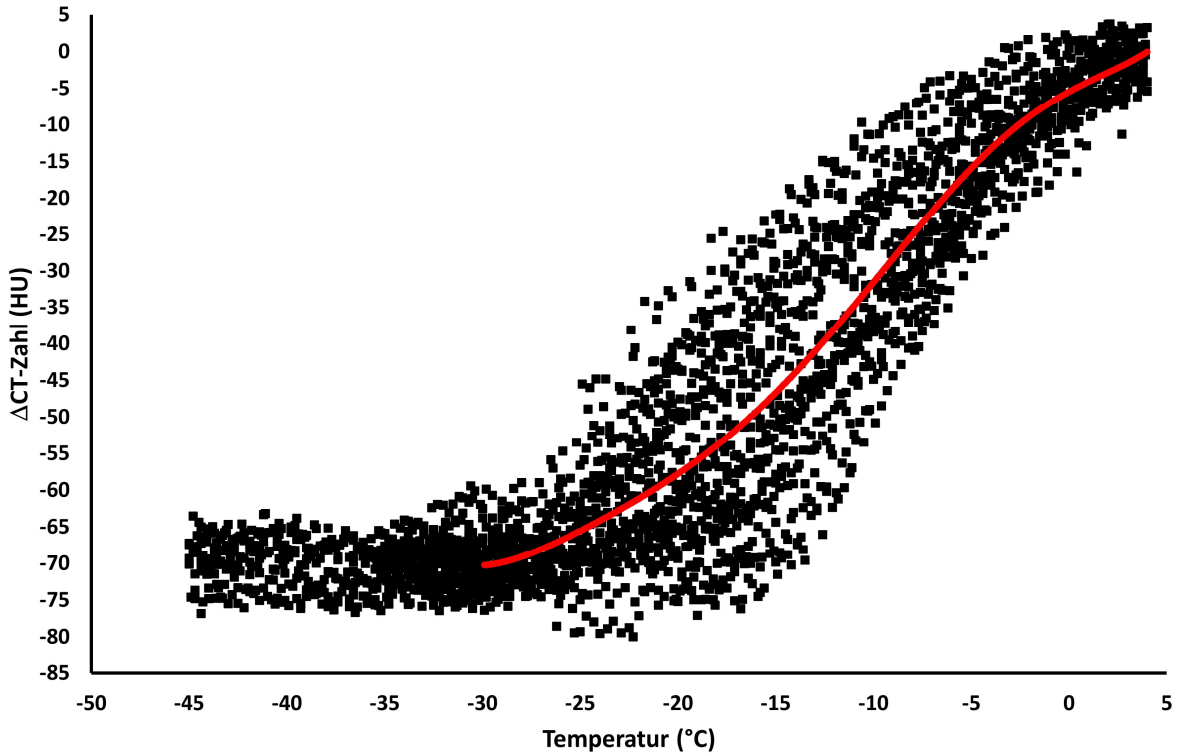

***Abb. 7**: Polynomiale Regressionsanalyse der Datenpunkte unter einer Röhrenspannung von 150 kV.*

Bei 150 kV konnte folgende Funktion (Abb. 7) mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,85$ bestimmt werden:

$$f(T) = 7*10^{-7}\ HU/°C°x^6 + 6*10^{-5}\ HU/°C°x^5 + 0,0016\ HU/°C°x^4 + 0,0127\ HU/°C°x^3 - 0,0996\ HU/°C°x^2 + 1,4396\ HU/°C°x - 5,47\ HU$$

Bei der Fehleranalyse der Regressionskurven zeigte sich, bei der für den Therapieerfolg entscheidenden -20°C-Schwelle, eine geringere Standardabweichung (SD) bei der höheren Röhrenspannung. Dies kann mit einem höheren Rauschen in der Aufnahme begründet werden. Im Vergleich zwischen der linearen und polynomischen Regression konnte bei 150 kV mit SD = 3,8°C kein Unterschied festgestellt werden. Bei 70 kV zeigte sich hingegen eine SD = 4°C bei der linearen Regression und eine SD = 6,8°C bei der polynomischen Regression. Generell sind die Abweichungen im Rahmen der durchgeführten Experimente mit ex vivo Proben bezogen auf den darstellbaren Temperaturbereich relativ hoch. Bei der niedrigen Röhrenspannung von 70 kV ist eine Abweichung bis zu 34% möglich.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Machbarkeit einer CT-Thermometrie bei Kälte im Nierengewebe gezeigt werden. Die Berechnung der Temperatur und die farbliche Darstellung der Temperaturänderungen bis etwa -30°C sind möglich. Der vollständige therapeutische Temperaturbereich bis -40°C und niedriger kann jedoch nach den vorliegenden Daten der ex vivo Experimenten nicht abgedeckt werden. Da zur Zerstörung von Tumorzellen bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes die Temperatur im Randbereich der Kryoläsion von wesentlicher Bedeutung ist, kann die Echtzeit-Temperaturberechnung >-30°C auf Basis von CT-Daten dem Therapeuten dennoch einen Vorteil zur Therapiesteuerung liefern. In unmittelbarer Nähe zum Kryoapplikator bzw. im Zentrum des Eisballs werden schnell Temperaturen weit unterhalb der -40°C erreicht, so dass hier von einer Zerstörung des Gewebes ausgegangen werden kann (speziell bei zwei Zyklen).

Dennoch zeigte die Evaluierung der ex vivo Experimente zur Temperaturberechnung eine hohe Varianz. Dies kann mit dem Versuchsaufbau und der geringen Objektgröße zusammenhängen. Auch sind hier andere Rekonstruktionsvarianten der CT-Rohdaten noch weitergehend zu untersuchen. Bildnachbearbeitungen, wie raum- und zeitbasierte Filter, könnten ebenfalls eine Verbesserung der Genauigkeit der CT-Thermometrie liefern.

Die Auswertung zu den Röhrenspannungen zeigte bei 150 kV eine geringere Abweichung als bei 70 kV. In der Leitlinie der Bundesärztekammer zu Qualitätssicherung in der Computertomographie wird jedoch für die Untersuchung der Niere am Menschen eine Aufnahmespannung von 80-120 kV angegeben (höher nur in Ausnahmefällen). Auch hier werden weiterführende Studien zur Optimierung der Röhrenspannung zur CT-Thermometrie bei gleichzeitiger Minimierung der Strahlenexposition am Menschen notwendig sein.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit die Machbarkeit einer CT-Thermometrie bei Kälte im Nierengewebe zeigen. Die Berechnung der Temperatur und die farbliche Darstellung der Temperaturänderungen im therapeutisch relevanten Temperaturbereich ist möglich. Das Rauschen stellt sich besonders bei niedrigen Röhrenspannungen jedoch als limitierender Faktor dar. Mit dieser Arbeit konnten erste grundlegende Ergebnisse zur Thermometrie geliefert werden, so dass darauf basierend weitere Studien zur Genauigkeit und Optimierung der Methode notwendig sein werden.

Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das Projekt wurde an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (Fachbereich Medizin) in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin (RUN) von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter (mit einer halben Stelle) über den gesamten Förderzeitraum (6 Monate) durchgeführt.

Der Arbeitsplan beinhaltete drei Arbeitspakete, die von dem wissenschaftlichen Mitarbeiter mit entsprechender Expertise auf dem Gebiet der bildgestützten Interventionen und der Thermometrie durchgeführt wurden. Ein Assessment der festgelegten Meilensteine wurde erzielt und die Machbarkeit der CT-Thermometrie für eine minimalinvasive Kryotherapie evaluiert. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen können weiterführende Studien durchgeführt werden, um - vergleichbar zur vorhandenen MR-Thermometrie - auch bei Kälte eine Software-Lösung mit einer Echtzeit-Thermometrie zur CT-gestützten Steuerung und Kontrolle der Therapie künftig entwickeln zu können.

Die Veröffentlichung der erzielten Ergebnisse wird aktuell vorbereitet.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die durchgeführten Arbeitspakete im vorliegenden Forschungsvorhaben und die dafür aufgewendeten Ressourcen waren notwendig und angemessen. Es konnten grundlegende Ergebnisse zur Machbarkeit der CT-Thermometrie bei Kälte erzielt werden, mittels derer die Steuerung und Kontrolle der minimalinvasiven Kryotherapie zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen künftig optimiert werden könnte. Aufbauend auf den Ergebnissen des Forschungsprojekts kann eine Echtzeit-Thermometrie entwickelt werden. Diese könnte in Kliniken sowie bei niedergelassenen Ärzten Anwendung finden und ggf. neue Erkenntnisse zur Gewebezerstörung mittels Kälte liefern.

Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses

Die Ergebnisse des vorliegenden Forschungsprojekts stellen eine wertvolle Grundlagenforschung für die CT-Thermometrie bei extremer Kälte dar. In der MR-Technik ist die Thermometrie für minimalinvasive Interventionen im letzten Jahrzehnt wesentlich vorangeschritten, so dass Software-Lösungen von den Herstellern und auch Drittanbietern zur Verfügung stehen. Neben den Nachteilen der längeren Prozedur, den Kosten und Limitationen in der Aufnahmetechnik ist zudem nicht jedes Ablationssystem MR-kompatibel. Für die CT-Thermometrie - speziell bei Kälte – liegt aktuell keine vergleichbare Software-Lösung vor.

Der Nachweis zur grundlegenden Machbarkeit der CT-Thermometrie im Rahmen der minimalinvasiven Kryotherapie zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen eröffnet neue Möglichkeiten zur künftigen Optimierung der Therapie und des Outcomes. Neben den eigenen Vorarbeiten zur CT-Thermometrie im Lebergewebe sind es in der internationalen Literatur die ersten Ergebnisse, die über in vitro Studien hinausgehen.

Aufbauend auf den Ergebnissen könnte durch weiterführende Studien zunächst die Genauigkeit über eine größere Sammlung von Daten verbessert werden. Diese Studien könnten Optimierungen in der Durchführung der Experimente (Probevolumen, anthropomorphen Phantome, Aufnahmeparameter etc.) und in der Bildverarbeitung (Kernel, Filter in Raum und Zeit etc.) beinhalten. Mittelfristig könnten klinische retroperspektive Studien folgen. Anschließend könnte eine Echtzeit-Thermometrie mit entsprechender Softwareumgebung entwickelt werden, die den CT-Aufnahmen überlagert wird und so dem behandelnden Arzt ein wichtiges Tool zur Beurteilung und Steuerung des Therapieverlaufs liefert.

Die Entwicklung der Methode für CT-gestützte minimalinvasive Ablationsverfahren hat erhebliche Erfolgsaussichten, wie bereits bestehende Softwarelösungen für die Magnetresonanztomographie zeigen. Eine Echtzeit-Thermometrie würde einen deutlichen Vorteil in der Behandlung von Karzinomen mittels Kälte liefern, da eine Darstellung des detaillierten Temperaturverlaufs die Beurteilung der Zerstörung von resistenteren Tumorgewebe während der Intervention entscheidend verbessert.

Die Echtzeit-Thermometrie bei Kryoablationen ist eine Methode, die das Potential für neue Therapieerkenntnisse aufweist und damit Einfluss auf die onkologischen Leitlinien haben könnte.

Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Nach eingehender Literaturrecherche konnte keine weitere Veröffentlichung zur Thermometrie auf Basis von CT-Daten an ex vivo Präparaten oder sogar am Menschen ermittelt werden. Es liegt nur eine eigene Vorarbeit vor, die erste Daten zur thermischen Sensitivität der ex vivo Schweineleber zur CT-Thermometrie bei Kryoablationen liefert. Mit abnehmender Temperatur wurde auf den CT-Aufnahmen ein zunehmender hypodenser Bereich um die Spitze der Kryosonde herum beobachtet. Zudem konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der CT-Zahl und der gemessenen Temperatur ermittelt und eine thermische Empfindlichkeit von 0,95 HU/°C ($R^2 = 0,73$) bestimmt werden. Die thermische Empfindlichkeit wurde zur Berechnung von farbkodierten Temperaturkarten verwendet.

Hübner F, Schreiner R, Panahi B, **Vogl TJ.** Evaluation of the thermal sensitivity of porcine liver in CT-guided cryoablation: an initial study. *Med Phys*. 2020;47(10):4997-5005. doi:10.1002/mp.14432

Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die Ergebnisse aus dem vorliegenden Forschungsprojekts werden aktuell für die Veröffentlichung in internationalen Zeitschriften vorbereitet.