

Untersuchungen zur Ablation des Bronchialkarzinoms
am Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge
mit Hilfe therapeutischer Schallfelder

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. nat.

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich Schiller Universität Jena

von Dipl.-Ing. Frank Wolfram
geboren am 17. Dezember 1972 in Sömmerda

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach
Medical Physics Group
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR)
Universitätsklinikum Jena
2. PD Dr. med. habil. Thomas G. Lesser
Klinik für Thorax und Gefäßchirurgie / Lungenkrebszentrum
SRH Waldklinikum Gera
3. Prof. Dr. Ing. Hartmut Gemmeke
KIT - Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik (IPE)
Universität Karlsruhe

Tag der Einreichung: 23. Juni 2015

öffentlichen Verteidigung: 26. April 2016

für Michael

Beklagenswerter Mensch, der mit dem edelsten aller Werkzeuge, mit Wissenschaft und Kunst, nichts Höheres will und ausrichtet, als der Tagelöhner mit dem schlechtesten !

Friedrich Schiller

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Adenokarzinom
B-Bild	sonographische Bildgebung
BEN	gutartiger Tumor
<i>cm H₂O</i>	Druck in Zentimeter Wassersäule
CEM	thermische Äquivalenzdosis (Cumulative Equivalent Minutes)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CW	kontinuierliche Wellenform
DLT	Doppel-Lumen-Tubus
DFT	diskrete Fourier Transformation
FEV1	Einsekundenkapazität
FDA	US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittelsicherheit
<i>FIO₂</i>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FUS	Ultraschallchirurgie (Focused Ultrasound Surgery)
FWHM	volle Breite bei halbem Intensitätsmaximum (Full Width Half Maximum)
HIFU	fokussierter Ultraschall (High Intensity Focused Ultrasound)
HR	Herzfrequenz
HSP	Hitze Schock Protein
LCLC	großzelliges Bronchialkarzinom
LD	letale Dosis
LK	Lymphknoten
LITT	Laser induzierte Thermo Therapie
LOL	linker Oberlappen
LUL	linker Unterlappen
MRT	Magnetresonanztomographie
MRgFUS	MR gestützte Ultraschallchirurgie
MI	mechanischer Index
MWA	Mikrowellenablation
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PCD	passive Kavitationsdetektion
PEEP	positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck
PFC	Perfluorcarbon
PTFE	Polytetrafluorethylen

PRFS	MR Thermometrie mit Hilfe der Proton Resonanz Frequenz Shift
PZT	piezoelektrische Keramiken
PNP	negativer Schallspitzendruck
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SQC	Plattenepithelkarzinom
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Radius einer sphärischen Apertur
ROL	rechter Lungen Oberlappen
ML	Mittellappen (rechts)
RUL	rechter Unterlappen
SAFT	Bildgebung durch synthetische Apertur
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SM	Ablationssaum (Safety Margin)
TC	Thermoelement (Thermo Couple)
TMM	gewebeähnliches Material (Tissue Mimicking Material)
USgFUS	sonographisch gestützte Ultraschallchirurgie (Ultrasound guided FUS)
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VC	Vitalkapazität
VT	Versuchstier

Symbole

α	Absorption
A	Absorptionskoeffizient
b	fokale Breite
B/A	Nichtlinearitätsparameter
c	Schallgeschwindigkeit
c_0	Schallgeschwindigkeit in Wasser @ 35°C
C_{th}	spezifische Wärmekapazität
C_b	spezifische Wärmekapazität von Blut
D	Durchmesser der sphärischen Wandlerapertur
f	Frequenz
f_c	Mittenfrequenz der Impulsantwort eines Schallwandlers
H	Heizleistung
H_i	rotationssymmetrische Verlauf der Heizleistungsstufe i

\bar{H}	mittlere Heizleistung
I	Schallintensität
K	Kompressionsmodul
k_{th}	thermische Leitfähigkeit
λ	Wellenlänge
L	Breite eines Gewebesamples
l	Länge einer fokalen Zone
m	Masse
n	Linearitätskonstante der Absorption
pCO_2	Kohlendioxid Partialdruck
P_{in}	eingespeiste elektrische Leistung
p_s	Schalldruck
r	Reflexionsfaktor
r_a	Reflexionsverlust bei Transmissionsmessung
R_c	Parameter zur Äquivalenzdosisberechnung
R^2	Goodness of Fit
s	Laufstrecke
S_{cav}	PCD Amplitudenspektrum
sO_2	Sauerstoffsättigung
S_0	Spektrum eines Transmissionsimpulses
ρ	Dichte
T	Temperatur
T_a	arterielle Bluttemperatur
T_{max}	Regeltemperatur
T_k	Körpertemperatur
τ	Laufzeitdifferenz zweier Schallimpulse
u	Schallschnelle
V_i	Volumen der Heizleistungsstufe i
w_b	Perfusionskonstante
Y	zeitdiskreter Empfangsimpuls bei Transmission in Gewebe
Y_0	zeitdiskreter Empfangsimpuls bei Transmission in Lösung
Z	akustische Impedanz
z_v	Entfernung Tumor-Parenchymgrenze von der Wandleroberfläche

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
1 Motivation	3
1.1 Lokale Therapie des Lungenkarzinoms.....	3
1.2 Flutung der Lunge	5
1.3 Hochintensiver fokussierter Ultraschall als nicht-invasives Ablationsverfahren.....	6
1.4 Zielstellung der Arbeit.....	9
2 Grundlagen.....	10
2.1 Physiologie und Pathologie der Lunge	10
2.2 Unilaterale Lungenflutung	13
2.3 Therapeutischer Ultraschall.....	16
2.3.1 Physikalische Grundlagen.....	16
2.3.2 Erzeugung fokussierter Schallwellen	19
2.3.3 Kavitation.....	21
2.4 Hyperthermie.....	23
2.4.1 Wärmewirkung in Geweben.....	23
2.4.2 Thermische Äquivalenzdosis.....	24
2.5 HIFU Ablation.....	26
2.5.1 Wärmeinduktion durch HIFU	26
2.5.2 HIFU-Ablationsverfahren	29
3 Akustisches Modell des gefluteten tumortragenden Lungenlappens.....	33
3.1 Methodik	33
3.1.1 Messaufbau.....	33
3.1.2 Schallwandler-Design	34
3.1.3 Datenverarbeitung	35
3.1.4 Gewebeselektion und Präparation	37
3.2 Akustische Gewebeparameter.....	38
3.3 Diskussion.....	40
4 HIFU BioHeat Modell.....	42
4.1 Methodik	42
4.1.1 HIFU - Simulator.....	42
4.1.2 Adaptionen der Simulationsumgebung	44
4.1.3 Simulationsparameter	48
4.1.4 Validierung.....	49
4.2 Raster Scan Verfahren.....	51
4.2.1 Läsionsbildung in Lunge- vs. Leber.....	51
4.2.2 Fokale Läsionsbildung an der Tumor-Parenchymgrenze.....	52
4.2.3 Diskussion.....	53
4.3 Der Ablationssaum.....	55
4.3.1 Einfluss der Regeltemperatur.....	55
4.3.2 Einfluss der Flutungstemperatur	56
4.3.3 Einfluss der Perfusion.....	57
4.3.4 Diskussion.....	58

4.4	Volumetrische HIFU-Ablation.....	60
4.4.1	Fokale Gleichverteilung.....	60
4.4.2	Simulation am irregulären Tumormodell.....	65
4.4.3	Diskussion.....	67
5	Sonographie des gefluteten Lungenlappens	69
5.1	Methodik der Flutung humaner Lungenlappen <i>ex-vivo</i>	69
5.2	Ergebnisse.....	71
5.2.1	Darstellung des Parenchyms	71
5.2.2	Darstellung der Tumorentitäten	72
5.3	Diskussion.....	75
6	Wärmeinduktion durch HIFU	77
6.1.1	Aufbau und Methodik.....	77
6.1.2	Ergebnisse.....	78
6.1.3	Diskussion.....	80
7	Kavitation	82
7.1	Methodik.....	82
7.1.1	Messaufbau und Datenverarbeitung.....	82
7.1.2	PCD Sensordesign.....	85
7.2	Ergebnisse.....	86
7.2.1	Sonomorphologische Manifestation im Parenchym	86
7.2.2	PCD Intensitätsschwellwert.....	88
7.3	Diskussion.....	88
8	Lungenflutung im Tierversuch.....	90
8.1	Methodik.....	90
8.2	Ergebnisse.....	93
8.2.1	Sonographische Darstellung der Lungenflutung	93
8.2.2	Transthorakale HIFU-Beschallung.....	96
8.3	Diskussion.....	97
9	Schlussfolgerung und Ausblick	99
10	Literaturverzeichnis	103
Anhang.....		112
	Ethikvotum	112
	Danksagung.....	113
	Ehrenwörtliche Erklärung	114
	Lebenslauf	115
	Eigene Publikationen.....	116

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem neuartigen Ansatz zur nichtinvasiven Ablation des Bronchialkarzinoms unter Lungenflutung mit Hilfe therapeutischer Schallfelder. Dafür wurde ein geeignetes *ex-* und *in-vivo* Modell entwickelt an denen die Machbarkeit einer ultraschallgestützten HIFU-Ablation zentralpulmonaler Tumore gezeigt wurde. Des Weiteren wurde ein theoretisches Modell der flüssigkeitsgefüllten Lunge entwickelt an dem Simulationen des Ablationsvorgangs erfolgten.

Methoden: Die akustischen Eigenschaften von Tumorgewebe und geflutetem Parenchym wurden experimentell mit Hilfe einer Breitband Transmissionsmessung bestimmt. Basierend auf diesen Daten wurde die Heizleistung fokussierter Schallfelder in Lungentumoren berechnet und in ein BioHeat-Modell überführt. Die Simulation verschiedener Ablationsschemata wurde auf Tumormodelle unterschiedlicher Größe angewendet. Die Machbarkeit einer sonographisch gestützten HIFU-Ablation des zentralen Bronchialkarzinoms erfolgte am tumortragenden, resezierten Lungenlappen. Dazu wurden die sonomorphologischen Charakteristika des NSCLC im gefluteten Lungenlappen und die thermische Wechselwirkung fokussierter Schallfelder auf Tumore verschiedener Entitäten untersucht. Zur Untersuchung erosiver HIFU-Effekte auf das geflutete Parenchym wurden die Schwellwerte beginnender Kavitation und der einsetzenden Gewebeerrosion bestimmt. In einer Tiermodellstudie erfolgte die unilaterale Lungenflutung am Schwein. Die sonomorphologischen Charakteristika der Flutungsstadien wurden charakterisiert und transkostal HIFU auf simulierte Herde appliziert.

Ergebnisse: Lungentumore besitzen akustische Eigenschaften wie parenchymatöses Leber- oder Prostatagewebe, wobei geflutete Lunge die geringste Absorption besitzt. Die Simulation zeigte eine ausgeprägte Läsionsbildung durch HIFU im zentralen Lungentumor. Die Ausbreitung des Ablationssaums ist abhängig von Körper- und Ablationstemperatur sowie Perfusion. Sonomorphologisch erscheinen Lungentumore als echoarme Raumforderungen und sind meist klar vom Parenchym abgegrenzt. Der HIFU konnte sonographisch gestützt in zentrale Lungentumore appliziert werden. Die lokale Erwärmung im soliden Gewebe des Bronchialkarzinoms erreichte Temperaturen von 60°C - 80°C. Bei HIFU-Intensitäten über 12.000 W cm⁻² konnte eine Gewebeerrosion durch Kavitation im Parenchym nachgewiesen werden. In der Tierversuchsserie wurde ein stabiler Flutungszustand über ca. 1 h in allen Tieren erzielt. Transkostal eingeleiteter HIFU führte zur Wärmeinduktion (54°C) im zentralpulmonalen simulierten Herd.

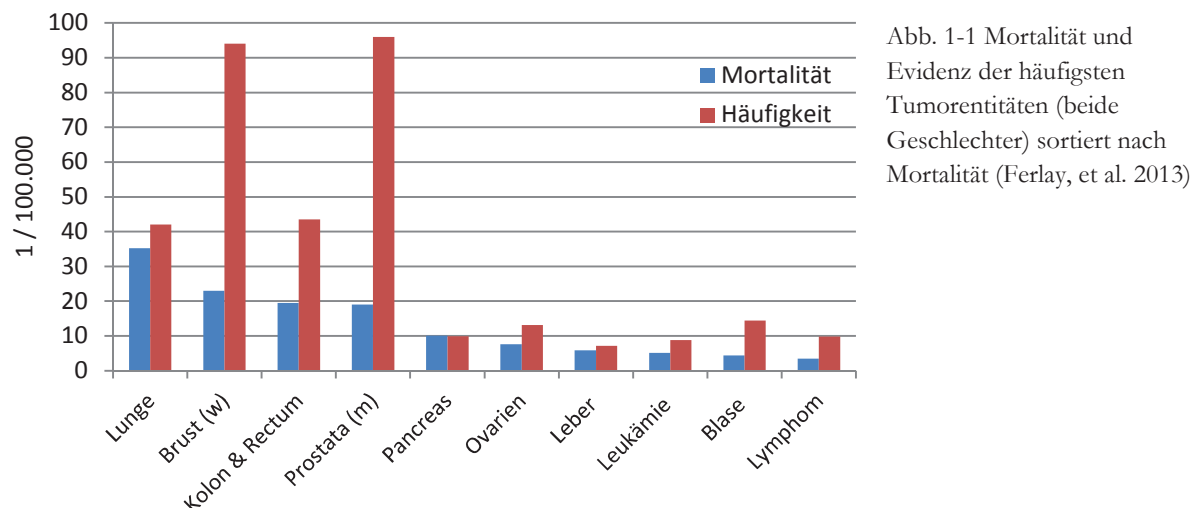
Diskussion: Geflutete Lunge ist ein idealer Schalleiter durch den therapeutische Schallintensitäten in den Lungentumor geleitet werden können. Problematisch erscheint die Ausbreitung eines ausreichenden Ablationssaums. Deshalb sollte das Raster-Scan Verfahren nur auf benigne Prozesse

angewendet werden. Mit Hilfe volumetrischer Schemata lassen sich größere Ablationsränder erzielen, welche zur Therapie maligner Tumore nötig sind. Werden zusätzliche Einflüsse von Lösungstemperatur und Perfusion auf die Ausbreitung des Nekrosesaums berücksichtigt, scheint die HIFU-Ablation des zentralen Bronchialkarzinoms unter kurativer Zielstellung machbar. Experimentell wurde die Machbarkeit einer sonographisch gestützten HIFU-Ablation gezeigt. Es erfolgte eine Nekrotisierung malignen Tumorgewebes. Eine Schädigung durch Kavitation kann im gefluteten Parenchym bei hohen fokalen Leistungen eintreten, welche jedoch über den zur Therapie benötigten Intensitätswerten liegen. Die unilaterale Lungenflutung *in-vivo* ist ohne thorakale Inzision durchführbar und führt zur vollständigen Schallbarmachung eines Lungenflügels. Die HIFU-Ablation des Bronchialkarzinoms ist unter Lungenflutung durchführbar. In dem zur Verfügung stehenden Therapiefenster könnten zentrale T1 Tumore minimal-invasiv unter kurativer Zielstellung ablatiert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass mit dem vorgestellten Verfahrensansatz eine neuartige minimalinvasive Therapie von Lungentumoren möglich ist, deren Einsatz am Menschen in Zukunft erfolgen sollte.

1 Motivation

1.1 Lokale Therapie des Lungenkarzinoms

Das Bronchialkarzinom zählt in Europa neben Prostata- und Brustkarzinom zu der vierthäufigsten Krebserkrankung (Abb. 1-1) und ist die führende Krebstodesursache beim Mann mit einer Mortalitätsrate von 56/100000. Während diese bei Männern seit den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts kontinuierlich gesunken ist, gibt es einen signifikanten Anstieg in der weiblichen Population Europas, welcher in diesem Jahrzehnt noch die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms übersteigen wird (Malvezzi, et al. 2013). Dieser Zusammenhang korreliert direkt mit dem Tabakkonsum, dem wichtigsten Risikofaktor. Mit zunehmender Lebenserwartung steigt auch die Wahrscheinlichkeit, ein Krebsleiden zu entwickeln. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 70 Jahre alt (Drings, et al. 2002).



Die komplette chirurgische Entfernung des Lungentumors bietet derzeit die besten Heilungschancen beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Als chirurgische Verfahren werden Thorakotomie oder minimalinvasiv die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) angewendet. Dabei wird am häufigsten der befallene Lungenlappen reseziert (Lobektomie). Hat sich der Tumor auf zentrale, bronchiale Strukturen des Hilus erstreckt, können durch bronchoplastische Techniken maligne Gewebe entfernt werden. Ist das Bronchialkarzinom auf mehrere Lappen erstreckt, oder durch seine Lage chirurgisch nicht durch Lobektomie resezierbar, erfolgt die komplette Entfernung des Lungenflügels. Dies wird als Pneumonektomie bezeichnet und ist in weniger als 10% der Fälle notwendig. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion stellt eine Kontraindikation für die chirurgische Resektion aufgrund des eintretenden Parenchymverlustes dar (Lang-Lazdunski, 2013). Es besteht weiterhin ein Risiko für postoperative Komplikationen, wie bronchopulmonale Fistel oder eine Infektion.

Für die nicht metastasierten Stadien Ia, b stellt die chirurgische Lobektomie einen kurativen Therapieansatz dar, mit 5-Jahres Überlebensraten von bis zu 95% (Drings, et al. 2002) und einer fast vernachlässigbaren 30 d Mortalität von 0,75-2% (Narsule, et al. 2011). Aktuell liegen nur wenige Daten zum Vergleich von Lobektomie versus Segmentresektion vor. Ergebnisse laufender Studien werden in den kommenden Jahren erwartet (Zhong, et al. 2012).

Für die lokale Kontrolle des Bronchialkarzinoms gewinnt die Strahlentherapie immer mehr an Bedeutung. Durch stereotaktische Bestrahlung (SBRT) lassen sich Lungentumore (Ia, b) mittlerweile mit ähnlichen Überlebensraten wie durch die Chirurgie therapieren (Guckenberger & Flentje, 2011), wobei die SBRT nicht-invasiv ist und nur sehr geringen Lungenfunktionsverlust mit sich bringt. Am Beispiel eines Bestrahlungsplans (Abb. 1-2) ist die hohe Dosisverteilung im NSCLC, bei vertretbarer Parenchymschonung zu sehen. Deshalb ist SBRT das bevorzugte therapeutische Mittel bei älteren Patienten mit Bronchialkarzinom und bereits geschädigtem Lungengewebe (COPD). Dabei werden 66-90 Gy in Einzeldosen von ca. 2 Gy appliziert. Aber auch die Strahlentherapie birgt Risiken, denn abhängig von Lokalisation und Dosisverteilung treten strahleninduzierte Pneumonie (9-28%, (Yamashita, et al. 2014)) und Oesophagitis auf, welche je nach Schweregrad Abbruchkriterien für die Behandlung sind. Ein zentrales Problem der Bestrahlung in der Lunge liegt in der Ventilationsarbeit und der damit verbundenen räumlichen Verschiebung des Tumors. Dies erfordert eine Atemtriggerung, welche nicht immer anwendbar ist (Hustenreiz). Befinden sich multiple Herde in der Lunge, so ist die Strahlentherapie ebenfalls nicht anwendbar.

Zur lokalen Behandlung von Lungentumoren kommen auch Verfahren auf Basis thermischer Wirkungen zum Einsatz. Die Ablation erfolgt hierbei mit elektromagnetischen Wellen (RFA, MWA) sowie durch Laserlichtabsorption (LITT). Bei allen genannten Verfahren muss eine Sonde in den Tumor appliziert werden (Abb. 1-3).

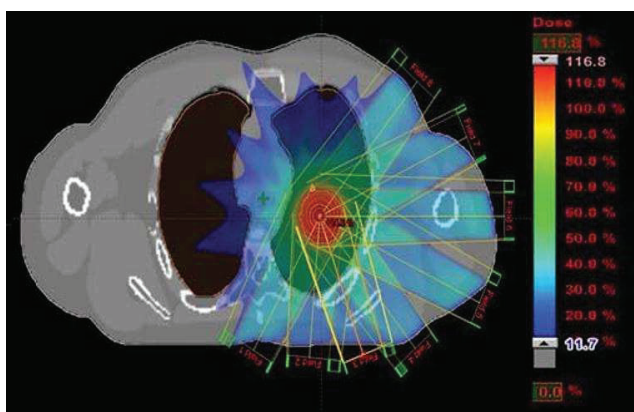


Abb. 1-2 Bestrahlungsplan und Dosisverteilung an einem zentralen NSCLC (Panta et al. 2012).

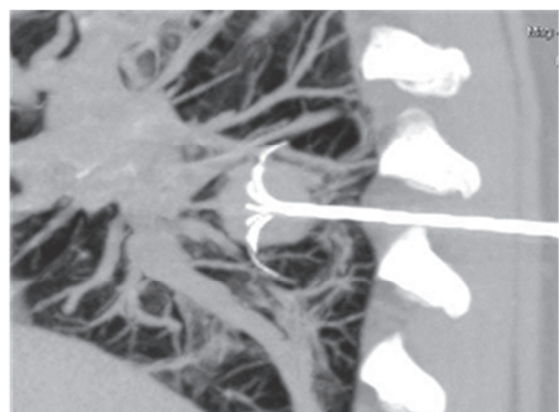


Abb. 1-3 Platzierung der RFA Sonde im Lungentumor (medicalphysicsweb, 2008).

Die RFA ist das am häufigsten klinisch eingesetzte Ablationsverfahren, welches sich insbesondere bei der Therapie des Leberkarzinoms bewährt hat (Kono, et al. 2014). Daten aus ca. 10-15 Jahren klinischer Erfahrung mit RF-Ablation zeigen eine gute therapeutische Wirkung der thermischen Ablation (Lee, et al. 2015). Eine Akzeptanz der RFA zur Therapie des NSCLC besteht dabei nur in der Palliation inoperabler Patienten mit Ausschlusskriterien für SBRT. Die Heizleistung um die Sonde nimmt mit zunehmendem Radius ab, was dazu führt dass die RFA nur effektiv bei kleinen Lungentumoren (<2,5cm) ist (Lee, et al. 2004). Im Stadium I des NSCLC konnten durch Radiofrequenzablation 1, 3, 5 Jahres Gesamtüberleben im Bereich von 78-100%, 36-88%, 25-61% erzielt werden, die mit den Ergebnissen der SBRT vergleichbar sind (Hiraki, et al. 2014). Befinden sich große Gefäße der gut perfundierten Lunge in der Ablationszone, so entsteht in deren Umgebung zusätzlich ein Kühleffekt. Dies kann zur unvollständigen Ablation des Bronchialkarzinoms führen (von Meyerfeldt, et al. 2011). Die häufigste Nebenwirkung der RFA ist der symptomatische Pneumothorax in bis zu 68% der Patienten (Simon, et al. 2007), bedingt durch die Invasivität der Sonde bei extrakostaler Applikation. Wie kontroverse Arbeiten zeigen, verbleiben vitale Tumorzellen am RFA-Applikator nach dessen Applikation, wodurch es vermehrt zu Rezidiven durch Tumorzellverschleppung kommt (Snoeren, et al. 2011).

1.2 Flutung der Lunge

Schon früh interessierte man sich für den Einsatz von Ultraschall zur pulmonalen Diagnostik. Jedoch zeigte sich die Lunge im ventilerten Zustand als hochgradiger akustischer Absorber und Reflektor (Dunn & Fry, 1961). Lediglich unter partieller Atelektase mit Pleurakontakt zeichnen sich zentralpulmonale Prozesse sonomorphologisch ab (Mikhak, 2004). Dieser Fakt kann nur umgekehrt werden, indem der Gasbestandteil der Lunge durch eine schallbare Flüssigkeit ersetzt wird (Abb. 1-4). Erstmals wurde ein entsprechendes Verfahren 1998 beschrieben (Lesser, et al. 1998). Dabei erfolgte initial eine Sauerstoffventilation, um Stickstoff auszuwaschen, woraufhin der Thorax unter Zweilungenventilation chirurgisch eröffnet wurde. Die linke Lunge wurde nach Thorakotomie oder Thorakoskopie im atelektatischen und gashaltigen Zustand geflutet. Das Verfahren zeigte im Sonogramm einen vollständig gefluteten Lungenflügel ohne Gasbestandteile. Darauf folgend wurden mögliche Nebenwirkungen des Verfahrens untersucht, wobei sich zeigte, dass keine

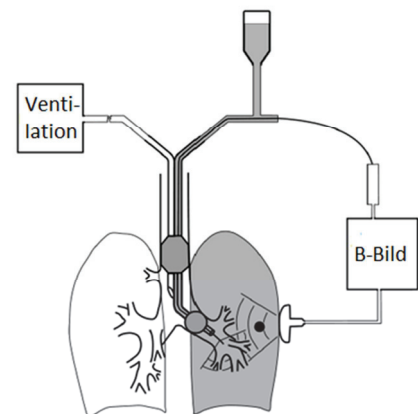


Abb. 1-4 Prinzip der unilateralen Lungenflutung nach Lesser, et al. 1998.

Beeinträchtigung der systemischen Sauerstoffversorgung (Klinzing, et al. 1999) und keine Schädigung des Lungenparenchyms eintritt (Lesser, et al. 2008). Dieser Ansatz wurde bisher nur experimentell am Versuchstier (Schwein) durchgeführt und diente der sonographischen Detektion und interstitiellen Therapie von Lungenherden im Rahmen der VATS.

Die Befüllung der Lunge mit Flüssigkeit ist in der Neonatologie beim akuten Lungenversagen ein akzeptiertes Behandlungsverfahren (Wolfson & Shaffer, 2005). Hierbei werden spezielle Perfluor-carbone Lösungen (PFC) verwendet, welche physiologisch kompatibel sind und Gase resorbieren. Ob im Zustand PFC gefüllter Lunge Ultraschall zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingeleitet werden kann, wurde nur sporadisch untersucht (Lesser, et al. 1998; Wolfson & Shaffer, 2005). Dabei zeigte sich, dass PFC ein hohes akustisches Absorptionsvermögen besitzt, welches sonographische Bildgebung verhindert. Wird in die PFC geflutete Lunge akustische Energie niedriger Schallfrequenz (100-500 kHz) appliziert, so kann es zu einer diffusen, lokalen Erwärmung der Lösung kommen (Sekins, et al. 2004). Das Verfahren wurde hierbei nur experimentell am Tier (Schaf) durchgeführt. Von den Autoren wurde angenommen, dass es zu einem therapeutischen Effekt auf maligne Zellen im Einflussgebiet der Erwärmungszone kommen könnte. Es konnte bisher durch sonographische Bildgebung nicht nachgewiesen werden, dass PFC Flutung zu einer Gastfreiheit der Lunge führt. Als therapeutischer Effekt konnte nur eine diffuse Erwärmung ($<50^{\circ}\text{C}$) in einem undefinierten Lungenvolumen ausgemacht werden.

1.3 Hochintensiver fokussierter Ultraschall als nicht-invasives Ablationsverfahren

Schallwellen durchdringen Gewebe ohne schädigend mit diesen wechselzuwirken. Diese Eigenschaft ist jedoch intensitätsabhängig. Ultraschall erfährt eine Absorption im Gewebe durch welche akustische in thermische Energie umgewandelt wird. Dass der Ultraschall auch eine therapeutische Wirkung besitzt, welche onkologisch genutzt werden kann, ist lange bekannt (Horvath, 1944). Jedoch erreichte das Verfahren erst durch die Technik der Fokussierung von Schallwellen Dosen, welche den klinischen Einsatz zur Ablation ermöglichen (Warwick & Pond, 1968).

Der HIFU stellt eine Besonderheit des therapeutischen Ultraschalls dar. Er beruht auf der Verwendung sphärischer Wandler, wodurch die Schallintensität zum Fokus hin verstärkt wird. Bei ausreichender Intensität kommt es zu einer fokalen Wärmeentwicklung durch Absorption auch in schalleitfähigen biologischen Geweben.

Eine Ablation tritt bei Temperaturen über 60°C ein, wobei das den Fokus umgebende Gewebe keine Schädigung erfährt (Abb. 1-5). Zur Zielführung müssen bildgebende Verfahren wie Sonographie und Magnetresonanztomographie eingesetzt werden (siehe Kap. 2.5). Erst durch die Zielführung (Guiding) mit bildgebendem Ultraschall konnte der HIFU oder auch zunehmend FUS genannt, den Anforderungen einer regionalen ablativen Therapie gerecht werden.

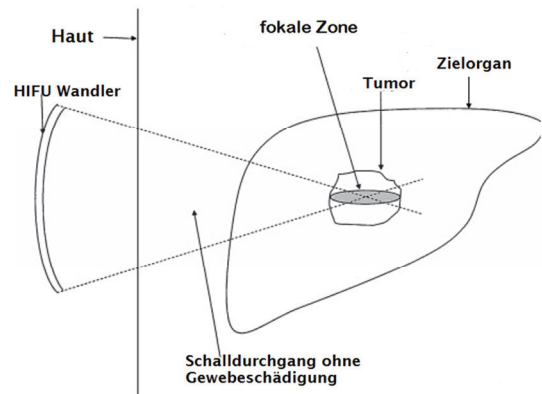


Abb. 1-5 HIFU Funktionsprinzip an der Leber, adaptiert von (Kennedy, et al. 2003).

Heutzutage sind nur wenige HIFU-Anwendungen klinisch etabliert. In Tab. 1.1 sind die frühen Publikationen zur klinischen HIFU-Ablation für die wichtigsten Tumorentitäten zusammengefasst. Die meisten Daten liegen zur Therapie des Prostatakarzinoms vor, wo in Multicenter-Studien mit über 1000 Patienten (Crouzet, et al. 2010) 5 Jahresüberlebensraten von 75-83% erreicht wurden. Die HIFU-Therapie des Uterusmyoms wurde 2012 in den Leistungskatalog des deutschen Gesundheitssystems aufgenommen. Doch nur wenige Zentren bieten das Verfahren einer MR-kontrollierten Uterusablation bisher an. In Asien ist die gesellschaftliche Akzeptanz des HIFU deutlich höher, hier werden bereits in der klinischen Routine große Patientenkollektive an Leber und Sarkomen therapiert (Zhu, et al. 2013).

Tab. 1.1 Grundlegende Arbeiten zur klinischen HIFU-Anwendung nach Organ und Tumorentität.

Entität	Organ	Jahr	Quelle
Leberzellkarzinom	Leber	1989	ter Haar & Robertson
Nierenzellkarzinom	Niere	1993	Vallancien et al.
benigne Prostatahyperplasie	Prostata	1993	Gelet et al.
pankreatisches Adenokarzinom	Pankreas	2002	Wang et al.
Uterine Fibrose	Uterus	2002	Chan et al.
Fibroadenoma	Brust	2001	Huber et al.
Ewings Sarkoma	Knochen	2002	Chen et al.

Eine Ablation des Lungenkarzinoms wurde in der Fachwelt aufgrund der Barriere des ventilierten Parenchyms immer ausgeschlossen (Cancer Research UK, 2014). Es gibt eine Patentschrift die eine diffuse Einkopplung von Ultraschall bei pleuraler Infiltration des Herdes beschreibt und somit die Luftproblematik umgeht (Christmann, 2004). Das Patent ist jedoch nicht erteilt und die Methodik wurde nie klinisch erprobt und wäre nur in seltenen Fällen anwendbar.

Der große Vorteil des fokussierten therapeutischen Ultraschalls liegt in der geringen Invasivität, da die therapeutische Wechselwirkung nur im Fokus stattfindet. Untersuchungen zur Nebenwirkungsrate benennen Hautverbrennungen und Hämatome als häufigste Komplikation durch HIFU. Es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, die zur Beeinträchtigung der Lebensfunktion führten. Da die verwendeten HIFU-Systeme meist sonographisch gestützt sind, ist mit verbessertem thermischen Monitoring des Pfades (Haut, Rippen) durch MR-Thermometrie zu rechnen (Baron, et al. 2014). Aus heutiger Sicht liegen die entscheidenden Nachteile im Dosismonitoring und der Steuerung der Ablationsvolumina. Das Absorptionsvermögen im Gewebe variiert lokal, und ein ungleichmäßiger Verlust akustischer Energie im Pfad führt zu einer hohen Variabilität der Heizleistung im Zielvolumen. Daher kann es leicht zur Unter- oder Überdosierung kommen. Notwendig sind organspezifische Optimierungen der HIFU-Ablationsschemata durch Rückkopplung der Temperaturinformation auf die Leistungsabgabe. Durch den Einsatz dieser Methoden ist mit einer verbesserten Radikalität der Ablation bei reduzierten Nebenwirkungen zu rechnen.

1.4 Zielstellung der Arbeit

Ausgehend von der bekannten Schallbarmachung der Lunge sollen geeignete Modelle entwickelt werden, um anhand dieser die Anwendbarkeit therapeutischer Schallfelder zu untersuchen.

Das Hauptaufgabengebiet besteht in der Modellierung von HIFU-Ablationsvorgängen am gefluteten, tumortragenden Lungenlappen. Dafür müssen akustische Eigenschaften bestimmt (Kapitel 2.5) und in ein theoretisches BioHeat-Modell implementiert werden. Mit Hilfe der Simulation wird die Wirkung verschiedener HIFU-Ablationsschemata auf den Lungentumor untersucht (Kapitel 4). Basierend auf der akustischen Modellierung und Simulation sollen Aussagen zu Vorteilen und Limitierungen der HIFU-Ablation des Bronchialkarzinoms im gefluteten Lungengewebe getroffen und Empfehlungen zur Optimierung gängiger Ablationsschemata gegeben werden.

Die Zielführung der therapeutischen Dosis kann durch Ultraschallbildgebung erfolgen. Eine Untersuchung der sonographischen Darstellung und Abgrenzung des Bronchialkarzinoms vom Parenchym ist somit notwendig (Kapitel 5).

Die Untersuchung zur Wirkung therapeutischer Schallfelder am zentralen Lungentumor erfolgt experimentell am gefluteten humanen Lungenlappen *ex-vivo* (Kapitel 6). Dabei werden die theoretischen Betrachtungen aus Simulation und akustischer Modellierung experimentell auf Plausibilität geprüft. Neben der Wirkung von HIFU auf pulmonale Karzinome wird die mögliche Schädigung des Parenchyms durch Kavitation untersucht (Kapitel 7).

In einem finalen Abschnitt wird die Machbarkeit der sonographisch gestützten transthorakalen HIFU-Applikation unter minimal-invasiver Lungenflutung *in-vivo* gezeigt. In diesem Kapitel werden Qualität und Stabilität des Flutungsvorganges am Großtiermodell sonographisch charakterisiert und HIFU-Dosen auf einen simulierten Herd abgegeben (Kapitel 8).

Zusammenfassend werden die Ergebnisse analysiert und Aussagen über die Eignung und Limitierung der unilateralen Lungenflutung zur minimal-invasiven Ablation des Bronchialkarzinoms mit Hilfe fokussierter therapeutischer Schallfelder formuliert.

2 Grundlagen

2.1 Physiologie und Pathologie der Lunge

Die Lunge ist das zentrale Organ für den Austausch von Gasen der Umgebungsluft mit dem Blut. Sie liegt in der Brusthöhle, welche durch das Mediastinum in einen linken (1) und rechten (2) Lungenflügel geteilt wird (Abb. 2-1). Der Raum wird lateral durch Rippen und kaudal durch das Zwerchfell (3) begrenzt. Der rechte Lungenflügel besteht aus drei Lungenlappen (superius (4), medius (5), inferior (6)) und der linke Flügel aus zwei Lappen (superius (7), inferior (8)), wobei jeder Lungenlappen aus 2-3 Segmenten zusammengesetzt ist. Die Oberfläche der Lungenlappen ist von der Pleura visceralis umgeben, wohingegen die angrenzenden Strukturen (Rippe, Zwerchfell) von der Pleura parietalis bedeckt sind. Der dazwischenliegende Pleuraspalt ist mit einer Flüssigkeit gefüllt, welche das Gleiten bei Atembewegungen ermöglicht. Die Lunge besitzt ein Lymphgefäßsystem mit Knoten (9), welche sich von den großen Bronchien bis in das Zentrum der Lungenlappen erstrecken (Schmidt & Lang, 2007).

Die Luft wird über die Trachea eingeleitet, welche sich nach der Bifurkation in den linken und rechten Hauptbronchus, sowie in die jeweiligen Lappenabgänge aufteilt. Von der Trachea bis zu den Alveoli erfolgen ca. 23 Teilungen. In der Trachea beträgt die Querschnittsfläche ca. $2,5 \text{ cm}^2$, welche in der 16ten Teilungsgeneration der Bronchioli terminales bereits 180 cm^2 und im Ductus alveolaris ca. 6 m^2 beträgt. Der Gastransport erfolgt in den oberen Atemwegen durch Konvektion und in den Alveolen durch Diffusion. Die Alveole besitzt die Form eines Dodekaeder bei einem mittleren Durchmesser von $70 - 100 \mu\text{m}$ und ist die kleinste Funktionseinheit der Lunge. In dieser findet der Diffusionsaustausch aufgrund von Partialdruckdifferenzen in Gas und Blut durch die alveolokapilläre Membran statt. Dabei betragen die mittleren Diffusionswege nur ca. $0,5 \mu\text{m}$. Die gesamte pulmonale Fläche des Gasaustausches beträgt in etwa $100 - 120 \text{ m}^2$.

Die Alveole wird von Surfactant ausgekleidet, welcher von den Pneumozyten des Typ II abgesondert wird. Das Surfactant gleicht die nach innen gerichtete Kraft der Oberflächenspannung aus und verhindert einen Kollaps der Alveole. Ein weiterer Grund für die Formstabilität der Lunge liegt im Druckgefälle zwischen Pleuralspalt und Umgebung, welcher ca. $-15 \text{ bis } -5 \text{ cm H}_2\text{O}$ (in - expiratorisch) beträgt.

Die Vitalkapazität (VC) und Einsekundenkapazität (FEV1) liefern die grundlegendsten Aussagen zur ventilatorischen Leistungsfähigkeit der Lunge. Zudem wird häufig die Diffusionskapazität bestimmt, welche die Effektivität des Gasaustausches durch die Lunge beschreibt.

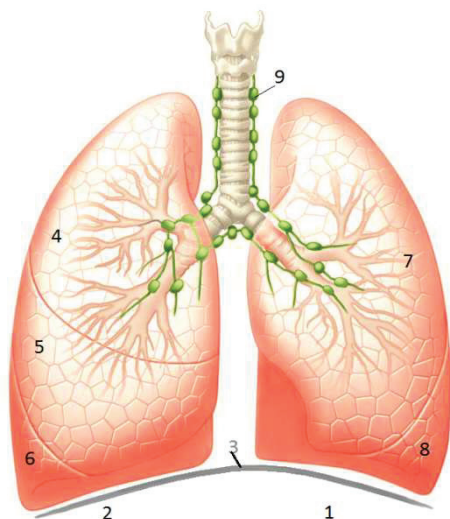


Abb. 2-1 Schematische Anatomie der Lunge mit (2) rechtem und (1) linkem Lungenflügel, (3) Zwerchfell (4) ROL (5) ML (6) RUL (7) LOL (8) LUL (9) Lymphknoten (www.Lungenkrebs.de).

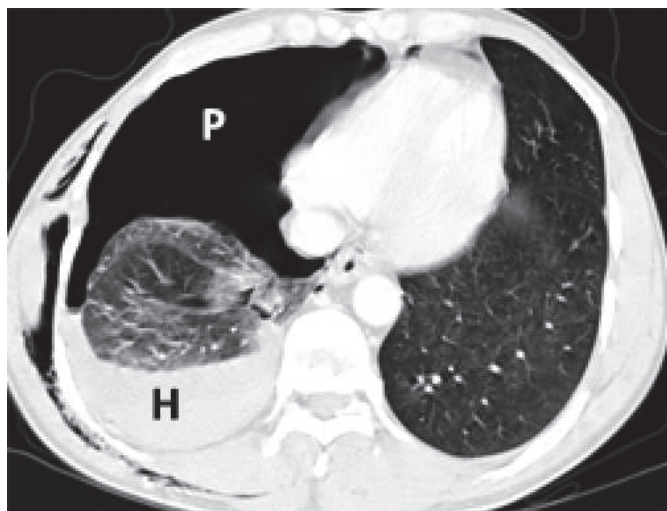


Abb. 2-2 CT eines Pneumo-Haemothorax mit pleuralem Luftschluss (P) und Einblutung (H) (Beuran et al. 2010).

Kommt es zur Verletzung der Pleura (mechanisch oder krankheitsbedingt), so kann Luft in den Pleuraspalt eindringen. Der pleurale Unterdruck hat eine Sogwirkung auf die Luft der Umgebung, welche in diesen Spalt einströmen kann. Dadurch entsteht ein Pneumothorax, der meistens nur einseitig auftritt und je nach Schweregrad eine lebensbedrohliche Situation darstellt.

Um den Gasaustausch mit dem Blut zu gewährleisten ist die Lunge mit einem weiten Gefäßsystem durchsetzt durch welches das gesamte Herzzeitvolumen strömt. Eine Beschädigung von größeren Gefäßen kann zur Einblutung in die Pleurahöhle führen (Abb. 2-2). Dies wird als Hämorthorax bezeichnet und stellt eine erhebliche Störung der Lungenfunktion dar welche lebensbedrohlich ist.

Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, manifestieren sich in der Lunge häufig maligne Prozesse. Lungentumore werden nach ihrem pathologischen Erscheinungsbild grundlegend in kleinzelliges Karzinom (SCLC) und großzelliges Karzinom (NSCLC) unterteilt. Letzteres wird am häufigsten diagnostiziert und setzt sich aus verschiedenen Entitäten zusammen (Tab. 2.1). In der Lunge entwickeln sich auch gutartige Tumore, zu denen Hamartome, Chondrome, Fibrome, Lipome, Papillome und Adenome gehören. Je nach Lokalisation und Größe können diese die Lungenfunktion beeinträchtigen und bedürfen dann ebenfalls einer Therapie.

Tab. 2.1 Histologische Klassifikation des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms nach WHO.

NSCLC		
Plattenepithelkarzinom (SQC)	Adenokarzinom (ADC)	großzelliges Bronchialkarzinom (LCLC)
- verhornender Typ - nicht verhornender Typ	- azinäres Adenokarzinom - papilläres Adenokarzinom - bronchiolo -alveoläres Karzinom (lepidisches ADC) - solides Karzinom	- großzelliges Karzinom - klarzelliges Karzinom - basaloïdes Karzinom - lymphoepitheliales Karzinom

(National Cancer Institut, 2015)

Zum Staging der Tumorerkrankung verwendet man die TNM-Klassifikation. Die Ziffern hinter den Buchstaben geben Auskunft über die Tumorausdehnung (T, 1-4), der Anzahl und Lage befallener Lymphknoten (N, 0-3) und über das Vorhandensein von Metastasen (M, 0-1).

Tab. 2.2 Vereinfachte Darstellung des TNM Systems für das Bronchialkarzinom.

(T) Tumor Ausdehnung	oder Befall von	(N) nodale Stationen	(M) Metastasen
T1a < 2cm T1b < 2-3cm	nicht Bronchus	N0 - Lymphknoten sind nicht befallen	M0- kein Nachweis
T2a 2 < 5cm T2b 5 < 7cm	Bronchus	N1 – interlobuläre oder hiläre LK	M1- Fernmetastasen
T3 > 7cm	Pleura, Zwerchfell, Satellitenherde	N2 – ipsilaterale, mediastinale LK	
T4	Mediastinum, Herz, Blutgefäße, Trachea, kontralaterale Lunge	N3 - Lymphknotenbefall, kontralateral oder außerhalb des Thorax	

(Drings, et al. 2002)

Auf Grundlage des TNM-Systems werden beim NSCLC vier Stadien eingeteilt, welche einer prognostischen Klassifizierung entsprechen. Zum frühen Stadium **I** zählt alles unter T2a, N0, M0, zu dem Stadium **II** T2b-T3, N0-1, M0 und **III** mit T1-T4, N3, M0. Zum Endstadium **IV** wird das Vorhandensein von Fernmetastasen Tx, Nx, M1 gezählt, was den geringsten prognostischen Wert darstellt (siehe S3 Leitlinien, Goeckenjan et al. 2011).

2.2 Unilaterale Lungenflutung

Eine Zusammenfassung zur Historie der Lungenflutung wurde bereits im Kapitel 1.2 gegeben. Damit eine ungehinderte Schallbarmachung von Lungenparenchym erzielt werden kann, bedarf es einem Ersetzen der Gasfraktion durch eine schallleitfähige Flüssigkeit. Um Reflektionsverluste zu vermeiden sollte deren akustische Impedanz ähnlich der des Parenchyms sein. Zudem muss die Lösung durch den Organismus resorbierbar sein. Es ist naheliegend, dass Kochsalzlösung (0,9%NaCl) diese Voraussetzungen erfüllt. Die einzige publizierte Methodik, die diese Annahmen beschreibt, wird von Lesser & Klinzing et al. 1998, 1999, 2000 beschrieben. In diesem Abschnitt wird die Methodik der unilateralen Lungenflutung dargelegt. Dabei auch wird die Abhängigkeit der Perfusion vom Flutungsdruck genauer betrachtet.

Die unilaterale Lungenflutung mit saliner Lösung wurde bisher nur im Tierversuch am Schwein durchgeführt. Der zentrale Austauschprozess beruht auf der Absorption von Sauerstoff durch die alveoläre Membran. Dafür wird die Lunge nach Intubation eines Doppel-Lumen-Tubus (DLT) mit Sauerstoff $FIO_2 = 1,0$ für mindestens 20 Minuten mit den in Tab. 2.3 aufgeführten Parametern beatmet. Sind Gasbestandteile wie Stickstoff oder Isofluran aus dem Alveolarraum ausdiffundiert, wird die auf Körpertemperatur angewärmte Lösung endobronchial über den entsprechenden Tubusschenkel in den Lungenflügel eingeleitet. Der Flutungsdruck steigt mit zunehmendem Füllvolumen langsam an, woraufhin der Sauerstoff über die alveoläre Membran vom Blut resorbiert wird. Dem Sauerstoff folgt nun nur Flüssigkeit nach, welche den Raum im Lungenparenchym vollständig einnimmt. Durch vertikale Positionierung des Flüssigkeitsbehältnisses wird ein statischer Druck von bis zu 30 cm Wassersäule aufgebaut.

Der Grad der Flutung kann mit Ultraschallbildgebung bewertet werden. Eine vollständige restgasfreie Füllung des Parenchyms ist erreicht, wenn sich Organstrukturen von Herz oder Leber durch das Lungengewebe sonographisch abbilden lassen. Die Wiederherstellung der vollständigen Beatmungsfunktion eines gefluteten Lungenflügels beginnt mit dem Abtrennen des Kochsalzreservoirs. Durch leicht kopfüber geneigte Lagerung kann bis zu 50% der eingefüllten Lösung über den Tubusschenkel ausgeleitet werden (Klinzing, et al. 2000). Der Flutungsdruck fällt ab, die pulmonale Perfusion setzt wieder ein und resorbiert die residuale Lösung. Über beide Schenkel des DLT wird die Lunge druckkontrolliert für mindestens 30 min ventiliert. Danach kann zur Spontanatmung übergegangen werden.

Tab. 2.3 Ventilationsparameter während der Lungenflutung.

Parameter	Tidalvolumen	Atemfrequenz	PEEP	Flutungsdruck	FIO ₂
Wert	10 ml/kg	16-20 s ⁻¹	6 cmH ₂ O	30 - 50 cmH ₂ O	1,0

(Lesser, et al. 2008)

Für die Flutung ist das Verständnis von pulmonaler Perfusion in Abhängigkeit von Flutungs- und pulmonalarteriellem Druck wichtig. Im Mittel beträgt der pulmonalarterielle Druck ca. 13 *mmHg* (17,7 *cmH₂O*). In den Lungenkapillaren herrscht ein Mitteldruck von ca. 7 *mmHg*. Somit beträgt die Druckdifferenz nur 6 *mmHg* zwischen Arterien und Kapillaren, was auf sehr geringe Flusswiderstände im Lungenkreislauf schließen lässt. Der publizierte Flutungsdruck im endobronchialen Schenkel liegt im Bereich von >22 *mmHg* und übersteigt somit den pulmonalarteriellen (Lesser, 1999). Da der Flutungsdruck größer als der pulmonalarterielle Druck ist, wird die Perfusion im gefluteten Teil der Lunge unterbunden. Es liegen keine direkt bestimmten Daten zum pulmonalarteriellen Blutfluss vor, jedoch konnte gezeigt werden, dass es zu keinem intrapulmonalen Shunt während der Flutung kommt (Klinzing, et al. 1999). Bei einem Shunt wird nicht oxygeniertes Blut dem oxygenierten beigemischt. Somit lässt sich das Ausbleiben des Shunts unter Flutung nur über die Unterdrückung der Perfusion erklären. Während der Reventilation kommt es durch die wieder einsetzende Perfusion und der noch vorhandenen Lösung im gefluteten Lungenareal zu einem temporären rechts-links Shunt, welcher sich nach 8 Stunden normalisiert (Klinzing*, et al. 2000).

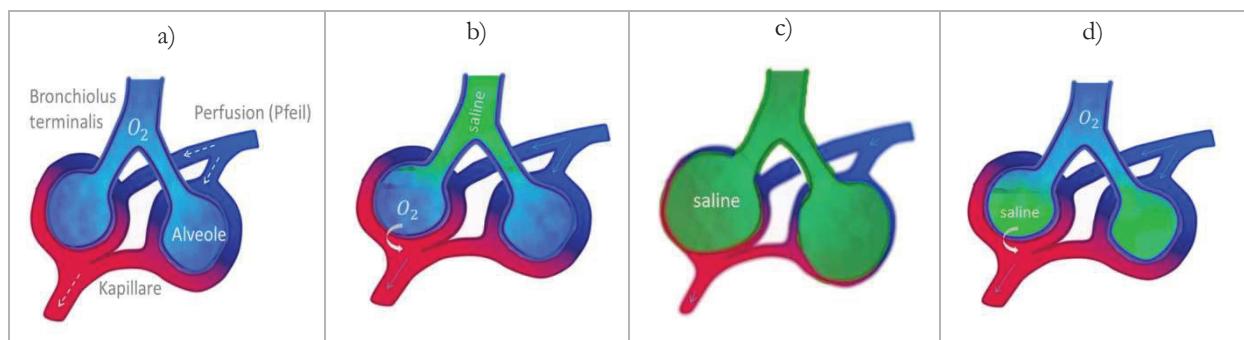


Abb. 2-3 Zyklus der Lungenflutung a) sauerstoffventilierte Alveole b) Flutungseinleitung mit beginnender Füllung (saline Lösung) und Sauerstoffresorption c) restgasfrei geflutete Alveole d) Reventilation mit Sauerstoff und Resorption der Lösung.

Nach der Sauerstoffbeatmung ist das zu flutende Lungenareal vollständig mit O₂ gesättigt (Abb. 2-3a). Es bedarf einer pulmonalen Perfusion bei der Flutungseinleitung, damit Sauerstoff resorbiert wird (Abb. 2-3b). Nach vollständiger Gasresorption wird der Druck gesteigert bis die Perfusion unterbunden ist (Abb. 2-3c). Für einen ausreichenden Gasaustausch durch die ventilerte kontralaterale

Lunge ist eine nicht vorhandene Shuntsituation des gefluteten Lappens von großem Vorteil. Dadurch wird vermieden, dass Resorption von Lösung aus der gefüllten Lunge stattfindet.

In der Reventilationsphase setzt die Perfusion durch Reduzierung des Flutungsdrucks wieder ein. Die residuale Flüssigkeit diffundiert durch die alveoläre Membran und wird vom Blut aufgenommen (Abb. 2-3d) und somit dem systemischen Kreislauf zugeführt.

Der Flutungszustand kann durch bildgebenden Ultraschall bewertet werden. Gasbestandteile stellen sich als echoreiche Strukturen mit nachgelagerten Schallschatten dar, wobei geringste Mengen die B-Bildgebung beeinträchtigen würden. Durch transpulmonale-sonomorphologische Abbildungen der Aorta und des Herzens konnte belegt werden, dass unilaterale Lungenflutung zu einer zuverlässigen und qualitativ hochwertigen Schallbarmachung der Lunge führt (Lesser, et al. 1998).

2.3 Therapeutischer Ultraschall

Die grundlegenden physikalischen Mechanismen des therapeutischen und diagnostischen Ultraschalls sind nahezu identisch. Beim diagnostischen Ultraschall wird ein kurzer Puls mit hoher Bandbreite verwendet, wodurch sich Gewebegrenzen deutlich als Echo abbilden. Üblicherweise werden dafür Schallfrequenzen im Bereich von $3\text{ MHz} - 15\text{ MHz}$ verwendet. Für den therapeutischen Ultraschall kommen Frequenzen von $0,5\text{ MHz}$ bis 3 MHz zum Einsatz, welche als kontinuierliche Welle (CW) ausgesendet werden. Niedrige Frequenzen erreichen größere Eindringtiefen und durch die CW Anwendung erhöht sich der temporale Energieeintrag. Wobei zur Erzeugung einer therapeutischen Wirkung Intensitäten und Applikationsschemata so gewählt werden, dass es zur Wärmeinduktion im Gewebe kommt.

In diesem Kapitel sollen die wichtigsten physikalischen Gesetzmäßigkeiten von Schallwellen, die Methoden der Erzeugung hoher Schallintensitäten sowie der Stand der klinischen Anwendung dargestellt werden.

2.3.1 Physikalische Grundlagen

Für die Ausbreitung in Wasser und Geweben wird die mechanische Schallwelle $u(x, t)$ vereinfacht als Longitudinalwelle betrachtet. Diese kann in einem homogenen Medium vereinfacht durch ihre Amplitude A wie folgt beschrieben werden (Hill, et al. 2004):

$$u(x, t) = Ae^{i(\omega t - kx)} \quad \text{Gl. 2-1}$$

Die Schallgeschwindigkeit c [m/s] kann durch die Materialparameter Dichte ρ [g/cm^3] und Kompressionsmodul K [N/m^2] sowie durch die Schallfeldgrößen Wellenlänge λ [m] und Frequenz f [s^{-1}] beschrieben werden:

$$c = \lambda \cdot f = \sqrt{K/\rho} \quad \text{Gl. 2-2}$$

Die akustische Impedanz Z [$MRayl$] wird auch als Wellenwiderstand bezeichnet und ist eine zentrale Materialkonstante, welche sich aus Dichte und Schallgeschwindigkeit ergibt:

$$Z = \rho \cdot c \quad \text{Gl. 2-3}$$

In einem planaren Schallfeld ist die Schallintensität I [W/cm^2] durch Schalldruck p_s [Pa] und Impedanz Z bestimmt. Sie beschreibt die Energiemenge, welche durch eine Fläche senkrecht zur Ausbreitungsrichtung transportiert wird:

$$I = \frac{|p_s|^2}{\rho \cdot c} \quad \text{Gl. 2-4}$$

Durchläuft die Welle mit einer Intensität I_0 ein homogenes Medium, so erfolgt eine Schwächung durch Absorption. Innerhalb einer Laufstrecke s verringert sich die Intensität I der fortschreitenden Welle exponentiell:

$$I = I_0 e^{-\alpha s} \quad \text{Gl. 2-5}$$

Dabei stellt α die materialspezifische Absorptionskonstante dar, die frequenzabhängig ist (siehe Gl. 3-6). Wird die Absorptionskonstante in dB pro Weglänge angegeben, so kann diese aus den Schalldruckamplituden oder Intensitäten berechnet werden:

$$\alpha = 20 \log\left(\frac{p}{p_0}\right) = 10 \log\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad \text{Gl. 2-6}$$

Wie jede Welle erfährt auch Ultraschall beim Durchgang von Grenzflächen Reflexion, Beugung und Streuung. Anhand des Reflexionsfaktor r , der das Amplitudenverhältnis von reflektierter zur einfallenden Wellenamplitude beschreibt, lässt sich der Verlust wie folgt berechnen:

$$r = \frac{p_r}{p_e} = \left| \frac{Z_1 - Z_0}{Z_0 + Z_1} \right| \quad \text{Gl. 2-7}$$

Dabei stellen Z_1 und Z_0 die Impedanzen der angrenzenden Materialien dar. Im Fall von $r \approx 1$ spricht man von Totalreflexion, was immer an Grenzen von Gewebe ($Z \approx 1,2 - 1,8 \text{ MRayl}$) und Luft ($Z \approx 0,001 \text{ MRayl}$) auftritt.

Der Materialparameter Schallgeschwindigkeit wurde bisher als konstant angesehen. Dieser besitzt aber in Flüssigkeiten und Geweben eine Abhängigkeit von der Schallschnelle, was sich bei hohen Schallintensitäten bemerkbar macht. Für diese Nichtlinearität zwischen Schallgeschwindigkeit und Schallschnelle u ergibt sich folgender Zusammenhang (Bamber, 2004).

$$c = c_0 + \left(1 + \frac{B}{2A}\right)u \quad \text{Gl. 2-8}$$

Der Term B/A wird als Nichtlinearitätsparameter bezeichnet und ist einheitslos. Die Nichtlinearität hat zur Folge, dass sich die Schwingungsphasen mit hohem Schalldruck und Teilchenschnelle (Kompressionsphase) daher schneller ausbreiten als in der Negativdruckphase. Eine sinusförmige Welle steilt sich an ihrer Vorderfront immer mehr auf, wobei diese an der Rückfront abflacht (Abb. 2-4). Diese Wellenverzerrung ist gleichbedeutend mit der Entstehung von harmonischen Frequenzanteilen bei zunehmender Schallintensität (Zabolotskaya & Khokhlov, 1969).

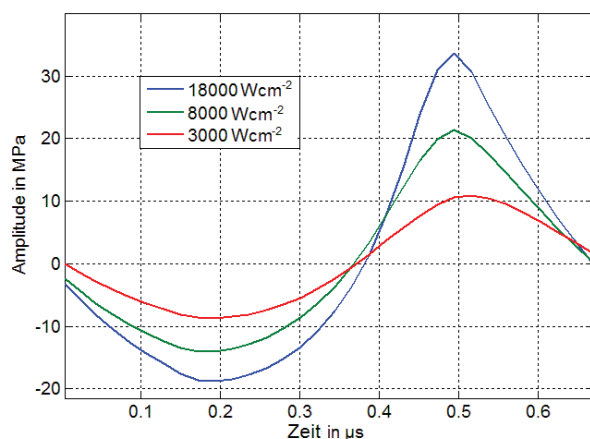


Abb. 2-4 simulierter Schalldruckverlauf in Lebergewebe mit Aufsteilung der Amplitude in der Kompressionsphase bei unterschiedlichen Schallintensitäten.

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten akustischen Gewebeparameter zusammengefasst. Diese beziehen sich ausschließlich auf parenchymales Gewebe, wohingegen nur wenige Daten für pathologisches Gewebe in der Literatur vorliegen. Zudem wurden Messungen zur Bestimmung akustischer Eigenschaften ausschließlich *ex-vivo* durchgeführt, so dass der Einfluss von Perfusion nicht berücksichtigt ist (Kiss, et al. 2010).

Tab. 2.4 Fundamentale akustische Eigenschaften ausgewählter Organgewebe und Wasser.

Gewebe	c [1000 m/s]	Z [MRayl]	α $\left[\frac{dB}{cm}\right]$ @ 1 MHz	B/A
Brust	1,45 - 1,57	1,5	0,75	-
Leber	1,54 - 1,64	1,6 - 1,74	0,5	7,3
Fett	1,4 - 1,5	1,2 - 1,4	0,4	11,1
Knochen	1,5 - 3,7	3,5 - 6,2	1,5 - 7,3	-
Muskel	1,5 - 1,63	1,6 - 2,0	0,6 - 1,0	-
Lunge(ventiliert)	0,45 - 0,67	0,18 - 0,26	> 400	-
Prostata	1,5 - 1,7	1,6 - 2,0	0,5 - 1,1	-
Wasser	1,49	1,5	0,0001	5

(Tanoue, et al. 2012; Hill, et al. 2004)

2.3.2 Erzeugung fokussierter Schallwellen

Schallfelder hoher Intensität werden häufig durch Fokussierung von Wellenfronten generiert. Deshalb spricht man auch vom **H**igh **I**ntensity **F**ocused **U**ltrasound (HIFU). Am häufigsten werden dabei sphärische Wandler-Aperturen verwendet (Abb. 2-5a). Durch die kugelsymmetrische Krümmung liegt das Wirkungsgebiet auf der Zentralachse um den Mittelpunkt der Apertur (ROC). Dessen Größe ist abhängig von geometrischen und akustischen Parametern und besitzt die Form eines länglichen Ellipsoids. Basierend auf dem Durchmesser D der Wandlerapertur, der Wellenlänge (Gl. 2-2) im Lastmedium lässt sich die Länge l und Breite b des fokalen 6 dB Intensitätsmaximums vereinfacht wie folgt berechnen (Hill, 2004):

$$b = 1,41\lambda \cdot \frac{ROC}{D} \quad \text{Gl. 2-9}$$

$$l = 10\lambda \cdot \left(\frac{ROC}{D}\right)^2 \quad \text{Gl. 2-10}$$

Der Vorteil der Methode liegt in der einfachen technischen Realisierung sphärischer Wandler durch Lappen von gesinterten Piezomaterialien (PZT). Die Lokalisation des Intensitätsmaximums (Fokus) ist durch den Krümmungsradius (ROC) des Wandlers definiert.

Mit Hilfe akustischer Linsen lassen sich kostengünstig aus planaren PZT Scheiben HIFU-Wandler beliebiger fokaler Lage realisieren (Abb. 2-5b). Dafür werden Plastmaterialien oder auch Aluminium verwendet. Nachteilig ist die Eigenabsorption des Schalls in der Linse, weshalb sich diese in der Praxis nicht durchgesetzt haben.

Beim phased Array bilden eine Vielzahl von Elementen, welche linear oder zweidimensional angeordnet sein können, eine Apertur. Jedes Element ist elektronisch in Phase und Amplitude individuell ansteuerbar, womit durch Beamforming die fokale Lage variiert werden kann (Abb. 2-5c). Dieses Prinzip wird in der Ultraschallbildgebung (Scanline Verfahren) angewendet und gehört zum technologischen Standard. Der große Vorteil liegt in einer rein elektronischen Steuerung des Fokus, wobei der Schallwandler nicht bewegt werden muss. Nachteilig ist der hohe technologische Aufwand seitens Hardware und Steuerung. Erfolgreich Einzug in die Therapie haben annular phased Arrays gefunden (Held, 2006). Hier werden Kreisringe eines runden Schallwandlers so angesteuert, dass sich der Fokus durch Beamforming entlang der zentralen Achse verschiebt, wobei die laterale Positionierung über mechanische Translation des Wandlers erfolgt.

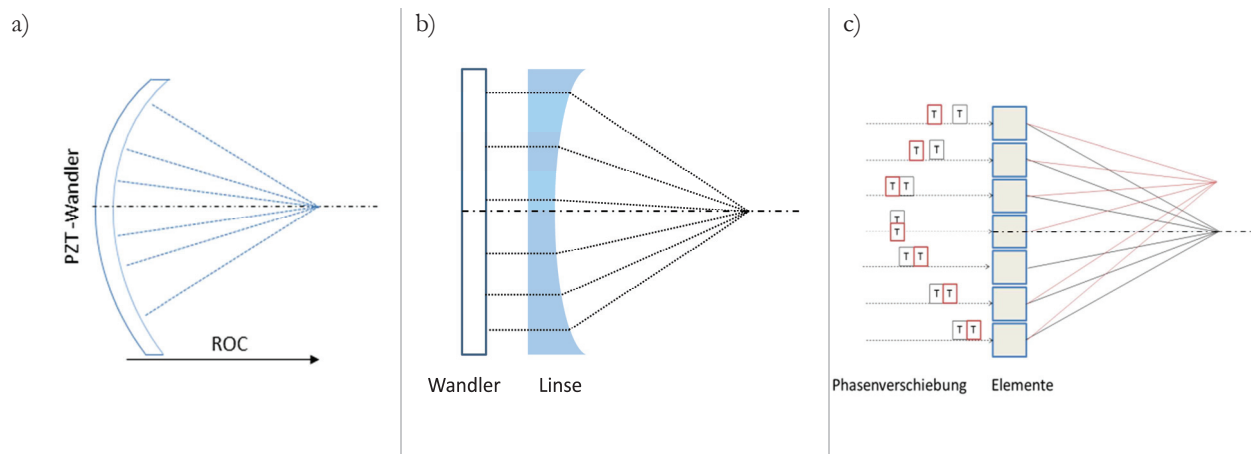


Abb. 2-5 Prinzipien der Schallfeld Fokussierung a) sphärischer Wandler b) akustische Linse c) phased Array.

Vierversprechend ist eine Kombination aus sphärischer Geometrie und phased Array. Dabei wird eine Kugeloberfläche, bestehend aus vielen (ca. > 256) individuellen Einzelementen, zusammengesetzt (Bobkova, et al. 2010). Mit Hilfe des Beamformings kann nun die Lage um den ROC variiert werden, sowohl in axialer Tiefe als auch im Raumwinkel.

Im Fokus eines therapeutischen Wandlers werden Intensitätswerte im Bereich von $I = 100 - 20.000 \text{ Wcm}^{-2}$ generiert. Der simulierte axiale Intensitätsverlauf eines HIFU-Wandlers ($f=1,1 \text{ MHz}$; $\text{ROC}=5 \text{ cm}$; $I=10.000 \text{ Wcm}^{-2}$) ist in Abb. 2-6 dargestellt. Dabei ist die Intensität bis ca. $z=4 \text{ cm}$ sehr gering, steigt dann zunehmend mit einer steilen Flanke zum Maximum im Fokus (ROC) hin an. Von diesem fokalen Intensitätswert fällt diese symmetrisch zum Anstieg ab und liegt nach $z=6 \text{ cm}$ wieder unterhalb therapeutischer Dosen. Der Druckamplitudenverlauf zeigt, dass sich im Fokus fundamentale und harmonische Anteile ausbilden. Die Anteile höhere Frequenz haben einen Einfluss auf die induzierte Heizleistung, da höhere Frequenzen gemäß (Gl. 3-6) stärker in Geweben absorbiert werden (Soneson & Myers, 2010).

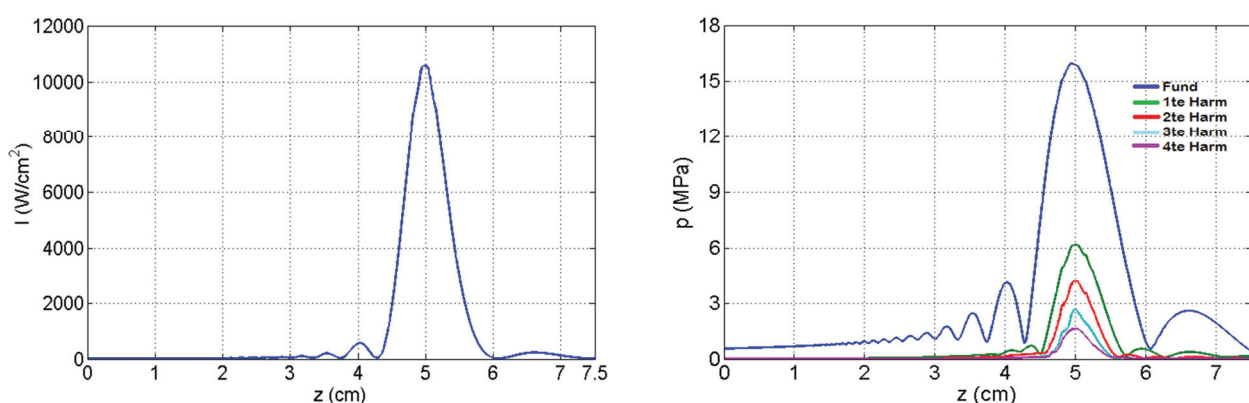


Abb. 2-6 Schallfeldverlauf eines sphärischen HIFU Wandlers entlang der radialen Z-Achse, Schallintensität (links), Schalldruckamplitude mit harmonischen Anteilen (rechts).

2.3.3 Kavitation

Zur HIFU-induzierten Kavitation gehören eine Reihe von Mechanismen, die in diesem Abschnitt kurz beschrieben werden. Kavitation beeinflusst die fokale Energieübertragung und stellt eine Komponente der mechanischen Gewebeerstörung dar.

Bei hohen Intensitäten erreicht der Schalldruck in der refraktionären Phase einige MPa (Tab. 2.5). In dieser Druckphase können Hohlräume durch in Wasser gelöste Gase entstehen. Generell zeichnet sich akustische Kavitation durch das Auftreten von Gas- und Dampfblasen aus, welche im Schallfeld oszillieren. Da die negative Druckphase zeitlich begrenzt ist, bedarf es eines Amplitudenschwellwertes, damit sich Blasen bilden können. Dieser hängt von vielen Eigenschaften des Mediums ab, so z.B. von Temperatur, Gaskonzentration, Oberflächenspannung, Viskosität und Umgebungsdruck. Eine Modellierung in Abhängigkeit aller Parameter ist nicht sinnvoll. Experimentell wurden für verschiedene Gewebe und Schallfrequenzen Intensitätsschwellwerte ermittelt, bei denen Kavitation beginnt aufzutreten.

Tab. 2.5 Schalldruckschwellwerte beim Auftreten von Kavitation.

Gewebe	Frequenz	Kavitation Grenzwert
Wasser- Blut	1,1 MHz	27 MPa PNP
Niere (Hund)	1,1 MHz	29 MPa PNP
Fett	1,1 MHz	15,4 MPa PNP
Pankreas	1,1 MHz	2,5-10 MPa PNP

(Li, et al. 2014; Maxwell, et al. 2013)

Aufgrund unterschiedlicher Messmethoden und HIFU-Schemata kann kein definierter Schwellwert erwartet werden. Bei HIFU-Anwendungen in Geweben muss die Erwärmung und der damit verbundene Dampfdruckanstieg berücksichtigt werden, welcher das Auftreten von Kavitation begünstigt. Werden Kavitationsblasen erzeugt, so ist deren Größe zufällig verteilt. Ihr weiteres Verhalten ist abhängig von Durchmesser, Anregungsfrequenz und Druckamplitude. Sie stellen ein schwingungsfähiges System dar. Liegt die Ultraschallfrequenz in der Nähe der Resonanzfrequenz, werden Blasen zur stabilen Oszillation angeregt (Abb. 2-7a). Sind die Blasen instabil, neigen diese nach einigen Zyklen zum inertialen Kollaps, welcher mit der Implosion in der positiven Druckphase einhergeht (Abb. 2-7b). Im Nahbereich dieser Implosionen werden hohe Schalldrücke (Schockwellen) und Temperaturen ($>100^{\circ}\text{C}$) erreicht. Die mechanischen Kräfte können angrenzende Strukturen zerstören.

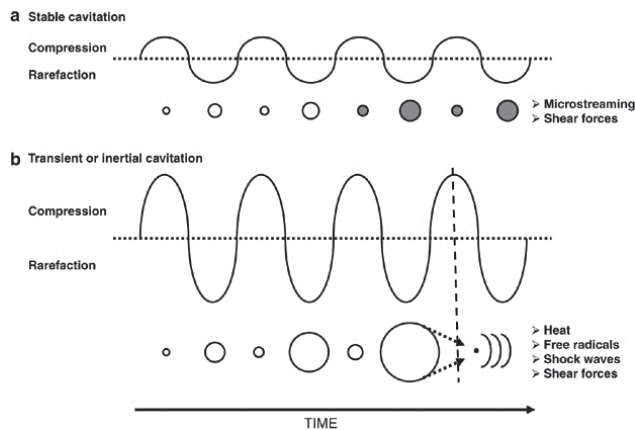


Abb. 2-7 Wirkungsmechanismen der Kavitation a) stabil mit oszillierenden Blasen b) inertial mit kollabierenden Blasen in der Kompressionsphase (Newman & Bettinger, 2007).

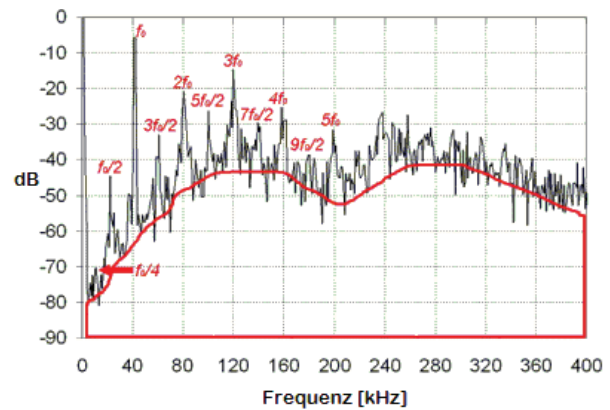


Abb. 2-8 Spektrum eines PCD Signals bei Kavitation, Betrieb bei 40 kHz (f_0) mit sub-harmonischen ($f_0/2$) und hyperharmonischen ($2,3,4,5f_0$) Anteilen (AcousticsPolymer, 2014).

Ein Monitoring der Kavitation kann durch mehrere Verfahren erfolgen (McLaughlan, et al. 2010). Zum einen durch Sonographie, da Blasen als Schallreflektoren im B-Bild deutlich sichtbar sind. Zum anderen erzeugen oszillierende Blasen sub- und hyperharmonische Schallsignale, welche passiv durch akustische Sensoren (PCD) detektiert werden können (Abb. 2-8).

Für den HIFU hat Kavitation positive wie negative Effekte. Zum einen erhöhen die oszillierenden und kavitierenden Blasen den Energieumsatz und damit die fokale Heizleistung. Zum anderen wird der Schall an der Grenzfläche zu Luft (Blasen) reflektiert, was zur Abschirmung des dahinter liegenden Therapiegebietes führt (ter Haar, 2004).

2.4 Hyperthermie

„Jene, die durch Medikamente nicht geheilt werden, werden durch das Skalpell geheilt. Jene die durch das Skalpell nicht geheilt werden, werden durch Wärme geheilt. Jene die die Wärme nicht heilt, müssen als unheilbar betrachtet werden.“

nach Hippocrates

Dieser bezeichnende Ausspruch aus den Anfängen der Medizin lässt vermuten, dass Wärme eine therapeutisch wirksame Komponente besitzt. Anfänglich wurde das künstliche Fieber, durch die Gabe von pyrogenen Stoffen, therapeutisch induziert. In diesem Zusammenhang erhielt der Wiener Psychiater von Jauregg 1927 den Nobelpreis für Medizin. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Hyperthermie als therapeutischer Ansatz für onkologische Krankheitsbilder bedeutsam. Es zeigte sich dabei, dass Tumorgewebe sensibler auf Wärmeeintrag reagiert als Gesundes. Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Grundlagen der Wirkung von Wärme über 37°C auf das Gewebe dargestellt sowie Methoden der Modellierung dieser.

2.4.1 Wärmewirkung in Geweben

Steigt die Temperatur über 40°C an, so erfolgt in der Zelle vermehrt die Produktion von Hitze-Schock Proteinen (HSP). Dieses ist thermisch stabiler als normale Proteine und stellt einen Schutzmechanismus dar. Die Zelle kann jedoch mit HSP nicht mehr so effizient arbeiten. Zellen, die einem nicht-letalen Hitzeereignis (<45°C) ausgesetzt waren, können eine Resistenz gegen diesen Reiz aufbauen (Thermoresistenz).

Mechanismen der Vasodilatation erhöhen die Perfusion bei Temperaturerwärmung und schützen somit durch verbesserten Wärmetransport und Versorgung das Gewebe. Dies ist im malignen Gewebe gestört, wo die Perfusion nur geringfügig mit dem Temperaturereiz ansteigt und nach diesem deutlich abnimmt (Endrich, 1988). Dies führt zu einer post-hyperthermischen Ischämie im Tumor. Steigt die Temperatur weiter an, kommt es zu Denaturierungsprozessen und zur Koagulation zellulärer Proteine. Hält dieser Zustand an, tritt der Zelltod ein. Die letale Wirkung ab 50°C betrifft malignes wie gesundes Gewebe gleichermaßen. Von Ablation spricht man beim Erreichen lokaler Temperaturen über 60°C. Hier tritt die Denaturierung und eine Zerstörung der Zellmembran innerhalb von Sekunden ein. Ein typisches Erscheinungsbild ist die thermische Nekrose (van Leenders, et al. 2000). Bei hohen Temperaturen über 80°C kommt es zudem zu Vaporisationsprozessen, wodurch sich Kavitäten bilden. Die Abgabe von Wasser aus dem erhitzten Gewebe kann bis zur Karbonisierung führen.

Wie in Abb. 2-9 zu sehen, setzt eine letale Wirkung ab 40,5°C ein, wobei die Überlebensfraktion mit zunehmender Temperatur abnimmt. Ab 43°C verstärkt sich der Effekt sprunghaft, so dass keine Stabilisierung der Überlebensfraktion mehr mit der Zeit zu beobachten ist.

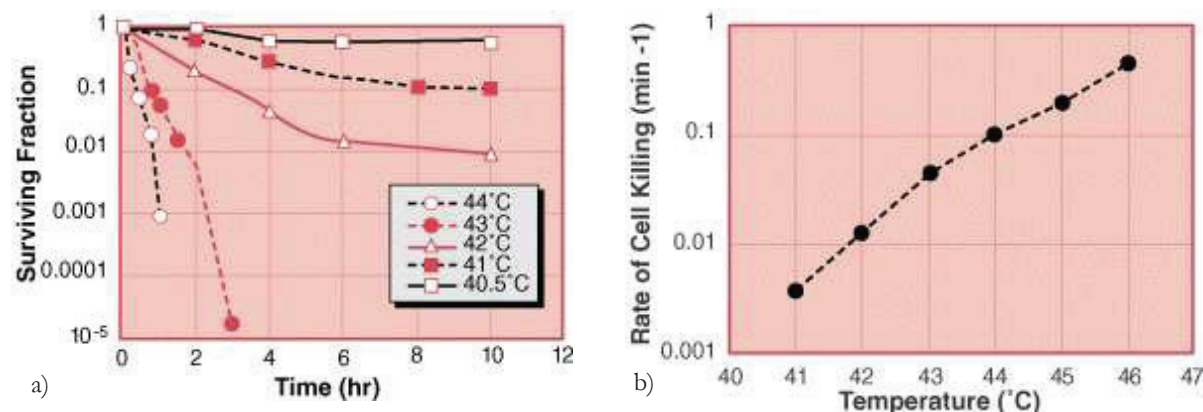


Abb. 2-9 Hyperthermie Wirkung an Tumorzelllinien a) Arrhenius Plot der Überlebensfraktion in Abhängigkeit der Temperatur und Einwirkzeit b) Letalitätsrate in Abhängigkeit der Temperatur (Kufe, et al. 2003).

Die Hyperthermie besitzt synergische Effekte mit Zytostatika und ionisierender Strahlung (Hurwitz & Stauffer, 2014). Für eine therapeutische Kombination mit Hyperthermie sind besonders Zytostatika der Gruppe der Platinderivate wie Doxorubicin und Epirubicin geeignet. Das komplexe Zusammenwirken ist derzeit noch Gegenstand von Forschungsarbeiten. Im Falle des inoperablen NSCLC konnte gezeigt werden, dass eine Dreifachanwendung von Bestrahlung, Chemotherapie und Hyperthermie im Gegensatz zur Radio-Chemo Therapie deutlich zur Verbesserung des Überlebens beiträgt (Wang, et al. 2013).

2.4.2 Thermische Äquivalenzdosis

Um die letale Wirkung unterschiedlicher Temperaturen und Einwirkzeiten auf Gewebe vergleichen zu können, wurde das Isodosenprinzip auf thermische Größen angewendet. Dabei wird die Letalität eines thermischen Reizes (Temperatur, Einwirkdauer) gleichgesetzt der Einwirkzeit einer Referenztemperatur. Arbeiten von Sapareto & Dewey (1984) haben gezeigt, dass die Zeit zum Erreichen eines letalen Therapieeffektes sich halbiert, wenn die Temperatur (>43°C) um 1 K erhöht wird. Es wurde für eine Temperatur die benötigte Zeit ermittelt, nach der 99% aller Tumorzellen avital waren. Dies entspricht einer Lethal Dose (LD) 99. Im thermischen Isodosenmodell erfolgt eine Normierung auf 43°C. Dabei wird die benötigte Zeit zum Erreichen des gleichen therapeutischen Effektes einer beliebigen Temperatur wie bei 43°C als *CEM43C* (Cumulative Equivalent Minutes 43°C) bezeichnet. Aus einem Temperaturverlauf $T(t)$ lässt sich eine äquivalente thermische Dosis basierend auf einer Wirktemperatur von 43°C wie folgt berechnen (ter Haar, 2004).

$$CEM_{43}C = \int_0^t R_c(T)^{(43-T(t))} dt \quad \text{Gl. 2-11}$$

$$R_c(T) = \begin{cases} 0.5 & T > 43^\circ\text{C} \\ 0.25 & 37^\circ\text{C} < T \leq 43^\circ\text{C} \end{cases}$$

Die zum Erreichen einer LD 99 notwendige Einwirkzeit beträgt bei $43^\circ\text{C} \approx 240$ min, also bei $CEM_{43}C=240$. Die letale thermische Dosis ist bei 50°C innerhalb von 12 s erreicht und bei 53°C bereits innerhalb einer Sekunde. Dieser potentielle Zusammenhang von Temperatur und Einwirkzeit ist für die klinische HIFU Therapie sehr vorteilhaft. Durch Ultraschallablation werden fokale Temperaturen von 60°C - 80°C erreicht, womit schnell und unabhängig von der Entität Tumorgewebe zerstört wird. Der Vollständigkeit halber muss noch erwähnt werden, dass die obigen Gleichungen aus Experimenten im Temperaturbereich zwischen 40 - 50°C gewonnen wurden. Deren Interpolation hin zu höheren Temperaturen deckt sich weitgehend mit den praktischen Erfahrungen. Jedoch zeigt sich, dass bei der Applikation von hohen Temperaturen ($>80^\circ\text{C}$) bei kurzer Einwirkdauer (<1 s) eine höhere Dosis $CEM_{43}C > 500$ - 1000 benötigt wird um die gleiche ablativ Wirkung wie bei 240 min @ 43°C zu erzielen (Mouratidis & ter Haar, 2015).

Die folgende Abbildung stellt den Zusammenhang von Einwirkzeit und Temperatur bei verschiedenen Äquivalenzdosen dar. Bei 50°C werden 50 s für eine Dosis von $CEM_{43}C=1000$ benötigt. Ab Temperaturen über 55°C werden Dosen von $CEM_{43}C=1000$ innerhalb einer Sekunde akkumuliert. In der Realität ergeben sich thermische Dosen weit oberhalb von $CEM_{43}C > 1000$ aufgrund der thermischen Trägheit des Abkühlungsvorganges.

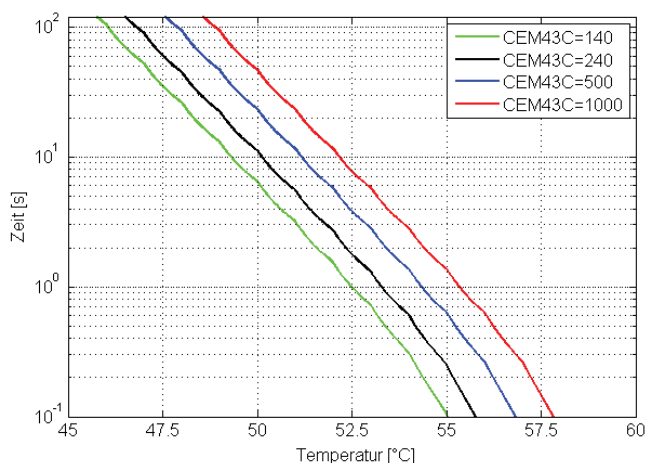


Abb. 2-10 Thermische Äquivalenzdosen in Abhängigkeit von Temperatur und Einwirkzeit mit logarithmischer Zeitachse bei verschiedenen Dosen von $CEM_{43}C=100, 240, 500, 1000$.

2.5 HIFU Ablation

Die physikalischen Eigenschaften des HIFU-Schallfeldes und die Wirkung von Wärme in Geweben wurden in den vorangestellten Kapiteln dargelegt. Durch Absorption hoher Schallintensitäten werden fokale Temperaturanstiege induziert, die eine therapeutische Wirkung erzielen können. Im folgenden Abschnitt werden die Grundlagen der HIFU-Ablation beschrieben. Dazu wird ein gültiges BioHeat Modell an den Wärmeeintrag durch therapeutische Schallfelder angepasst und die gängigen klinischen Methoden der HIFU-Ablation vorgestellt.

2.5.1 Wärmeinduktion durch HIFU

Wie durch Gl. 2-5 beschrieben, erfährt eine Schallwelle im Medium eine Schwächung. Dabei wird akustische in thermische Energie gemäß des Energieerhaltungssatzes umgewandelt. Für die Heizleistung H gilt dabei (Bamber, 2004):

$$H = \alpha \cdot I = \alpha \frac{|p|^2}{\rho c} \quad \text{Gl. 2-12}$$

Aufgrund dieses Wärmeeintrages steigt die Temperatur (unter Vernachlässigung von Konvektionsprozessen) im jeweiligen Raumpunkt des Schallfeldeintrages mit einer Rate von:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{H \cdot t}{\rho \cdot C_{th}} \quad \text{Gl. 2-13}$$

Hier stellt C_{th} [$\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}$] die Wärmekapazität des Gewebes dar. Durch die Erwärmung wird das thermische Gleichgewicht gestört. Ein Ausgleich kann durch Wärmeleitung, Wärmestrahlung und Konvektion erfolgen. Die Wärmestrahlung und Konvektion kann in soliden Geweben vernachlässigt werden. Die Herstellung des Gleichgewichts durch Wärmeleitung wird unter Annahme einer Ortsunabhängigkeit der thermischen Leitfähigkeit k_{th} [$\text{W m}^{-1}\text{K}^{-1}$] durch die allgemeine Wärmeleitungsgleichung beschrieben.

$$\rho \cdot C_{th} \frac{\partial T}{\partial t} = k_{th} \Delta T \quad \text{Gl. 2-14}$$

Befinden sich im betrachteten Volumenelement zusätzliche Wärmequellen oder -senken, so müssen diese berücksichtigt werden. Als Quelle wirkt die durch HIFU induzierte Heizleistung (Gl. 2-12). Die Wärmesenke in humanem Gewebe stellt die Perfusion mit dem Blutfluss der arteriellen Temperatur T_a dar, was erstmals von Pennes (1948) wie folgt definiert wurde:

$$H_{Perf} = -w_b C_b (T - T_a) \quad \text{Gl. 2-15}$$

Dabei stellt $w_b [kg m^{-3} s^{-1}]$ die Perfusionskonstante und $C_b [J kg^{-1} K^{-1}]$ die spezifische Wärmekapazität von Blut dar. Wird Gl. 2-14 mit den Termen der Perfusion und Heizleistungsinduktion ergänzt, so lässt sich die zeitliche Temperaturentwicklung bei der Gewebebeschallung mit der BioHeat Transport Gleichung (BHTE) wie folgt beschreiben (Saboonchi, 2014):

$$\rho C_{th} \frac{\partial T}{\partial t} = k_{th} \nabla^2 T + \alpha \frac{|p|^2}{\rho c} - w_b C_b (T - T_a) \quad \text{Gl. 2-16}$$

Pennes BioHeat-Modell wurde ursprünglich für große Körperarale wie Extremitäten entwickelt. Die dabei getroffenen Vereinfachungen lassen sich nur bedingt auf lokale Erwärmungsprozesse übertragen. Deshalb wurde das Modell kritischen Untersuchungen unterzogen, wobei sich durchaus seine Anwendbarkeit auf lokale Erwärmungsprozesse zeigte (Xiao-Zhou, et al. 2013; Wissler, 1998).

Die wichtigsten thermischen Parameter von Gewebe sind in Tab. 2.6 zusammengefasst. Dabei fällt auf, dass sich thermische Leitfähigkeit und Wärmekapazität nur unwesentlich in Geweben (Muskel, Leber, Blut) unterscheiden und etwas geringere Werte als Wasser ausweisen.

Tab. 2.6 Thermische Eigenschaften und Perfusion von verschiedenen Geweben sowie Wasser.

Gewebe	$k_{th} [W m^{-1} K^{-1}]$	$C_{th} [J kg^{-1} K^{-1}]$	$w_b [kg m^{-3} s^{-1}]$
Blut	0,57	3800	-
Fett	0,2	2400	0,25
Knochen	0,5-2,3	1600	0,01-0,18
Leber	0,55	3700	10,7
Muskel	0,55	3500	5,9
Wasser	0,60	4180	-

(Duck, 1990; Valvano, et al. 1985)

Wird ein fokussiertes Schallfeld in Gewebe appliziert, so ergibt sich ein Intensitätsprofil basierend auf den akustischen Rahmenbedingungen. Aufgrund der gewebespezifischen Absorption, Perfusion und den thermischen Parametern stellt sich eine Heizleistungsverteilung im Fokus ein, die ähnlich der Intensitätsverteilung ist. In Abb. 2-11a ist eine simulierte Heizleistungsverteilung in perfundierter Leber eines fokussierten Wandlers (Parameter siehe Tab. 4.3) dargestellt. In dem zur z-Achse rotationssymmetrischen Modell ist die Lokalisation des Fokus bei $z=60$ mm mit einer maximalen Heizleistung von $120 W cm^{-3}$ ersichtlich. Dieser Heizleistungseintrag führt zur Erwärmung des Ge-

webes. Je nach Beschallungsdauer konvektiert Wärme in die Umgebung (Abb. 2-11b). Dabei werden zentrale Temperaturen von bis zu 90°C erreicht.

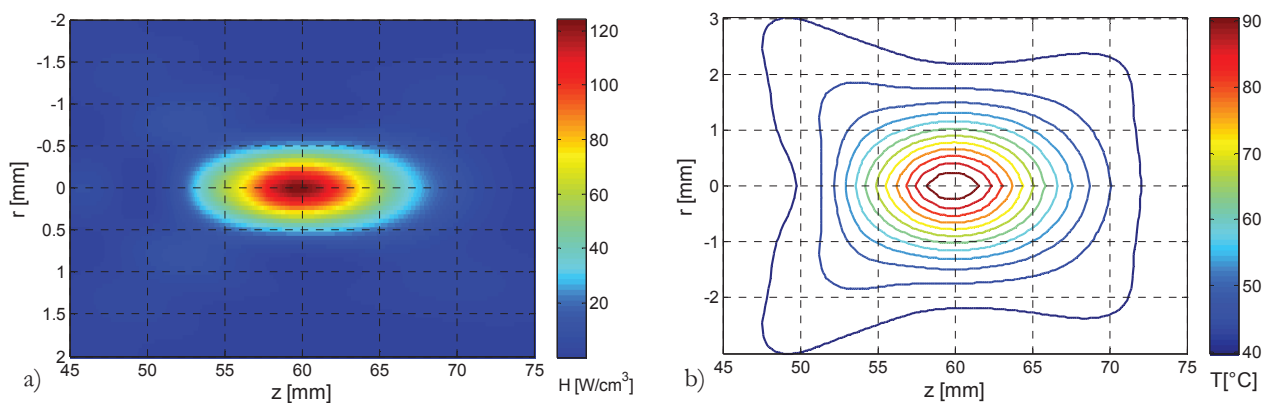


Abb. 2-11 Simulierter HIFU in Lebergewebe mit Darstellung der Verteilung von a) fokaler Heizleistung b) Temperatur nach 5 s Beschallungszeit.

Mit Beginn der Beschallung kommt es aufgrund der induzierten Heizleistung zu einem Anstieg der Temperatur mit der Zeit. Der Temperaturverlauf für die oben dargestellte HIFU-Simulation ist in Abb. 2-12a für unterschiedliche Expositionszeiten dargestellt. Die fokale Temperatur steigt schnell und nähert sich asymptotisch mit zunehmender Expositionsdauer einer Endtemperatur. Mit dem Abschalten des Wandlers und dem Beginn der Abkühlungsphase sinkt die Temperatur innerhalb weniger Sekunden ab und nähert sich wieder dem Ausgangswert (Körpertemperatur). Der Temperaturanstieg im HIFU-Fokus folgt einem exponentiellen Verlauf. Dieser kann durch die Zeitkonstante τ und Parameter a wie folgt beschrieben werden (Dillon, et al. 2012):

$$T(t) = a(1 - e^{-t/\tau}) \quad \text{Gl. 2-17}$$

Mit zunehmender Beschallungszeit beträgt in der Simulation die fokale Temperatur 80°C nach 3 s und erreicht Werte knapp über 100°C nach 7 s. Es wurden keine längeren Ablationszeiten simuliert, da Temperaturen über 100°C aufgrund einsetzender Dampfblasenbildung praktisch nicht durch HIFU erzielbar sind.

Basierend auf dem Verlauf der Temperaturverteilung während der Aufwärm- und Abkühlungsphase kann eine thermische Äquivalenzdosis $\text{CEM43C} \geq 240$ für jede Exposition berechnet werden (Gl. 2-11). In diesem Areal ist mit einer vollständigen Nekrotisierung des Gewebes zu rechnen. Die Abb. 2-12b zeigt die entsprechenden Nekrosezonen nach den jeweiligen simulierten HIFU-Beschallungen. Es wird eine Nekrosezone mit elliptischer Ausprägung gebildet, welche sich mit zunehmender Expositionszeit vergrößert. Die Volumenzunahme ist von 3 s auf 5 s am größten, wogegen von 5 auf 7 Sekunden sich nur ein geringer Zuwachs einstellt.

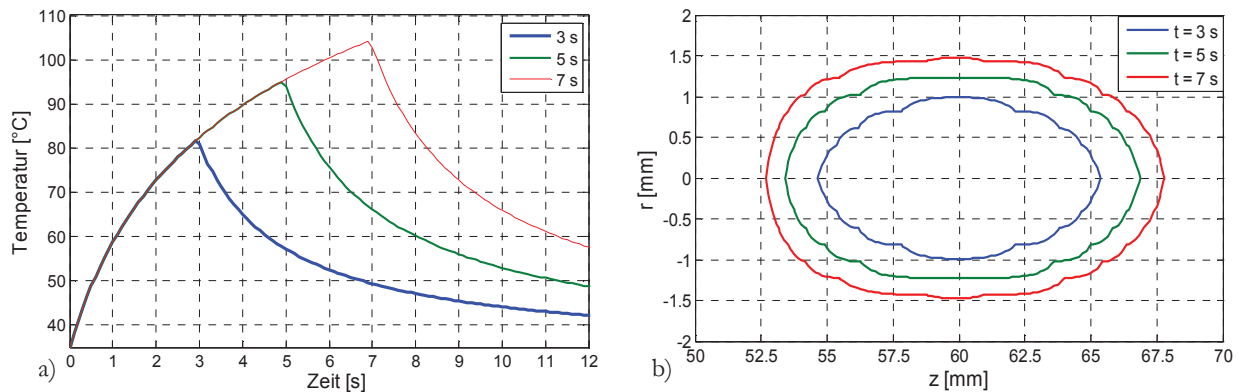


Abb. 2-12 HIFU Simulation in Lebergewebe bei verschiedenen Einwirkzeiten mit a) Verlauf der fokalen Höchsttemperatur und b) Ausbildung der Ablationszone ($CEM43C=240$).

2.5.2 HIFU-Ablationsverfahren

In der sogenannten Raster-Ablation werden HIFU-Einzeldosen auf das Target abgegeben, so dass in diesem alle Zellen durch thermische Nekrose zerstört werden. Da das Volumen des Fokus klein gegenüber dem des Tumors ist, erfolgt eine Rasterung durch das Zielvolumen. Dabei wird das Volumen bevorzugt von distal nach proximal ausgefüllt (Abb. 2-13). Basierend auf der Bildgebung wird zuerst ein räumliches Modell des Tumors erstellt. Der Fokus wird als Ellipsoid interpoliert und ein Raumgitter aus diesen über das Zielvolumen gelegt. Es werden die Positionspunkte des Gitters dann vom HIFU-System angefahren, wobei in jeder Position eine festgelegte HIFU-Dosis (Leistung, Einwirkzeit) abgegeben wird. Dieses einfach zu implementierende Verfahren gehört zum Standard in allen klinischen HIFU-Systemen. Das Verfahren bringt einige Nachteile mit sich und ist sehr anfällig für Bewegungsartefakte, da die Raumpunkte nicht nachgeführt werden. Die fokale thermische Einzeldosis ist nicht konstant und variiert mit den Eigenschaften des akustischen Pfades und der lokalen Absorption im Gewebe. Die Abweichung vom idealen Planungsmodell zum realen Gewebe kann dazu führen, dass Zwischenräume nicht vollständig ablatiert werden. Vermutlich ist die relativ hohe Rezidivrate in der HIFU-Ablation des Prostata-Karzinoms von 25-35% darauf zurückzuführen (Gelet, et al. 2004).

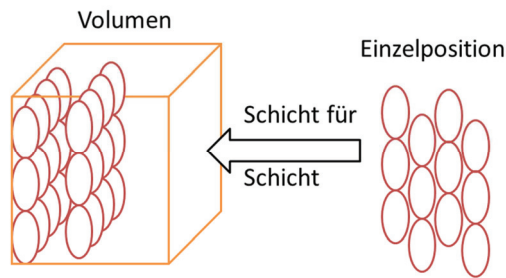


Abb. 2-13 Funktionsprinzip der HIFU-Rasterung.

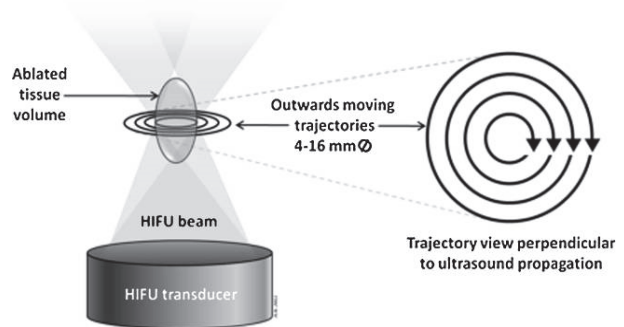


Abb. 2-14 Funktionsprinzip der volumetrischen HIFU-Ablation. HIFU-Wandler mit lateral-rotatorischer Translation des Fokus (Ruhnke, et al. 2013).

In der volumetrischen Ablation erfolgt eine kontinuierliche Erwärmung des gesamten Tumorumfanges oder eines Zielgebietes. Das kann durch Defokussierung (Melodelima, et al. 2007) oder durch Aufteilung in multiple Foki (Köhler, et al. 2009) erreicht werden. Letzteres ist klinisch bereits etabliert und beruht auf einem schnellen (in ms) Abfahren des Zielvolumens unter ständiger Wiederholung des fokalen Musters. In Abb. 2-14 ist dieses Prinzip für eine rotations-symmetrische Verteilung des HIFU-Fokus in der Ablationszone dargestellt. Diese fokale Translation wird durch elektronisches Beamforming eines sphärischen Arrays, wie in Abb. 2-5c dargestellt, gesteuert. Der große Vorteil der Methode liegt im Ausgleich von Inhomogenitäten in Pfad und Gewebe durch thermische Konvektion. Nachteilig ist der hohe Steuerungsaufwand für das Beamforming mit kostenintensiven Array-Wandlern. Das Verfahren wurde zur Effizienzsteigerung bei Ablation großvolumiger Tumore entwickelt, da sich Therapiezeiten gegenüber dem Rasterverfahren um ein Vielfaches reduzieren (Ruhnke, et al. 2013). Arbeiten zur Therapie von Knochenmetastasen zeigen die Eignung des Verfahrens, da eine homogene Temperaturverteilung über dem befallenen Knochenareal die kurative Wirkung verbessert (Huisman, et al. 2014).

Um die fokale Lokalisation im Zielgebiet zu kontrollieren (Guiding), werden bevorzugt etablierte klinische Bildgebungsverfahren wie Sonographie und MRT eingesetzt. Dabei ist die Ultraschallbildgebung am einfachsten zu implementieren, da Bildgebungs- und Therapieschallkopf durch mechanische Kopplung gemeinsam gesteuert werden (USgFUS). Durch ein Alignment wird im Sonogramm immer der HIFU-Fokus an einer Position im B-Bild dargestellt (Abb. 2-15). Ein Nachteil des Verfahrens liegt in der begrenzten räumlichen Orientierung durch das zweidimensionale sonographische Schnittbild. In der B-Bildgebung wird die Ablationszone durch eine Echogenitätsverstärkung sichtbar, wodurch sich Aussagen über die Läsionsbildung treffen lassen (Ghoshal, et al. 2014). Für das Monitoring des Ablationsvorganges erscheint der Einsatz elastographischer Bildgebung vielversprechender, da denaturiertes Gewebe eine höhere Steifigkeit besitzt (Thittai, et al. 2011). Hybrid-Systeme, in denen das Array für Bildgebung und Therapie verwendet

wird, sind eine technologische Herausforderung, besitzen aber für die praktische Umsetzung des USgFUS das größte Potential (Mast, et al. 2011).

Die MR basierte HIFU Ablation (MRgFUS) verbindet zwei vorteilhafte Eigenschaften. Zum einen den guten Weichteilkontrast durch gewebespezifische Wichtung der Bildgebung (T_1w , T_2w , Diffusion), wodurch Tumore sich gut von Parenchym abgrenzen lassen (Hynynen, et al. 1996). Zum anderen kann mit Hilfe des MRT's zusätzlich eine nichtinvasive Thermometrie während der Ablation erfolgen (De Poorter, et al. 1995). Durch eine Rückführung der Temperaturinformation können aktiv die HIFU-Parameter (Leistung, Position) so gesteuert werden, dass homogene Temperatur und Nekroseverläufe im Tumolvolumen realisiert werden (Sun, et al. 2005). Die Thermometrie erfolgt über T_1 -gewichtete Gradientenechosequenzen, welche in weniger als einer Sekunde eine Schnittebene aufnehmen können. Nachteilig für ein volumetrisches Temperaturmonitoring war anfänglich, dass die Temperaturerwärmung durch HIFU ein sehr dynamischer Vorgang in der Größenordnung des temporalen Auflösungsvermögens der MR-Thermometrie ist. Mit modernen 3T Systemen und optimierten Sequenzen lassen sich heute räumliche Temperaturverteilungen innerhalb von 3 Sekunden bestimmen was den praktischen Anforderungen in der HIFU-Ablation nahe kommt (Ruhnke, et al. 2013). Die MR gestützte HIFU-Ablation wird als MRgFUS bezeichnet und ist wegen der hohen Kosten nur wenigen Zentren vorbehalten (O'Sullivan, et al. 2009). In Abb. 2-16 ist schematisch eine MR gestützte Ablation des Uterusmyoms dargestellt, wobei der HIFU Schallwandler im MRT-Tisch integriert ist.

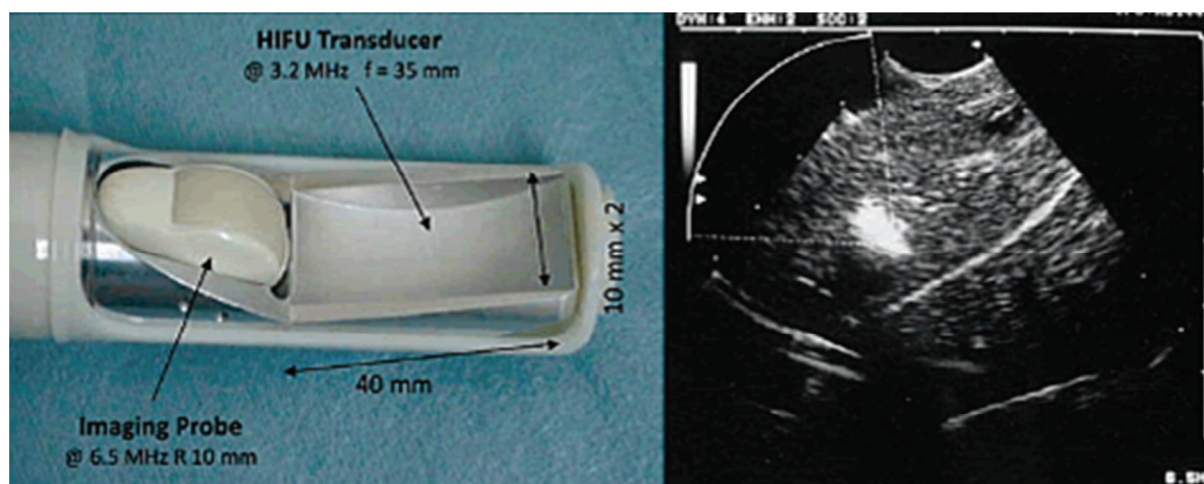


Abb. 2-15 USgFUS Kopf durch HIFU-Kopplung mit transrektalem Schallkopf (links), Sonogramm bei Läsionsbildung (rechts) (Sedelaar, et al. 2001).

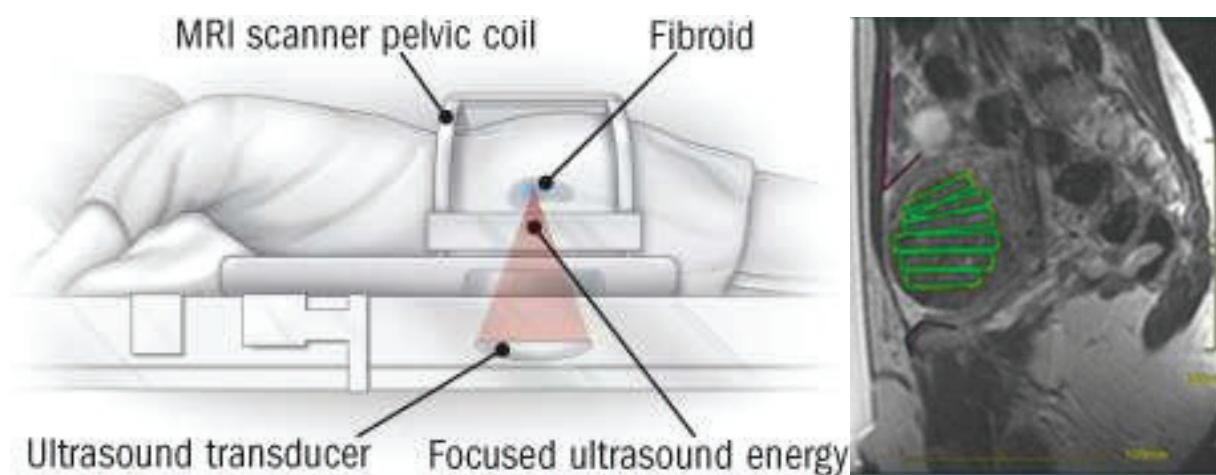


Abb. 2-16 Prinzip des MRgFUS beim Uterusmyom mit Positionierung im MRT (links) und Planungsmodell (rechts) (HarvardHealthPub, 2008).

3 Akustisches Modell des gefluteten tumortragenden Lungenlappens

In diesem Abschnitt wurden die akustischen Parameter von Lungentumorgewebe und geflutetem Lungenparenchym, welche für die HIFU-Wechselwirkung bestimmend sind, experimentell ermittelt. In allen Literaturquellen zur akustischen Gewebecharakterisierung sind keine Eigenschaften maligner pulmonaler Gewebe aufgeführt (Bamber, 2004; ter Haar, 2004; Civale, et al. 2012). Es ist zu vermuten, dass Lungentumore aufgrund des umgebenden, ventilierten Parenchyms als akustisch nicht zugänglich betrachtet werden (Cancer Research UK, 2014).

Die geflutete Lunge stellt ein Parenchym-Lösungs Gemisch dar. Daten aus der Literatur sind nur für den ventilierten (Mikhak & Pedersen, 2002), nicht aber für den mit saliner Lösung gefluteten Zustand verfügbar. Um ein geeignetes Modell des gefluteten Lungengewebes aufstellen zu können, bedarf es der Kenntnis der akustischen Eigenschaften der Lösung, des atelektatischen und gefluteten Lungengewebes.

3.1 Methodik

3.1.1 Messaufbau

Es wurde eine Breitband-Transmissions Methode verwendet, bei der Schallgeschwindigkeit und Absorption in einem Messvorgang bestimmt werden können (He & Zheng, 2001; Madsen, et al. 2011). Der experimentelle Aufbau (Abb. 3-1) bestand aus einem transparenten Behälter mit temperierter (35°C) und entgaster Kochsalzlösung (NaCl 0,9%). Zwei identische Breitband-Ultraschallwandler (Eigenbau siehe Kap. 3.1.2) waren einander gegenüber „Face to Face“ auf einer Stellvorrichtung angebracht (Abb. 3-2). Dazwischen wurde das Gewebe der Breite L fixiert. Der Schallsender wurde von einem Funktionsgenerator (33126A, Agilent Techn., Santa Clara, CA, USA) durch eine High-Low Flanke (30 V_{pp}) mit einer Wiederholrate von 10 Hz angeregt. Der gegenüberliegende Empfänger war mit einem Oszilloskop verbunden, welches über ein Trigger-Signal mit dem Funktionsgenerator synchronisiert war. Die Daten wurden vom Oszilloskop über die GPIO Schnittstelle seriell an einen Laptop übertragen. Die Steuerung der Datenerfassung sowie die Auswertung erfolgte mit MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA), wofür ein spezielles Tool programmiert wurde.

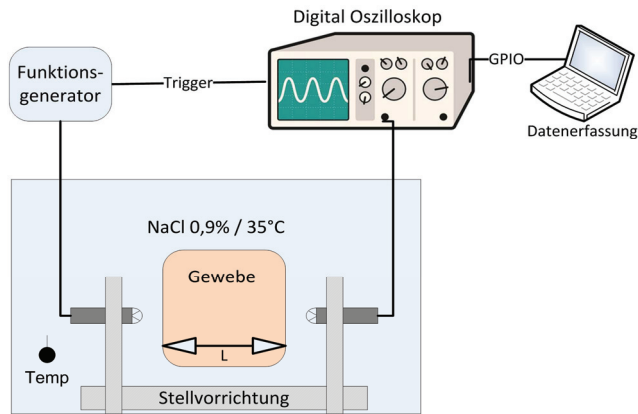


Abb. 3-1 Messaufbau zur Bestimmung akustischer Eigenschaften.

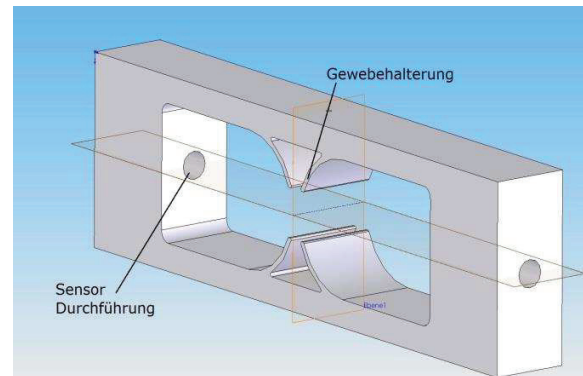


Abb. 3-2 Halterung für Gewebe und Sensoren zur Transmissionsmessung.

3.1.2 Schallwandler-Design

Der Wandler sollte sensitiv über einen Frequenzbereich von 1-4 MHz sein, um den typischen Einsatzbereich von therapeutischem Ultraschall abzudecken. Die Bandbreite ist definiert als 10 dB Frequenzbereich dividiert mit der Mittenfrequenz und ergibt für diese Annahmen ca. 80-90%. Als Designgrundlage für den Lagenaufbau des Wandlers wurden zwei $\lambda/4$ Anpassschichten mit Backing favorisiert. Für die Dimensionierung des zylindrischen Wandlers wurde ein Außendurchmesser von 3 mm bei einer Länge von 15 mm realisiert. Der fertiggestellte Wandler ist in Abb. 3-2 befestigt an der Messvorrichtung zu sehen.

Für das aktive Element wurde ein Piezokomposit (Smart Material GmbH, Dresden, Germany) mit 65% Füllgrad verwendet. In Tab. 3.1 ist der Lagenaufbau mit den entsprechenden Materialien aufgelistet. Die Klebung dieser erfolgte unter Vakuum bei 60°C mit einem niedrigviskosen Zweikomponenten Epoxidharz. Zur elektrischen Kontaktierung der Elektroden wurde Capton (25 μm Kupfer) auf die Elementelektrode anisotrop leitend geklebt.

Tab. 3.1 Lagenaufbau des Breitbandwandlers zur Bestimmung der akustischen Gewebeeigenschaften.

Lage	Material	Beschreibung	Impedanz	Dicke
1	FR4 (Leiterplatte)	zweite Schicht	3 MRayl	0,5mm
2	gefülltes Polymer EPOTEC 30% Al_2O_3	erste Schicht	6 MRayl	0,34mm
3	PZT 5A, 65% Füllgrad	aktiver Piezokomposit	15 MRayl	0,4mm
4	Wolfram gefülltes HYSOL MP121	Backing	~ 6 MRayl	> 5mm

Die für das Lagenmodell simulierte und für den realisierten Wandler gemessene Impulsantwort ist in Abb. 3-3 dargestellt. Es ergab sich ein effektiver Arbeitsbereich (10 dB) von 1,4 - 4,0 MHz, wobei Simulation und Prototyp weitgehend übereinstimmten. Dieser Bereich ist typisch für therapeutische Ultraschallanwendungen und das Wandlerdesign stellte einen akzeptablen Kompromiss zwischen den akustischen Anforderungen und technologischen Realisierungsmöglichkeiten dar.

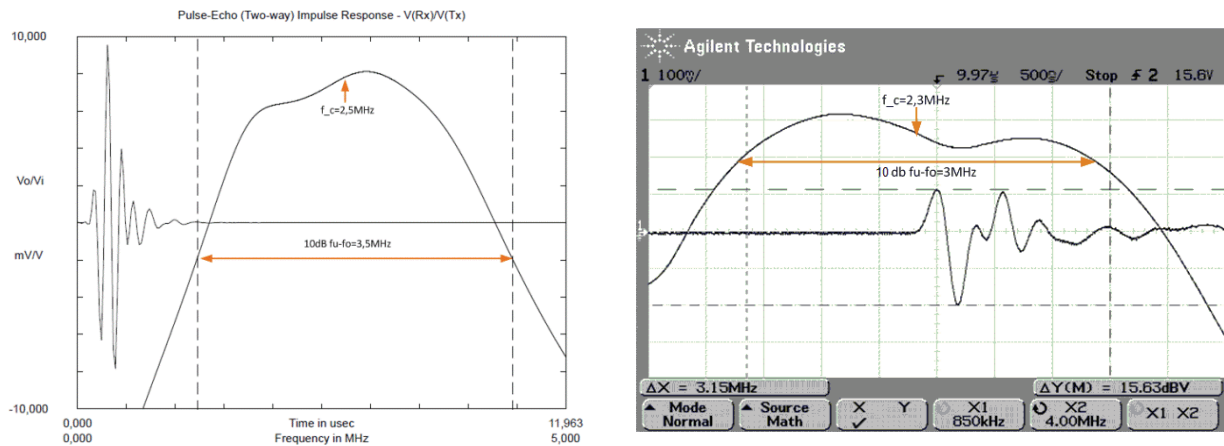


Abb. 3-3 Wandler Charakteristik mit Impuls-Echo Signal und Bandbreite, PiezoCAD Simulation (links), gemessener Prototyp (rechts).

3.1.3 Datenverarbeitung

Die Dichtebestimmung des Tumorgewebes erfolgte mit Hilfe eines Pyknometers, welches die Flüssigkeitsverdrängung einer bekannten wässrigen Lösung (ρ_{H_2O}) nutzt (DiResta, et al. 1990). Dazu wurde die Masse der Probe (m_1), des Pyknometers mit Kochsalzlösung (m_2) sowie des Pyknometers mit Gewebe und Lösung (m_3) auf einer Laborwaage (EMB200-2, Kern&Sohn, Balingen) bestimmt. Die Dichte des Gewebes ergibt sich daraufhin gemäß:

$$\rho_{Gew} = \frac{m_1}{m_1 + m_2 - m_3} \cdot \rho_{H_2O} \quad \text{Gl. 3-1}$$

Die Messungen erfolgten unter temperierten (35°C) Bedingungen, so dass der Temperatureinfluss auf die Dichte vernachlässigbar wurde. Schallgeschwindigkeit und Absorption ergaben sich aus der Analyse des Empfangssignals der Breitband-Durchschallung. Der Sendepuls erfährt eine Schwächung und zeitliche Verzögerung beim Durchlaufen einer Gewebestrecke. Der Empfangsimpuls wurde als Referenz in Kochsalzlösung $Y_0(t)$ und danach für eine Gewebeprobe der Dicke L als $Y(t)$ bei einem Sensorabstand aufgezeichnet.

Aufgrund der höheren Schallgeschwindigkeit in Geweben ist $Y_0(t)$ zeitverzögert gegenüber $Y(t)$ (Abb. 3-4). Wenn diese Signale eine Ähnlichkeit besitzen, dann bildet sich die Laufzeitdifferenz τ als Maximum in der Kreuzkorrelation beider Signale ab (Ophir, et al. 1989). Alternativ kann auch die Zeitdifferenz des Extremum der ersten Halbwelle von $Y_0(t)$ und $Y(t)$ bestimmt werden. Die Kreuzkorrelation hatte sich als stabile Methode in den Vorversuchen herausgestellt und ließ sich einfach automatisieren. Die Schallgeschwindigkeit c [m/s] der Gewebeprobe ergibt sich basierend auf der in Lösung ($c_0 = 1520 \text{ m/s @ } 35^\circ\text{C}$ (Greenspan & Tschiegg, 1959)) zu:

$$c = c_0 \cdot \frac{L}{\tau \cdot c_0 + L} \quad \text{Gl. 3-2}$$

Die Schallimpedanz Z ergibt sich als Produkt aus der Dichte ρ_{Gew} und Schallgeschwindigkeit c (Gl. 2-3).

Zur Bestimmung der frequenzabhängigen Dämpfung wurden die in Lösung und Gewebe erfassten Empfangspulse durch diskrete Fourier-Transformation in den Frequenzbereich überführt.

$$Y_0(t) \xrightarrow{\text{DFT}} S_0(f), Y(t) \xrightarrow{\text{DFT}} S(f) \quad \text{Gl. 3-3}$$

Die Absorption in Kochsalzlösung kann vernachlässigt werden ($0,0014 \text{ dB cm}^{-1}\text{MHz}^{-1}$ (Treeby, et al. 2011)), womit sich die frequenzabhängige Absorption $\alpha(f)$ [dB/cm] des Gewebes aus den Amplitudenspektren und der Dicke der Gewebeprobe L wie folgt ergibt:

$$\alpha(f) = \frac{1}{L} \cdot 20 \log_{10} \left(\frac{S_0(f)}{S(f)} \cdot r_a \right) \quad \text{Gl. 3-4}$$

$$r_a = \frac{4 \cdot Z_{H_2O} Z_{Gew}}{(Z_{H_2O} + Z_{Gew})^2} \quad \text{Gl. 3-5}$$

Um Reflexionsverluste des Pulses beim zweifachen Durchlaufen des Lösung-Gewebe Impedanz-Sprunges zu berücksichtigen, wurde der Reflexionsfaktor r_a eingeführt (Madsen, et al. 2011). In einigen Arbeiten (Keshavarzi, et al. 2001) wird dies vernachlässigt, was zu einer Überbewertung der Absorptionswerte führen kann, da ohne Korrektur diese Streuverluste der Absorption zugerechnet werden.

Es hat sich gezeigt, dass die Abhängigkeit der Absorption $\alpha(f)$ über die Frequenz f [MHz] einem Potenzgesetz folgt (Bamber, 2004) und mit Hilfe des Absorptionskoeffizienten A [$\frac{\text{dB}}{\text{cm MHz}}$] und der Linearitätskonstante n wie folgt beschrieben werden kann.

$$\alpha(f) = Af^n$$

Gl. 3-6

Die Interpolation der Messdaten erfolgte mit Hilfe der „Curve Fitting“ Toolbox (MATLAB, Natick, USA) nach der least-square-error Optimierungsmethode (Abb. 3-5). Die Güte der Interpolation wurde durch den Goodness of Fit ($R^2 > 0,9$) bewertet. Anhand eines Materials bekannter akustischer Eigenschaften (HIFU-Gel, Onda Corp, Sunnyvale, CA, USA) wurde der Messaufbau evaluiert.

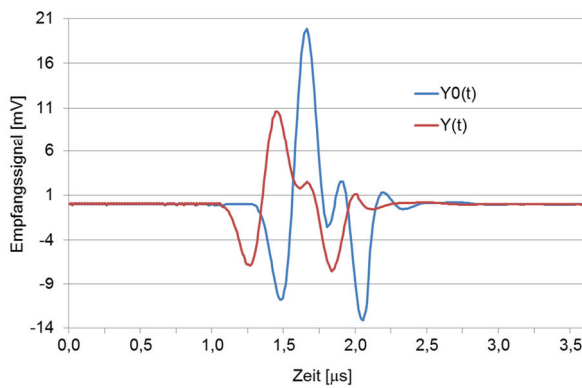


Abb. 3-4 Signalverlauf des Empfangsimpulses, Transmission in Lösung (blau) und Gewebe (rot).

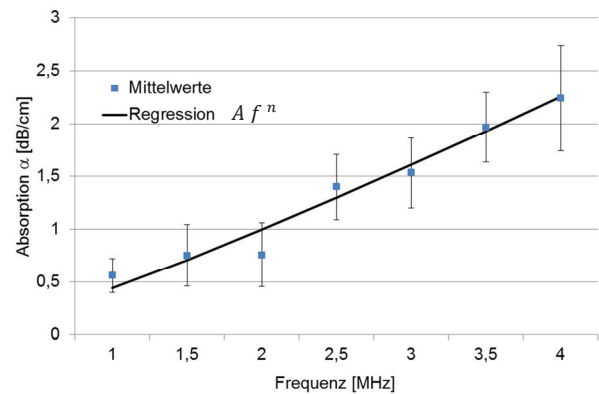


Abb. 3-5 Regression der frequenzabhängigen Absorption, Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung der Einzelmessungen.

3.1.4 Gewebeselektion und Präparation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die akustischen Eigenschaften des gasfreien Alveolarparenchyms an fünf atelektatischen Lungenlappen bestimmt. Bei Untersuchungen am gefüllten Lungenlappen wurde der Sensorabstand auf die maximal mögliche Breite des Lungenlappens vergrößert, wofür eine Vorrichtung basierend auf einem Messschieber diente (Abb. 3-6). Hierbei musste sichergestellt werden, dass sich kein Tumorgewebe und große Bronchien im akustischen Pfad befanden. Die Vorgehensweise der Präparatgewinnung und Flutung des resezierten Lungenlappens ist in Kap. 5.1 beschrieben.

Das Tumorgewebe wurde intraoperativ oder aus den gefluteten Lungenlappen entnommen (Abb. 3-7). Dabei verteilten sich die Tumorentitäten wie folgt: 6x ADC, 4x SQC, 4x BAC, 1x BEN. Die Gewebesamples wurden mit einem Skalpell in Segmente von mindestens 10 mm Kantenlänge zerlegt. Besonderer Wert wurde auf eine parallele Ausrichtung der Seiten gelegt und auf die vollständige Entfernung von Parenchym- und Bronchialgewebe. Mit Ultraschall-Bildgebung wurde die Proben auf Homogenität und Gasfreiheit geprüft.

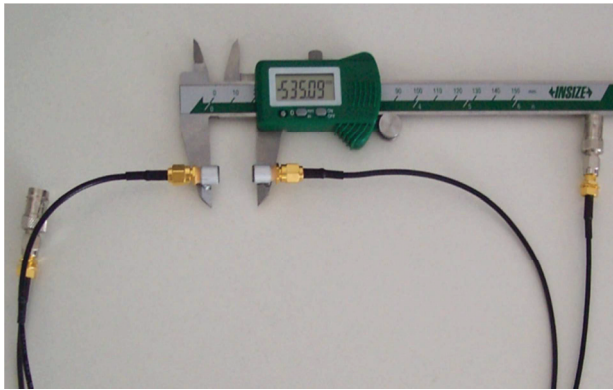


Abb. 3-6 Messvorrichtung mit Breitbandwandlern zur Absorptionsbestimmung von Lungenlappen.



Abb. 3-7 Präparation eines ADC aus dem gefluteten Lungenlappen.

3.2 Akustische Gewebeparameter

In Tab. 3.2 sind die akustischen Parameter Impedanz, Dichte sowie Absorption für die verschiedenen Lungentumore sowie Lunge im atelektatischen und gefluteten Zustand zusammengefasst. Tumorgewebe besitzt eine höhere Schallgeschwindigkeit ($1540 - 1640 \text{ m/s}$) als Wasser (1520 m/s). Der benigne Tumor, das Bronchioloalveoläre- und Adenokarzinom sowie die geflutete Lunge weisen Schallgeschwindigkeiten wie Wasser auf, wohingegen für das squamöse Karzinom und das atelektatische Lungengewebe der höchsten Wert von 1640 m/s bestimmt wurde.

Tab. 3.2 Akustische Parameter (Schallgeschwindigkeit c , Impedanz Z , interpolierte Absorption durch A und n mit Best Fit- R^2) von Lungentumoren (ADC adeno, SQC squamöses, BAC bronchioloalveoläres Karzinom) und Lungengewebe in geflutetem und atelektatischem Zustand.

Gewebe	c [1000 m/s]	ρ [g/cm^3]	Z [MRayl]	A [dB/cm MHz]	n	R^2
NSCLC						
SQC	$1,64 \pm 0,12$	$1,15 \pm 0,03$	$1,88 \pm 0,09$	0,43	1,44	0,97
ADC	$1,57 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,11$	0,44	1,18	0,96
BAC	$1,56 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,03$	$1,66 \pm 0,04$	0,31	1,01	0,93
BEN	1,54	1,14	1,85	0,98	1,12	0,98
Lunge						
geflutet	$1,55 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$1,60 \pm 0,03$	0,12	0,89	0,91
atelektatisch	$1,64 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,09$	0,21	1,14	0,90

Aus Dichte und Schallgeschwindigkeit resultieren Impedanzen von 1,66-1,88 $MRayl$ im Lungentumor. Die größte Schallimpedanz von 1,88 $MRayl$ wurde für das SQC bestimmt. Die Impedanz im atelektatischen Lungengewebe (1,72 $MRayl$) ist höher als im Wasser (1,5 $MRayl$). Die geflutete Lunge zeigt mit 1,6 $MRayl$ den geringsten Wert aller Proben.

Die Absorptionskonstante A ist in ADC und SQC nahezu identisch mit Werten von 0,44 bzw. 0,43 $dB/cm MHz$. Der Linearitätskoeffizient n ist im SQC etwas höher als im ADC (1,44 vs. 1,18). Das Alveolarzellkarzinom (BAC) zeigt die geringste Absorption von Tumorgeweben 0,31 $dB/cm MHz$ mit einer nahezu linearen Frequenzabhängigkeit ($n \approx 1$). Das benigne Hamartonchondroma weist den höchsten Absorptionswert aller Lungentumore (0,98 $dB/cm MHz$) auf. Das atelektierte, gasfreie Parenchym besitzt eine geringere Absorption als Lungentumorgewebe. Der geringste aller bestimmten Absorptionswerte wurde für geflutetes Lungengewebe bestimmt (0,12 $dB/cm MHz$).

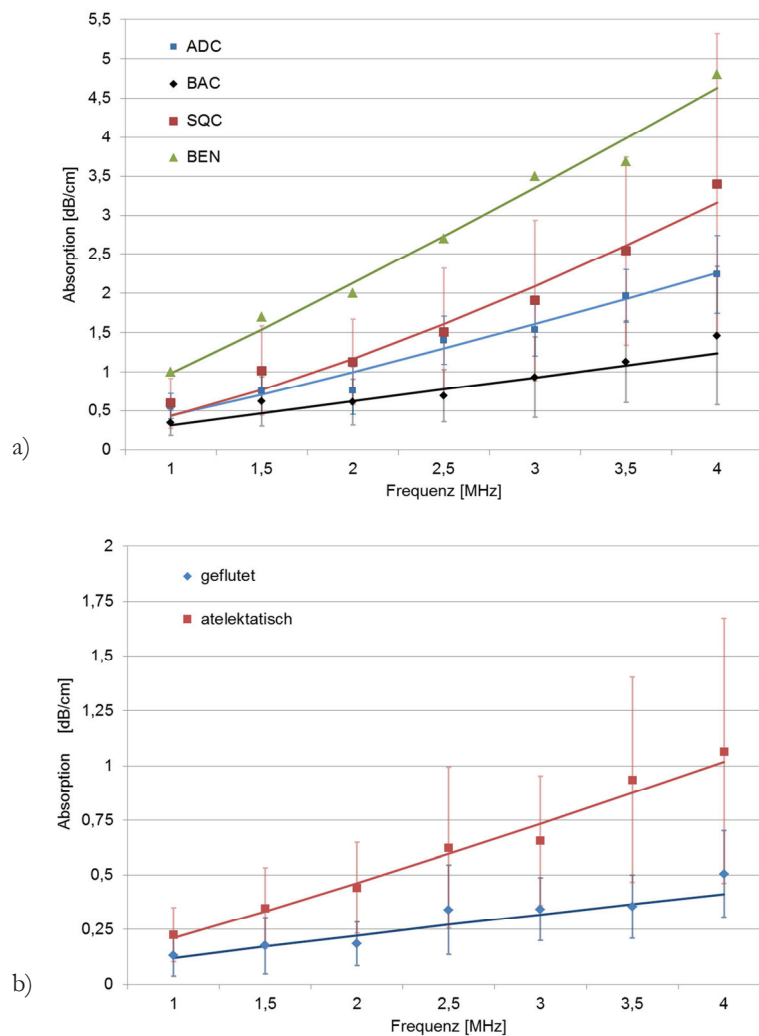


Abb. 3-8 Frequenzabhängige Absorption basierend auf den Mittelwerten der Einzelmessungen mit einfacher Standardabweichung und Best Fit Interpolation für a) Lungentumorgewebe verschiedener Entitäten b) geflutetes Lungengewebe und atelektatisches Parenchym.

3.3 Diskussion

In diesem Abschnitt wurden die grundlegenden akustischen Parameter, die zur Modellierung der HIFU-Ablation notwendig sind, experimentell ermittelt. Das geflutete Lungengewebe stellt eine Besonderheit als Gewebe-Lösungs-Verbund dar. Basierend auf den bekannten Parametern von Wasser (saline Lösung) und atelektatischem Gewebe lässt sich das Verhalten von gefluteter Lunge modellieren. Das Massenverhältnis von Lösung zu Gewebe betrug bei den Präparaten ca. 5:1, was auch *in vivo* zu erwarten wäre. Somit ist in gefluteter Lunge mit einer dominierenden akustischen Eigenschaft durch die Kochsalzlösung zu rechnen. Aufgrund eines Impedanzunterschiedes zwischen Alveolarepithel und Lösung treten in gefluteter Lunge multiple Schallreflexionen beim Durchlaufen der Schallwellen auf. Dies hat Auswirkungen auf die Bildgebung und den BioHeat-Transfer.

Diese multiplen Reflexionen sind verantwortlich für die in Kapitel 5.2.1 beschriebenen, ecoreichen Textur in der Sonographie des gefluteten Lungenparenchyms. Der Absorptionsparameter wird damit überschätzt, da das Messverfahren von einem homogenen Medium ohne multiple Streuung ausgeht.

Absorption bestimmt die Umwandlung akustischer in thermische Energie. Diese ist in der gefluteten Lunge ($0,12 \text{ dB/cm MHz}$) viel geringer als im Tumorgewebe ($0,44 \text{ dB/cm MHz}$). Somit wird der HIFU-induzierte Temperaturanstieg im Parenchym geringer ausfallen als im Tumorgewebe. Hier zeigt sich bereits eine einzigartige Eigenschaft des gefluteten Lungenmodells aus therapeutischer Sicht. Die dominante thermische Wechselwirkung von HIFU erfolgt im Tumorgewebe, wohingegen das Parenchym fast keine Wärmeinduktion erfährt. Diese Vermutung konnte in Kapitel 6.1.2 experimentell bestätigt werden.

Die akustischen Eigenschaften von ADC und SQC unterscheiden sich nicht von publizierten Werten für Prostata oder Uterus (Bamber, 2004; Keshavarzi, et al. 2001). Das BAC zeigt einen etwas geringeren Absorptionswert ($0,31 \text{ dB/cm MHz}$), welcher sich von denen der anderen Tumorentitäten unterscheidet. Die thermische HIFU-Induktion wird in BAC vermutlich geringer ausfallen als im ADC und SQC, in welchen Maß muss experimentell ermittelt werden.

Diese Erhebung akustischer Parameter erfolgte im Rahmen dieser Arbeit erstmalig an Lungentumorgewebe und gefluteter Lunge (Wolfram, et. al. 2013). In der Fachwelt bestand an diesen Daten bisher kein Interesse, da ein praktischer Nutzen zur Anwendung therapeutischen Ultraschalls im ventilierten Lungengewebe nicht ersichtlich war.

Mögliche Limitierungen ergeben sich aus der geringen Anzahl von Gewebeproben beim benignen Chondrom, für das nur ein Sample vorlag. Innerhalb der Studie war kein SCLC verfügbar. Diese Entität ist zwar nicht selten, wird aber vorzugsweise systemisch therapiert wodurch ein intraoperatives Sampling nur aufgrund eines Zufallsbefundes ergeben würde.

Für die Modellbildung der HIFU-Ablation ist auch die Kenntnis des Nichtlinearitätsfaktors und der thermischen Eigenschaften notwendig. Diese wurden nicht bestimmt, da die Verfahren sehr aufwendig und mit großen Fehlern behaftet sind (Valvano, et al. 1985). Zudem gibt es eine ausreichende Datenbasis der thermischen Leitfähigkeit für parenchymatöse und maligne Gewebe (Duck, 1990). Die thermische Kapazität von Geweben ist ähnlich den Werten von Wasser (Tab. 2.6). Für den Nichtlinearitätsfaktor hat sich gezeigt, dass im parenchymatösen Gewebe die Werte nur eine geringe Variabilität aufweisen, Literaturdaten für malignes Gewebe liegen nicht vor (Law, et al. 1985).

4 HIFU BioHeat Modell

In diesem Abschnitt wurde die Wirkung von HIFU auf Tumore, welche von geflutetem Lungengewebe umgeben sind, im Rahmen von Simulationen untersucht. Die im vorigen Abschnitt bestimmten akustischen Parameter wurden dabei in eine Simulationsumgebung zur BioHeat-Induktion eingebunden. Darauf aufbauend erfolgte ein Vergleich der Wirksamkeit gängiger Ablationsschemata. Optimierungsstrategien zur Ablation unter lungenspezifischer Akustik wurden ebenfalls untersucht und neue Ansätze abgeleitet.

4.1 Methodik

4.1.1 HIFU - Simulator

Zur Simulation fokussierter Schallfelder wurde der „HIFU Simulator 1.2“ (Soneson, 2011) als Free-ware Simulationsumgebung auf Matlab Basis verwendet. Dieses Tool wurde von der FDA entwickelt (Soneson, 2009) und bereits in verschiedenen Arbeiten validiert (Hou, et al. 2001). Der Simulator besteht aus zwei Modulen:

1) akustisches Modul

Basierend auf den geometrischen Parametern eines sphärischen Wandlers wird ein fokales Schallfeld in einem zweidimensionalen, rotationssymmetrischen Modell berechnet. Das Transmissionsmedium kann ein- oder zweilagig abgebildet werden. Wichtigster Aspekt des Simulators ist die Berechnung der fokalen Schallintensität unter Berücksichtigung der Ausbreitung von harmonischen Schallamplituden durch Nichtlinearitäten (Gl. 2-8) sowie der frequenzabhängigen Dämpfung von Geweben (Gl. 3-6).

2) BioHeat Modell

Aus der räumlichen Schallfeldverteilung wird die Heizleistung $H(\mathbf{z}, r)$ in jedem Volumenelement durch Absorption bestimmt. Diese Heizleistungsverteilung dient als Input des BioHeat Modells. Unter der Annahme einer räumlich homogenen Konvektion wird iterativ nach Gl. 2-16 ein zeitlich-räumlicher Temperaturverlauf $T(\mathbf{z}, r, t)$ mit Hilfe der Crank-Nickolson Operatoren (Crank & Nickolson, 1996) berechnet. Der Simulator betrachtet nicht die physikalische Limitierung des Siedepunktes.

Die Abb. 4-1 stellt den HIFU Simulator mit seinen Modulen sowie den in Kap. 4.1.2 beschriebenen Anpassungen graphisch dar. Darin sind die Prozessschritte mit den dazugehörigen Daten in Form von Blockelementen abgebildet. Ein großer Vorteil dieser Modellstrukturierung gegenüber Finite-Elemente-Berechnungen liegt in dem iterativen Lösungsverfahren des BioHeat-Modells. Dadurch

werden innerhalb eines jeden zeitdiskretisierten Simulationsschritts die aktuelle Temperatur und Dosisverteilung berechnet und ausgegeben. Somit können Temperaturregler Gl. 4-5 oder Absorptionsanpassung Gl. 4-6 und iterative Optimierungsstrategien eingebunden werden.

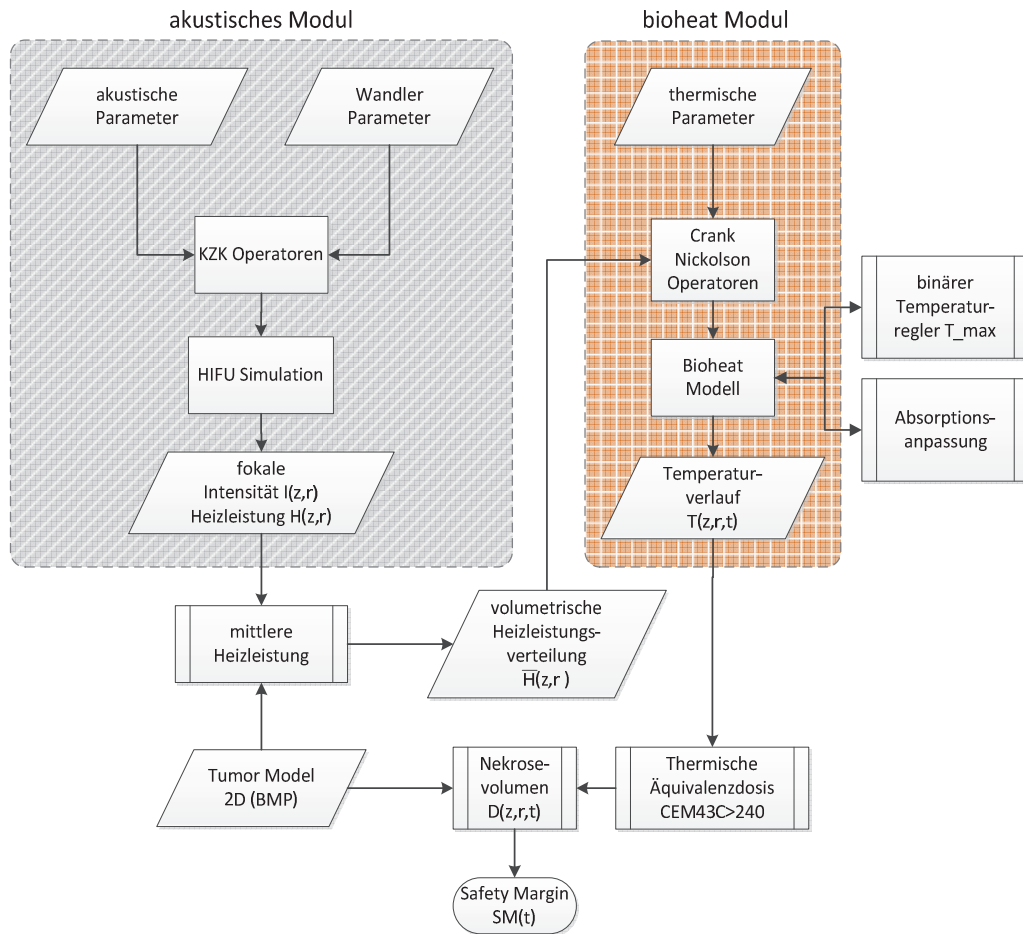


Abb. 4-1 Schematische Darstellung der Simulationsumgebung. Die Funktionsblöcke des HIFU Simulators 1.2 mit adaptierten Algorithmen zur volumetrischen Ablation, Temperaturregelung und Äquivalenzdosisberechnung.

4.1.2 Adaptionen der Simulationsumgebung

Volumetrische Heizleistung

Die volumetrische Ablation beruht auf der virtuellen Gleichverteilung eines HIFU-Fokus im Tumor. Die dafür notwendige mittlere Heizleistung im Tumolvolumen ($\bar{H}_{Tumor} [Wcm^{-3}]$) wurde dabei in zwei Schritten berechnet.

Aus der zweidimensionalen rotationssymmetrischen Heizleistungsverteilung eines HIFU-Fokus ($H(z, r)$) wurde zuerst die mittlere Heizleistung \bar{H}_{Focus} im fokalen Volumen V_{Focus} bestimmt. Ausgehend von der simulierten Schallintensität wird die Heizleistung im rotationssymmetrischen Modell durch eine Folge axial angeordneter Segmente angenommen. Dabei entspricht jedes Segment (in Δz) einem Rotationskörper (Abb. 4-2). Zusätzlich erfolgt eine Unterteilung der Heizleistungsverteilung in i Stufen wobei sich für jede Heizleistungsstufe ein Verlauf der Segmente $H_i(z)$ ergab (Abb. 4-3). Das Volumen V_i der jeweiligen Heizleistungsstufe i wurde wie folgt berechnet:

$$V'_i = \pi \sum_z (H_i(z))^2 \cdot \Delta z \quad \text{Gl. 4-1}$$

$$V_i = V'_i - V_{i-1} \quad \text{Gl. 4-2}$$

Dabei musste berücksichtigt werden, dass ausgehend von dem Volumen der ersten Stufe ($V_1 = V'_1$) sich das Volumen in jeder Heizleistungsstufe aus dem berechneten Rotationskörper (V'_i) abzüglich dem Volumen der eingeschlossenen Vorgängerstufe (V_{i-1}) zusammensetzt.

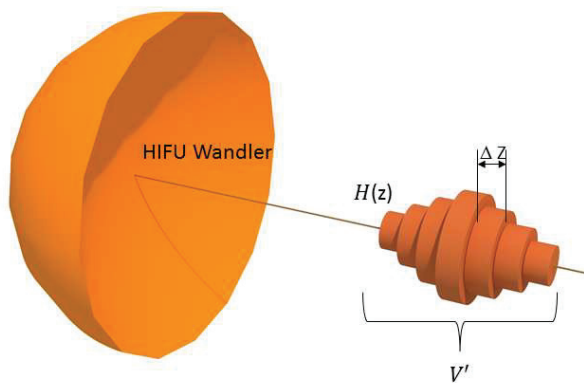


Abb. 4-2 Schematische Darstellung der Segmentierung einer radialsymmetrischen fokalen Verteilung zur Volumeberechnung mit Wandler.

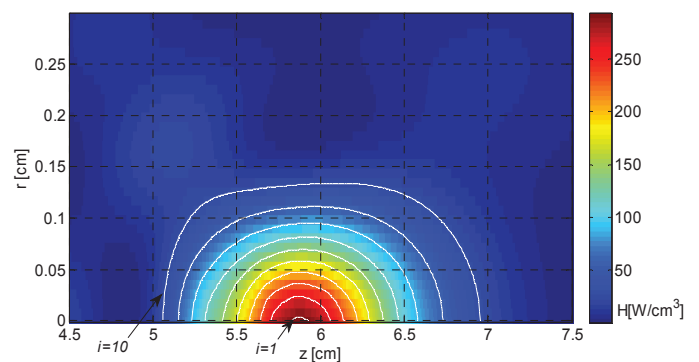


Abb. 4-3 Rotationssymmetrische Heizleistung $H(z, r)$ eines HIFU Fokus Unterteilt in $i=10$ Stufen mit $R_i(z)$.

Das fokale Gesamtvolumen V_{Fokus} entspricht dem Volumen der geringsten Heizleistungsstufe bei $V'_{\max(i)}$. Die mittlere Heizleistung des Fokus \bar{H}_{Focus} ergibt sich aus der Summe der Heizleistungen je Stufe (H_i), dem Volumen der Heizleistungsstufe V_i und dem Gesamtvolumen des Fokus gemäß:

$$\bar{H}_{Focus} = 1/V_{Fokus} \sum_i H_i \cdot V_i \quad \text{Gl. 4-3}$$

Ist das Volumen des Fokus (V_{Focus}) und des Tumors (V_{Tumor}) bekannt, so wird im zweiten Schritt die mittlere Heizleistung im Tumorumfang vereinfacht aus den Volumenverhältnissen und der mittleren Heizleistung im Fokus wie folgt berechnet:

$$\bar{H}_{Tumor} = \frac{V_{Focus}}{V_{Tumor}} \cdot \bar{H}_{Focus} \quad \text{Gl. 4-4}$$

Binärer Regler

Temperaturen über 80°C führen bei der HIFU-Ablation zur Gasblasenbildung und zum vermehrten Auftreten von Kavitation. Gasblasen können das Schallfeld durch Totalreflexion abschirmen. Deshalb wurde ein Regler implementiert, welcher die Heizleistung $H(z, r)$ in jedem Volumenelement bei Erreichen einer Schwelltemperatur T_{max} schaltet. Dieses einfache Verfahren wird bei MRgFUS Systemen angewendet (Köhler, et al. 2009). Aufgrund der Trägheit thermischer Konvektion werden mit Hilfe dieses einfachen Regler stabile Temperaturlagen im Zielvolumen eingestellt.

$$H(z, r) = \begin{cases} \bar{H}_{Tumor} & T(z, r) < T_{max} \\ 0 & T(z, r) \Rightarrow T_{max} \end{cases} \quad \text{Gl. 4-5}$$

Es ist bekannt, dass einige akustische Parameter sich mit zunehmendem Temperatureintrag ändern. Insbesondere führt eine Nekrotisierung zu einer Erhöhung der Absorption des Gewebes. Durch diesen Effekt kann es zum Teil zur Vervielfachung des Absorptionsparameters kommen (Damianou, et al. 1997). Die durch HIFU induzierte Heizleistung steigt somit auch um den gleichen Faktor. Dieser Prozess wurde bisher wenig untersucht und ist vom Zeitverlauf der Temperatureinwirkung, sowie von der Fähigkeit des Gewebes Wasser abzugeben, abhängig. Um dieser Eigenschaft in der volumetrischen Ablation Rechnung zu tragen, wurde die Verdopplung der Heizleistung bei Erreichen von $CEM43C > 240$ in das BioHeat-Modell integriert:

$$H(z, r) = \begin{cases} H_0(z, r) & CEM43C(z, r) < 240 \\ 2 H_0(z, r) & CEM43C(z, r) \Rightarrow 240 \end{cases} \quad \text{Gl. 4-6}$$

Ablationssaum

Basierend auf einem sphärischen Tumormodell entspricht der Ablationssaum (SM) dem Abstand der Nekrosezone ($CEM43C \geq 240$), welche über den Radius des Kugelmodells r_{Tumor} herausragt. Da die resultierende Temperaturverteilung in der rotationssymmetrischen Simulation am Kugelmodell axialsymmetrisch ist, ergibt sich vereinfacht der Ablationssaum zu:

$$SM = z(CEM43C \geq 240) - r_{Tumor} \quad \text{Gl. 4-7}$$

Die Simulation des Ablationssaums erfolgte unter der Annahme, dass mit Simulationsbeginn ($t=0$) das gesamte Tumolvolumen homogen auf die Regeltemperatur vorgewärmt ist. Der simulierte Zeitbereich entspricht der Dauer der Regelphase (Abb. 4-13). Es wurde der Einfluss der Regeltemperatur T_{max} von 60°C , 70°C und 80°C auf die Ausbreitung des Nekrosesaums unter Annahme einer Körpertemperatur T_k von 37°C untersucht. Die Untersuchung des Einflusses der Flutungstemperatur auf den Saum erfolgte jeweils bei Variation von T_k über 35°C , 37°C und 40°C bei einer Regeltemperatur T_{max} von 65°C . In der Simulation des Perfusionseinflusses wurde ebenfalls eine Regeltemperatur von 65°C und eine Körpertemperatur von 37°C gewählt, wobei die Perfusion w_b jeweils 0 , 10 , $20 \text{ kg m}^{-3} \text{ s}^{-1}$ betrug. Die Akkumulation von thermischer Äquivalenzdosis in der Erwärmungs- und Abkühlungsphase wurden dabei nicht berücksichtigt.

Optimierungsmodelle der volumetrischen Ablation

OPTIMIERUNG 1 beruht auf der Annahme, dass zur Therapie eine homogene Temperaturverteilung über das Tumolvolumen angestrebt wird. Die dazu benötigte Intensitätsverteilung kann rekursiv berechnet werden, wobei es eines Intensitätsgradienten bedarf der vom Zentrum des Tumors zum Rande hin ansteigt. In der Literatur wurde ein Schallwandlerdesign beschrieben, welches diese akustische Charakteristik annähernd erzielt (Hynynen, et al. 1981). In der volumetrischen Ablation kann dies erreicht werden indem der Fokus durch die Abrasterung in den peripheren Tumorarealen länger verweilt als im Zentrum.

Für die Simulation wurde das Tumolvolumen in drei Bereiche aufgeteilt. Das Volumen dieser Kugelschalen ist gleich und beträgt jeweils $1/3$ des Tumors (Abb. 4-4). Die segmentspezifische Heizleistung wurde linear von innen nach außen skaliert, so dass der Mittelwert der einzelnen Heizleistungen wieder \bar{H}_{Tumor} entsprach.

$$H_{V1} = \frac{1}{2}\bar{H}_{Tumor}; H_{V2} = \frac{2}{2}\bar{H}_{Tumor}; H_{V3} = \frac{3}{2}\bar{H}_{Tumor} \quad \text{Gl. 4-8}$$

Es ergibt sich somit eine zum Rand hin steigende HIFU Intensität, wobei die Heizleistung im Randbereich dem Dreifachen des zentralen Areal (V1) entspricht. Dieses Schema wurde über den gesamten Beschallungszeitraum auf das Tumormodell angewendet.

OPTIMIERUNG 2 basiert auf der gleichen Dreiteilung des Modellvolumens, wobei eine temperaturabhängige Beschallungszeit der Segmente zugrunde lag (Abb. 4-4). Zuerst wird das innere Volumen V1 volumetrisch beschallt. Stellt sich dabei eine Temperatur von 50°C in V1 ein, erfolgt ein Umschalten der Fokuslokalisation auf die innere Schale V2. Wird hier eine Temperatur von 55°C erreicht, erfolgt das Targeting des äußeren Rings V3. Die lokale Heizleistung in den jeweiligen Segmenten betrug immer $3 \bar{H}_{Tumor}$. Steigt in V3 die Temperatur auf 60°C , wurde bis zum Ende der Beschallungszeit das ursprüngliche Schema der HIFU-Gleichverteilung im gesamten Tumorumfolumen, wie in Gl. 4-4 beschrieben, angewendet.

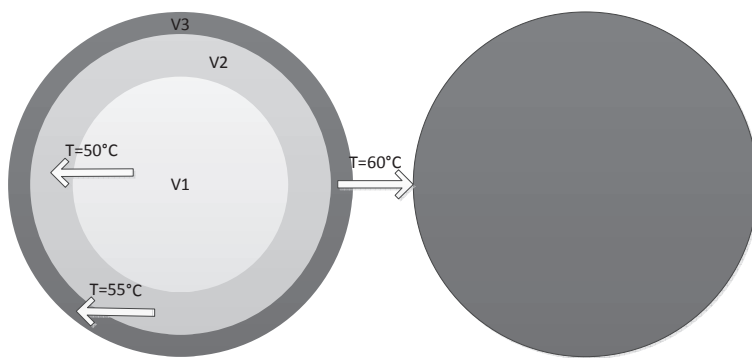


Abb. 4-4 Optimiertes volumetrisches Beschallungsschema OPT-2 basierend auf einer Teilung des Volumens in drei gleich große Hohl-Kugeln mit entsprechenden Schwelltemperaturen für eine sequenzielle Ablation von innen nach außen.

Tumormodelle

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Simulation an drei verschiedenen räumlichen Modellen. Für das Raster-Scan Verfahren wurde eine Grenzschicht der Parenchym-Tumorklage angenommen (Abb. 4-5a). Auf dieser wurde zusätzlich ein Tumorausläufer (Dendrit) von 5 mm Länge und 1 mm Breite zentral platziert, welcher in das Parenchym reicht.

Die Evaluierung der volumetrischen Ablation und des Ablationssaums erfolgte unter Annahme eines runden Tumors, der von Parenchym umgeben ist (Abb. 4-5b). Durch Skalierung des Rasters wurde der Modelldurchmesser im Bereich von 5 - 50 mm variiert. Zur realitätsnahen Simulation wurde ein irreguläres Tumormodell mit einem mittleren Durchmesser von 20 mm entworfen (Abb. 4-5c), indem zusätzlich zentral nekrotische Zonen und Dendriten eingefügt wurden. Die Nekrosezonen stellen ein absorptionsloses Medium mit den thermischen Eigenschaften von Wasser dar.

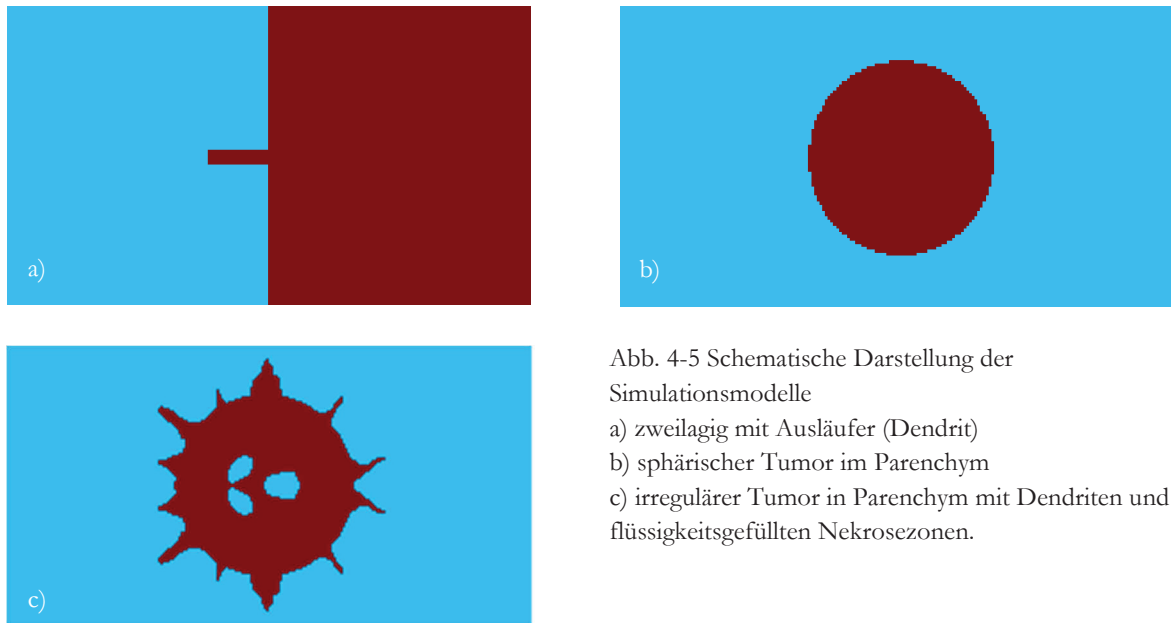


Abb. 4-5 Schematische Darstellung der Simulationsmodelle

- a) zweilagig mit Ausläufer (Dendrit)
 b) sphärischer Tumor im Parenchym
 c) irregulärer Tumor in Parenchym mit Dendriten und flüssigkeitsgefüllten Nekrosezonen.

4.1.3 Simulationsparameter

In dieser Arbeit wurde von einem homogenen Lungen- und Tumorgewebe ausgegangen. Für die thermischen Eigenschaften der gefluteten Lunge wurden bekannte Werte des Wassers und für das Tumorgewebe die des nichtperfundierten Lebergewebes angenommen (Tab. 4.1). Für die akustischen Parameter des gefluteten Lungengewebes und ADC-Tumorgewebes wurden die in Abschnitt 3.2 bestimmten Werte (c , Z , A , n) verwendet (siehe Tab. 4.2). Es erfolgte keine Simulation mit den Parametern des BAC und SQC. Das SQC ist akustisch fast identisch dem ADC und das BAC stellt eine seltene Entität dar, welche in nur ca. 5% der Fälle diagnostiziert wird (Laskin, 2004).

Tab. 4.1 Thermische Parameter zur Simulation des BioHeat Modells.

Parameter	Symbol	geflutete Lunge	Tumor	Leber
Dichte	$\rho [g\ cm^{-3}]$	1,03	1,12	1,00
therm. Leitfähigkeit	$k_{th} [W\ m^{-1}K^{-1}]$	0,60	0,55	0,55
spez. Wärmekapazität	$C_{th} [J\ kg^{-1}K^{-1}]$	4180	3700	3700
Perfusion	$w_b [kg\ m^{-3}s^{-1}]$	0; 10; 20	0; 10	6,0

(Valvano, et al. 1985; Duck, 1990)

Die Perfusion wirkt wie ein konvektiver Wärmetransport und wird durch den Parameter $w_b [kg\ m^{-3}\ s^{-1}]$ dargestellt. Wird angenommen, dass die Flutung keinen Effekt auf die Perfusion hat ($w_b\ geflutet = w_b\ ventiliert$), so ergibt sich anhand des Herzminutenvolumens (in Ruhe) von $5\ L\ min^{-1}$, einer Lungenkapazität (TLC) von $7\ L$ und einer angenommenen Dichte von $1\ g\ cm^{-3}$ eine theoretische Perfusionsrate von $w_b = 12\ [kg\ m^{-3}\ s^{-1}]$ im gefluteten Lungengewebe.

Tab. 4.2 Akustische Parameter zur HIFU Schallfeldsimulation.

Parameter	Symbol	geflutete Lunge	Tumor	Leber
Schallgeschwindigkeit	$c[m s^{-1}]$	1550	1570	1550
Schallimpedanz	$Z[MRayl]$	1,6	1,76	1,6
Absorption	$A[dB cm^{-1}]; n$	0,12 ; 0,89	0,44 ; 1,18	0,5 ; 1,1
Nichtlinearität	B/A	5,0	7	7

(Bamber, 2004; Duck, 1990)

Die Geometrie- und Leistungsparameter wurden von dem im experimentellen Teil (Kapitel 6) verwendeten HIFU-Wandler (H102, Sonic Concepts Inc, Boothel, WA, USA) und dessen Arbeitspunkt abgeleitet und sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 4.3 Akustische und geometrische Parameter des HIFU-Schallwandlers.

Parameter	Durchmesser	ROC	Frequenz	Eingangsleistung	Wirkungsgrad
Wert	50 mm	60 mm	1,1 MHz	50 W	80%

4.1.4 Validierung

Zur Prüfung der Plausibilität der Simulationsumgebung wurde ein Temperaturverlauf in einem bekannten Medium aufgezeichnet. Dazu wurde der Messaufbau aus Kapitel 6.1.1 verwendet, wobei HIFU in ein Gel (HIFU Gel, ONDA Corp, Sunnyvale, CA, USA) mit bekannten akustischen und thermischen Eigenschaften abgegeben wurde ($\alpha = 0,6 dB cm^{-1} @ 1 MHz$; $c = 1600 m s^{-1}$; $Z = 1,7 Mrayl$; $C_{th} = 3850 J kg^{-1} K^{-1}$; $k_{th} = 0,55 W m^{-1} K^{-1}$). Der mit TC gemessene und simulierte fokale Temperaturverlauf während der HIFU-Beschallung und Abkühlungsphase ist in Abb. 4-6 dargestellt. Es zeigte sich ein nahezu identischer Anstieg beider Temperaturverläufe bis zum Erreichen des Maximums von 75°C nach 10 Sekunden HIFU-Beschallung. In der darauffolgenden Abkühlungsphase fiel die Temperatur asymptotisch ab, wobei in der Simulation der Abfall stärker ausgeprägt war.

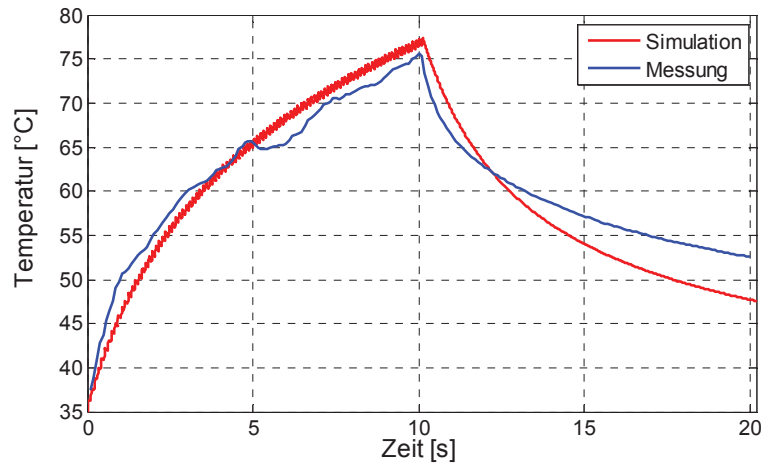


Abb. 4-6 Vergleich von simuliertem (rot) und gemessenem (blau) Temperaturverlauf im HIFU Gel.

Die Simulation geht von der Konstanz der thermischen Parameter aus. Doch während des HIFU induzierten Temperaturanstiegs treten bereits Veränderungen dieser in Phantomgelen auf (Dunmire, et al. 2012). Die Mechanismen sind noch nicht vollständig untersucht, könnten aber Ursache des abweichenden Temperaturverlaufs in Simulation und Messung in der Abkühlungsphase sein. Dies würde auch auf eine höhere thermische Kapazität des Gels hinweisen.

Dieser Vergleich prüft zwar nicht alle Funktionalitäten der Simulationsumgebung, zeigt jedoch eine weitgehende Übereinstimmung von Simulation und Messung, sowohl für die HIFU-Induktion (akustisches & thermisches Modul) als auch in der Abkühlungsphase (thermisches Modul).

4.2 Raster Scan Verfahren

Zur Evaluierung der Läsionsbildung im Raster-Scan-Verfahren wurde ein zweilagiges Simulationsmodell zugrunde gelegt. Im ersten Schritt erfolgte ein Vergleich der Ausbildung fokaler HIFU-Läsionen im Tumorgewebe, wobei der akustische Pfad jeweils aus Leber oder geflutetem Lungengewebe bestand. Für beide Modelle wurde eine Vorlaufstrecke $z_v = 4$ cm angenommen (Parenchym-Tumor Grenze), womit der HIFU-Fokus bei einer fokalen Länge (ROC) von 6 cm ausschließlich im Tumorgewebe lokalisiert ist. Im zweiten Teil wurde die Läsionsbildung an der Tumor-Parenchymgrenze untersucht, da diese entscheidend für die Ausbreitung eines Nekrosesaums ist.

4.2.1 Läsionsbildung in Lunge- vs. Leber

Die folgende Abbildung 4-6 zeigt den Temperaturverlauf im zentralen Fokus sowie die Größe der resultierenden nekrotischen Zone nach 10 s HIFU-Beschallung.

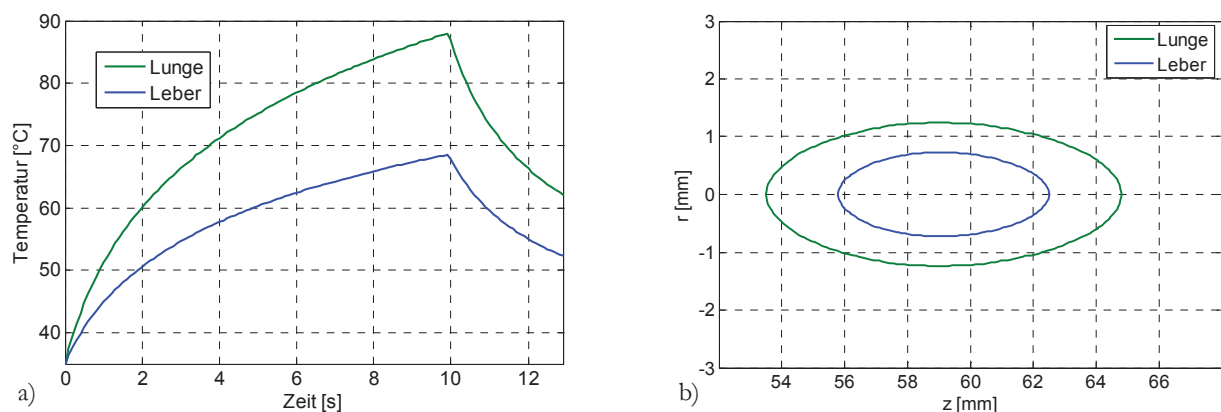


Abb. 4-7 Vergleich der Läsionsbildung in Leber- und Lungentumorgewebe unter identischer HIFU-Beschallung, a) fokaler Temperaturverlauf b) Lokalisation und Verlauf der rotationssymmetrischen Nekrosezone ($CEM43C > 240$).

Die Temperaturkurven in Lunge und Leber verlaufen ähnlich, jedoch wird im Lungentumor am Ende der Exposition eine um 19 K höhere Temperatur als im Lebermodell erreicht. In der Abkühlungsphase fallen beide Verläufe um ca. 30% zur Maximaltemperatur asymptotisch ab. Innerhalb des Simulationszeitraumes bildete sich im Lungentumor eine nekrotische Zone ($CEM43C > 240$) elliptischer Form von 11,1 mm Länge in z Richtung und 2,5 mm Durchmesser in radialer Ausdehnung. Im Lebertumor betrug diese 6,3 mm x 1,4 mm. Dies entspricht einem Nekrosevolumen von $7,5 \text{ mm}^3$ in Leber- und $30,5 \text{ mm}^3$ in Lungentumorgewebe. Eine Analyse der Daten des akustischen Moduls ergab, dass die fokale Schallintensität in Leber 800 Wcm^{-2} und in Lunge 1150 Wcm^{-2} betrug. Daraus resultierte eine fokale Heizleistung von 190 Wcm^{-3} im Leber- und von 350 Wcm^{-3} im Lungentumor.

4.2.2 Fokale Läsionsbildung an der Tumor-Parenchymgrenze

In diesem Abschnitt wurden die Auswirkungen einer Fokuslokalisierung an der Tumor-Parenchymgrenze untersucht. Hierfür wurde der HIFU auf die Gewebegrenze platziert ($ROC = z_v = 60 \text{ mm}$). In Abb. 4-8a, b sind die Temperaturverteilungen nach 10 s HIFU-Beschallung an der Parenchymgrenze im Leber – und Lungenmodell dargestellt. Die resultierenden Ablationszonen sind in Abb. 4-8c abgebildet.

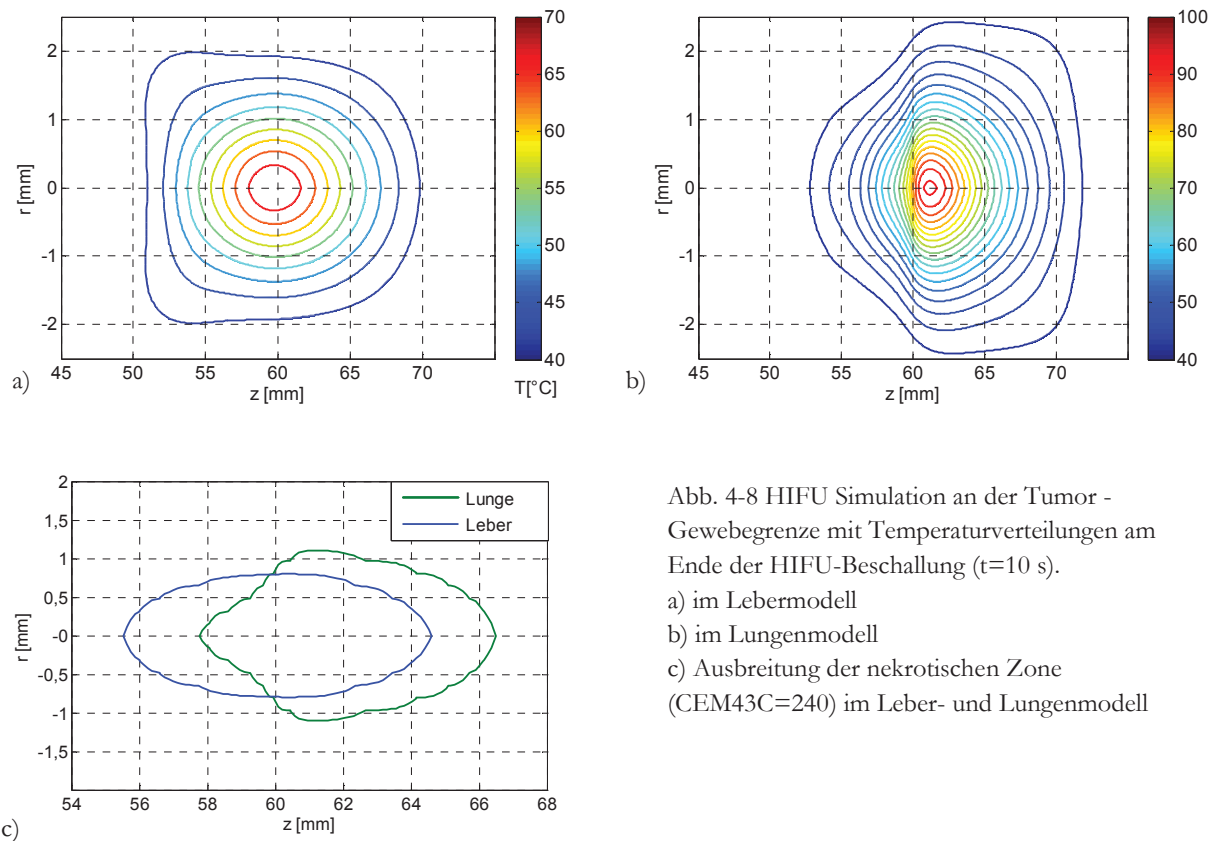


Abb. 4-8 HIFU Simulation an der Tumor - Gewebegrenze mit Temperaturverteilungen am Ende der HIFU-Beschallung ($t=10 \text{ s}$).

a) im Lebermodell

b) im Lungenmodell

c) Ausbreitung der nekrotischen Zone (CEM43C=240) im Leber- und Lungenmodell

Das Lebermodell zeigt eine axialsymmetrische Temperaturverteilung zu beiden Seiten der Gewebegrenze. Im Lungenmodell wird eine zentrale Temperatur von ca. 100°C erreicht, welche im Tumorgewebe an der Gewebegrenze ihr Maximum erreicht. Zum Lungenparenchym hin fällt die Temperatur auf 65°C ab und ist innerhalb von 5 mm unter 50°C gefallen. Im Lebermodell erstreckt sich die nekrotische Zone symmetrisch zur Gewebegrenze bei $z = 60 \text{ mm}$ mit einer Länge von etwa 9 mm und einem maximalen Durchmesser von 1,6 mm. Die Ausbreitung der Nekrosezone im Lungenmodell ist zum Tumorgewebe hin verschoben und weist eine maximale Ausdehnung des Durchmessers von 2,2 mm nahe der Grenze auf. Die Zone reicht 2,3 mm in das Lungenparenchym und 6,4 mm in das Tumorgewebe.

Die Auswirkung der oben beschriebenen asymmetrischen Charakteristik im Lungenmodell wurde auf die Läsionsbildung am Dendriten an der Tumor-Parenchymgrenze untersucht (Abb. 4-5a). Deswegen akustische und thermische Gewebeeigenschaften wurden dem des Lungentumors (ADC) gleichgesetzt. Die Abb. 4-9 zeigt die thermische Verteilung nach 10 s HIFU-Beschallung sowie das resultierende nekrotische Volumen.

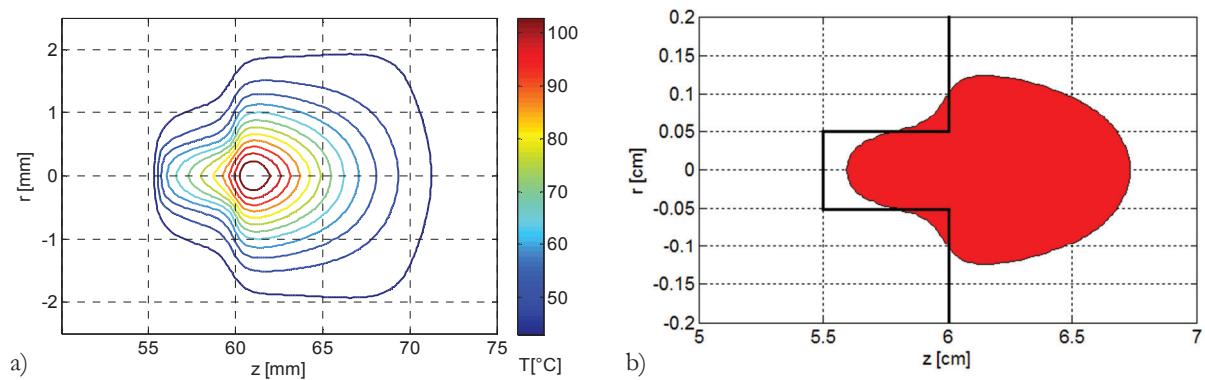


Abb. 4-9 Läsionsbildung durch HIFU an der Tumor-Parenchymgrenze in gefluteter Lunge mit Tumorausläufer
a) Temperaturverlauf nach 10 s HIFU-Beschallung b) resultierende nekrotische Zone ($CEM_{43C} > 240$, rot) mit Dendritstruktur (schwarz).

Die Temperaturverteilung zeigt eine Maximausbildung im Tumervolumen nahe der Gewebegrenze ähnlich der in Abb. 4-8. Dieser Temperaturabfall über den Dendriten von 100°C auf unter 50°C erfolgte mit einem kleineren Gradienten als im Tumormodell ohne Dendrit. Die nekrotische Zone erstreckt sich hauptsächlich im Tumorgewebe hinter der Gewebegrenze. Der den Ausläufer umgebende Nekrosesaum nimmt in Richtung des Parenchyms ab. Die Läsion erreicht ihre maximale Ausdehnung auf den Ausläufer bei $z = 56$ mm.

4.2.3 Diskussion

Die Exposition eines einzelnen HIFU-Fokus unterliegt im Lungenmodell einem deutlich geringeren Leitungsverlust als im Lebermodell. Durch die geringere Absorption der gefluteten Lunge gegenüber dem Leberparenchym steht eine größere fokale Schallintensität im Lungenmodell zur Verfügung. Des Weiteren wirkt sich die Perfusion (Kühleffekt) nur auf das Lebermodell aus, da geflutete Lunge als unperfundiert angenommen wurde. Beide Mechanismen resultieren in einer deutlich (um ca. 45%) höheren Heizleistung im Lungen- gegenüber dem Lebertumor. Dadurch kommt es zur Ver vierfachung des Nekrosevolumens im dargestellten Vergleich bei gleicher Leistungsabgabe des Wandlers. Fast alle klinisch eingesetzten HIFU-Systeme haben Ablationsschemata implementiert, die auf Leber oder Phantom-Modellen entwickelt wurden (Hwang, et al. 2009; Yiallouras, et al. 2015). Bei Anwendung dieser Schemata auf geflutete Lunge kann es zu Überdosierungen kommen. Eine entsprechende Anpassung an das zu erwartende Läsionsvolumen würde eine zeiteffizientere

Therapie erlauben. Unter den angenommenen Modellparametern kann die Ablationsgeschwindigkeit im Lungenmodell das Vierfache im Vergleich zum Lebermodell betragen.

An der geringen Temperaturinduktion im gefluteten Parenchym zeigt sich, dass die thermische Wechselwirkung von HIFU nur im malignen Gewebe erfolgt. Die Ursache liegt in dem geringen Absorptionsparameter ($A = 0,12 \text{ dB cm}^{-1}$) der gefluteten Lunge. Ein Fehlguiding durch z.B. Bewegungsartefakte wäre somit weniger kritisch in Lunge als in anderen Organen (Hirn, Schilddrüse), wo es umgehend zur Zerstörung von vitalem Parenchym kommen würde.

Nachteilig erscheint eine mögliche unvollständige Ablation von Tumorausläufern. In der Simulation erfolgte auf einer Länge von 2,5 mm im distalen Bereich des Dendriten keine vollständige Ablation (Abb. 4-9b), was ein anzunehmender Ausgangspunkt für ein Rezidiv darstellt. Um dem entgegenzuwirken könnte die Beschallungszeit an der Parenchymgrenze erhöht werden. Da aber schon Temperaturen nahe 100°C in der Simulation bei 10 Sekunden HIFU auftraten ist dann mit Gasblasenbildung zu rechnen, welche jedoch unerwünscht ist. Aus diesem Grund wurde auch keine Simulation zur Lesionsbildung bei unterschiedlichen HIFU Beschallungszeiten $> 10 \text{ s}$ vorgenommen.

Da die Absorption von parenchymatösen und malignen Geweben im Lebermodell nahezu identisch ist, erfolgt eine gleichmäßige Wärmeinduktion im Tumor- Parenchym Grenzbereich. Durch das Abrastern kann ein beliebiger nekrotischer Sicherheitssaum (SM) um das Tumorgewebe generiert werden, auch wenn der Fokus kleiner ist als der gewünschte Sicherheitsabstand. Es müssen lediglich viele Rasterebenen über die Tumorgrenze gelegt werden. In Lunge ergibt sich, basierend auf der vorliegenden Simulation, durch das Raster-Verfahren keine vollständige Ablation des Randbereichs für Ausläufer, die länger als 2 mm sind. Diese treten aber bei malignen Herden häufig auf. Deshalb sollte der HIFU Raster-Scan nur für benigne pulmonale Prozesse verwendet werden. Diese bilden keine invasiven Ausläufer und eine geringfügig unvollständige Ablation ist vertretbar.

Zur kurativen Ablation pulmonaler Malignitäten bedarf es anderer Prinzipien, durch welche die thermische Energie tiefer in das Parenchym gelangen muss. Diese kann im gefluteten Lungenparenchym nicht durch direkte HIFU-Erwärmung erzeugt werden, sondern kann sich nur aufgrund thermischer Konvektion um das Tumolvolumen einstellen.

Es gilt einige Limitierungen in dieser Untersuchung zu beachten. Die Annahmen zur Perfusion in Tumorgewebe sind nicht zwangsläufig identisch mit der parenchymatösen. Es liegen dazu aber keine Literaturdaten vor. Ebenfalls wird bei der Simulation immer von einer idealen Schallankopplung an die Pleura ausgegangen. Bei extrakostaler Applikation muss mit nennenswerten Verlusten durch die Rippenabschattung und interkostales Muskel-Fettgewebe gerechnet werden (Lin, et al. 2007).

4.3 Der Ablationssaum

Im vorigen Abschnitt wurde gezeigt, dass die HIFU-Wechselwirkung an der Grenzfläche Tumorenparenchym Besonderheiten aufweist. In diesem Kapitel wird die Ausbreitung des Saums um das Tumervolumen durch thermische Konvektion simuliert. Dies erfolgt am kugelsymmetrischen Tumormodell wobei die Ablationstemperatur, intralobulärer Temperatur und Perfusion variiert werden. Die Simulation erfolgt über ein Zeitintervall von 15 min und an Modelldurchmessern von 5 mm, 15 mm, 30 mm und 50 mm.

4.3.1 Einfluss der Regeltemperatur

In der Abb. 4-10 ist die Ausbreitung des Ablationsrandes bei verschiedenen Regeltemperaturen dargestellt. Bei $T_{max} = 60^\circ\text{C}$ überschreitet das Nekrosevolumen nach ca. 3-6 min das Tumervolumen für alle vier Modelldurchmesser (SM=0). Bei Temperaturen von 70°C und 80°C erfolgt dies innerhalb von 30 Sekunden. Der SM steigt mit zunehmender Ablationsdauer an, wobei der Verlauf asymptotisch am 5 und 15 mm Durchmesser sich einem Maximalwert gegen Ende der 15 minütigen Simulationszeit annähert.

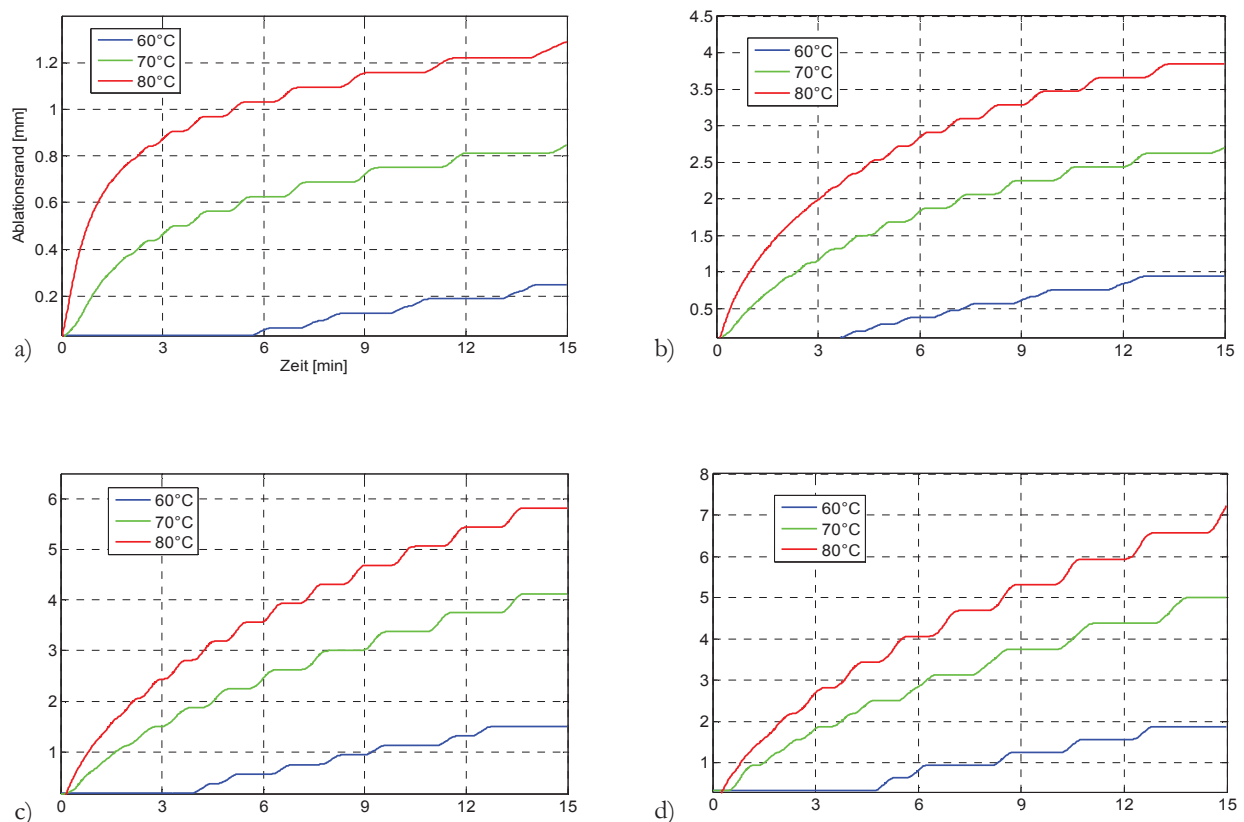


Abb. 4-10 Ausbildung des Ablationsrandes (SM) bei T_{max} von 60°C , 70°C und 80°C über 15 min von Tumormodellen mit a) 5 mm b) 15 mm c) 30 mm und d) 50 mm Durchmesser.

In den Modelldurchmessern von 30 mm und 50 mm verläuft der Anstieg des Saums bei T_{max} von 80°C fast linear. Der SM korreliert mit dem Modelldurchmesser, wobei der Unterschied zwischen 60°C und 70°C am größten ist. Zwischen 70°C und 80°C erreicht dieser einen ca. 1/3 höheren Wert am Ende der Simulation.

4.3.2 Einfluss der Flutungstemperatur

In der Abb. 4-11 ist die Ausbreitung des Ablationssaums in Abhängigkeit der Umgebungstemperatur dargestellt. Für alle Modelldurchmesser stellt sich bei $T_K=35^{\circ}\text{C}$ der geringste Saum ein, welcher mit zunehmender Temperatur größer wird. Mit höherem T_K überschreitet der Nekroserand früher den Tumorrang ($SM=0$). Der Anstieg des SM von 35°C zu 37°C ist geringer als von 37°C auf 40°C .

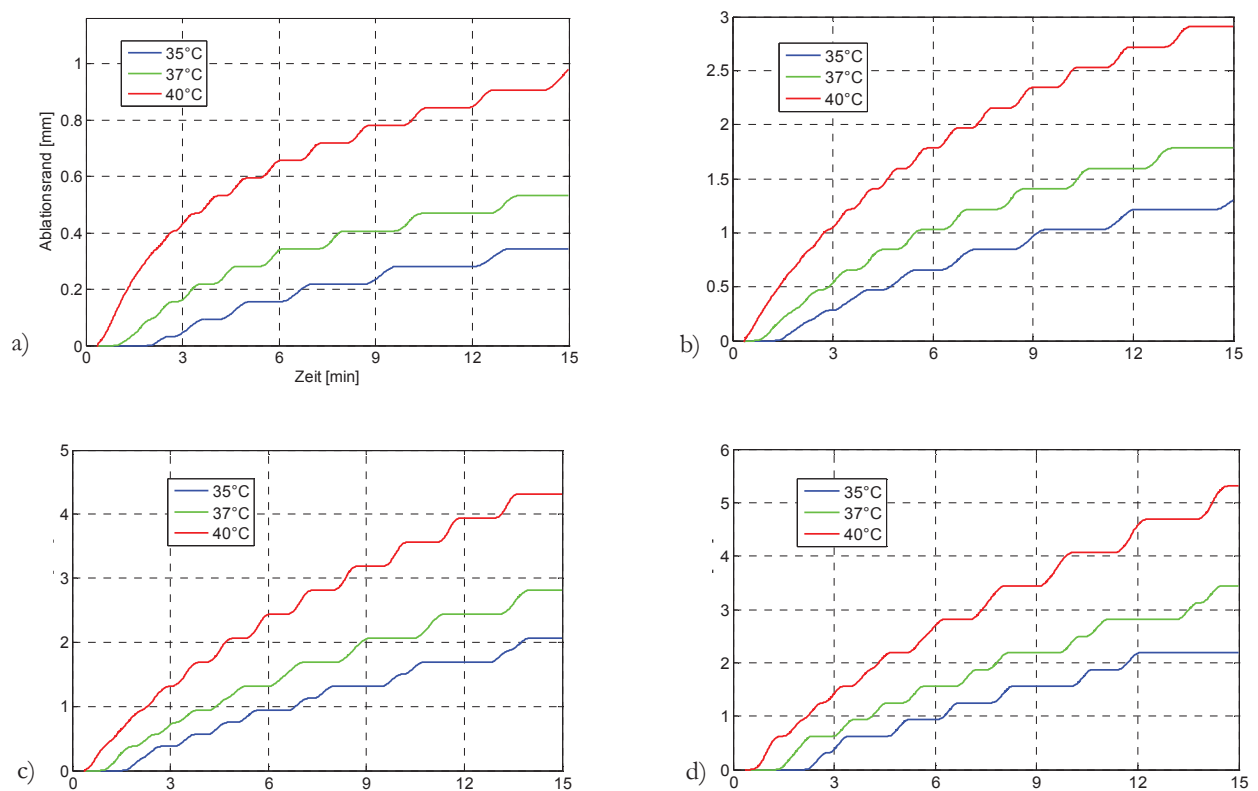


Abb. 4-11 Abhängigkeit des Ablationssaums (SM) von der Umgebungstemperatur T_K (35°C , 37°C , 40°C) im Kugelmodell bei einer Regeltemperatur $T_{max}=65^{\circ}\text{C}$ und Modelldurchmessern von a) 5 mm b) 15 mm c) 30 mm d) 50 mm.

4.3.3 Einfluss der Perfusion

Im Abb. 4-12 ist der simulierte Einfluss von Perfusion im gefluteten Lungenparenchym auf den Ablationssaum des Tumors bei verschiedenen Modelldurchmessern dargestellt.

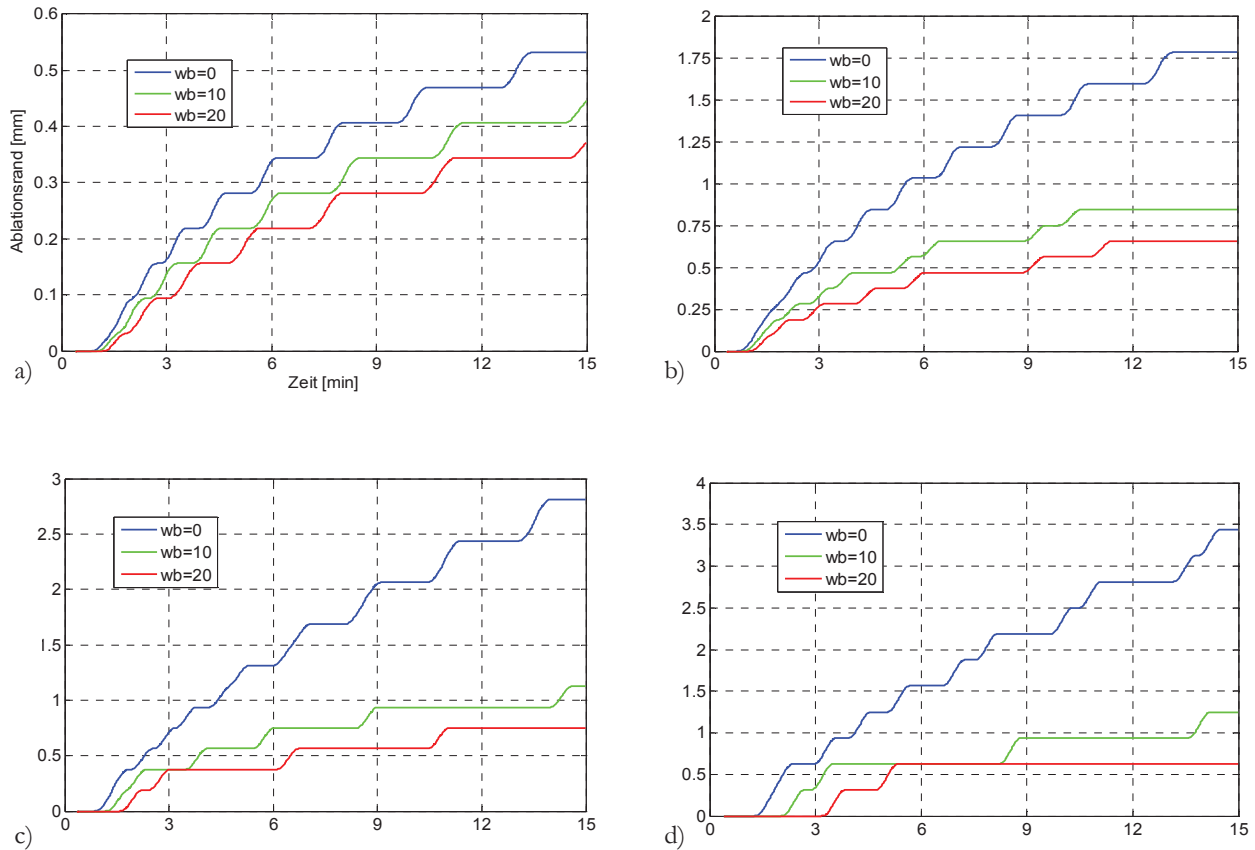


Abb. 4-12 Abhängigkeit des Nekrosesaums von der Perfusionsrate (w_b [$kg\ m^{-3}\ s^{-1}$]) im kugelsymmetrischen Modell bei $T_{max} = 65^\circ C$ und einer Körpertemperatur $T_K = 37^\circ C$ an Modelldurchmessern von a) 5 mm b) 15 mm c) 30 mm d) 50 mm.

Nach ca. 1,5 – 3 min überschreitet die nekrotische Zone die Parenchym–Tumorgrenze bei allen simulierten Perfusionswerten und Modelldurchmessern. Dabei ist der Ablationssaum am größten ohne Perfusion und nimmt mit zunehmender Perfusionsrate ab. Im 5 mm Modell ist der Unterschied zwischen $w_b = 0$ vs $20\ kg\ m^{-3}\ s^{-1}$ am geringsten. Mit größerem Durchmesser nimmt die Differenz der Saumgröße zwischen $w_b = 0$ vs $10\ kg\ m^{-3}\ s^{-1}$ am deutlichsten zu. Im 50 mm Modell kommt es nach 15 Minuten zu einer Versiebenfachung des Ablationsrandes von $w_b = 0$ vs $20\ kg\ m^{-3}\ s^{-1}$. Dabei verdoppelt sich der SM von $w_b = 20 - 10\ kg\ m^{-3}\ s^{-1}$ innerhalb des gleichen Zeitraums.

4.3.4 Diskussion

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass neben den thermisch-akustischen Eigenschaften auch Ablationstemperatur, Körpertemperatur und Perfusion einen Einfluss auf den zu erwartenden Nekrosesaum haben. Die Therapie maligner Entitäten bedarf eines ausreichenden Ablationssaums. Es gibt bislang keine publizierten Daten zu dessen Anforderungen am Bronchialkarzinom. Untersuchungen an Resektionsrändern des NSCLC zeigten, dass ein Saum von 5 mm unzureichend für eine kurative Therapie ist (Feizi, et al. 2013). Im Falle von Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms wird ein Saum von 3 mm – 5 mm dagegen als kurativ beschrieben (Welters, et al. 2011).

In modernen MRgFUS Systemen lässt sich die Regeltemperatur durch die Therapieplanung vorgeben. Mit Hilfe einer Rückkopplung (closed feedback loop) zwischen der Temperaturinformation aus der MR-Thermometrie und der Leistungssteuerung des Schallwandlers wird die Regeltemperatur relativ genau ($\pm 1^\circ\text{C}$) über die Ablationszeit gehalten (Sun, et al. 2005). Der Anwender könnte somit über die Ablationszeit und Regeltemperatur den zu erwartenden Ablationssaum am Lungentumor einstellen.

Eine Regeltemperatur von 60°C ist zur Ausbreitung eines therapeutisch wirksamen Saums bei malignen Herden ungeeignet. Die dabei $T_{max} = 70^\circ\text{C}$ simulierten Nekroseränder sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 4.4 Dauer zum Ausbilden eines Nekrosesaums bei unterschiedlichen Modelldurchmessern, $T_{max} = 70^\circ\text{C}$.

\emptyset	SM=0,5 mm	SM=2,0 mm	SM=5,0 mm
5 mm	200 s	-	-
15 mm	60 s	420 s (7 min)	-
30 mm	40 s	270 s (4,5 min)	-
50 mm	35 s	220 s (3,6 min)	840 s (14 min)

Um einen benötigten Saum von 5 mm auszubilden, bedarf es für T1 Tumore (\emptyset 30 mm) ein T_{max} von 80°C über mindestens 10 Minuten. Im 50 mm Durchmesser und bei 70°C bedarf es 14 Minuten, wohingegen bei 80°C nur 8,5 Minuten benötigt wurden. Theoretisch sind höhere Temperaturen ($<100^\circ\text{C}$) simulierbar, jedoch steigt damit die Kavitationsneigung, was zu unerwünschten Abschirmeffekten und Gewebszerreißen führt. Es ist anzunehmen, dass sich durch volumetrische HIFU-Ablation Temperaturen von 70°C - 80°C in 50 mm Tumoren nicht realisieren lassen, da die benötigte HIFU-Heizleistung im großen Volumen zu gering ist (siehe Kapitel 4.4.1).

Die intralobuläre Temperatur hat einen wichtigen Einfluss auf die Ausbreitung nekrotischer Zonen. Diese ist von der Tumorumgebung, also von der Körper- oder Lösungstemperatur abhängig. Der angenommene Temperaturbereich von 35°C - 40°C liegt im physiologisch zu erwartenden Rahmen.

In diesem variiert der SM bereits um einen Faktor 2-3. Zur Therapie von Entitäten hoher Malignität sollte die Flutungstemperatur erhöht werden. Dies kann durch Vorwärmen der Lösung oder durch externe Energieeinstrahlung nach Flutung erfolgen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass eine unzureichend angewärmte Lösung unter identischen Therapieparametern den Saum deutlich geringer ausfallen lässt. Damit geht die Gefahr einer unvollständigen Ablation und somit einer Rezidivbildung einher.

Eine Erklärung für den großen Einfluss von T_K auf den SM liegt im Verständnis der Äquivalenzdosis. Gemäß Gl. 2-11 halbiert sich die Einwirkdauer zum Erzielen einer Nekrose bei Temperaturerhöhung um 1 K. Somit wird durch ein ΔT von 5 K (40°C vs. 35°C) eine $2^5 = 32$ fache Äquivalenzdosis im jeweiligen Volumenelement akkumuliert. Eine höhere Umgebungstemperatur wirkt sich auch auf den Temperaturgradienten zwischen Tumor und Parenchym aus. Dadurch kann bei gleichem Schalleistungseintrag eine um ΔT_K höhere Ablationstemperatur (T_{max}) erreicht werden.

Mit zunehmender Regeltemperatur ($T_{max} > 80^\circ\text{C}$) würde der SM weiter deutlich anwachsen (Abb. 4-10). Es wurde zur Simulation des Einflusses von Lösungstemperatur und Perfusion eine Regeltemperatur von 65°C gewählt, welche einen guten Kompromiss zwischen Nekrosewirkung und Kavitationsneigung darstellt.

Eine Variation der Lösungstemperatur muss durch das thermale Monitoring berücksichtigt werden. Die Thermometrie (PRFS) in den gängigen MRgFUS Systemen ist ein Relativverfahren, welches die aktuelle Temperatur auf einen thermisch homogenen Ausgangszustand referenziert. Diese Temperaturbestimmung müsste durch absolute MR-Thermometrie (Rieke & Butts-Pauly, 2008) erfolgen.

Deutlichste Auswirkung einer nicht unterdrückten Perfusion ist bei großen Tumordurchmessern > 30 mm zu erwarten. Die Konvektion benötigt Zeit, um die thermische Energie in das Parenchym abzugeben. Ein größeres Tumolvolumen bedingt eine Zunahme des Saumvolumens, in welchem die Wärmemenge stärker durch Perfusion abtransportiert werden kann. Perfusion in gefluteter Lunge wurde derzeit noch nicht mit Hilfe direkter, invasiver Methoden untersucht. In den Arbeiten von Lesser und Klinzing (et al. 2001, 2008) wurde indirekt auf eine vollständige Unterdrückung der Perfusion durch das Ausbleiben eines pulmonalen Shunts unter Flutung geschlossen. Die oben dargestellten Ergebnisse zeigen, dass auf die Perfusion und damit auf den Flutungsdruck geachtet werden muss. Empfehlenswert wäre ein Monitoring der Durchblutung des gefluteten Lungenareals während der Therapie. Dies könnte mit sonographischen (Doppler oder MR gestützten Verfahren) erfolgen.

In der Simulation zeigte sich eine stufenweise Hebung des Ablationssaums. Dies ist auf die Limitierung des Modellrasters zurückzuführen, welches Durchmesser [mm] / 80 Pixel betrug.

4.4 Volumetrische HIFU-Ablation

In diesem Abschnitt wird ein Ablationsmodell basierend auf der Verteilung fokaler Energie im gesamten Tumolvolumen behandelt. Dabei wurde die Heizleistung eines HIFU-Fokus auf kugelsymmetrische Tumore mit Modelldurchmessern von 5 mm - 50 mm gleichverteilt und simulatorisch die resultierenden Temperaturverläufe und Nekrosevolumen ermittelt. Mit Hilfe der Simulation wurde die HIFU-Ablation unter den spezifischen, akustischen Eigenschaften gefluteter Lunge optimiert und anschließend auf eine irreguläre Tumorstruktur angewendet. Die Grundlagen und Parameter der Simulation sind in Kapitel 4.1.3 beschrieben. Es wurden die Wandlerparameter, wie Tab. 4.3 angegeben, als HIFU-Quelle verwendet.

4.4.1 Fokale Gleichverteilung

Zur Simulation wurde eine T_{max} von 65°C und eine Körpertemperatur T_K von 37°C angenommen, ohne das Vorhandensein einer Perfusion ($w_b = 0 \text{ kg m}^{-3} \text{ s}^{-1}$). Als HIFU-Beschallungszeit wurde für das jeweilige Modell von 5 mm-1 min, 15 mm-5 min, 30 mm-10 min und 50 mm-15 min gewählt, wobei 50% der Beschallungszeit für den Abkühlungsvorgang vorgesehen wurde.

Abb. 4-13 zeigt den zentralen Temperaturverlauf basierend auf einer volumetrischen Gleichverteilung des Fokus eines HIFU-Wandlers in Tumolvolumen unterschiedlicher Durchmesser.

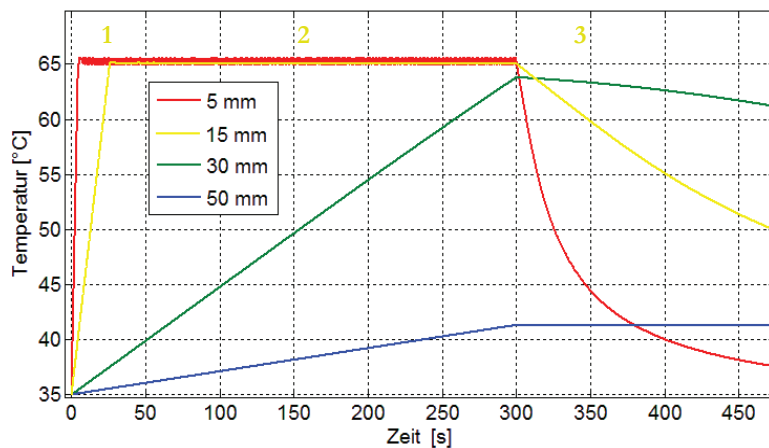


Abb. 4-13 Simulation des zentralen Temperaturverlaufs in Tumoren unterschiedlicher Durchmesser bei volumetrischer Ablation basierend auf einem HIFU Schema. Erwärmungsphase (1), Regelphase (2), Abkühlungsphase (3) dargestellt für den 15 mm Modelldurchmesser

In der Erwärmungsphase steigt die Temperatur am steilsten im 5 mm Tumor und erreicht die Regeltemperatur innerhalb von 5 Sekunden, was im 15 mm Modell erst nach 30 Sekunden eintritt. Die zentrale Temperatur bleibt ab 65°C konstant bis zum Abschalten des HIFU bei 300 s (Regelphase). Im 30 mm Tumormodell nimmt die Temperatur über die gesamte Beschallungszeit kontinuierlich zu und erreicht nach 300 s (5 min) eine Temperatur von 64°C. Im größten Modell (50 mm) steigt die Temperatur innerhalb der gesamten Beschallungszeit von 5 min um 7 K auf 42°C.

In der Abkühlungsphase zeigt die Temperatur eine exponentiell-asymptotisch abfallende Charakteristik, wobei im 5 mm Modell die Temperatur nach 180 s fast das Ausgangsniveau wieder erreicht hat. Mit zunehmendem Durchmesser erfolgt der Abfall langsamer, wobei im größten Tumormodell (50 mm) innerhalb der Abkühlungsphase keine Temperaturabnahme erkennbar ist.

Der Verlauf der axialen Temperaturverteilung mit entsprechender Nekrosezone ist in Abb. 4-14 für die sphärischen Tumormodelle dargestellt. In den Modelldurchmessern von 5, 15 und 30 mm wird die Regeltemperatur (65°C) nach jeweils 5 s, 25 s und 280 s erreicht. Im 50 mm Modell stellt sich am Ende der Heizphase nach 900 s eine Höchsttemperatur von 54°C ein.

Im zentralen Tumorbereich bildet sich die Nekrose zuerst aus und nimmt mit zunehmender Beschallungszeit zum Rand hin zu. Der Nekroseverlauf ($CEM_{43C}=240$) erreicht den Tumorrand im 5 mm, 15 mm und 30 mm Modell nach jeweils 10 s, 50 s und 400 s. Im 50 mm Modell erreicht der Nekroserand während der gesamten Simulationszeit (15 min) nicht den Tumorrand und verbleibt bei einem Radius von ca. 22 mm. Mit zunehmender Beschallungszeit vergrößert sich der Nekroressaum nur geringfügig, nachdem dieser den Tumor ausgefüllt hat.

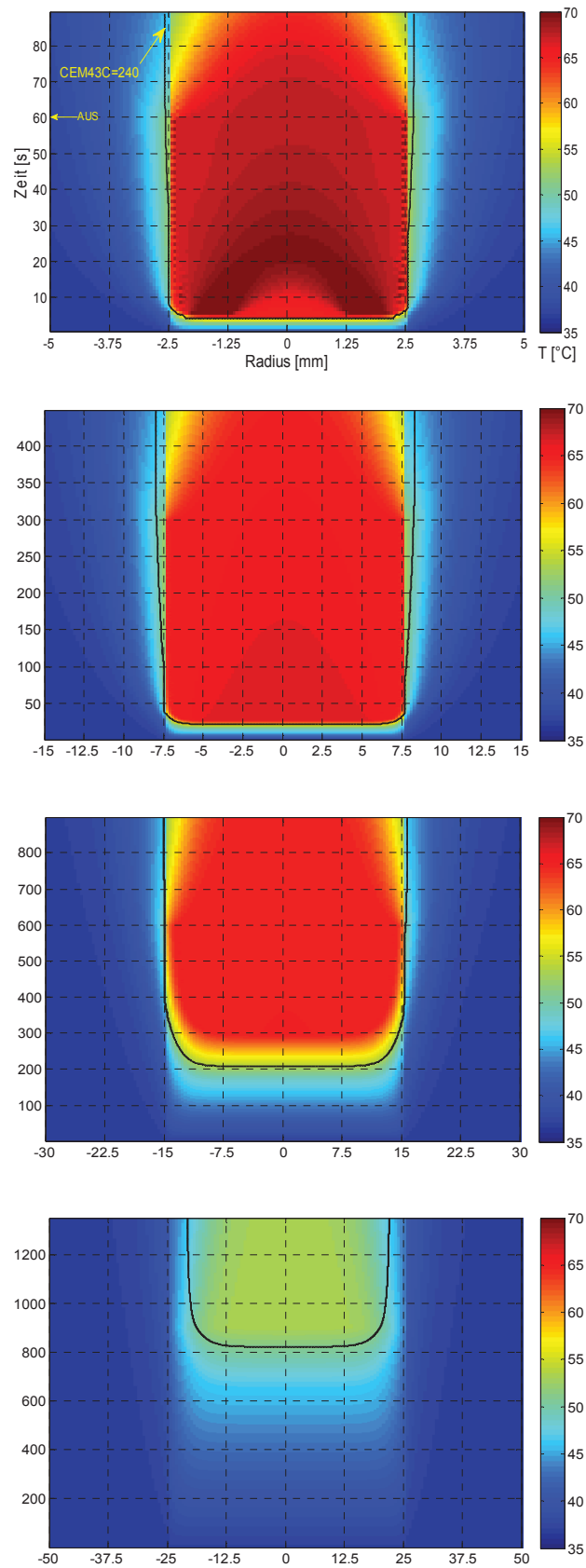


Abb. 4-14 Radialer Temperaturverlauf bei volumetrischer HIFU-Beschallung mit Nekroseverlauf (Pfeil $CEM43C=240$) für Tumore unterschiedlicher Modelldurchmesser (5; 15; 30; 50 mm) von oben nach unten, bei Beschallungszeiten von 60; 300; 600; 900 Sekunden.

Der Temperatur- und Nekroseverlauf für *Optimierung 1* ist in Abb. 4-15 für das 30 mm und 50 mm Tumormodell dargestellt. Im Randbereich zeigt sich einen Anstieg auf die Regeltemperatur innerhalb von 230 s im 30 mm Durchmesser. Mit zunehmender Beschallungszeit kommt es zum Ausgleich zentraler und peripherer Temperaturdifferenzen. Nach 500 s (8,5 min) ist die Zieltemperatur (65°C) über das gesamte Volumen homogen verteilt. Im 50 mm Modell erreicht die Temperatur im peripheren Volumenareal (V3) nach 800 s (13,3 min) ca. 57°C . Eine vollständige Nekrotisierung des Tumorumfanges erfolgt im 30 mm Modell nach 380 s (6,3 min). Im großen Tumor (50 mm) akkumuliert sich in den peripheren Bereichen ($r \approx 12,5\text{-}25\text{ mm}$) eine nekrotische Dosis, wohingegen im Zentrum Werte über $\text{CEM}_{43\text{C}} > 240$ nicht erreicht werden.

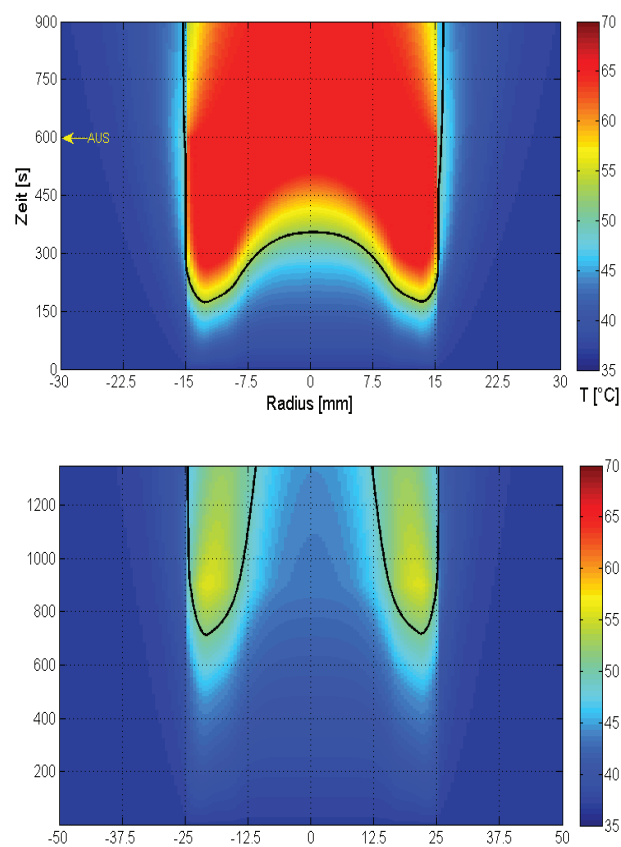


Abb. 4-15 Radialer Temperaturverlauf bei volumetrischer HIFU-Beschallung nach *Optimierung 1* mit Nekroseverlauf für Tumordurchmesser von 30 mm (oben) und 50 mm (unten), Beschallungszeit 600 s (10min) und 900 s (15 min).

Die Simulationsergebnisse der *Optimierung 2* sind Abb. 4-16 dargestellt. Der Temperaturverlauf steigt im zentralen Bereich (V1) beginnend an. Mit zunehmender Beschallungszeit kommt es zur Erwärmung des mittleren (V2) und anschließend des Randbereiches (V3). Im 30 mm Modell ist nach ca. 400 s (6,6 min) die Zieltemperatur (65°C) über das gesamte Volumen homogen verteilt. Wohingegen im 50 mm Modell nach 15 min eine Temperatur von $50\text{-}54^{\circ}\text{C}$ erreicht wird, welche unterhalb der Zieltemperatur von 65°C liegt. In den Randbereichen des mittleren Volumensegmentes (V2) stellt sich eine Höchsttemperatur von 57°C nach 700 s ein.

Das Tumervolumen des 30 mm Modells wird nach 290 s (4,8 min) mit einer nekrotischen Dosis von $\text{CEM43C} > 240$ vollständig ausgefüllt, während im 50 mm Modell ein unvollständiger Nekrose- rand von ca. 2 mm bestehen bleibt.

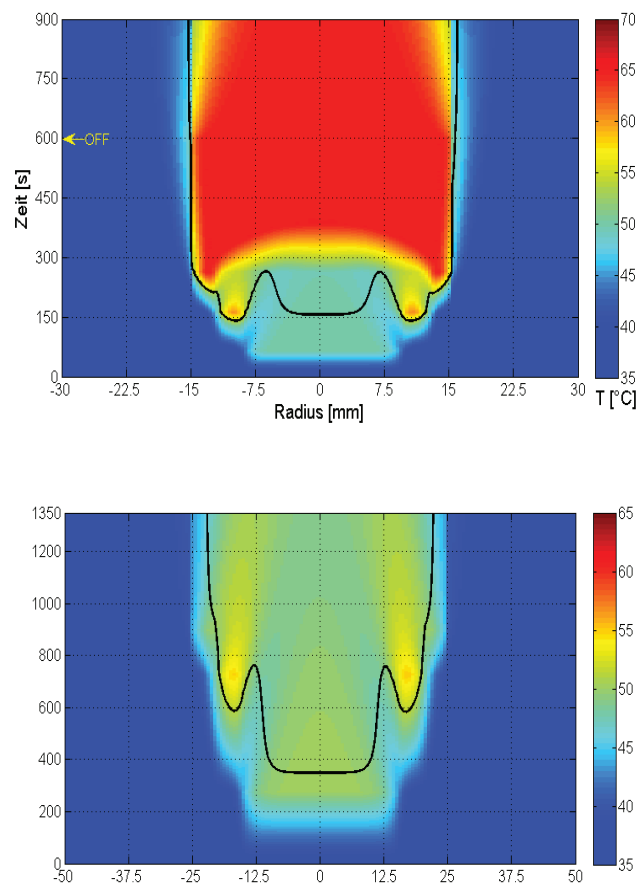


Abb. 4-16 Radialer Temperaturverlauf bei volumetrischer HIFU-Beschallung nach *Optimierung 2* mit Nekrose- rand für Tumoren der Durchmesser 30 mm (oben) und 50 mm (unten), Beschallungszeit 600 s (10 min) und 900 s (15 min).

4.4.2 Simulation am irregulären Tumormodell

Bisher erfolgte die Simulation am sphärischen Tumormodell. Dieses Ideal entspricht nicht den realen Tumorformen, welche sich durchaus irregulär darstellen und mit dendritischen Ausläufern sowie nekrotischen Zonen versehen sein können. Im folgenden Abschnitt wird die volumetrische Ablation durch fokale Gleichverteilung auf das irreguläre Modell (Abb. 4-5c) angewendet. Dabei wurden die Regeltemperatur T_{max} , die Körpertemperatur T_K und die Perfusion w_b so gewählt, dass diese jeweils einen optimalen und einen ungenügenden Wert entsprechen. Die räumliche Temperatur- und Nekroseverteilung wurde über einen Zeitraum von 12 Minuten für beide Fälle simuliert.

Parameter

Die akustischen und thermischen Gewebeparameter wurden aus Tab. 3.2 für das ADC und geflutetes Lungengewebe übernommen. Die Perfusion wurde im *Fall 2* als unterbunden betrachtet. Umgebungs- und Regeltemperatur wurden wie in Tab. 4.5 beschrieben variiert.

Tab. 4.5 Simulationsparameter zur Anwendung bei irregulärer Tumorstruktur.

Parameter	Regeltemperatur	Körpertemperatur	Perfusion
<i>Fall 1</i>	65°C	35°C	10 kg m ⁻³ s ⁻¹
<i>Fall 2</i>	75°C	40°C	0 kg m ⁻³ s ⁻¹

In Abb. 4-17 ist die Temperaturverteilung mit resultierenden Nekrosevolumen zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Nach 1,5 min stellte sich im *Fall 1* eine Temperatur von 58°C ein, wobei ein Großteil des Tumolvolumen mit Ausnahme der zentralnekrotischen Zonen eine Dosis CEM43C>240 aufwies. Im gleichen Zeitraum wurde im *Fall 2* die Regeltemperatur von 75°C erreicht. Eine letale Äquivalenzdosis erstreckt sich über das Volumen, wobei diese die peripheren Bereiche der Ausläufer nicht erreichte.

Nach 3 min waren im *Fall 1* Dosen von CEM43C>240 über den zentralen Tumorbereich, sowie partiell in den zentralnekrotischen Arealen, akkumuliert. Die Regeltemperatur von 65°C war homogen im Tumolvolumen verteilt. Im *Fall 2* erstreckte sich die letale Dosis vollständig über alle Ausläufer und beginnt dabei einen Saum um das Tumolvolumen auszubilden.

Im weiteren Verlauf bis zum Ende der Simulation nach 12 Minuten veränderte sich in beiden Fällen das Temperaturprofil im Tumolvolumen nicht mehr. Im *Fall 2* war eine geringe Erwärmung des Lungengewebes im Tumorrandbereich zu erkennen.

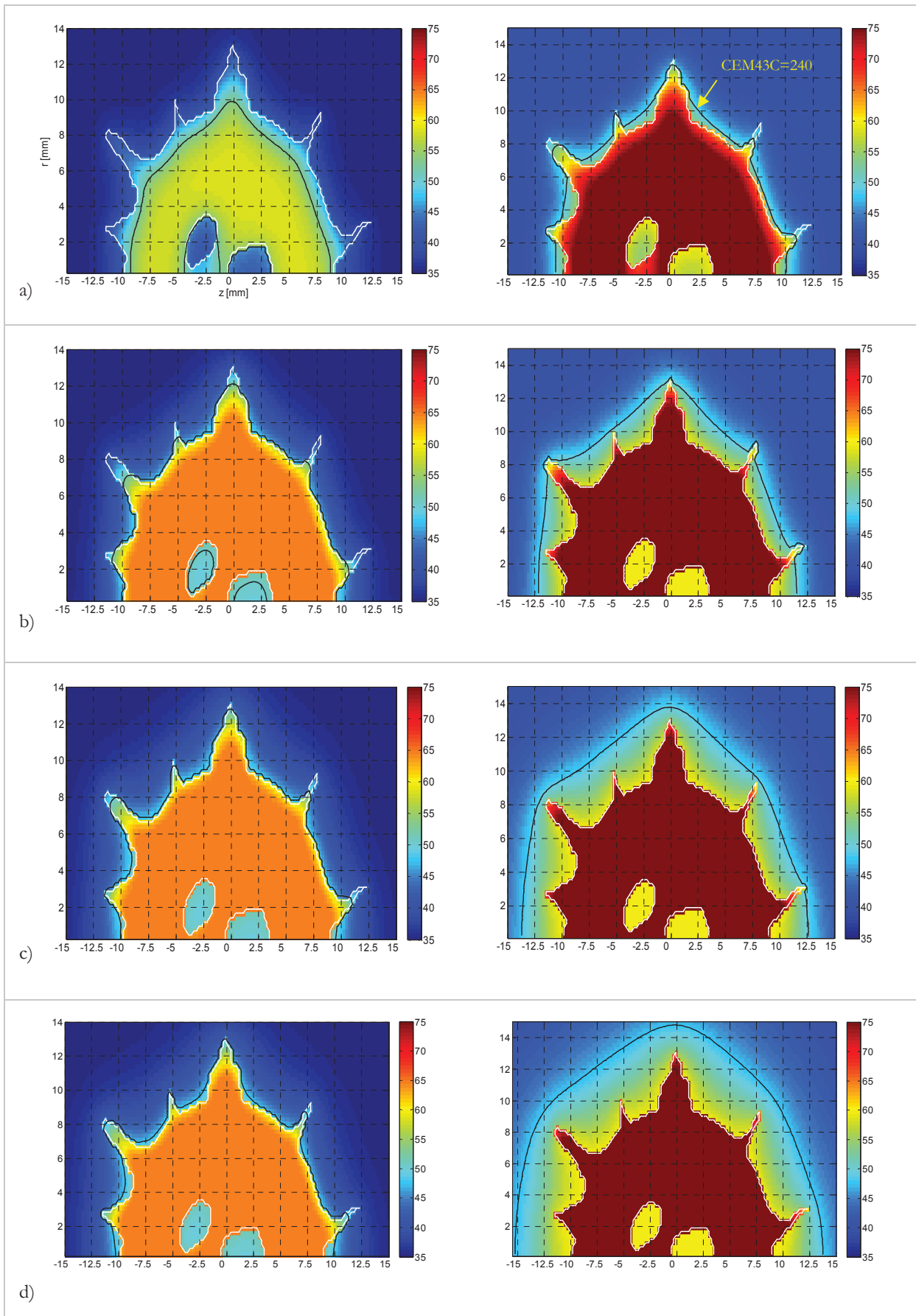


Abb. 4-17 Temperatur und Nekroseverlauf im irregulären Tumolvolumen (\varnothing 20 mm) nach jeweils a) 1,5 min b) 3 min c) 6 min und d) 12 min volumetrische HIFU-Beschallung; links Fall 1 mit $T_{max} = 65^{\circ}\text{C}$, $T_K = 37^{\circ}\text{C}$, $w_b = 10 \text{ kg m}^{-3}\text{s}^{-1}$; rechts Fall 2 $T_{max} = 75^{\circ}\text{C}$, $T_K = 40^{\circ}\text{C}$, $w_b = 0 \text{ kg m}^{-3}\text{s}^{-1}$.

Der Nekrosesaum erstreckte sich nach 12 Minuten im *Fall 1* entlang des Tumorrandes, wobei 3 von 6 Ausläufern in den peripheren Bereichen vom Saum nicht umschlossen waren. Am Ende der Simulationszeit stellte sich ein Saumabstand im simulierten *Fall 1* von -1 mm bis 0,75 mm und im *Fall 2* von 2 mm bis 5 mm ein.

4.4.3 Diskussion

Das Prinzip der volumetrischen Ablation ist auf Lungentumore im gefluteten Lungenparenchym anwendbar. Mit dem einfach umzusetzenden Verfahren der fokalen Gleichverteilung im Tumorumfolumen lassen sich kleinere Durchmesser (5 - 15 mm) innerhalb einer Minute, unter den angenommenen HIFU-Parametern, vollständig abladieren. Die Optimierungsmodelle wurden auf diese Durchmesser nicht angewendet, da die Geometrie eines realen Fokus größer ist als die Schallendicke des äußeren Volumensegmentes (V3), womit praktisch eine fokale Verteilung nicht realisierbar ist.

Im 5 mm Tumormodell ist eine Temperaturinduktion von über 65°C zu sehen (Abb. 4-14). Diese wird durch ein Überschwingen des Reglers verursacht, welcher mit einer temporalen Auflösung von 1 s arbeitet. Da das in der Praxis verwendete MR Temperaturmonitoring noch träger (ca. 1-5 s) ist, könnte dieser Effekt bei kleinen Tumoren verstärkt auftreten.

In Tab. 4.6 sind die benötigten Beschallungszeiten zum Erreichen eines Ablationssaums am sphärischen Tumormodell zusammengefasst, wobei zur Orientierung zusätzlich die mittlere Tumorheizleistung und das Verhältniss von Fokus- zu Tumorumfolumen aufgeführt sind.

Die Simulation des 30 mm Modelldurchmessers ergab eine vollständige Ablation durch alle drei Schemata, wobei *Optimierung 2* am schnellsten eine vollständige Nekrotisierung des Tumorumfolumens innerhalb von 5 Minuten erzielte. Diese Methodik wurde nicht aus der Literatur entnommen und entstand im Rahmen dieser Arbeit. Sie beruht auf einer Berücksichtigung der Abhängigkeit von Temperatur und Einwirkdauer zur Nekrosebildung. Da das innere Volumen (V1) zuerst beschallt wird, ergibt sich hier eine stärkere Kumulation der Äquivalenzdosis über die Zeit. Es wird von innen nach außen (V1-V3) mit einer steigenden Entscheidungstemperatur gearbeitet, was innerhalb der Ablationszeit eine längere Beschallung des peripheren Tumoreals (V3) erlaubt. In diesem Areal sind höhere Temperaturen nötig, um Verluste durch thermische Konvektion am Tumorrund zu kompensieren. Die Anwendung aller Ablationsschemata brachte keine vollständige Nekrotisierung des 50 mm Tumormodells. Das größte nekrotische Volumen wurde durch *Optimierung 2* erzielt. Würde die Therapiezeit um 3 auf 15 Minuten verlängert, käme es dabei zum vollständigen Ausfüllen des Tumorumfolumens mit einer letalen Dosis. *Optimierung 1* zeigte die geringste Effektivität, wobei die unvollständig therapierten Areale im zentralen Bereich des 50 mm Tumormodells lagen.

Tab. 4.6 Zusammenfassung der Simulationsergebnisse: Volumenverhältnis von Fokus und Tumor, mittlere volumetrische Heizleistung sowie resultierende Ablationszeit des Tumolvolumens bei verschiedenen HIFU Modellen.

Durchmesser	5 mm	15 mm	30 mm	50 mm
V_{Tumor}/V_{Fokus}	3,7	21,5	256	1188
\bar{H}_{Tumor}	19,1 Wcm^{-3}	3,25 Wcm^{-3}	0,27 Wcm^{-3}	0,06 Wcm^{-3}
Volumetrisch	10 s	50 s	500 s (8,3 min)	unvollständig
Optimierung 1	X	X	400 s (6,6 min)	unvollständig
Optimierung 2	X	X	300 s (4,7 min)	unvollständig

Ein Nachteil der volumetrischen Ablation besteht in der sinkender Heizleistung bei Volumenzuwachs ($V_{Tumor} \sim r^3$). Dabei scheint ein Grenzwert der Heizleistung (ca. $0,27 Wcm^{-3}$) zu existieren, unterhalb dessen Tumore nicht vollständig volumetrisch ablatiert werden. Um diese Konsequenz praktisch zu umgehen, kann das Volumen großer Durchmesser in mehrere kleinere unterteilt werden. Der 50 mm Tumor kann somit aus ca. 5 Sektoren von \varnothing 30 mm oder 56 Sektoren von \varnothing 15 mm zusammengesetzt werden. Gemäß den ermittelten Ablationszeiten würden sich dabei Therapiezeiten von 33 min (5x \varnothing 30 mm) bzw. 93 min (56x \varnothing 15 mm) ergeben. Eine Unterteilung des großen Tumolvolumens in kleinere Segmente führt zum Anstieg der benötigten Therapiezeit, wobei zusätzlich mit einer Überlappung der Areale zu planen ist.

Die der Simulation zugrunde liegende akustische Dosis beruht auf einem vorhandenen Wandlerdesign und dessen Betrieb bei ca. $\frac{1}{4}$ der applizierbaren Maximalleistung. Die Verwendung eines Wandlers gleicher Geometrie (z.B. H106, Sonic Concepts, Boothel WA, USA) würde, bei doppelter Frequenz und Leistung betrieben (2 MHz @ 100 W), zur Verdreifachung der volumenspezifischen Heizleistung führen. Würde mit dieser Heizleistung *Optimierung 1* auf das 50 mm Tumormodell angewendet, so wäre dieser Tumor nach 5 Minuten Ablationszeit vollständig nekrotisiert. Eine homogene Verteilung der Zieltemperatur ($65^\circ C$) würde sich über das Tumolvolumen zum Ende der HIFU-Ablation einstellen.

Pulmonale maligne Prozesse stellen sich in der Realität oft irregulär dar und bilden Ausläufer. Eine kurative Therapie dieser bedarf der vollständigen Induktion einer $CEM43C > 240$ im soliden Tumolvolumen und eines umgebenden Saums. Das solide Volumen wird nach wenigen Minuten Therapiezeit vollständig nekrotisiert (siehe Tab 4.6). Ein Saum kann sich am irregulären Tumor mit Dendriten durch thermische Konvektion ausbilden. Damit dieser alle Ausläufer in dem simulierten Modell vollständig einhüllt müssen die Therapieparameter optimiert werden. Zur Ausbreitung eines kurativen Saums bedarf es einer verlängerten Therapiezeit, die abhängig von Körper- und Regeltemperatur sowie Perfusion ist.

5 Sonographie des gefluteten Lungenlappens

In diesem Abschnitt wurden die sonomorphologischen Charakteristika von gasfrei geflutetem Lungenparenchym und der darin gelegenen Lungentumore unterschiedlicher Entität untersucht. Zum Guiding des Fokus in der HIFU Ablation wird häufig die Sonographie verwendet. Um zu klären ob dieses Verfahren auch für Lungentumore geeignet ist, bedarf der Kenntnis ihrer Echogenität unter Lungenflutung. Zur Durchführung von Untersuchungen am tumortragenden, gefluteten Lungewebe wurde ein *ex-vivo* Modell basierend auf humanen Lungenlappen entwickelt. Mit Hilfe der Ultraschallbildgebung in B-Mode erfolgte daran die Lokalisation von Herden und die Bewertung der Flutungsqualität.

5.1 Methodik der Flutung humaner Lungenlappen *ex-vivo*

Das *ex-vivo* Modell basiert auf humanen Lungenlappen, die unter kurativer Therapie des NSCLC bei offener Thorakotomie oder VATS reseziert wurden. Derzeit sind kanzerogene pulmonale Tiermodelle nur auf caniner Basis bekannt (Ahrar, et al. 2002). Versuche, diese auch am Großtiermodell (Schwein) verfügbar zu machen, scheiterten (Basel, et al. 2012), was sich ebenfalls in eigenen Versuchen zeigte. Die Verwendung resezierter humaner Lungenlappen stellt demzufolge die einzige Möglichkeit dar, um Untersuchungen am tumortragenden Lungenlappen verfügbar zu machen.

intra-operatives Vorgehen

Nach Intubation eines Doppellumentubus (DLT) (Mallinckrott Medical Inc., Dublin, Irland) wurde mit $FIO_2 = 1,0$ beatmet. Nach Öffnung des Thorax erfolgte die Trennung des zu resezierenden Lungenlappens von der Ventilation. Der Lungenflügel begann zusammenzufallen (atelektieren). Nach erfolgter Lymphknotendisektion war der Lappen vollständig atelektiert, woraufhin dieser reseziert wurde. *Ex-vivo* wurde Sekret aus den Segmentbronchen abgesaugt und ein PTFE Graft (Conduit) an den Lappenbronchus zur Flüssigkeitseinleitung angenäht. Alle Lappenresektionen erfolgten in der Thoraxchirurgie des SRH Waldklinikum Gera. Die intraoperativen Handlungen wurden durch Herrn PD Dr. med. habil. Th. Lesser in allen Fällen vorgenommen.

ex-vivo Flutung

In den oberen, nicht atelektierten Bronchien befinden sich residuale Luftbestandteile. Beim unmittelbaren Befüllen würden diese sich im atelektatischen Parenchym verteilen. Die Abb. 5-1 zeigt das Sonogramm eines unvollständig gefluteten Lungenlappens, bei dem Restgasbestandteile aus dem Bronchus in das Parenchym gelangt sind. Um das Gasvolumen der oberen Bronchien mit Lösung zu ersetzen wurde eine spezielle Vakuumtechnik entwickelt. Der resezierte Lappen wurde in eine mit

Kochsalzlösung gefüllte Vakuumkammer gelegt, wobei das Conduit unterhalb der Lösungsoberfläche fixiert war. Im Vakuum dehnt sich die residuale Luft aus und entweicht über das Conduit. Im darauf folgenden Druckausgleich strömt Kochsalzlösung über das Conduit in die nicht atelektierten Bronchialstränge ein. Zur Lösungseinleitung wurde ein entgastes Infusionssystem an das Conduit unter der Lösungsoberfläche angeschlossen. Die Flutung des Lungenlappens erfolgte mit temperierter (35°C) Kochsalzlösung (Braun AG, Melsungen, D) bis zu einem hydrostatischen Druck von ca. 30 cm Wassersäule (Abb. 5-2).

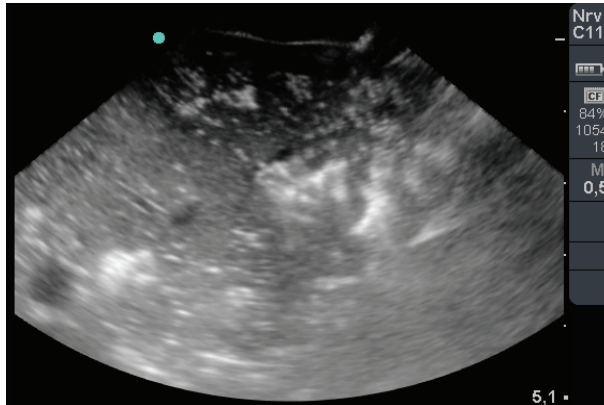


Abb. 5-1 B-Bild der gefluteten Lunge mit Restgasbestandteilen, partielle Sonographierbarkeit (links) mit totaler Schallabschattung (unten rechts).

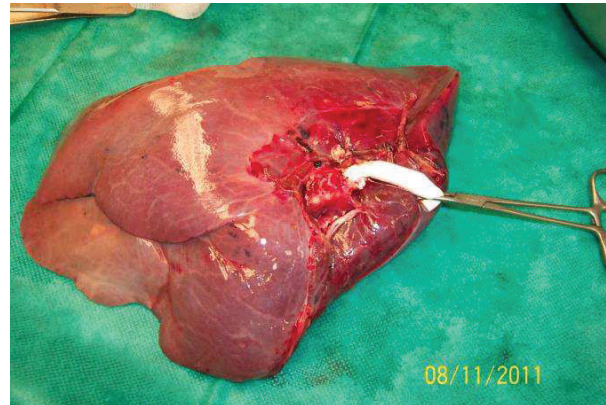


Abb. 5-2 Gefluteter Lungenlappen mit Conduit.

Selektion

Die sonomorphologische Charakterisierung erfolgte an 14 Lungenlappen mit verschiedenen, zentral lokalisierten Tumorentitäten (5x ADC, 3x SQC, 3x BAC, 1x LCLC, 1x SCLC, 1x BEN). Innerhalb der Untersuchungsreihe wurde auch ein gutartiges Hamartonchondroma (BEN), welches aufgrund einer Bronchuskompression der chirurgischen Resektion bedurfte, verfügbar. Das SCLC stellte einen Zufallsbefund dar, der erst intraoperativ gesichert wurde.

Sonographie

Die gefluteten Lungenlappen wurden durch B-Bildgebung mit einem Linearschallkopf L38e-7,5 MHz (MicroMaxx, Sonosite Inc., Boothel, WA, USA) untersucht. Dabei erfolgte die Positionierung des Lungenlappens manuell, frei schwimmend in Lösung. Die Darstellung der Tumore erfolgte immer durch das geflutete Parenchym, selbst wenn eine pleurale Infiltration vorlag. Das MicroMaxx ist ein portables Ultraschallbildgebungssystem, welches B-Bilder nach dem Scanline Verfahren erzeugt. Hierbei erfolgt eine Sende- und Empfangsfokussierung über 16-32 Elemente eines 128er Wandler-Arrays. Es können Frames bis zu 6 Sekunden mit 20 Hz Bildfrequenz aufgezeichnet und die grundlegenden Doppler Funktionen (PW, CW) angewendet werden. Moderne Abbildungsverfahren wie mit synthetischen Aperturen (SAFT) oder Elastographie sind mit diesem System nicht möglich.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Darstellung des Parenchyms

Das geflutete Lungenparenchym des humanen Lungenlappens stellt sich sonographisch homogen und echoreich dar (Abb. 5-3a). In keinem Fall zeigten sich residuale Gaseinschlüsse im Parenchym oder in der Bronchialstruktur. Bei der Examinierung durch die Lösung (Vorlaufstrecke) zeigte sich ein klares Grenzecho an der Lungenoberfläche. Dieses wird durch die Pleura (visceralis) hervorgerufen und grenzt Lösung und Parenchym ab.

Die Parenchymstruktur kann als feinkörnig mit hoher Homogenität beschrieben werden. Vom echoreichen Parenchym zeichnen sich deutlich echoarme Strukturen ab, bei denen es sich um Gefäße und Bronchien handelt. Eine Dreischichtung (Parenchym-Grenzecho-echoarme Struktur) charakterisiert dabei die Bronchialwand (Abb. 5-3b Struktur(2)). Im Gegensatz dazu bilden sich Gefäße als echoarme Struktur ohne ein Grenzecho ab (Abb. 5-3b Struktur(1)). Der Verlauf und die Dimensionen von Gefäß und Bronchialstruktur sind ähnlich.

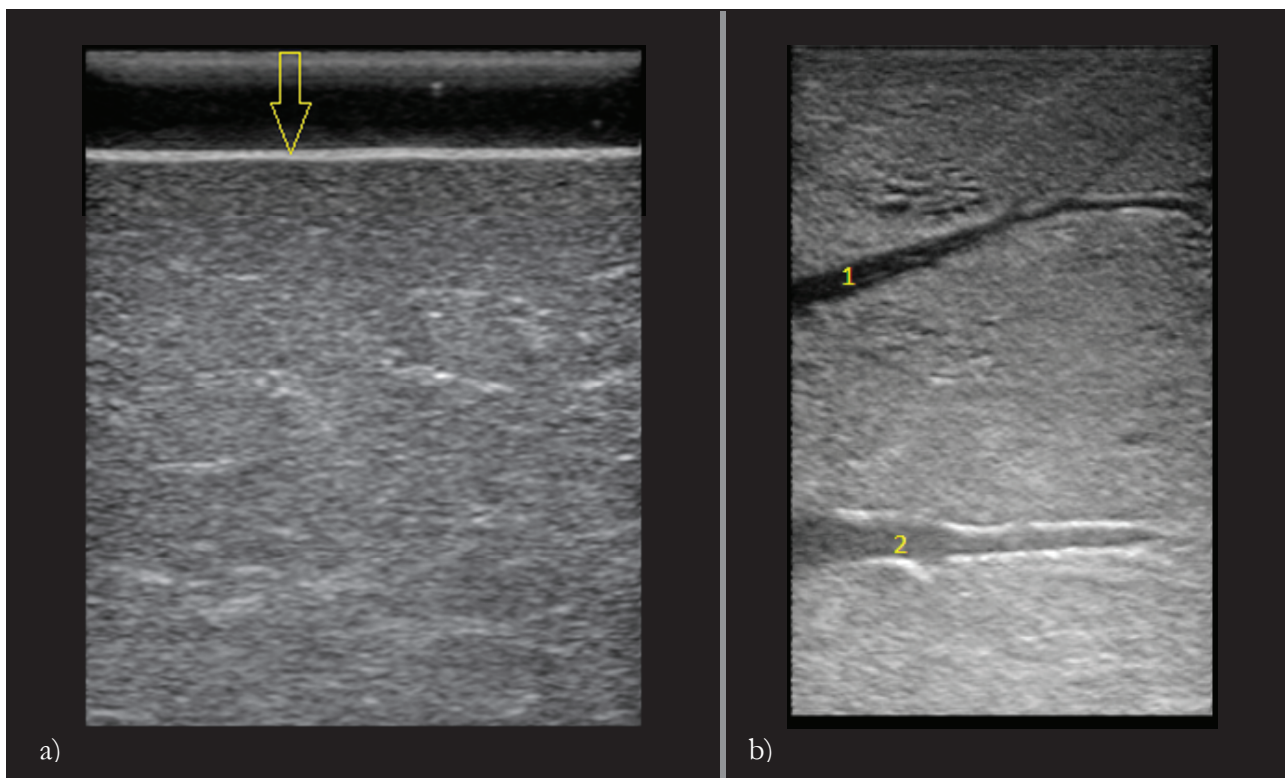


Abb. 5-3 Sonomorphologie des gasfrei gefluteten Lungenlappens a) Alveolarparenchym mit pleuralem Grenzecho (Pfeil) b) mit intra-pulmonalen Gefäßen (1) und Bronchialstruktur (2).

Degenerative Erkrankungen des Parenchyms manifestieren sich ebenfalls sonographisch. In Abb. 5-4 sind Lungenemphyseme unterschiedlichen Grades dargestellt. Wobei sich Hohlräume im Parenchym bilden, welche mit saliner Lösung gefüllt sind. Diese stellen sich als echoarme Textur bei geringgradiger Schädigung und bei fortgeschrittenem Emphysem als große echoarme Volumina dar.

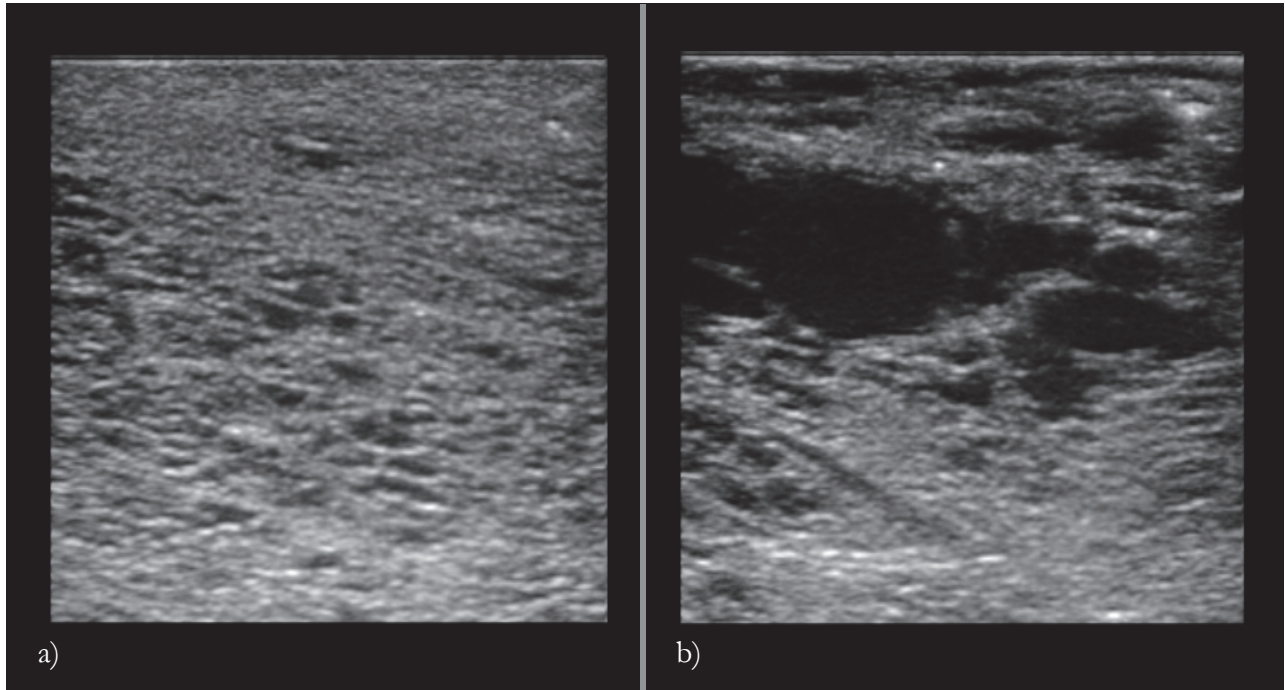


Abb. 5-4 Sonographie von geschädigtem Parenchym a) geringgradiges Emphysem und b) hochgradiges Emphysem mit großräumigen emphysematischen Kavitäten.

5.2.2 Darstellung der Tumorentitäten

Alle Tumore konnten sonographisch durch B-Bildgebung abgebildet werden. Bis auf das bronchioalveoläre Karzinom (BAC) stellten sich alle Tumorentitäten als hypoechogene Raumforderung dar. In Tab. 5.1 sind die sonomorphologischen Charakteristika von Lungentumoren zusammengefasst.

Das sonographische Erscheinungsbild des NSCLC kann wie folgt beschrieben werden:

Das SQC besitzt eine inhomogene Struktur und ein hypoechogenes HALO (Abb. 5-5a). Das ADC ist vorwiegend hypoechogen und kann vom umgebenden Lungengewebe separiert werden (Abb. 5-5b). Das LCLC erscheint ebenfalls hypoechogen mit Neststruktur, wobei sich die Nester innerhalb und zum Parenchym scharf abgrenzen lassen (Abb. 5-5c). Das BAC stellt sich sonographisch echoreich und inhomogen mit einer Parenchym artigen Textur dar (Abb. 5-5d). Eine Abgrenzung kann aufgrund des hypoechogeneren Grundcharakters gegenüber dem Parenchym erfolgen. Zentral nekrotische Zonen zeichneten sich als echoarme zentrale Struktur ab und lagen vorwiegend beim SQC, vereinzelt auch beim ADC vor.

Das benigne Hamartonchondroma zeigt eine inhomogene, fast körnige Struktur, welche scharf vom Parenchym abgegrenzt ist (Abb. 5-5e). Sonomorphologisch erscheint das SCLC inhomogen und hypoechogen im Vergleich zum umgebenden Lungengewebe (Abb. 5-5f).

Tab. 5.1 Zusammenfassung der sonomorphologischen Charakterisierung von verschiedenen Lungentumoren im gefluteten Lungenparenchym.

Lappen	Lokalisation	Größe	Histologie	Sonomorphologie	Abgrenzung
RUL	peripher	80 mm	ADC	hypoechogen, homogen	glatt
ML	zentral	35 mm	ADC	hypoechogen, homogen	glatt
ROL	zentral	40 mm	ADC	hypoechogen, inhomogen	glatt
LUL	peripher	30 mm	ADC	hypoechogen, homogen	glatt
RUL	peripher	25 mm	ADC	hypoechogen, homogen	glatt
ML	zentral	16 mm	BAC	hyperechoic, homogen	irregulär, diffus
LUL	zentral	50 mm	BAC	hyperechoic, homogen	irregulär, diffus
RUL	peripher	80 mm	BAC	hyperechoic, homogen	irregulär, diffus
LUL	zentral	30 mm	SQC	hypoechogen, inhomogen	glatt
RUL	zentral	20 mm	SQC	hypoechogen, inhomogen	glatt
RUL	zentral	26 mm	SQC	hypoechogen, inhomogen	glatt
ML	zentral	63 mm	LCLC	hypoechogen, inhomogen	glatt
RUL	zentral	31 mm	SCLC	hyperechoic, homogen	glatt
LML	zentral	25 mm	BEN	komplex, grobkörnig	glatt

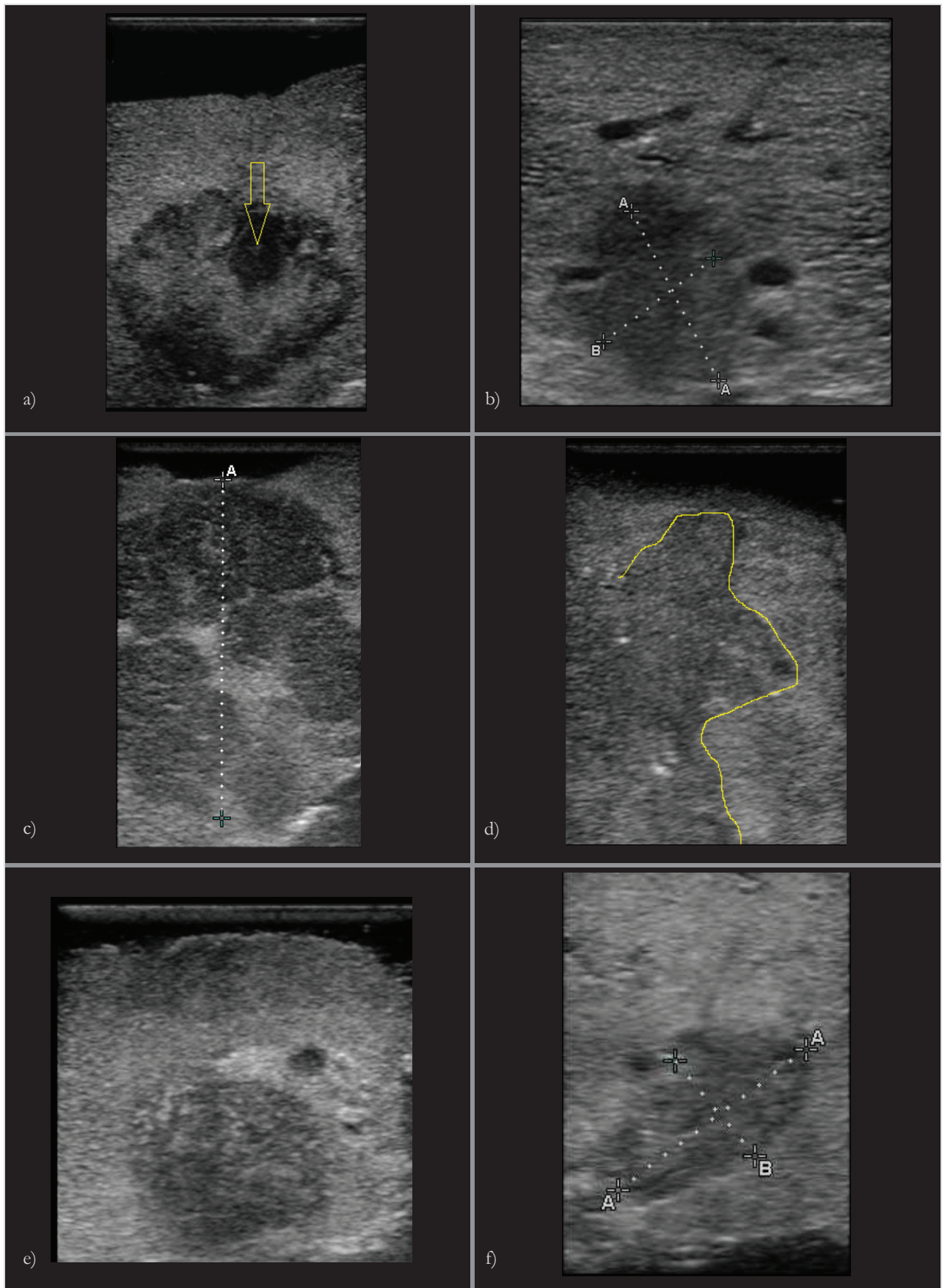


Abb. 5-5 Sonogramme von Lungentumoren im gefluteten Lungengewebe a) SQC mit nekrotischer Zone(Pfeil) b) ADC mit einer Ausdehnung A = 1,3 cm; B = 0,9 cm c) LCLC (A = 3,5 cm) d) BAC mit Tumorgrenze (gelb) e) BEN-Hamartonchondroma f) SCLC mit einer Ausdehnung A = 3,1 cm; B = 1,6 cm.

5.3 Diskussion

Die Sonographierbarkeit frei von Störstellen des gefluteten Lungenlappens weist auf einen vollständigen Austausch von Gas mit Kochsalzlösung in dem vorgestellten *ex-vivo* Modell hin. B-Bildgebung scheint eine geeignete Methode zur Beurteilung des Flutungszustandes zu sein, da kleinste Gasbestandteile, sich als hyperechogene Reflektoren deutlich abbilden.

Das geflutete Alveolarepithel erscheint sonomorphologisch sehr homogen und echoreich. Dieses Erscheinungsbild wurde auch durch Flutung *in-vivo* beschrieben (Lesser, et al. 1998). Die echoreiche Textur des Parenchyms deutet auf einen Impedanzsprung zwischen Alveolarepithel und Lösung hin, was sich in Kapitel 3.2 auch experimentell bestätigt. Tief gelegene Strukturen (>6 cm) konnten durch einen hochfrequenten Schallkopf (SLA 8-13MHz) gut abgebildet werden, dies ist z.B. im Lebergewebe bereits limitiert (Buadu & Meyer, 2013). Die geringe Absorption des gefluteten Lungen gegenüber dem Lebergewebe erklärt diese Eigenschaft.

Die typische Dreischichtung des Bronchus deutet auf einen signifikanten Impedanzsprung von Lösung auf Bronchialwand hin. Die Bildgebung wird aber durch diesen Reflexionsverlust nicht beeinflusst. Gefäße und Bronchialstruktur sind nur durch die Dreischichtung zu unterscheiden, da beide ähnlich in Verlauf und Größe sind. Die deutliche Visualisierung der Bronchialstruktur kann zur Orientierung im Lungenlappen genutzt werden.

Alle untersuchten Lungentumore konnten durch Ultraschallbildgebung dargestellt und vom gefluteten Parenchym abgegrenzt werden. Somit stellt die B-Bildgebung ein geeignetes Guiding Verfahren für Interventionen am NSCLC, SCLC sowie benignen Lungentumor unter Lungenflutung dar. Im Gegensatz zu anderen Organen wie z.B. der Prostata ist dies vorteilhaft, da das Karzinom in diesen oft isoechogen zum Parenchym erscheint (Sedelaar, et al. 2001).

Sonomorphologisch war das BAC nur schwer vom Parenchym zu differenzieren (isoechogen). Das BAC gehört zwar zum Adenokarzinom, stellt aber eine Besonderheit bezüglich seines Wachstums dar (Laskin, 2004). Im Zuge der Invasion kleidet es, ausgehend vom Alveolarepithel, die Alveole tapetenförmig aus und füllt diese mit Tumorgewebe zunehmend aus. Daraus ergibt sich, dass periphere, gering infiltrierte Bereiche dem Alveolarparenchym morphologisch ähnlich sind, was sich im B-Bild ebenso abbildet. Es bedarf einer optimalen Geräteeinstellung und eines erfahrenen Betrachters um die Parenchymgrenze abzuschätzen. Erschwert wird dies durch die häufig irreguläre Invasion des BAC.

In dieser Arbeit wurden mit Hilfe der Lungenflutung erstmalig zentrale Lungentumore vollständig sonomorphologisch dargestellt. Im attelektierten Lungengewebe oder über eine pleurale Invasion sind diese dagegen nur unvollständig abbildbar (Lesser, et al. 2013).

Folgende Limitierungen ergaben sich bei der sonomorphologischen Untersuchung. Im Falle des SCLC und des gutartigen Chondroms war nur jeweils eine Probe verfügbar. Das SCLC wird bevor-

zugt systemisch therapiert, wobei der vorliegende operative Fall ein Zufallsbefund war. Bei dem Bildgebungssystem handelte es sich um ein portables und ca. 10 Jahre altes Low-Cost System. Dieses arbeitet mit einem 128 Element-Array nach dem Scanline-Verfahren. Moderne Ultraschallbildgebungssysteme basieren auf mehr Array-Elementen (ca. 256) und moderneren Abbildungsverfahren (SAFT), durch welche eine deutliche Verbesserung der Bildqualität zu erwarten ist. Der Einsatz von Elastographie wäre besonders vorteilhaft, da das geflutete Parenchym gegenüber dem Tumor vermutlich ein geringeres E-Modul aufweist. Damit ist mit einer deutlicheren Abgrenzung des Tumors vom Parenchym zu rechnen, was auch zur verbesserten Detektion des BAC beitragen würde.

6 Wärmeinduktion durch HIFU

Durch eine Kopplung von therapeutischem Schallwandler und B-Bildgebung erfolgt im USgFUS die Zielführung des HIFU Fokus. Im vorangegangenen Kapitel wurde gezeigt, dass Lungentumore sonomorphologisch im Parenchym darstellbar sind. Es kann somit die Machbarkeit einer Ultraschallgestützten HIFU-Ablation am tumortragenden gefluteten Lungenlappen untersucht werden. Im folgenden Abschnitt wurde dies experimentell umgesetzt, wobei gezielt HIFU-Dosen durch das Parenchym auf zentrale Tumore abgegeben wurden. Durch den Nachweis einer fokalen thermischen Wirkung soll prinzipiell die Anwendbarkeit der sonographisch gestützten HIFU-Ablation im gefluteten Lungenmodell gezeigt werden.

6.1.1 Aufbau und Methodik

Der Messaufbau ist in Abb. 6-2 dargestellt. Die Lunge befindet sich in einem, mit temperierter (ca. 35°C) Kochsalzlösung gefüllten Behälter, in dessen Boden ein akustischer Absorber eingebracht wurde. Durch die zentrale Öffnung des HIFU-Wandlers (H102 Sonic Concepts Inc, Bothell, WA, USA) wurde ein Thermoelement mit 0,7 mm Durchmesser (K-XF339, Labfacility Ltd, UK) zentral-symmetrisch bis in den Fokus durch eine Punktionsnadel (20G) geführt. Der Spannungswert des Thermoelements (TC) wurde von einem Multimeter (34401A, Agilent, Santa Clara, USA) erfasst und digitalisiert über das GPIO an einen Laptop zur Datenspeicherung weitergeleitet. Das Leistungsschema wurde durch einen Funktionsgenerator (33120A, Agilent, Palo Alto, USA) erzeugt und mit dem RF-Amplifier (RF Source, Athena, Gr) verstärkt. Ein herstellereigenes Impedanzmatching diente der 50 Ω Anpassung zwischen Schallwandler und Verstärker. Zur Kontrolle der fokalen Lagebestimmung wurde lateral am HIFU-Applikator ein Sektorschallkopf des B-Bildgebungssystems (C11e, MicroMaxx, Sonosite Inc. Bothell, WA, USA) angebracht.

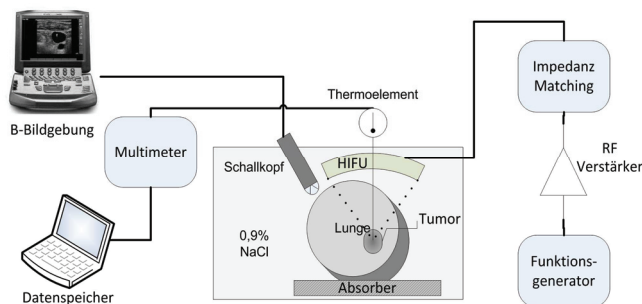


Abb. 6-2 Messaufbau zur fokalen Temperaturbestimmung.

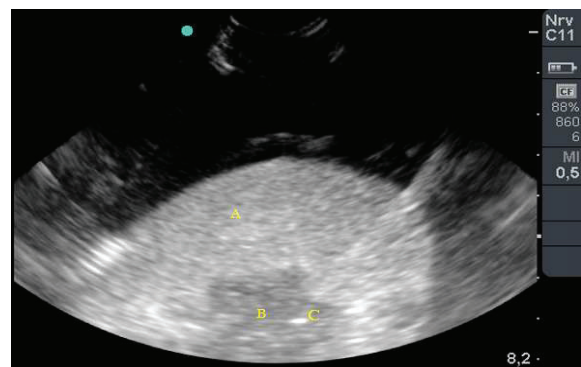


Abb. 6-1 Sonogramm des Lungenlappens (A) mit Lungentumor (B) und fokal platziertem TC (C).

Der HIFU-Wandler wurde mit einer elektrischen Eingangsleistung (P_{in}) von 50 W betrieben. Bei einem Wirkungsgrad des Wandlers von 80% und einer Breite des Fokus (Full Width Half Maximum FWHM) von 1,2 mm (Herstellerangabe) ergibt sich gemäß (Hill, et al. 1994):

$$I = 0,867 \frac{P_{in}}{FWHM^2} \quad \text{Gl. 6-1}$$

eine fokale Intensität von $I \approx 2400 \text{ W cm}^{-2}$ im verlustfreien Medium. Die berechnete fokale Intensität stimmt mit Werten aus der Literatur überein, in welchen der verwendete Schallwandler akustisch untersucht wurde (Zhou, et al. 2006). Diese Schallintensität wurde in Pulszügen zu 1100 Perioden (1 ms @ 1,1 MHz) mit einem Tastverhältnis von 40% über 10 Sekunden angewandt (0,4 ms AN; 0,6 ms AUS). Der Start der Datenerfassung und die HIFU-Beschallung wurde manuell über einen Fußtaster simultan initiiert.

6.1.2 Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit erfolgte die HIFU-Exposition an je fünf gefluteten Lungenlappen mit zentralen Lungentumoren des ADC und BAC. Ebenfalls erfolgte die HIFU-Beschallung im gefluteten Parenchym an 5 Präparaten. In Abb. 6-3 sind die Mittelwerte der fokalen Temperaturverläufe dargestellt.

Dabei wurden im ADC die höchsten Temperaturen von ca. 80°C am Ende der HIFU-Beschallung registriert, wohingegen im BAC ein Temperaturanstieg um 28 K auf 62°C bestimmt wurde. Im gefluteten Lungengewebe ergab sich ein Temperaturanstieg bei gleicher HIFU Intensität um 7 K auf 42°C.

Der Temperaturanstieg zeigt einen exponentiellen Verlauf, welcher sich der Höchsttemperatur am Ende der Beschallung annähert. Mit dem Abschalten des HIFU erfolgt eine asymptotische Abnahme der Temperatur. Der Temperaturabfall erfolgte im BAC etwas schneller als im ADC. In der HIFU AN-Phase zeigten die einzelnen Temperaturverläufe eine hohe Variabilität.

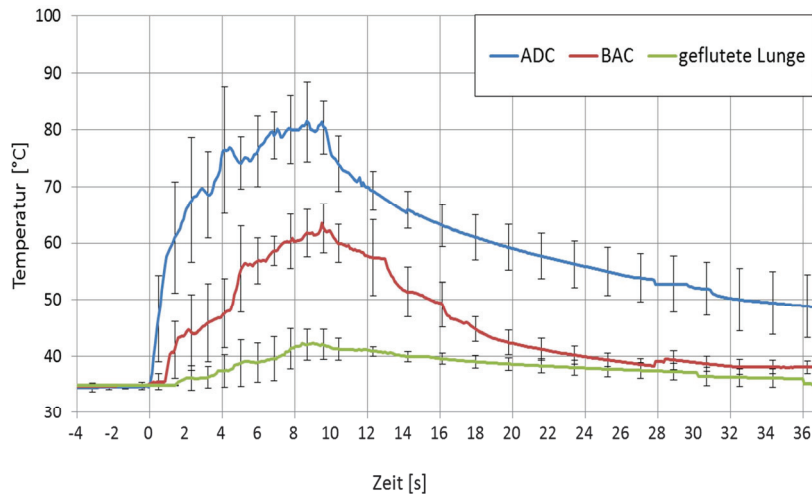


Abb. 6-3 Temperaturverlauf während HIFU-Beschallung in ADC, BAC und geflutetem Lungengewebe, Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung.

Während der Erwärmungsphase kommt es zu einer Echogenitätsverstärkung im Ablationsvolumen des Lungentumors (Abb. 6-4). Diese konnte bei allen Präparaten beobachtet werden. Die Echogenitätsverstärkung erreicht ihr Maximum am Ende der HIFU-Beschallung und reduziert sich im Verlauf der Abkühlung wieder. Es verbleibt aber in der Ablationszone eine echoreichere Textur als vor HIFU-Exposition. Im gefluteten Lungenparenchym konnte keine Echogenitätsveränderung während und nach HIFU-Beschallung beobachtet werden.

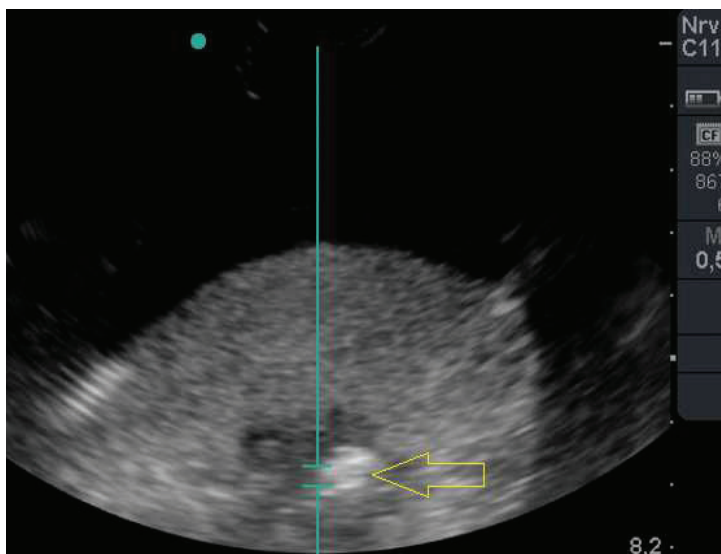


Abb. 6-4 Sonogramm direkt nach HIFU Beschallung eines ADC im gefluteten Lappen, echoreiche Zone deutet auf fokale HIFU Läsionsbildung (Pfeil).

6.1.3 Diskussion

Die Absorption α ist der bestimmende Faktor für den Umsatz akustischer in thermischer Energie. Der im Lungentumor bestimmte Temperaturanstieg durch HIFU entspricht dem zu erwartenden Verlauf in Lebergewebe (Clarke & ter Haar, 1997). Die gemessenen Absorptionsparameter aus Tab. 3.2 korrelieren mit dem induzierten Temperaturanstieg (0,44 dB/cm vs. 45 K für ADC; 0,31 dB/cm vs. 27 K für BAC und 0,12 dB/cm vs. 7 K für geflutete Lunge). Der Zusammenhang von Absorption und Temperaturanstieg, wie in Gl. 2-13 beschrieben, konnte somit für das Lungenmodell bestätigt werden.

Ein Vergleich der gemessenen und simulierten (basierend auf den in Kapitel 3.2 bestimmten akustischen Parametern) fokalen Höchsttemperaturen ist in Abb. 6-5 dargestellt. Dabei ist eine gute Übereinstimmung für das ADC ersichtlich, wohingegen im BAC die gemessene Temperatur (BAC_TC) um 15% geringer ist als simuliert (BAC_sim). An deutlichsten ergibt sich in gefluteter Lunge eine Überschätzung (um 30%) der Temperatur am Ende der 10 Sekunden HIFU Beschallung in der Simulation. Die Ursache dieser Abweichung liegt in der Bestimmung der Absorption durch Transmissionsmessung, welche von einem homogenen Medium ausgeht. Aufgrund der echoreichen Textur kommt es zu Streuverlusten und einer Überbewertung des Absorptionskoeffizienten, was in Kapitel 3.3 bereits vermutet wurde und sich somit bestätigt.

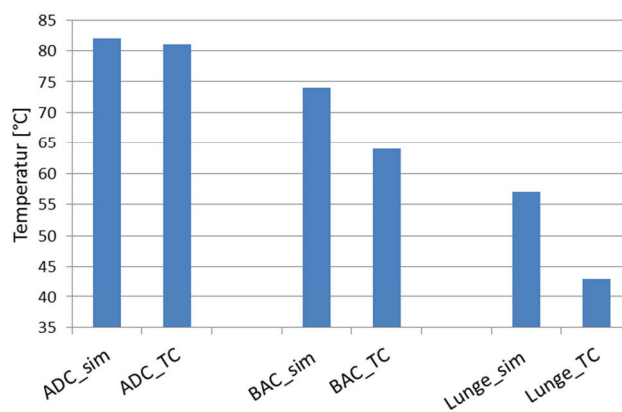


Abb. 6-5 Vergleich von gemessener (_TC) und simulierter (_sim) fokalen Temperatur am Ende der HIFU Beschallung von 10 s.

Durch die nachgewiesene lokale Heizleistungsinduktion im zentralen Lungentumor kann festgestellt werden, dass HIFU geflutetes Parenchym durchdringt, ohne Verlust therapeutischer Wirkung durch Streueffekte oder Defokussierung zu erleiden. Es zeigte sich in der Messreihe eine hohe Variabilität der Temperaturverläufe. Aufgrund der geringen fokalen Breite (ca. 1-2 mm) ist die Lokalisation des TC in der Ablationszone entscheidend für die Güte der Temperaturmessung. Die Lagekontrolle erfolgte unter sonographische Führung, welche nur eine grobe Auflösung besaß. Die Abweichungen in den Temperaturanstiegen ist sicherlich auf geringste Platzierungsvariabilitäten des TC in der fokalen Zone zurückzuführen.

Eine Echogenitätsveränderung ist signifikant für HIFU induzierte Läsionen (Sasaki, et al. 2006), wobei die sonomorphologische Ausdehnung mit der Ablationszone korreliert (Vaezy, et al. 2001). Diese beruht auf Blasen- und Kavitationsbildung bei zunehmender Temperatur ($>60^{\circ}\text{C}$) während der Ablation. Echogenitätsveränderungen während der HIFU Beschallung zeigten sich auch im Lungentumor. Somit kann durch B-Bildgebung ein Dosismonitoring erfolgen. Im gefluteten Lungengewebe traten keine sonomorphologischen Veränderungen (Echogenitätsverstärkung) auf. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der geringen fokalen Temperaturerhöhung im Parenchym keine Kavitations- oder Vaporisationsblasen gebildet wurden.

Dass es zu einer Läsionsbildung im zentralpulmonalen Karzinom kommt, zeigte sich an einem Präparat mit partieller HIFU Ablation eines LCLC durch pathologische Untersuchungen des abladierten Gewebes (Wolfram, et al. 2014). Die Nekrosezone korrelierte mit der echoreichen Ausdehnung im Sonogramm und ist visuell bei der Gewebeentnahme bereits zu erkennen (Abb. 6-6).

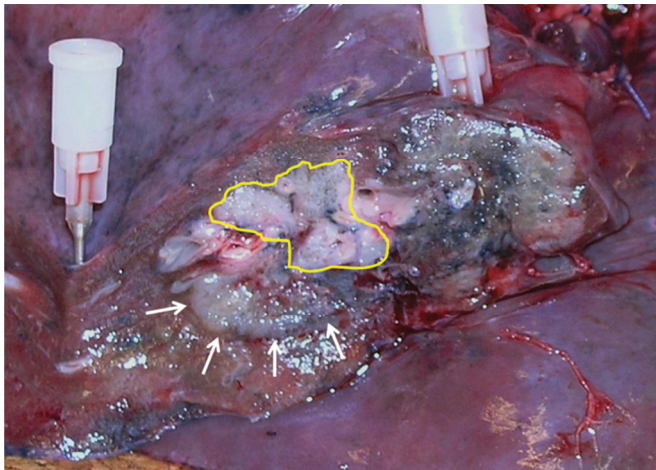


Abb. 6-6 Partiiell abladierter Lungentumor (LCLC) nach HIFU mit nekrotischen zentralen Bereich (gelbe Linie), Pfeile deuten auf Tumor-Parenchymgrenze.

Zusammenfassend muss auf eine besondere Konstellation der HIFU-Anwendung in gefluteter Lunge hingewiesen werden: die therapeutische Dosis (Wärme) manifestiert sich nur im malignen und nicht im gesunden Parenchym.

7 Kavitation

Wie im Kapitel 6.1.2 dargelegt kommt es zu einer geringfügigen, nichtletalen Wärmeeinwirkung im gefluteten Lungenparenchym während der HIFU-Beschallung. Jedoch können hohe Schalldrücke auch zu einer nicht-thermischen Schädigung des Gewebes führen (Roberts, et al. 2006). Als zentraler Mechanismus wirkt dabei Kavitation. Durch eine hohe mechanische Aktivität kleiner Resonanzblasen tritt bei dieser Gewebeerrosion ein. Es ist zu vermuten, dass im Lösungsbestandteil der gefluteten Lunge Kavitation leicht induzierbar ist. Deshalb wird in diesem Abschnitt dieser Prozess genauer untersucht. Es soll festgestellt werden wie sich sonomorphologisch Gewebeerrosion manifestiert und ob ein Intensitätsgrenzwert detektierbar ist, von dem an Kavitation beginnt aufzutreten.

7.1 Methodik

Eine Aussage zur Präsenz von Kavitation kann anhand von B-Bildern (Abb. 7-3) und wie beschrieben in Kapitel 2.3.3 durch die Detektion sub- und hyperharmonischer Schalldruckamplituden erfolgen. In der Literatur wurden beide Verfahren bezüglich ihrer Sensitivität zur Bestimmung von Intensitätsgrenzwerten der Kavitationserzeugung untersucht (McLaughlan, et al. 2010). Dabei zeigt sich, dass beide Verfahren gut mit Kavitationsblasenbildung korrelieren. Arbeiten zur Erosionswirkung durch Kavitation belegen, dass subharmonische Signalamplituden am deutlichsten mit Gewebeschädigungen einhergehen (Hoerig, et al. 2014). In dieser Arbeit wird daher B-Bildgebung zur Dokumentation sonographisch abbildbarer Gewebeerrosion und passives Sampling zur Detektion von subharmonischen Kavitationsereignissen verwendet.

7.1.1 Messaufbau und Datenverarbeitung

Abb. 7-1 zeigt den prinzipiellen Messaufbau, welcher bezüglich des Behälters und der HIFU-Anregung identisch zu dem in Kapitel 6.1.1 beschriebenen ist. In der Höhe der Fokusslage wurde lateral eine hochfrequente Linearschallsonde (SLA Sonosite, Boothel, WA, USA) sowie ein passiver Kavitationsdetektor (PCD) angeordnet. Der PCD besitzt eine hohe Sensitivität bei 550 kHz mit einer moderaten Bandbreite (450-650 kHz). Die Empfangsdaten des PCD wurden während der HIFU-Exposition vom Oszilloskop aufgezeichnet und über eine serielle GPIO Schnittstelle an den Rechner übertragen. Oszilloskop und Funktionsgenerator wurden über ein Trigger-Signal synchronisiert, wohingegen die Bildgebung ungetriggert erfolgte.

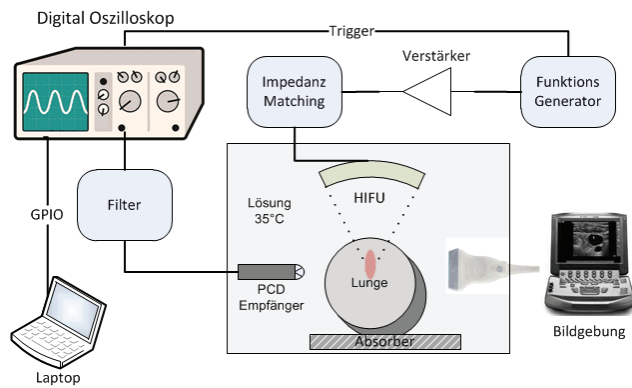


Abb. 7-1 Messaufbau zur Kavitationsdetektion.

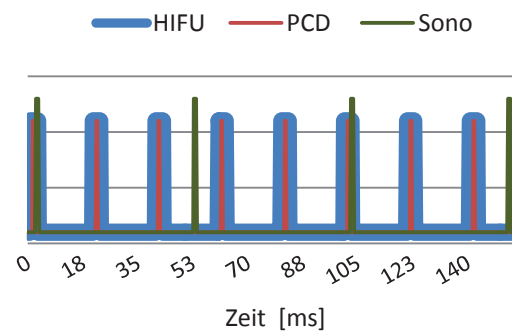


Abb. 7-2 Aktivierungsschema von HIFU, PCD und Sonographie zur Kavitationsdetektion.

Die Abb. 7-2 stellt prinzipiell das Ablaufschema zwischen Beschallung und Datenerfassung dar. Dabei wurde HIFU (1,1 MHz) in Pulszügen von 2200 Perioden mit einer Wiederholrate von 50 Hz appliziert. In dieser ca. 2 ms andauernden HIFU-Phase erfolgte die PCD-Datenerfassung über 2000 Samples mit einer Abtastrate von 4 MHz.

Das MicroMaxx erzeugte einen Image-Frame mit 18 Hz, womit eine B-Bild Aufzeichnung alle 55,5 ms erfolgt. Da Bildgebung und HIFU nicht synchronisiert sind kann es zum Überlappen und damit zu störenden Bildartefakten kommen (Abb. 7-3).

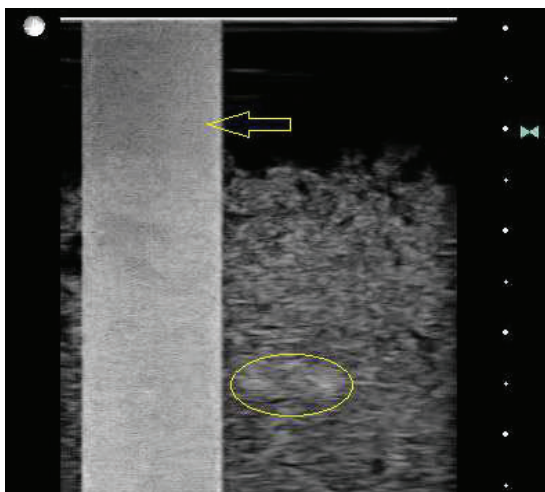


Abb. 7-3 Kavitationswolke im Sonogramm (Ring) mit HIFU Artefakt (Pfeil) im AGAR Phantom.

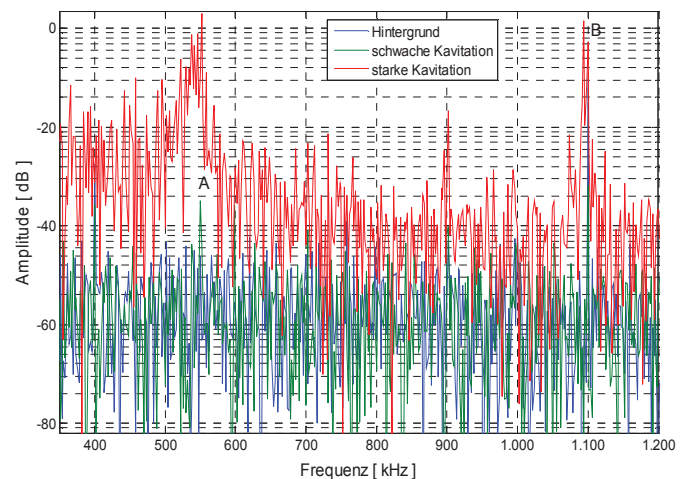


Abb. 7-4 Spektrum des PCD Signals bei unterschiedlichen HIFU-Intensitäten (ohne, schwache, starke Kavitation). subharmonische (A) und HIFU (B) Anteile.

Der Signalverlauf eines PCD-Messintervalls wurde mit Hilfe der Fourier-Transformation (DFT) in den Frequenzbereich übertragen. In Abb. 7-4 ist dieses PCD-Spektrum für drei verschiedene HIFU-Intensitätswerte mit entsprechender Ausprägung der Subharmonischen dargestellt. Daraus ergeben sich die jeweiligen Amplitudenspektren vor (S_{cav0}) und während (S_{cav1}) der HIFU-Beschallung. Ein

Kavitationsereignis wird registriert, falls die maximale spektrale Amplitude von S_{cav1} im Bereich von 500-600 kHz um 12 dB über dem Maximum von S_{cav0} liegt. Für jede HIFU-Applikation wurden 10 Pulszüge aufgezeichnet und die Kavitationsereignisse für diese gezählt. Die Wahrscheinlichkeit einer Kavitationsinduktion in jeder einzelnen Leistungsstufe ergibt sich somit aus dem Quotienten der positiven subharmonischen Ereignisse und der Gesamtanzahl der Messungen. Zur Steuerung des Oszilloskops, der Datenaufzeichnung und spektralen Analyse wurde ein Tool in Matlab (MathWorks Inc, Natwick, USA) entwickelt.

Während der HIFU-Beschallung wurden Frames von 6 Sekunden Länge mit einer Auflösung von 18 Hz aufgezeichnet. Ein positives Ereignis wurde notiert, wenn innerhalb eines Frames im fokalen Bereich eine Echogenitätsveränderung eintrat. Eine Ereigniswahrscheinlichkeit ergibt sich aus dem Quotient der positiven Ereignisse und Anzahl aller Frames. Als Ereignisgruppe wurde dabei das Auftreten von Kavitationsblasen (erhöhte Echogenität) sowie Gewebeerosion (Hohlraumbildung) gewertet.

Die fokale Intensität wurde gemäß Gl. 6-1 basierend auf der applizierten elektrischen Leistung berechnet und über einen Bereich von $480-12.600 \text{ Wcm}^{-2}$ variiert. An 5 Lungenlappen wurde der HIFU-Fokus sonographisch gestützt in zentrales Lungenparenchym appliziert. Die Messungen erfolgten an zwei unterschiedlichen Stellen im Lappen über eine Expositionszeit von 10 s.

7.1.2 PCD Sensordesign

Zur Detektion der Subharmonischen bedarf es eines Empfängers mit einer Bandbreite unter 30%. Dieser sollte sensitiv bei einer Mittenfrequenz von 550 kHz ($0,5 f_{HIFU}$) sein. Als aktives Element wurde ein Piezo-Faserkomposit (250 μm /65% Füllgrad, Smart Material GmbH, Dresden) verwendet, welches mit einer $\lambda/4$ Frontmatching Layer sowie einem Backing durch Verguss von Polymer zu einem Wandler verbaut wurde (Abb. 7-6). Dieses Lagendesign (Tab. 7.1) stellt einen akzeptablen Kompromiss zwischen akustischer Anforderung und technologischem Aufwand dar.

Tab. 7.1 Lagenaufbau des PCD Sensors

Lage	Material	Beschreibung	Impedanz	Dicke
1	ABS (Plastik)	Front Matching Layer zu Wasser	2,5 MRayl	1 mm
2	PZT 5A, 65% fill	aktives Element	15 MRayl	1,8 mm
4	HYSOL MP121	Epoxidharz Backing	2 MRayl	> 5 mm

Die simulierte und gemessene Impulsantwort ist in Abb. 7-5 dargestellt. Dabei stimmt die Lage der Mittenfrequenz (f_c) und der Bandbreiten weitgehend überein. Es ergibt sich ein 6 dB Arbeitsbereich von 350 – 600 kHz. Der realisierte Wandler zeigt eine geringe Downshift der Mittenfrequenz (507 vs. 480 kHz), welche aber die notwendigen Sensitivität im Arbeitspunkt von 550 kHz nicht beeinträchtigt.

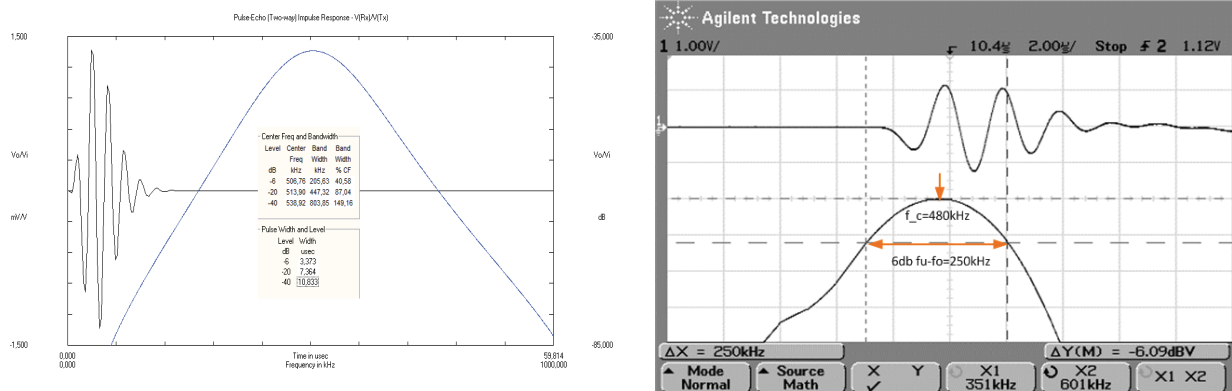


Abb. 7-5 Wandler Charakteristik des PCD mit Impuls-Echo Signal und Bandbreite, PiezoCAD Simulation (links) und gemessener Prototyp (rechts).



Abb. 7-6 PCD Wandler nach Fertigstellung.

7.2 Ergebnisse

7.2.1 Sonomorphologische Manifestation im Parenchym

In Tab. 7.2 ist die Kavitationswahrscheinlichkeit in der B-Bild und passiven Detektion in Abhängigkeit der Schallleistung zusammengefasst. Dabei traten sonographisch keine kavitatorischen Erscheinungen im gefluteten Lungenparenchym unterhalb von 2890 W cm^{-2} auf. Das Sonogramm zeigte sich dabei wie vor einer HIFU-Exposition (Abb. 7-7a).

Tab. 7.2 Ereigniswahrscheinlichkeit für sonographisch detektierte Kavitation und Gewebeerrosion in Abhängigkeit der Schallfeldintensität

elektrische Eingangsleistung [W]	10	30	60	100	150	200	263
fokale Intensität $I [\text{W cm}^{-2}]$	480	1.440	2.890	4.810	7.225	9.600	12.600
Wahrscheinlichkeit Kavitationsblasenbildung	0,0	0,0	0,0	0,6	0,8	1	1
Wahrscheinlichkeit Gewebeerrosion	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2

Bei Intensitäten über 2.890 W cm^{-2} wurden vereinzelt sonomorphologische Areale mit Kavitationsblasen sichtbar (Abb. 7-7b), welche sich nach Beschallung wieder auflösten. Ab 9.600 W cm^{-2} trat dieses Ereignis bei jeder HIFU-Exposition auf. Nach Abschalten des HIFU verblieb dabei noch eine Restechogenität mit abnehmendem Kontrast (Abb. 7-7c).

Eine erosive Eigenschaft konnte in dieser Serie nur in einem Präparat bei 12.600 W cm^{-2} (maximale Intensitätsstufe) detektiert werden. Dabei bildeten sich bereits während der HIFU-Applikation hypoechogene Gebiete im Fokus aus. Nach der Beschallung und dem Auflösen von Blasen verblieb ein ca. 5 mm großes echofreies Areal in der Kavitationszone (Abb. 7-7d). Im Sonogramm zeigte das Präparat emphysematische Areale im Parenchym. In der Anamnese des Patienten wurde COPD 3ten Grades diagnostiziert.

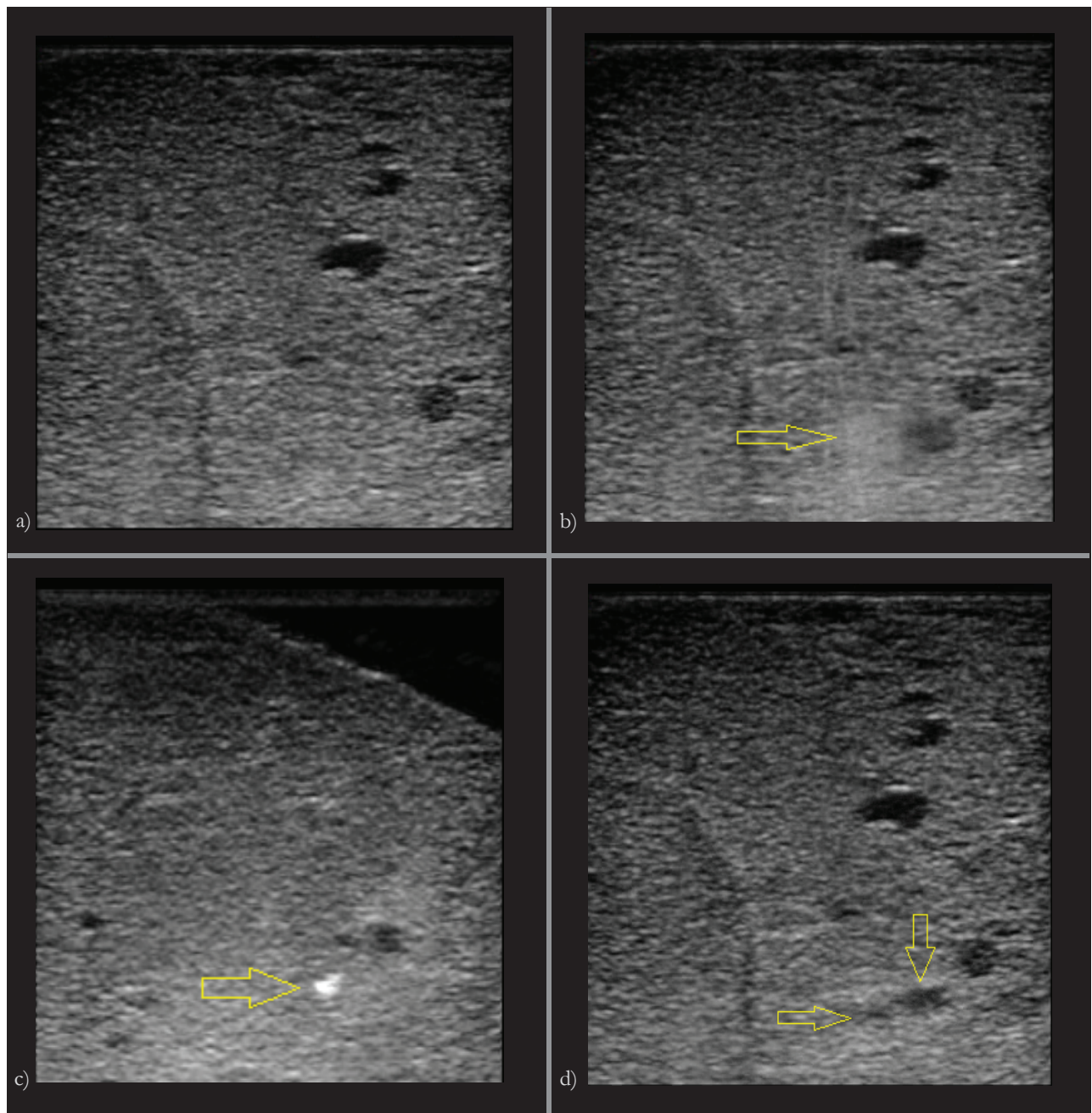


Abb. 7-7 Sonogramm des gefluteten Lungenparenchyms a) vor HIFU b) mit HIFU bei beginnender Kavitation c) echoreiches Areal nach Kavitation (Pfeil) d) Gewebeerrosion nach HIFU mit echoarmer Zone im Fokus (Pfeile).

7.2.2 PCD Intensitätsschwellwert

Die Kavitationswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der fokalen Schalleistung ist in Abb. 7-8 basierend auf der Analyse subharmonischer Schallamplituden dargestellt. Diese zeigt eine geringe Wahrscheinlichkeit ($p \approx 0 - 0,2$) für Kavitationsinduktion im gefluteten Lungenparenchym bei Intensitätswerten unter 1.000 W cm^{-2} . Mit zunehmender Leistung steigt die Wahrscheinlichkeit an und über 1.500 W cm^{-2} wird bei jeder Messung ein Kavitationsereignis detektiert.

Bei einer Wahrscheinlichkeit um $p = 0,5$ ergibt sich ein Leistungswert der den Grenzwert für das Auftreten von Kavitation darstellt (Liu, et al. 2011). Eine Schallfeldintensität von 1.220 W cm^{-2} entspricht somit dem Kavitationsgrenzwert für geflutetes Lungenparenchym für das gegebene HIFU-Schema.

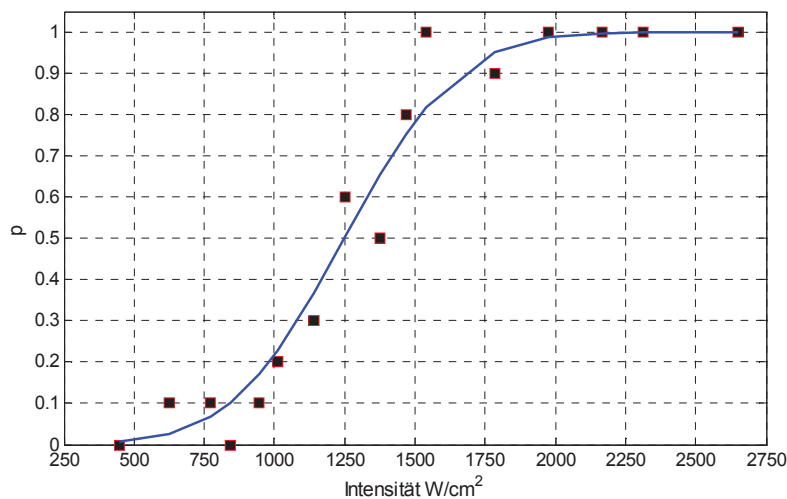


Abb. 7-8 Kavitationswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der fokalen Schallintensität in gefluteten Lungengewebe bei 1,1 MHz.

7.3 Diskussion

Eine gezielte HIFU-Exposition des tumorumgebenden Parenchyms stellt praktisch gesehen ein Fehlguiding dar, welches nicht dem Normalfall entspricht. Jedoch fungiert das Parenchym als akustischer Pfad, durch den Schallwellen zum Fokus hin verstärkt werden. Es kommt je nach Apertur zu lokalen Maxima, deren Intensitätswerte deutlich geringer sind als im Fokus (siehe Abb. 2-6). Dies stellt ebenfalls eine Exposition des Gewebes mit therapeutischem Schall dar. Wahrscheinlicher ist, dass im Parenchym des Tumorrandgebietes es zur Beaufschlagung mit fokalen Intensitäten während der Ablation der soliden Tumormasse kommt.

Im Vergleich beider Detektionsmethoden zeigte PCD gegenüber B-Bildgebung eine deutlich höhere Sensitivität des Schwellwertes (1.220 W cm^{-2} vs. 4.800 W cm^{-2}). Ein Grund für die geringere Sensitivität der Sonographie kann in der echoreichen Struktur des gefluteten Lungengewebes liegen. Von diesem grenzt sich eine Kavitationswolke nicht so deutlich ab, wie in echoarmen Phantomen oder

Muskelgewebe. Die Verwendung eines moderneren Bildgebungssystems würde die Detektionsrate verbessern. In der Literatur werden für Lebergewebe ähnliche Intensitätsschwellwerte, wie in dieser Arbeit durch Analyse der Subharmonischen ermittelt, angegeben (Rabkin, 2004).

Damit Kavitation zu einer Gewebeerrosion führt, bedarf es hoher Schallintensitäten. Wofür Verstärker und Schallwandler in den maximalen Leistungsbereichen betrieben ($P_{in} \approx 300 \text{ W}$) wurden. Die Detektionsschwellen durch Subharmonische und B-Bild liegen weit unterhalb dieser erosiv wirkenden Intensitätswerte. Somit kann mit Hilfe beider Verfahren ein Monitoring der Kavitation erfolgen. Da es sich bei der festgestellten Gewebeerrosion um ein Einzelereignis (1/5) handelte, ist mit einem höheren Grenzwert der Erosion zu rechnen. Dieser konnte experimentell nicht evaluiert werden, da der Verstärker dafür nicht ausgelegt war. Bei einer fokalen Beschallung des Parenchyms sollte bis zum Vorliegen weitreichenderer Daten sichergestellt werden, dass die fokale Intensität auf 10.000 W cm^{-2} limitiert wird. Es zeigte sich eine Empfindlichkeit des Gewebes durch Vorschädigungen. Emphyseme sind ein Marker für geringere mechanische Widerstandsfähigkeit des Lungenparenchyms gegenüber HIFU-induzierter Kavitation.

Eine ausreichende thermische Wirkung zur Ablation zentraler Lungentumore konnte mit einer Intensität von 2.400 W cm^{-2} erzielt werden (siehe Kap 6.1.1). Somit gibt es einen Intensitätsbereich von $2.400\text{-}10.000 \text{ W cm}^{-2}$ in dem sicher, ohne Parenchymschädigung, Lungentumore durch HIFU ablatiert werden können.

Die Kavitationsintensität ist von einigen Faktoren abhängig, wozu auch die Schallfrequenz gehört. Eine grobe Abschätzung des Zusammenhanges kann durch Betrachtung des Mechanical Index (MI) aus der sonographischen Diagnostik entnommen werden. Dieser beschreibt die Wahrscheinlichkeit einer Gewebeschädigung durch Kavitation und ist durch den negativen Spitzendruck (PNP) und Frequenz wie folgt definiert:

$$MI = \frac{PNP}{\sqrt{f}} \quad \text{Gl. 7-1}$$

Eine Verdopplung der Frequenz bei konstantem PNP müsste die kavitorische Wirkung auf das Gewebe um 30% reduzieren. Aufgrund der geringen Absorption ist die Anwendung höherer HIFU-Frequenzen in gefluteter Lunge unkritisch.

8 Lungenflutung im Tierversuch

Die bisherigen Untersuchungen zur HIFU-Wechselwirkung erfolgten ausschließlich am tumortragenden Resektat. Des Weiteren wurde die Wirkung verschiedener Ablationsschemata in Simulationen untersucht. Es stellt sich aber die Frage, ob die Lungenflutung auch den klinischen Anforderungen einer nichtinvasiven Lungentumorablation gerecht wird. Dazu erfolgte die unilaterale Lungenflutung am nicht tumortragenden Großtiermodell. In diesen wurde die Flutungsstabilität untersucht sowie die Machbarkeit einer extrakostalen HIFU-Applikation unter Lungenflutung *in-vivo* demonstriert.

8.1 Methodik

Tiermodell

Als Großtiermodell wurde das Schwein "Deutsche Landrasse" (weiblich) verwendet, wie in den grundlegenden Arbeiten zur Lungenflutung von Klinzing und Lesser et. al. (1998, 2000, 2008). Das Schwein ist ein anerkanntes pulmonales Modell, welches dem humanen nahe steht (Judge, et al. 2014). An 6 Tieren mit einem mittleren Gewicht von ca. 32 kg (29 kg – 34 kg) erfolgte die unilaterale Lungenflutung ohne Eröffnung des Thorax. Die Versuchsserie wurde im Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz (IVuT) der Friedrich Schiller Universität Jena durchgeführt. Die Planung und Anästhesie wurden von Herrn Dr. Schubert und Frau Dr. Bischoff und die chirurgischen Eingriffe von Herrn PD Dr. Lesser durchgeführt. Die Ethik-Kommission des Thüringer Landesamtes für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (TLLV) bewilligte die Versuche mit dem Bescheid vom 10.12.2012 unter der Reg-Nr. 15-003/12 (siehe Anhang).

Anästhesie und Beatmung

Nach intramuskulärer Injektion von Ketamin (10 mg/kg) erfolgte die Kannulation einer Ohrvenenkanüle, über welche Droperidol (6,25 mg) und Diazepam (10 mg) injiziert wurden. Zusätzlich erfolgte die Gabe des Relaxans Pancuronium (0,2 mg/kg /90 min) und Fentanyl (10 µg/kg /90 min). Nach Tracheotomie wurde ein Doppellumentubus (39 Ch, Mallinckrott Medical, Dublin, Irland) endobronchial eingeführt. Die Lage von Tubusschenkel und Blocker wurde mit einem pädiatrischen Bronchoskop (BF 3C30, Olympus, Tokyo, Japan) inspiziert.

Die Anästhesie erfolgte durch kontinuierliche intravenöse Gabe von Propofol (10 mg/kg/h) und die Ventilation durch druckkontrollierte maschinelle Beatmung (Tab. 8.1) mit ICU Respirator (Sevo900, SiemensAG, München, Deutschland).

Tab. 8.1 Beatmungsparameter im Großtiermodell nach Narkoseeinleitung.

Parameter	TD	Atemfreq	PEEP	Spitzendruck	FIO_2
Wert	10 ml/kg	20/min	5 cm H_2O	15 cm H_2O	1,0

Es erfolgte ein kontinuierliches Monitoring (DATEX AS3, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) der Vitalparameter ($HR, SO_2, \text{endtidal } pCO_2, T_k$). Alle 30 Minuten wurde Blut (gemischt venös, arteriell) entnommen und der Blutgasanalyse zugeführt.

Lungenflutung

Nach mindestens 30 minütiger Sauerstoffventilation ($FIO_2 = 1$) wurde der endobronchiale Tubus des linken Lungenunterlappens vom Respirator getrennt. Die auf 35°C temperierte und entgaste Kochsalzlösung (Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) wurde über ein Infusionssystem umgehend eingeleitet. Das Einströmen der Flüssigkeit erfolgte mit geringem Volumenfluss (<0,3 L/min). Die Lösung wird dabei an der Unterseite des Tubusschenkels eingeleitet, während das Gas an der Oberseite ungehindert austreten kann. Nach vollständiger Füllung des Tubusschenkels wurde das Infusionssystem an diesem angeschlossen und die Flutung bis zu einem hydrostatischen Druck von maximal 30 cm H_2O fortgesetzt (Abb. 8-1). Die Ventilation des nicht gefluteten, rechten Lungenflügels erfolgte mit den initialen Einstellungen der druckkontrollierten Beatmung (siehe Tab. 8.1).

Die sonographische Charakterisierung des Flutungszustandes erfolgte mit einem portablen Bildgebungssystem (MicroMaxx - Sonosite Inc, Boothel, WA, USA). Als Schallköpfe kamen hochfrequente Linearsonden (L38e-7,5 MHz, SLA 12 MHz) und ein Micro Curved Array (C11e-6 MHz) zum Einsatz.



Abb. 8-1 Unilaterale Lungenflutung am Schwein: (links) Füllung des linken Tubusschenkels (Pfeil oben) bei Beatmung des rechten Lungenflügels (Pfeil rechts); (rechts) transthorakale Sonographie des gefluteten Lungenlappens mit Linearsonde.

Reventilation

Nach ca. 60-90 minütiger Flutung erfolgte die Reventilation, um die Beatmungsfunktion der gefluteten Lunge wieder herzustellen. Im ersten Schritt wurde das Infusionssystem vom linken Tubusschenkel getrennt. Durch eine leichte kopfüber Neigung in Rückenlage (bis 30°) wurde ein Teil der im Tubus und Bronchialsystem befindlichen Lösung ausgeleitet. Der Tubusschenkel wurde umgehend nach dem Ausleiten direkt an die druckkontrollierte Beatmung angeschlossen. Nach mindestens 30 min Einlungenventilation erfolgte die Tötung des Tieres in tiefer Narkose durch Injektion von Kaliumchlorid.

HIFU-Applikation

Zur Simulation eines zentralen Lungentumors wurde ein gewebeähnliches Material (TMM) transkostal ins zentrale Lungenparenchym in 3/6 Tieren injiziert. Dafür wurde ein physiologischer Zwei-Komponenten Klebstoff auf Proteinbasis verwendet (Bioglue, CryoLife Europa, Guildford, UK). Im flüssigen Zustand wurden die Komponenten über eine Mischpatrone direkt in die geflutete Lunge injiziert. Innerhalb von 30 Sekunden formt dieser Klebstoff eine solide Masse. Die akustischen Eigenschaften des TMM wurden, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, bestimmt. Dabei zeigten sich ähnliche Werte wie bei Lungentumorgewebe (Tab. 8.2).

Tab. 8.2 akustische Parameter des Bioglue (TMM).

Parameter	Z	c	A	n
Wert	1,75 MRayl	1580 m s ⁻¹	0,72 dB/cm	1,2

Zur HIFU-Applikation wurde der in Kapitel 6.1.1 beschriebene Aufbau verwendet. Als HIFU-Wandler wurde ein anderes Modell eingesetzt (SU102, Sonic Concepts Inc., Bothell, WA, USA). Dieser war aufgrund eines kleineren Durchmessers (35 mm) und eines seitlichen Handgriffs besser auf den tierspezifischen Rippenabstand anwendbar. Als Arbeitspunkt wurde eine Eingangsleistung von 40 W bei einer Arbeitsfrequenz von 2,75 MHz gewählt. Dies entspricht einer fokalen Intensität im Freifeld von 2.000 W cm⁻² (nach Datenblatt des Herstellers). Der Wandler wurde mit einem binären 1 s AN und 1 s AUS Schema betrieben. In der AN Phase war durch Interferenz mit HIFU die Bildgebung limitiert (siehe Abb. 7-3), so dass nur in den AUS-Phasen eine Lagekontrolle durch B-Bildgebung erfolgen konnte. Der HIFU-Wandler wurde auf einem Hilfsgestell zentral fixiert, wobei seitlich die Bildgebungsschallsonde und das TC angeordnet waren (Abb. 8-2). Um einen geeigneten akustischen Zugang zum gefluteten Lungengewebe zu erhalten, musste eine Rippe reseziert werden. Dabei trat keine Verletzung der Pleura ein. Die Platzierung des TC im TMM erfolgte sonographisch gestützt (Abb. 8-3).



Abb. 8-2 Transkostale HIFU-Applikation am VT (1) mit TC (2), HIFU-Wandler (3) und Sonde (4).

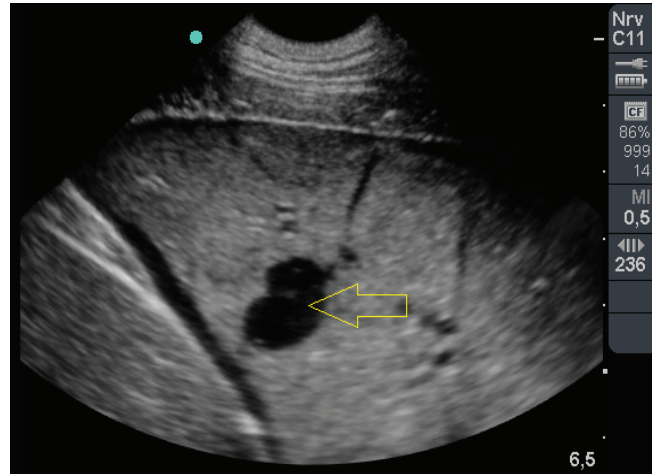


Abb. 8-3 Transkostaales Sonogramm der gefluteten Lunge am VT nach TMM Injektion (Pfeil - Bioglu).

8.2 Ergebnisse

8.2.1 Sonographische Darstellung der Lungenflutung

Im transthorakalen B-Bild war die ventilerte Lunge vor Flutungsbeginn nicht sonographisch abbildbar. Ein pleurales Echo grenzt das darüber liegende interkostale Gewebe von der ventilerten Lunge ab (Abb. 8-4a). Die für gesunde Lunge typischen Komet Trail Artefakte und pleurale Gleitererscheinungen (Reissig & Kroegel, 2003) traten vereinzelt auf.

Mit Beginn der Flutungseinleitung in Seitenlage links, wurden die peripheren Bereiche der Lunge partiell schallbar. Es entstanden Areale, die von noch ventilertem Lungengewebe abgrenzbar waren (Abb. 8-2b). Mit zunehmendem Flutungsvolumen erstreckte sich das schallbare Areal über den gesamten Lungenflügel. Bis zur vollständigen Füllung waren stark reflektierende Areale mit residualen Gasbestandteilen über den Lungenlappen verteilt (Abb. 8-4c).

Die vollständige Flutung des Lungenlappens wurde unter Konstanthaltung des Flutungsdrucks nach etwa 5-10 min erreicht. Danach war der Lungenlappen vollständig sonographisch examinierbar (Abb. 8-4d). Angrenzende Organe (Leber, Herz) ließen sich durch die Lunge sonographisch darstellen.

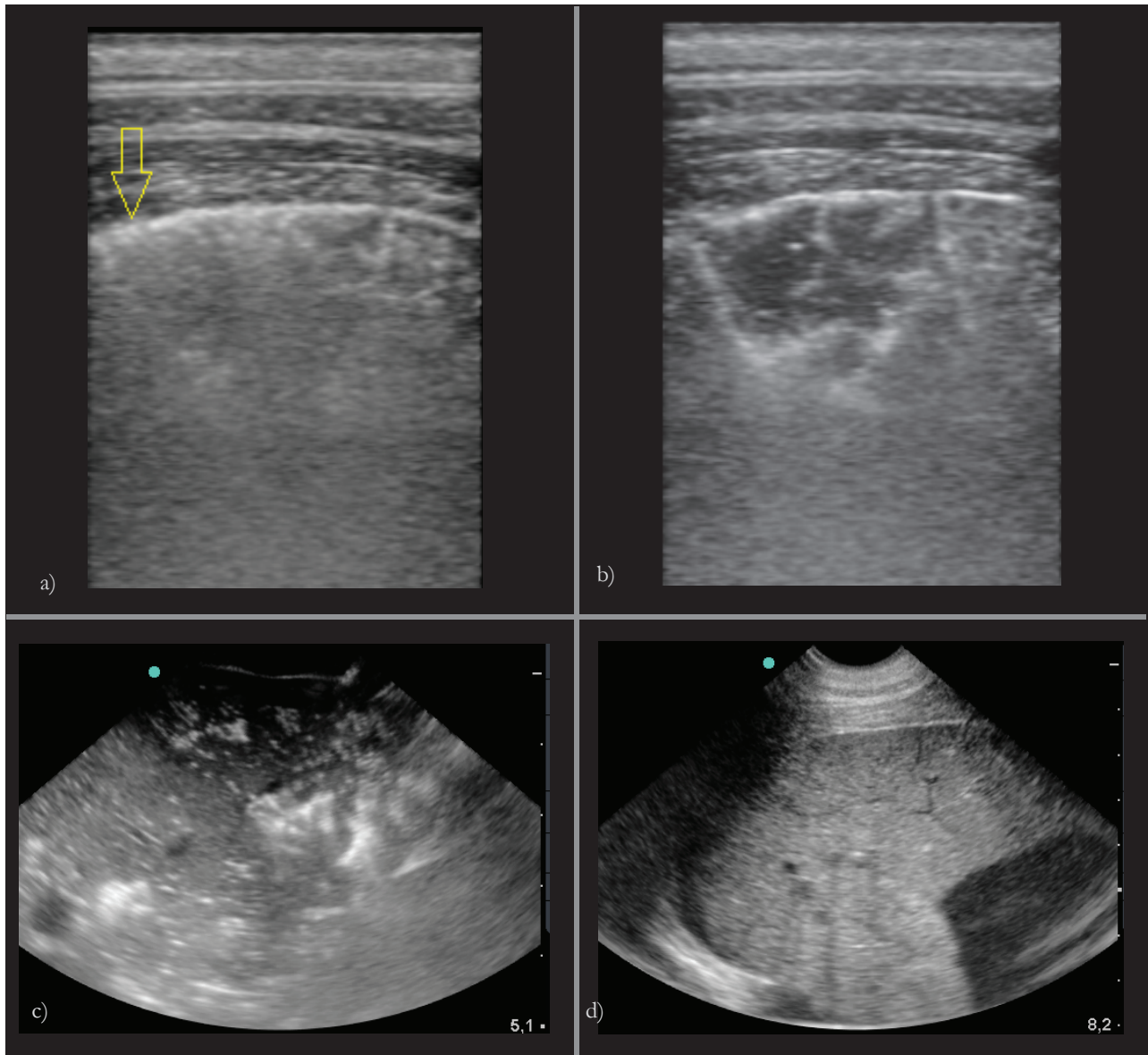


Abb. 8-4 Transkostale Sonomorphologie der Lunge in a) ventilertem Zustand mit Grenzecho der Pleura (Pfeil) b) beginnender Flutung mit peripheren Flüssigkeitsansammlungen c) zunehmender Füllung mit teilweiser Sonographierbarkeit des Lungengewebes und partiellen Restgasbestandteilen d) vollständiger Flutung.

Nach dem Auflösen der letzten Gasbestandteile zeigte sich das geflutete Parenchym echoreich und fein strukturiert ohne Störstellen. Das Reflexionsecho der Pleura reduzierte sich gegenüber dem ventilerten Zustand. Die Bronchialstruktur zeichnet sich durch eine charakteristische Dreischichtung aus, Gefäße stellten sich echoarm dar (Abb. 8-5a). Angrenzende Organe wie Leber (Abb. 8-5b) und Herz (Abb. 8-5c) ließen sich transpulmonal sonographisch darstellen. Im Verlauf der Flutung ergab sich nach ca. 1 h eine zunehmende echoarme Raumforderung im Pleuralspalt sowie in den Fissuren (Abb. 8-5d).

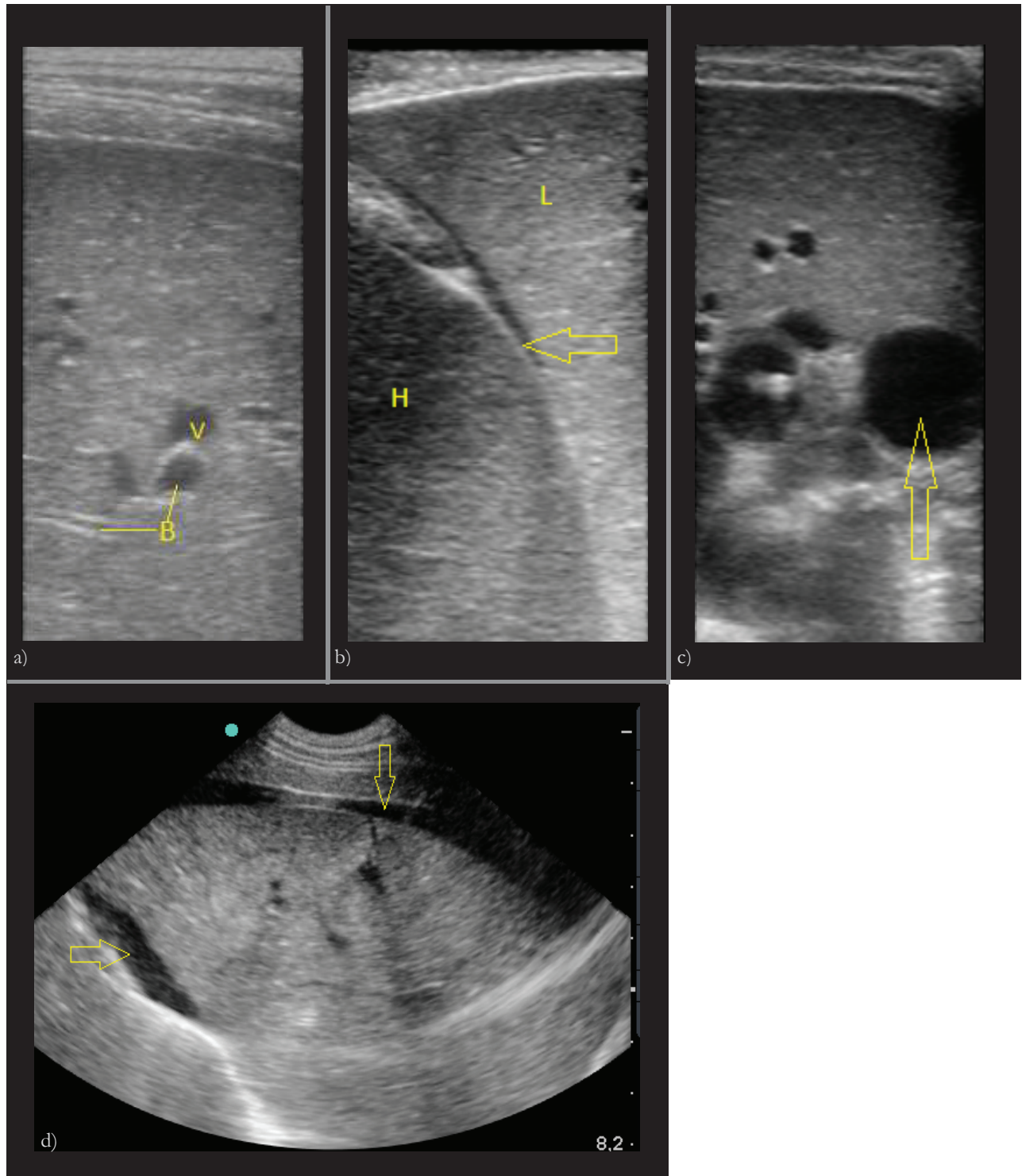


Abb. 8-5 Sonomorphologie während Flutung a) echoreiches Parenchym mit Bronchus (B) und Gefäß (V)
 b) Abgrenzung von gefluteter Lunge (L) und Leber (H) mit zwischen-liegendem Zwerchfell (Pfeil)
 c) transpulmonale Darstellung der Aorta (Pfeil) d) beginnende pleurale Flüssigkeitsansammlung (Pfeile) nach 60 min Flutung.

Nach 60-90 Minuten stabiler Flutung erfolgte die Reventilation. Mit dem Ausleiten der Lösung durch den Tubusschenkel wurde die Bildgebung durch Gasbestandteile behindert (Abb. 8-6a). Unmittelbar nach Anschluss des Lungenflügels an die Beatmung war die sonographische Bildgebung vollständig unterbunden (Abb. 8-6b). Der lufthaltige Bereich grenzte sich von der Pleura ab, was dem Erscheinungsbild vor Flutungseinleitung entspricht.

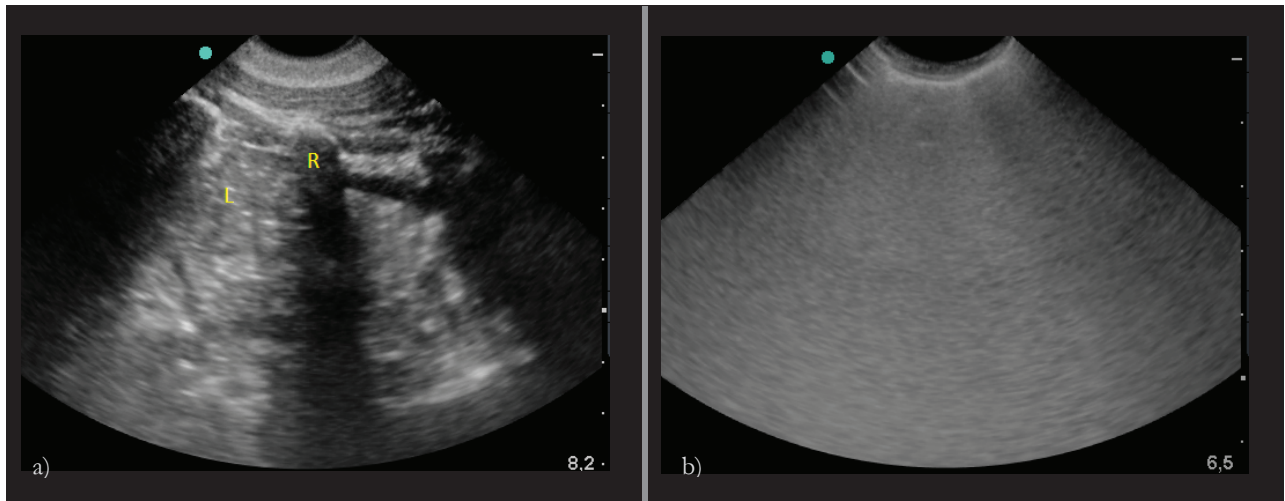


Abb. 8-6 Bildgebung unter Reventilation a) nach Ableiten intralobulärer Lösung ist die Lunge (L) noch partiell mit Gaseinlagerungen sonographierbar, Rippenabschattung (R) b) unmittelbar nach Anschluss des gefluteten Lungenflügels an die Beatmung.

In dieser Versuchsserie erzielte die unilaterale Lungenflutung an 6 von 6 Tieren eine vollständige Füllung des linken Lungenflügels. Es wurden keine residualen Gasbestandteile im gefluteten Parenchym sowie im Bronchialbaum sonographisch detektiert.

Alle Versuchstiere überlebten die Lungenflutung. Die Vitalparameter blieben innerhalb physiologischer Normalwerte während des gesamten Versuchsablaufs.

8.2.2 Transthorakale HIFU-Beschallung

Das TMM erscheint im Sonogramm echoarm. Ein Guiding des HIFU auf den simulierten Herd erfolgte durch manuelle Positionierung, wobei in jeder AUS-Phase eine Deplatzierung des Fokus vorlag. In Abb. 8-7 ist ein Ausschnitt des Temperaturverlaufs im TMM während einer HIFU-Beschallung dargestellt. Dabei zeigen sich partielle Temperaturanstiege um 2 - 20 K in der AN-Phase. Diese akkumulieren sich im Zeitverlauf und erreichen kurzzeitig Temperaturen von über 54°C. Während der AN-Phase ist ein exponentieller Temperaturanstieg zu beobachten. In der AUS-Phase erfolgt ein schneller Temperaturrückgang, welcher über dem Wert vor der letzten AN-Phase verbleibt. Es akkumuliert sich Wärme um das TC, welche im Mittel 45°C erreicht. Die jeweilige Temperaturerhöhung in jeder AN-Phase zeigt eine hohe Variabilität.

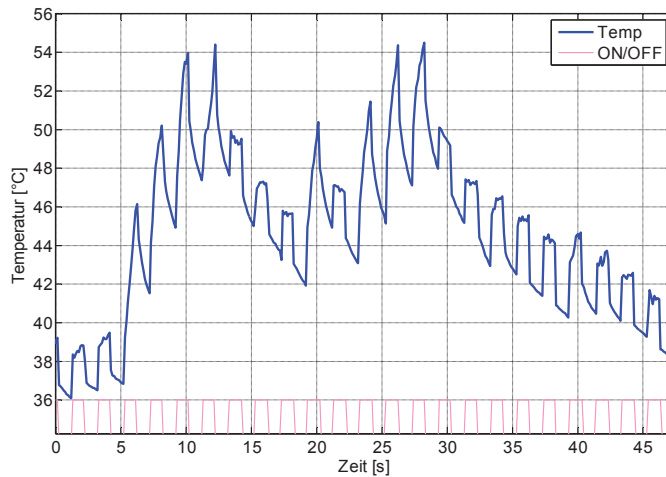


Abb. 8-7 Temperaturverlauf in einem simulierten Herd (TMM) während transthorakaler HIFU-Beschallung durch geflutetes Lungengewebe am Versuchstier.

8.3 Diskussion

Die Ergebnisse zur Sonomorphologie unter Lungenflutung *in-vivo* decken sich weitreichend mit dem Erscheinungsbild aus der bekannten Literatur (Klinzing, et al. 1999; Lesser, et al. 1998). Diese Arbeiten unterscheiden sich jedoch methodisch in Bezug auf die Flutungseinleitung. Die Lungenflutung erfolgte dabei nach thorakaler Öffnung mit vollständiger oder teilweiser Atektierung des Lungenslappens. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Flutung *in-vivo* ohne thorakale Öffnung oder Inzision (Trokar) durchgeführt. Damit ist eine wesentliche Voraussetzung für die **nicht-invasive** Anwendung therapeutischer Schallfelder in der Lunge erfüllt.

Treffen HIFU-Dosen auf Gaseinschlüsse werden diese Reflektiert was mit der Schirmung des fokalen Zielgebietes und mit lokaler Gewebeschädigung einhergeht (Simon, et al. 2012). Die sonographische B-Bildgebung ist ein geeignetes Instrument, um die Qualität des Flutungszustandes während der Einleitung zu überwachen. Dies ist notwendig, um sicherzustellen, dass alle Gasbestandteile vor einer anschließenden HIFU-Anwendung resorbiert wurden.

Zum Monitoring der Lösungsresorption in der Reventilationsphase ist die Sonographie ungeeignet, denn geringste Gasbestandteile unterbinden umgehend eine B-Bildgebung. Mit Hilfe von MRT oder Röntgen-Thorax lässt sich dieser Prozess vermutlich besser untersuchen. Über die Erfassung der intrapulmonalen, residualen Lösungsmenge ließe sich ein Kriterium für die Ausleitung der Beatmung finden.

Zur vollständigen Flutung bedarf es im Schnitt 40 Minuten nach Einleitung der Sauerstoffventilation. In allen Tieren (6/6) war der Flutungszustand für mindestens eine Stunde stabil. Es zeigten sich mit zunehmender Flutungsdauer Flüssigkeitsansammlungen, was am deutlichsten im Pleuralspalt zu beobachten war. Dabei handelte es sich um saline Lösung, welche in den Spalt eindiffundiert, was sich durch die finale Sektion des Tieres bestätigte. Durch die

Flüssigkeitsansammlungen kam es zu keiner Behinderung der Sonographierbarkeit und Qualität der intralobulären Füllung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die prinzipielle Machbarkeit einer USgFUS Ablation zentraler pulmonaler Herde am geschlossenen Thorax gezeigt (Wolfram, et al. 2014). Im stabilen Flutungszustand konnten HIFU-Dosen auf einen simulierten Herd, gestützt durch B-Bildgebung, abgegeben werden. Diese resultierten in einer lokalen Temperaturerhöhung ($\Delta T \approx 25$ K), welche sich sehr uneinheitlich darstellte.

Die HIFU-Applikation erfolgte in Seitenlage rechts bei geflutetem linken Lungenflügel. In dieser Lage befand sich die geflutete Lunge oben, womit die Bewegungsarbeit der darunterliegenden, ventilierten Lung sich auf die geflutete übertrug. Durch diese Bewegung musste das Alignment von TC und HIFU-Fokus immer nachgeführt werden. Somit wurden in jeder AN Phase thermisch wirksame HIFU-Foki ungleichmäßig im Umfeld des TC platziert. Je nach Lokalisation übertrug sich der Wärmeeintrag unterschiedlich stark auf das TC. Trotzdem zeigte sich eine signifikante Temperaturerwärmung. Gelegentlich lagen TC und HIFU direkt aufeinander, dann ergaben sich Temperaturanstiege um mehr als 25 K.

Für eine klinische Anwendung sollte ein System so konstruiert werden, dass der HIFU von unten auf den Thorax mit gefluteter Lunge eingeleitet wird. Dies entspricht dem Design gängiger MRgFUS Systeme, wobei einige USgFUS Apparate für die Applikation von oben konstruiert sind (Chan, et al. 2002).

Bei allen Tieren (6/6) gab es im gesamten Zeitbereich der Prozedur keine Beeinträchtigung des Gasaustausches. Alle Tiere überlebten die Flutung ohne Anzeichen von Hypoxie oder Hyperkapnie. Somit konnten die Aussagen der Literatur (Klinzing, et al. 1999; Lesser, et al. 2008) bestätigt werden, dass es zu keiner Beeinträchtigung der Lungenfunktion während der Flutung kommt.

9 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Therapie des Bronchialkarzinoms stellt immer noch eine klinische Herausforderung dar. Dabei ist die chirurgische Resektion das Mittel der Wahl in Bezug auf Kurativität im Stadium I, IIa. Es müssen jedoch individuell Nutzen und Schaden durch Invasivität und Parenchymverlust abgewogen werden. Um Tumore im gut therapierbaren, frühen Stadium zu diagnostizieren, wird an der Einführung des Screening gearbeitet. Dadurch lässt sich die Mortalitätsrate signifikant senken (The National Lung Screening Trial Research Team, 2011). Problematisch ist die hohe Anzahl (90%) an benignen Tumoren, die durch CT Screening auffällig werden. Diese müssen gesichert und gegebenenfalls therapiert werden, was zu einer diagnostischen und therapeutischen Überbehandlung führt. Zur flächendeckenden Umsetzung des Screenings fehlen derzeit geeignete minimal-invasive Therapieverfahren (Rocco, 2014).

Im Falle der Inoperabilität im Stadium I ist das Mittel der Wahl die SBRT, welche annähernd kurative Heilungsraten wie die Chirurgie erzielt. Ausgehend von einem linearen Dosis-Wirkungsmodell wurde in den letzten Jahren versucht, durch sehr hohe Tumordosen (90 - 120 Gy) die Heilungsraten zu steigern (High Dose SBRT). Jedoch zeigten diese Arbeiten keinen verbesserten Überlebensvorteil bei erhöhter Nebenwirkungsrate (van Baardwijk, et al. 2012). In der Strahlentherapie des NSCLC scheint ein Plateau der Dosis-Wirkung erreicht zu sein, und durch ein verbessertes Targeting ist mit keinem höheren therapeutischen Nutzen zu rechnen. Die Chemotherapie kommt lediglich neoadjuvant oder palliativ beim fortgeschrittenen NSCLC zum Einsatz. Im letzten Jahrzehnt wurden zielgerichtete molekularbiologische Therapieansätze stark gefördert, welche aber zu keinem verbesserten Überleben beitragen (Leong, et al. 2014; Shepherd, 2014). Erste Arbeiten zur Immunotherapie zeigen einen Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie beim Bronchialkarzinom (Reck, 2012). Jedoch sind die damit verbundenen Therapiekosten enorm hoch (>10.000 € / Monat) und können perspektivisch nur vom Gesundheitssystem ökonomisch leistungsstarker Länder angeboten werden.

Wärme als therapeutische Größe spielt beim NSCLC bisher keine Rolle, obwohl ihre Wirksamkeit in der RF-Ablation nachgewiesen wurde. Die hohe Komplikationsrate aufgrund der Invasivität eines Applikators verhinderte den Einzug als kurative Therapieoption. Lunge ist aufgrund ihrer physiologischen Besonderheiten (Pleuraldruck, Perfusion, Bewegung) besonders sensibel und es bedarf berührungloser (No-Touch) Strategien zur Wärmeinduktion. Das einzige thermisch - lokale Ablationsverfahren ist therapeutischer Ultraschall, dessen kurative Wirksamkeit sich bei der Prostata- und Mammakarzinom - Therapie klinisch gezeigt hat (siehe Kap. 2.5).

Die Schallbarmachung der Lunge ist eine notwendige Voraussetzung für einen akustischen Zugang zum zentralen Lungentumor. Die geringe Invasivität der Flutung (DLT, ca. 1- 2 L saline Lösung)

wäre gegenüber dem therapeutischen Nutzen vernachlässigbar. Dazu kommen überschaubare Kosten die im Wesentlichen durch die Anästhesie und die Ultraschalltechnik entstehen. Ein Risiko postoperativer Komplikationen bestünde bei HIFU-Ablation des Bronchialkarzinoms am geschlossenen Thorax nicht. Die Lungenflutung wäre auch offen bzw. thorakoskopisch durchführbar, wodurch parallel Lymphknotendissektion und Diagnosesicherung erfolgen könnte. In diesem Falle würde ein idealer akustischer Zugang bei der intraoperativen HIFU-Ablation des Bronchialkarzinoms zur Verfügung stehen. Gegenüber der klassischen Lappenresektion wäre immer noch die Parenchymschonung vorteilhaft.

In dieser Arbeit wurden die wesentlichen Grundlagen für eine ultraschallgestützten HIFU-Ablation des Bronchialkarzinoms unter Lungenflutung dargelegt. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich Lungentumore vom Parenchym sonographisch vollständig abgrenzen lassen. Die B-Bildgebung stellt somit ein geeignetes Guiding für das HIFU-Targeting dar. Zentrale Lungentumore zeigten eine zuverlässige Erwärmung durch therapeutische Schallfelder. Dabei wurden Temperaturen über 60°C induziert. Diese müssten entsprechend dem gängigen Dosis-Wirkungsmodellen zu einer vollständigen Nekrotisierung von malignem Gewebe innerhalb einer Sekunde führen. Zudem kommt das wahrscheinlich Tumore in der ischämischen Umgebung der gefluteten Lunge eine erhöhte Thermo-sensibilität entwickeln (Biche, et al. 1980).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig gezeigt, dass unter Lungenflutung zentrale Lungentumore sonographisch gestützt durch HIFU ablatiert werden können (Wolfram, et al. 2014). Dadurch erscheint ein neuartiger Therapieansatz der minimal-invasiven Ablation des Lungenkarzinoms machbar.

Eine Untersuchung der physikalisch-akustischen Eigenschaften zeigte eine besonders geringe Absorption der gefluteten Lunge. Somit kann therapeutischer Ultraschall fast verlustfrei das Parenchym durchdringen. Im fokalen Therapiegebiet erfährt nur das solide Tumorgewebe eine thermische Induktion, wohingegen das Parenchym nicht mit dem HIFU wechselwirkt. Erst bei sehr hohen Schallintensitäten kommt es zu Schädigung des Lungengewebes. Diese Dosen liegen aber oberhalb zur Ablation des Tumorgewebes notwendiger Werte und können durch Kavitationsmonitoring zuverlässig detektiert werden.

Nachteilig wirkt sich die geringe Absorption des gefluteten Lungengewebes auf die Ausbildung eines nekrotischen Saums aus. Die Simulationen zeigten, dass durch thermische Konvektionsprozesse bei volumetrischer Ablation ein Nekrosesaum um den Tumor eingestellt werden kann. Je nach Tumordurchmesser und Therapieparameter sind Ablationssäume zwischen 2 - 7 mm erreichbar. Vorteilhaft für einen großen Saum ist die Perfusionsunterbindung durch den Flutungsdruck und eine Erwärmung der Tumor umgebenden Lösung. In Summe zeigt sich, dass die Flutung ein idealer Präparationsprozess der Lunge für die HIFU-Ablation zentraler solider Lungentumore ist.

Die Analysen basierend auf den gemessenen akustischen Parametern zeigen, dass mit Hilfe fokussierter Schallfelder Lungentumore nicht-invasiv ablatiert werden könnten. Eine Aussage zur kurativen Fähigkeit kann derzeit nicht gegeben werden. Unter optimalen Therapiebedingungen könnten Ablationsränder erzielt werden, die nach derzeitigem Kenntnisstand eine kurative Therapie maligner Lungentumore ermöglichen. Die volumetrische HIFU-Ablation unter Lungenflutung scheint besonders zur Therapie solider, zentraler T 1, 2 Tumoren mit einem Durchmesser von 2 - 3 cm geeignet zu sein, welche die häufigste Evidenz im Screening aufweisen.

Aus Arbeiten zur isolierten hyperthermen Lungenperfusion ist bekannt, dass gesundes Lungenparenchym eine hohe thermische Stabilität besitzt und Dosen von $CEM_{43-45C}=240$ toleriert (Franke, 2002). Somit ist mit einer geringgradigeren Schädigung des Parenchyms bei volumetrischer HIFU-Ablation zu rechnen, als durch die Abschätzung des $CEM_{43C}>240$ zu erwarten wäre.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass ein Einsatz am Menschen ebenfalls machbar und aus therapeutischer Sicht vielversprechend erscheint. Die benötigten Technologien für den klinischen Einsatz der HIFU-Ablation am Bronchialkarzinoms sind jedoch zum Teil noch im Entwicklungsstadium. Verfahren zur interkostalen Schalleinkopplung sind wissenschaftlich umfassend dargelegt und wurden experimentell mit Ultraschall sowie MRT gestützten Systemen durchgeführt (Gélat, et al. 2014; Rieke, et al. 2009). In derzeitiger Entwicklung sind Wandler - Aperturen mit sehr großer Oberfläche ($> 20 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$). Mit denen kann eine fokale Verteilung im Zielvolumen umgesetzt werden, die durch den Anwender vorgegeben wird (persönliche Kommunikation, Insightec, Tirat Carmel, Israel). Durch die große Fläche wird genug Energie bereitgestellt um Verluste durch Rippenabschattungen zu kompensieren. Mit Hilfe des Beamformings lassen sich auch mehrere Foki in einem Zielvolumen simultan erzeugen (Ji, et al. 2009), was den Heizleistungseintrag erhöht und für eine volumetrische Ablation ausgelegt ist. In wenigen Jahren werden geeignete Systeme klinisch verfügbar sein, mit denen eine extrakostale Ablation des Bronchialkarzinoms unter Lungenflutung erprobt werden kann. Aber auch intraoperative, laparoskopische HIFU-Systeme sind bereits in den USA im Einsatz und werden in Kürze die europäische Zulassung erhalten (Sea, et al. 2015).

Der Ausblick liegt auf zukünftigen Untersuchungen zur Lungenflutung im MRT. Die Möglichkeiten des Guidings und insbesondere der nichtinvasiven Thermometrie könnten die Anwendung zur Einsatzreife führen. Das MRgFUS bietet die Funktionalität einer aktiven Steuerung des fokalen Schallfeldes basierend auf einer durch MR Thermometrie bestimmten Wärmeverteilung im Tumolvolumen. Damit lassen sich die vorgestellten volumetrischen Optimierungsstrategien umsetzen und die Ausbreitung eines Nekrose-Saums überwachen. Eine flüssigkeitssensitive Bildgebung würde darüber hinaus Aufschluss über den Resorptionszustand bei Reventilation geben, wodurch ein individuelles Kriterium zur Ausleitung der Beatmung gewonnen werden könnte.

Die Flutung bedarf der Qualifizierung durch B-Bildgebung um sicherzustellen, dass vor HIFU-Initiierung kein Gas mehr im Lungengewebe vorhanden ist. Sonographie ist nur in Ausnahmefällen im MRT möglich (Sherwood, et al. 2014). In zukünftigen Arbeiten sollte geprüft werden, ob die Bewertung der Flutungsqualität (Restgas) durch MRI der B-Bildgebung gleichwertig ist.

Der vorgestellte Flutungsvorgang im Großtiermodell ist innerhalb von 3-4 Stunden, von Anästhesie-Einleitung bis zur Reventilation durchführbar. Dabei steht zur HIFU-Ablation ein stabiles Flutungsfenster von mindestens einer Stunde zur Verfügung. Dies ermöglicht, basierend auf den vorgestellten Annahmen der HIFU Leistungsdaten, eine minimal-invasive Therapie von zwei Tumoren a 30 mm Durchmesser oder von 10 kleinen Tumoren (\varnothing 15 mm). Lungenflutung und HIFU können wiederholt angewendet und beispielsweise in Fällen unvollständiger Ablation oder bei Neoplasien erneut durchgeführt werden.

In dieser Arbeit wurden Tumore des NSCLC untersucht. In der Lunge manifestieren sich metastatische Prozesse extrapulmonaler Malignitäten. Lungenmetastasen treten häufig multipel auf und sind nicht selten strahlen- und chemoresistent (Schirren, et al. 2006). Im Falle einer zentralen Lokalisation ist die Resektion aufgrund des zu erwartenden Parenchymverlustes oft nicht vertretbar.

Der Einsatz zur minimal-invasiven Ablation von Metastasen wird vermutlich eher klinische Akzeptanz finden als zur Therapie des Bronchialkarzinoms. Deshalb sollten grundlegende Arbeiten zur Sonomorphologie und Wärmeinduktion durch HIFU in Zukunft auch an metastatischem Gewebe durchgeführt werden.

10 Literaturverzeichnis

- AcousticsPolymer. (2014). High power ultrasound and acoustic cavitation – Detection. (Herausgeber A. P. Ltd Acoustic Polymer Ltd) von <http://acousticpolymers.co.uk/pages/acoustic-cavitation.html>
- Ahrar M. Madoff C. Gupta S. Wallace M. Price R. Wright M. (2002). Development of a Large Animal Model for Lung Tumors. *Journal of Vascular and interventional Radiology* 13(9) 923-8.
- Bamber J. (2004). Attenuation and Absorption. In Hill CR. *Phys. pr of Medical Ultrasonics*. Wiley Sons. ISBN 0471970026
- Baron P. Ries M. Deckers R. de Greef M. Tanttu J. Köhler M. Viergever MA. Moonen CT. Bartels LW. 2014. In vivo T2 -based MR thermometry in adipose tissue layers for high-intensity focused ultrasound near-field monitoring. *Magn Reson Med* 72(4):1057-64.
- Basel M. Balivada S. Beck A. Kerrigan M. Pyle M. Dekkers J. Troyer D. (2012). Human xenografts are not rejected in a naturally occurring immunodeficient porcine line: A human tumor model in pigs. *BioResearch* 1(2) 63-68.
- Beuran M. Nego I. Ispas A. Păun S. Runcanu A. Lupu G. Verter D. (2010). Nonoperative management of high degree hepatic trauma in the patient with risk factors for failure: have we gone too far. *Journal med Life* 3(3) 289-296.
- Biche M. Hetzel F. Taljit S. Frinak S. Vaupel P. O Hara M. O Brien T. (1980). Effects of hyperthermia on normal and tumor microenvironment. *J Radiology* 523-530.
- Bobkova A. Gavrilov L. Khokhlova V. Shaw A. Hand J. (2010). Focusing of high-intensity ultrasound through the rib cage using a therapeutic random phased array. *Ultrasound Med Biol* 36(6) 888-906.
- Buadu A. Meyer M. (2013). Small Liver Nodule Detection With a high frequency transducer in patients with chronic liver disease. *J Ultrasound in Med* 32(2) 355-59.
- Cancer Research UK. (2014). High intensity focused ultrasound (HIFU). Retrieved 2015, from <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/other/high-intensity-focused-ultrasound-hifu>
- Chan A. Fujimoto V. Moore D. Martin R. Vaezy S. (2002). An image-guided high intensity focused ultrasound device for uterine fibroids treatment. *Med Phys* 29(11) 2611-20.
- Chen W. Wang Z. Wu F. Zhu H. Zou J. Bai J. et al. (2002). High intensity focused ultrasound in the treatment of primary malignant bone tumor. *Chin J of Oncology* 24(6) 612-5.
- Christmann C. (09. 10 2004). *Methods using difuse Field Ultrasound-Induced Hyperthermia*. Patent WO2004/075977 A2.

- Clarke R. ter Haar G. (1997). Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 23(2), 299-306.
- Crank J. Nickolson P. (1996). A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type. *Advances in Computational Mathematics* 6(1) 207-46.
- Crouzet S. Rebillard X. Chevallier D. Rischmann P. Pasticier G. Garcia G. Gelet A. (2010). Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Jour. Eur Urology* 58 559-566.
- Damianou C. Sanghvi N. Fry F. Maass-Moreno R. (1997). Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose. *J Acoust Soc Am* 102(1) 628-634.
- DiResta M. Lee J. Lau N. Ali F. Galicich J. Arbit E. (1990). Measurement of brain tissue density using pycnometry. *Acta Neurochir* 51 34-36.
- Dillon C. Vyas U. Payne A. Christensen D. Roemer R. (2012). An analytical solution for improved HIFU SAR estimation. *Phys Med Biol*, 57(4), 4527-44.
- Drings P. Dienemann H. Wannemacher M. (2002). *Management of Lung cancer*. Springer.
- Duck F. (1990). Thermal Properties of Tissue. In *Physical Properties of Tissue* (S. 9-42). Academic Press 1990.
- Dunn F. Fry F. (1961). Ultrasonic absorption and reflexion by lung tissue. *Phys Med Biol* 148 401-410.
- Dunmire B. Kucewicz J. Mitchell S. Crum L. Sekins M. (2012). Characterizing an Agar/Gelatin Phantom for Image Guided Dosing and Feedback Control of High-Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 39(2) 300-311.
- Endrich B. (1988). *Hyperthermie und Tumorzirkulation*. Karger Pub.
- Feizi K. Sokouti M. Golzari S. Gojazadeh M. Reza-Farahnak M. Hashemzadeh S. Rahimi-Rad M. (2013). Determination of safe margin in the surgical pathologic specimens of non-small cell carcinoma of the lung. *Pneumologia* 32(1) 16-18.
- Ferlay J. Steliarova-Foucher E. Lortet-Tieulent J. Rosso S. Coebergh J. Comber H. Bray F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Europ J of Cancer* 49 1374-1403.
- Franke U. F. (2002). *Die isolierte hypertherme Lungenperfusion als potentielle Behandlungsstrategie von Lungenmetastasen*. Dissertation, Jena: Friedrich Schiller Universität.
- Gélat P. Ter Haar G. Saffari N. (2014). A comparison of methods for focusing the field of a HIFU array transducer through human ribs. *Phys Med Biol* 59(12) 3139-71.

- Gelet A. Chapelon J. Poissonnier L. Bouvier R. Rouvière O. Curiel L. Vallancien G. (2004). Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 63(4) 625-9.
- Gelet A. Chapelon J. Margonari J. Theillere Y. Gorry F. Souchon R. (1993). High-intensity focused ultrasound experimentation on benign prostatic hyperplasia. *Eur Urology* 23 44-47.
- Ghoshal G. Kemmerer J. Karunakaran C. Abuhabsah R. Miller R. Sarwate S. Oelze M. (2014). Quantitative Ultrasound Imaging for Monitoring In Situ High-Intensity Focused Ultrasound Exposure. *Ultrasonic Imaging* 36(4) 239-55.
- Goeckenjan G. et al. (2011) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms *Pneumologie* 65: 51-75
- Greenspan M. Tschiegg C. (1959). Tables of speed of sound in water. *J Acoust Soc Amer* 31 75-76.
- Guckenberger, M. Flentje M. (2011). Lokal ablative nichtchirurgische Verfahren beim NSCLC. *Onkologe* 17, 715-20.
- HarvardHealthPub. (2008). http://www.health.harvard.edu/womens-health/what_to_do_about_fibroids.
- He P. Zheng J. (2001). Acoustic dispersion and attenuation measurement using both transmitted and reflected pulses. *Ultrasonics* 39(1) 27-32.
- Held Z. V. (2006). Annular phased-array high-intensity focused ultrasound device for image-guided therapy of uterine fibroids. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 335-348.
- Hill C. Bamber J. ter Haar G. (2004). *Physical Principles of medical Ultrasonics*. Chichester: John Wiley Sons.
- Hill C. Rivens I. Vaughan M. ter Haar G. (1994). Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model. *Ultrasound Med Biol* 20(3) 259-69.
- Hiraki T. Gobara H. Iguchi T. Fujiwara H. Matsui Y. Kanazawa S. (2014). Radiofrequency ablation for early-stage nonsmall cell lung cancer. *Biomed Res Int*.
- Hoerig M. Serrone J. Burgess M. Zuccarello M. Mast T. (2014). Prediction and suppression of HIFU-induced vessel rupture using passive cavitation detection in an ex vivo model. *J Ther Ultrasound* 2(14).
- Horvath J. (1944). Ultraschallwirkung am menschlichen Sarkom. *Strahlentherapie* 75.
- Hou T. Luo J. Marquet F. Maleke C. Vappou J. Konofagou E. (2001). Performance assessment of HIFU lesion detection by harmonic motion imaging for focused ultrasound (HMIFU):. *Ultrasound in Med Biol* 37(12) 2013-17.
- Huber P. Jenne J. Rastert R. Simiantonakis I. Sinn H. Strittmatter H. (2001). A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res* 61 8841-7.

- Huisman M. Lam M. Bartels L. Nijenhuis R. Moonen C. Knuttel F. van den Bosch M. (2014). Feasibility of volumetric MRI-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) for painful bone metastases. *J Ther Ultrasound* 2(16).
- Hurwitz M. Stauffer P. (2014). Hyperthermia radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. *Seminars in Oncology* 41(6) 714-29.
- Hwang J. Wang Y. Warren C. Upton M. Starr F. Zhou Y. Mitchell S. (2009). Preclinical in vivo evaluation of an extracorporeal HIFU device for ablation of pancreatic tumors. *Ultrasound Med Biol* 35(6) 967-75.
- Hynynen K. Watmough D. Mallard J. (1981). Design of ultrasonic transducers for local hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 7(4) 397-402.
- Hynynen K. Freund W. Cline H. Chung A. Watkins R. Vetro J. Jolesz F. (1996). A clinical noninvasive MR imaging-monitored ultrasound surgery method. *Radiographics* 16(1) 185-95.
- Ji H. Bai J. Shen G. Chen Y. (2009). High-intensity focused ultrasound with large scale spherical phased array for the ablation of deep tumors. *J Zhejiang Univ Sci B* 10(9) 639-47.
- Judge M. Hughes J. Egan J. Maguire M. Molloy E. ODea S. (2014). Anatomy and bronchoscopy of the porcine lung. A model for translational respiratory medicine. *Am J Respir Cell Mol Biol* 51(3) 334-43.
- Kennedy J. ter Haar. Granston D. (2003). High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *The British Journal of Radiology* 76 590-599.
- Keshavarzi M. Vaezy S. Kaczkowski P. Keilman G. Martin R. Ey C. Fujimoto V. (2001). Attenuation coefficient and sound speed in human myometrium and uterine fibroid tumors. *J Ultrasound Med* 20(5) 473-480.
- Kiss M. Varghese T. Kliewer M. (2010). Ex-vivo ultrasound attenuation coefficient for human cervical and uterine tissue from 5-10 MHz. *Ultrasonics* 4(54) 467-471.
- Klinzing* S. Lesser T. Schubert H. Bartel M. Klein U. (2000). One lung flooding for video-assisted thoracoscopic surgery in animal experiments on pigs. *Resp Exp Med* 199 333-337.
- Klinzing S. Lesser T. Schubert H. Bartel M. Klein U. (2000). Wet to Dry ratio of lung tissue and surfactant outwash after one lung flooding. *Eur Journ Med Res* 200 27-33.
- Klinzing S. Lesser T. Schubert H. Bloos F. Klein U. Bartel M. (1999). Hemodynamics and gas exchange during experimental one-lung fluid flooding in pigs. *Res Exp Med* 199(2) 87-94.
- Köhler M. Mougnot C. Quesson B. Enhölm J. Le Bail B. Laurent C. Ehnölm G. (2009). Volumetric HIFU-Ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry. *Med Phys* 36(8) 3521-35.
- Lang-Lazdunski L. (2013). Surgery for non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 22(129) 382-404.

- Laskin J. (2004). Bronchoalveolar Carcinoma: Current Treatment and Future Trends. *Clinical Lung Cancer* 6 75-79.
- Law W., Frizzel L. Dunn F. (1985). Determination of the nonlinearity parameter B/A of biological media. *Ultrasound Med Biol*, 11(2), 307-18.
- Lee J. Goldberg L. Chung H. Lee K. (2004). Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non small cell lung cancer and metastases. *Radiology* 230 125-134.
- Lee H. Heo J. Cho Y. Yun S. Kim H. Lee W. Choi D. (2015). Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: A propensity score analysis. *World J Gastroenterol* 21(11) 3300-7
- Leong C. Rai R. Nguyen B. Lee A. Yipp D. (2014). Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 5(4) 633-645.
- Lesser T. (1999). Neue Möglichkeiten der kompletten Lungenonographie bei einseitiger Flüssigkeitsfüllung : experimentelle Untersuchungen zur Technik, Herdsimulation, Hämodynamik und Morphologie . *Habilitationsschrift* , Friedrich Schiller Universität Jena
- Lesser T. Schubert H. Bischoff S. Wolfram F. (2013). Lung flooding enables efficient lung sonography and tumour imaging in human ex-vivo and porcine in-vivo lung cancer models. *European Journal of Medical Research* 18(23).
- Lesser T. Klinzing S. Schubert H. Kosmehl M. (2008). Consequences of one-lung flooding: a histological and immunological investigation. *Eur J Med Res* 13(9) 432-438.
- Lesser T. Klinzing S. Schubert H. Klein U. Bartel M. (1998). Lung flooding--a new method for complete lung sonography. *Respiratory Experimental Medicine* 198 83-91.
- Li C. Chen H. Khokhlova T. Wang Y. Kreider W. He X. Hwang J. (2014). Passive cavitation detection during pulsed HIFU exposures of ex vivo tissues and in vivo mouse pancreatic tumors. *Ultrasound Med Biol* 40(7) 1523-34.
- Lin J. Liu X. Zhang D. Gong X. (2007). Influence on Ribs of the Nonlinear Sound Field of Therapeutic Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 33(9) 1413-1420.
- Liu J. Gao S. Porter T. Everbach C. Shi W. Vignon F. (2011). Transcranial threshold of inertial cavitation induced by diagnostic ultrasound and microbubbles. *AIP Conf. Proc.*, 221.
- Madsen M. Deaner M. Mehi J. (2011). Properties of phantom tissue-like polymethylpentene in the frequency range 20-70 MHz. *Ultrasound Med Biol* 37(8) 1327-39.
- Malvezzi M. Bertuccio P. Levi F. La Vecchia C. Negri E. (2013). European cancer mortality predictions for the year 2013. *Annals of Oncology* 23(3) 792-800.
- Mast T. Barthe P. Makin I. Slayton M. Karunakaran C. Burgess M. Rudich S. (2011). Treatment of rabbit liver cancer in vivo using miniaturized image-ablate ultrasound arrays. *Ultrasound Med Biol* 37(10) 1609-21.

- Maxwell T. Cain C. Hall T. Fowlkes J. Xu Z. (2013). Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials. *Ultrasound Med Biol* 39(3) 449-65.
- McLaughlan J. Rivens I. Leighton T. ter Haar G. (2010). A Study of bubble activity generated in ex-vivo tissue by HIFU. *Ultrasound Med Biol* 36(8) 1327-44.
- medicalphysicsweb. (2008). <http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/33895>
- Melodelima D. N'Djin W. Parmentier H. Rivoire M. Chapelon Y. (2007). Toric HIFU transducer for large thermal ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (S. 2030-3). Lyon.
- Meyerfeldt von P. Prevoo W. Peyrot D. Lai a Fat N. Burgers S. Wouters M. Klomp H. (2011). Local progression after radiofrequency ablation of pulmonary metastases. *Cancer* 117(16) 3781-3787.
- Mikhak Z. (2004). An animal model for ultrasound lung imaging. *Ultrasound Med Biol* 30(5) 697-701.
- Mikhak Z. Pedersen P. (2002). Acoustic attenuation properties of the lung: an open question. *Ultrasound Med Biol* (28) 1209-1216.
- Mouratidis P. & Ter Haar G. (2015). An investigation of thermal dose as a parameter to model the thermal effects of HIFU in cancer therapie. *Int Soc Ther Ultrasound*. Utrecht.
- Narsule C. Ebright M. Fernando H. (2011). Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer* 17(1) 23-27.
- Newman C. Bettinger T. (2007). Gene therapy progress and prospects: Ultrasound for gene transfer. *Gene Therapy* 14(6) 465-75.
- Ophir J. Yazid Y. Lin S. Shattuck D. (1989). Optimization of Speed -of-Sound Estimations from Noisy Ultrasonic Signals. *IEEE Transaction on Ultrasonics* 36.
- O'Sullivan A. Thompson D. Chu P. Lee D. Stewart E. Weinstein M. (2009). Cost-effectiveness of MRgFUS for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care* 25(1) 14-25.
- Panta S. Y. (2012). Establishing a framework to implement 4D XCAT Phantom for 4D radiotherapy research. *J Cancer Res* 565-70.
- Pennes H. (1948). Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm. *J Appl Phys* 1: 93-122.
- Rabkin B. (2004). *HIFU induced hyperechoic regions for the ultrasound guidance of HIFU therapy*. Dissertation University of Washington / Bioengineering .
- Reck M. (2012). What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? *Ann Oncol* 23(8) 28-34.
- Reissig A. Kroegel C. (2003). Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med*, 22(2), 173-180

- Rieke V. Butts-Pauly K. (2008). MR Thermometry. *J Magn Reson Imaging* 27(2) 376-390.
- Rieke V. King R. Swaminathan A. McConnell M. Butts-Pauly K. (2009). MR-guided focused ultrasound ablation through the ribcage. *Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 17 2529-32.
- Roberts T. Hall T. Ives K. Wolf J. Fowlkes J. Cain C. (2006). Pulsed cavitation ultrasound: a noninvasive technology for controlled tissue ablation (histotripsy) in the rabbit kidney. *Journ Urol* 175(2) 734-8.
- Rocco G. (2014). Surgery / Challenges in treatment of early NSCLC. *Europ. Lung Cancer Cong.* Geneva.
- Ruhnke R. Eckey T. Bohlmann M. Beldoch M. Neumann A. Agic A. Hunold P. (2013). MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Ro Fo* 184(10) 983-91.
- Sapareto S. Dewey W. (1984). Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 787-800.
- Sasaki G. Medan M. Azuma T. Kawabata K. Shimoda M. Umemura S. (2006). Effect of echo-guided high-intensity focused ultrasound ablation on localized experimental tumors. *J Vet Med Sci* 68(10) 1069-74.
- Schirren J. Bölükbas S. Bergmann T. Beqiri S. Trainer S. (2006). Die chirurgische Therapie von Lungenmetastasen. *Hessisches Ärzteblatt* 318-25.
- Schmidt R. Lang F. (2007). *Physiologie des Menschen (30 ed.)*. Springer.
- Sea J. Bahler C. Ring J. Amstutz S. Sanghvi N. Cheng L. Sundaram C. (2015). Calibration of a Novel Laparoscopic 12-mm Ultrasound Image-guided High-intensity Focused Ultrasound Probe for Ablation of Renal Neoplasms. *Urology* 85(4) 953-8.
- Sedelaar J. De La Rosette J. Beerlage H. Wijkstra H. Debruyne F. Aarnink R. (2001). Transrectal ultrasound imaging of the prostate: review and perspectives of recent developments. *J Endourol* 15(1) 93-104.
- Shepherd F. (2014). Treatment choices of advanced NSCLC. *Eur Lung Cancer.* Genf.
- Sherwood V. Civale J. Rivens I. Collins D. Leach M. ter Haar G. (2014). Development of a hybrid magnetic resonance and ultrasound imaging system. *Biomed Res Int* 914-34.
- Simon C. Dupuy D. DiPetrillo T. Safran H. Grieco C. Ng T. Mayo-Smith W. (2007). Pulmonary radiofrequency ablation: long term safety and efficiency in 153 patients. *Radiology* 243(1) 268-275.
- Simon J. Sapozhnikov O. Khokhlova V. Wang Y. Crum L. Bailey M. (2012). Ultrasonic atomization of tissue and its role in tissue fractionation by high intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol* 57(23) 8061-78.

- Snoeren N. Huiskens J. Rijken A. van Hillegersberg R. van Erkel A. Slooter G. van Gulik T. (2011). Viable tumor tissue adherent to needle applicators after local ablation: a risk factor for local tumor progression. *Ann Surg Oncol* 18 3702-3710.
- Soneson J. (2009). A User-Friendly Software Package for HIFU Simulation. *AIP* 165. Mineapolis.
- Soneson J. Myers M. (2010). Thresholds for nonlinear effects in high- intensity focused ultrasound propagation and tissue heating. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 57 pp. 2450-9. San Diego.
- Soneson J. (2011). *HIFU Simulator 1.2*. Von <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/ucm268139.htm>. abgerufen
- Sun L. Collins C. Schiano J. Smith M. Smith N. (2005). Adaptive Real-Time Closed-Loop Temperature Control for Ultrasound Hyperthermia Using Magnetic Resonance Thermometry. *Concepts Magn Reson* 27(1) 51-63.
- Tanoue T. Urata Y. Hagiwara Y. Saijo Y. (2012). Sound Speed Measurement in Prostatic Cancer by Ultrasound Speed Microscope. *Acoustical Imaging* 31 331-337.
- ter Haar G. (2004). Ultrasonic Biophysics. In Hill C R. *Phys. pr of Medical Ultrasonics* (S. 358-365). John Wiley Sons.
- ter Haar G. Robertson D. (1993). Tissue destruction with focused ultrasound in vivo. *Euro Urol* 23 8-11.
- The National Lung Screening Trial Research Team. (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 365(5) 395-409.
- Thittai A. Galaz B. Ophir J. (2011). Visualization of HIFU-induced lesion boundaries by axial-shear strain elastography: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 37(3) 426-33.
- Treeby M. Zhang E. Thomas A. Cox B. (2011). Measurement of the ultrasound attenuation and dispersion in whole human blood and its components from 0–70 MHz. *Ultrasound Med Biol* 37(2) 289-300.
- Vaezy S. Shi X. Martin RW. Chi E. Nelson PI. Bailey MR. Crum LA. (2001). Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 27(1) 33-42.
- Vallancien G. Chartier-Kastler E. Bataille N. Chopin D. Haroumi M. (1993). Focused extracorporeal pyrotherapy. *Eur Urology* 23 48-52.
- Valvano J. Cochran J. Diller K. (1985). Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heated thermistors. *Intern Journal of Thermophysics* 6(1) 301-11.
- van Baardwijk A. Tome W. Houben R. Öllers M. Lambin P. De Ruyscher D. (2012). Is high-dose stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) overkill? *Radiotherapy and Oncology* 105(2) 145-149.

- van Leenders G. Beerlage H. Ruijter E. de la Rosette J. van de Ka C. (2000). Histopathological changes associated with high intensity ultrasound treatment for localised adenocarcinoma of the prostate. *Journal Clinical Pathology* 53(5) 391-395.
- Wang L. Si-Xiang L. G-Qing Y. Han-Chen L. Sun D. Wang Y. (2013). Clinical efficacy of CyberKnife combined with chemotherapy and hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 1(3) 527-30.
- Wang X. Sun J. (2002). High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med Journal* 115(9) 1332-5.
- Warwick R. Pond J. (1968). Trackless lesions in nervous tissues produced by high intensity focused ultrasound (high-frequency mechanical waves). *Journ of Anatomy* 102 387-405.
- Welters C. Theegarten D. Trarbach T. Maletzki F. Stamatis G. Tötsch M. (2011). Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141(5) 1218-22.
- Wolfram F. Reichenbach J. Lesser T. (2013). An ex vivo human lung model for ultrasound guided HIFU therapy using lung flooding. *Ultrasound Med Biol* 40(3) 496-503.
- Wolfram F. Schubert H. Bischoff S. & Lesser T. (2014). Effect of lung flooding and high-intensity focused ultrasound on lung tumours: an experimental study in an ex vivo human cancer model and simulated in vivo tumours in pigs. *Eur J Med Res* 19(1).
- Wolfson M. Shaffer TH. (2005). Pulmonary applications of perflourchemical liquids: Ventilation and beyond. *Pediatric Resp. Reviews*, 117-127.
- Yamashita H. Takahashi W. Haga A. Nakagawa K. (2014). Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol* 6(9) 708-715.
- Yiallouras I. Ioannides K. Dadakova T. Pavlina M. Bock M. Damianou C. (2015). Three-axis MR-conditional robot for high-intensity focused ultrasound for treating prostate diseases transrectally. *J Ther Ultrasound* 3(2).
- Zabolotskaya E. Khokhlov R. (1969). Quasi-planes waves in the nonlinear acoustic confined beam. *Sov Phys Acoustic* 15 35-40.
- Zhou C. Zhai L. Simmons R. Zhong P. (2006). Measurement of high intensity focused ultrasound fields by a fiber optic probe hydrophone. *J Acoustic Soc America* 120(2) 676-685.
- Zhu J. Zhu H. Mei Z. Jin C. Ran L. Zhou K. She C. (2013). High-intensity focused ultrasound ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and hypersplenism: preliminary study. *J Ultrasound Med* 32(10) 1855-66.
- Zhong C. Fang W. Mao T. Yao F. Chen W. Hu D. (2012). Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 94(2) 362-367.

Anhang

Ethikvotum



FREISTAAT THÜRINGEN



Thüringer Landesamt für
Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz

Abteilung Gesundheitlicher
Verbraucherschutz, Veterinärwesen, Pharmazie

TLLV · Tennstedter Straße 8/9 · 99947 Bad Langensalza

PD Dr. Th. Lesser

Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie

SRH Wald-Klinikum Gera gGmbH

Str. d. Friedens 122

07506 Gera

Über: Institut für Versuchstierkunde und Tierschutz, Medizinische Fakultät,

Herrn Dr. Harald Schubert, Dornburger Str. 23, 07740 Jena

Ihre Zeichen/Nachricht vom

Unsere Zeichen/Nachricht vom

Telefon/Name

Datum

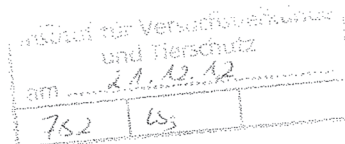
31.08.2012

22-2684-04-15-003/12

0361 37-743221/ Weiß

10.12.2012

0361 37-743224/ Baben



nachrichtlich: Zweckverband Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsamt Jena-Saale-Holzland
Tierschutzbeauftragter

**Vollzug des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung der Neufassung vom
18.05.2006 (BGBl. I Nr. 25 vom 31.05.2006 S. 1206)**

Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchs,

Sehr geehrter Dr. Lesser,

hiermit erlassen wir folgenden

Bescheid:

1. Wir erteilen Ihnen die Genehmigung zur Durchführung des ersten Teils des Tierversuches

„Nachweis der kurativen Therapie maligner pulmonaler Prozesse mit Hilfe hochintensiver fokussierender Schallfelder (HIFU) nach Schallbarmachung der Lunge durch unilaterales lung flooding“, Reg.-Nr. **15-003/12**

Versuchsleiter: PD Dr. Th. Lesser

Stellv. Versuchsleiter: Dr. Sabine Bischoff

2. Die Genehmigung ergeht mit folgenden Nebenbestimmungen:

2.1 Für die Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen 10 Schweine verwendet werden.

2.2 Die Genehmigung gilt bis zum 20.12.2015.

2.3 Es ist nichts gegen die Mitarbeit der angegebenen Personen unter Pkt. 7.1 des Antrages einzuwenden, sofern sie die für ihre Tätigkeit notwendige Qualifikation (incl. erteilter Ausnahmegenehmigung) gem. § 9 (1) TierSchG vorweisen können und die entsprechenden



Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz · Sitz Bad Langensalza
Abteilung 2 Gesundheitlicher Verbraucherschutz, Veterinärwesen, Pharmazie · Dezernat 22
Tennstedter Straße 8/9 · 99947 Bad Langensalza
Tel.: 0361 37-743200 · Fax: 0361 37-743020
Internet: www.thueringen.de/tllv · E-Mail: abteilung2@tllv.thueringen.de

Danksagung

hiermit möchte ich allen, die zur Entstehung und Reifung des Themengebietes, aus der die vorliegende Arbeit ergangen ist, danken. Ohne die großartige Unterstützung aus fachlicher und organisatorischer Sicht wäre die Erstellung der Dissertation nicht möglich gewesen.

Hierbei gilt mein besonderer Dank Herrn Chefarzt PD Dr. med. habil. Lesser für das thematische Interesse und die intensive Einführung in die klinische Praxis der Thoraxchirurgie. Herrn Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Reichenbach möchte ich für die Annahme des Promotionsthemas und die Hilfe in der Publikationsphase danken. Sowie Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gemmeke für die Erstellung des Gutachtens und die Empfehlungen zum Sensorbau.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem gesamten SRH Waldklinikum Gera, welches meinen unkonventionellen Ideen immer offen gegenüberstand. Dabei wurde mir die Unterstützung aller Abteilungen, von Lungenkrebszentrum mit Frau Below und Kollegen, der Geschäftsführung-Controlling durch Herrn PD Dr. Leder und Herrn Lechner, der Radiologie mit apl. Prof. Boettcher und Dr. Hofmann, sowie der Pathologie durch Dr. Boltze bis hin zur Materialwirtschaft mit Herrn Scheibe und Herrn Nordmann, zuteil.

Den Kollegen des Instituts für Versuchstierkunde, Herr Dr. Schubert und Frau Dr. Bischoff möchte ich für die professionelle Organisation und Durchführung der Versuche danken, trotz der zeitlichen und finanziellen Engpässe.

Neben der fachlichen Unterstützung habe ich durch meine Familie mit Tochter Ema und Frau Suzana sowie Eltern viel Freiraum erhalten, ohne den diese Arbeit nicht machbar gewesen wäre.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Frank Wolfram, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr PD Dr. med. habil. Thomas Lesser bei der Gewebepreparation, der Durchführung der Tierversuche sowie fachlichen Beratung,

Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen Reichenbach für die Durchsicht der Arbeit und Organisation in der Dissertationsphase,

Dr. Schubert und Frau Dr. Bischoff bei der Durchführung der Tierversuche,

Dr. Boltze für die pathologischen Untersuchungen an den Gewebeproben,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena , den 16.06.2015

Lebenslauf

Vor und Zuname Frank Wolfram
Geburtstag / Ort 17. 12. 1972 in Sömmerda
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet
Kinder 1

Ausbildung

10/1993 – 06/1999 Studium der Medizintechnik **TU Ilmenau**
Abschluss: **Diplom-Ingenieur (TU) / Medizintechniker**
10/1996 - 04/1997 Auslandspraktikum **Universität Linköping (S)**
- Universitätsklinikum, Institut für med. Informatik

berufliche Situation

2012 -... Medizintechniker **SRH Waldklinikum, Gera**
- Projektbezug „unilaterale Lungenflutung zur HIFU Ablation des Bronchialkarzinoms“
- External Award Program (FUS Foundation, Charlottesville, USA) „Feasibility of MRgFUS lung cancer treatment“
2010 – 2011 Entwicklungsingenieur **Smart Material GmbH, Dresden**
- Entwicklung von Ultraschallkomponenten auf Piezokomposit Basis
2008 – 2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter **RWTH/Uniklinikum, Aachen**
- Durchführung klinischer Studien zur pulmonale Ultraschalldiagnostik
- Mitwirkung an Lehre und Forschung
2005 – 2008 Entwicklungsleiter **Friendly Sensors AG, Jena**
- med. Ultraschall Geräteentwicklung Klasse IIa
- Projektleitung „Ultraschallbasiertes mobiles Wehenerfassungssystem“
vorher:
- MFPA an der Bauhausuniversität Weimar
- Otto Schill GmbH Laichingen- Probstzella

Mitgliedschaften

2005- Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin / DEGUM
stellv. Sektionsleiter AG „Naturwissenschaft und Technik“
2013 European Society of Hyperthermic Oncology- ESHO
2015 wissenschaftlicher Beirat “European Journal of Ultrasound in Medicine/ UIM”

Eigene Publikationen

- Wolfram, F.** (2000) „Groessenverteilung der Aerosole von Ultraschallverneblern.“ In *Aerosole in der Inhalationstherapie*, 37-40. DISTRI Verlag.
- Morenz K, Biller H, **Wolfram F**, Leonhadt S, Rüter D, Glaab T, Uhlig S, Hohlfeld J (2012) „Detection of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease by low frequency ultrasound.“ *BMC Pulmonary Medicine*, 12(8).
- Lesser T, **Wolfram F**, Boltze C. (2012) „Sealing of pulmonary arteries with LigaSure™ : In vivo and ex vivo examinations.“ *Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery (JTCVS)*.
- Lesser T, Schubert H, Bischoff S, **Wolfram F** (2013) „Lung flooding enables efficient lung sonography and tumour imaging in human *ex-vivo* and porcine *in-vivo* lung cancer models.“ *Eur J Med Res* 18(23).
- Wolfram F**, Reichenbach J, Lesser Th. (2013) „An ex vivo human lung model for ultrasound guided HIFU therapy using lung flooding.“ *Ultrasound Med & Biol* 40(3) 496-503.
- Wolfram F**, Schubert H, Bischoff S, Lesser Th (2014) „Effect of lung flooding and high-intensity focused ultrasound on lung tumours: an experimental study in an *ex-vivo* human cancer model and simulated *in-vivo* tumours in pigs.“ *Eur J Med Res* 19(1).
- Lesser T, Schubert H, Güllmar D, Reichenbach J, **Wolfram F** (2016) „One-lung flooding reduces the ipsilateral diaphragm motion during mechanical ventilation.“ *Eur J Med Res* 21(9)