

Aus der Abteilung für Neurochirurgie Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Piek

Intraoperative Anwendung der Infrarotthermographie bei Patienten mit Hirntumoren

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Uta Wendt

aus München

geboren am 25.07.1983 in Rostock

Rostock, Februar 2013

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Jürgen Piek
Leiter der Abteilung für Neurochirurgie, Universität Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. Burkhard Kramp
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Hubertus Maximilian Mehdorn
Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik Schleswig-Holstein

Datum der Einreichung: 22. Februar 2013

Datum der Verteidigung: 19. November 2013

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| Abbildungsverzeichnis | VIII |
| Tabellenverzeichnis | X |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie der Hirntumoren | 2 |
| 1.1.1 Histologie der Gehirntumore | 3 |
| 1.2 Therapie und Prognose | 8 |
| 1.2.1 Neurochirurgische Exstirpation - Allgemeines | 10 |
| 1.2.2 Computerassistierte Neuronavigation | 10 |
| 1.3 Intraoperative Bildgebung | 12 |
| 1.3.1 MRT | 12 |
| 1.3.2 Sonographie | 14 |
| 1.3.3 5-Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenz | 16 |
| 1.4 Infrarotthermographie | 17 |
| 1.4.1 Geschichte der Infrarotstrahlung | 17 |
| 1.4.2 Technik der Infrarotthermografie | 18 |
| 1.4.3 Messung der Infrarottemperatur | 20 |
| 1.4.4 Pathophysiologisches Verständnis der Infrarotbildgebung | 21 |
| 1.5 Zielsetzung | 22 |
| 2 Material und Methode | 24 |
| 2.1 Stichprobe | 24 |
| 2.2 Operationstechnik | 24 |
| 2.3 Messungen | 26 |
| 2.3.1 Technische Daten | 26 |
| 2.3.2 Praktische Durchführung | 27 |
| 2.4 Auswertung | 29 |
| 2.4.1 Thermogramme | 29 |
| 2.4.2 Statistik | 30 |
| 3 Ergebnisse | 32 |
| 3.1 Allgemeine Temperatúrauswertung | 32 |
| 3.2 Temperaturanalyse Körperkerntemperatur versus Gehirnoberfläche | 36 |
| 3.3 Temperaturanalyse – Histologie | 37 |
| 3.3.1 Temperaturanalyse – Meningeom | 38 |
| 3.3.2 Temperaturanalyse – Hirnmetastase | 40 |

| | | |
|--|--|-------------|
| 3.3.3 | Temperaturanalyse – Glioblastom..... | 42 |
| 3.3.4 | Temperaturanalyse – Kavernom | 44 |
| 3.3.5 | Vergleich der Thermogramme | 46 |
| 4 | Diskussion | 47 |
| 4.1 | Patientenauswahl | 47 |
| 4.2 | Vergleich Temperatur des Körperkerns versus der gesunden Hirnoberfläche | 48 |
| 4.3 | Auswertung der Thermogramme | 49 |
| 4.3.1 | Thermogramm der Hirnoberfläche | 49 |
| 4.3.2 | Thermogramm der Meningeome | 51 |
| 4.3.3 | Thermogramm der Hirnmetastasen..... | 52 |
| 4.3.4 | Thermogramm der Glioblastome | 53 |
| 4.3.5 | Thermogramm der Kavernome | 54 |
| 4.4 | Intraoperative Bildgebung..... | 54 |
| 4.4.1 | MRT..... | 55 |
| 4.4.2 | Sonografie | 57 |
| 4.4.3 | 5-Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenz | 58 |
| 4.5 | Schlussfolgerung und praktische Konsequenzen für weitere Untersuchungen | 59 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 62 |
| 6 | Thesen..... | 64 |
| 7 | Danksagung..... | 66 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 67 |
| Anhang..... | | XIII |
| I | Meningeom..... | XIII |
| II | Hirnmetastase | XV |
| III | Glioblastom | XVII |
| IV | Kavernom | XIX |
| Eidesstattliche Versicherung..... | | XXI |
| Lebenslauf | | XXII |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| ΔT | Delta-Temperatur |
| $^{\circ}C$ | Grad Celcius |
| μm | Mikrometer |
| 2D | Zweidimensional |
| 3D | Dreidimensional |
| 5-ALA | 5-Aminolävulinsäure |
| Abb. | Abbildung |
| AVM | Arteriovenöse Malformation |
| BCNU | Bis-Chloroethylnitrosourea |
| Ca | Karzinom |
| CBF | zerebraler Blutfluss |
| cm | Zentimeter |
| cm^2 | Quadratzentimeter |
| CT | Computertomografie |
| Ggf | Gegebenenfalls |
| LCD | Liquid Crystal Display |
| MHz | Megahertz |
| mRad | Milliradiant |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| mT | Millitesla |
| MW | Mittelwert |
| PPIX | Protoporphyrin IX |
| R0 | Resektion ohne mikroskopischen Nachweis von Residualtumor |

| | |
|------|------------------------------------|
| SD | Standardabweichung |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| vs | Versus |
| WBRT | Whole Brain Radiation Therapy |
| WHO | World Health Organization |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Epidemiologie der primären Hirntumore [CBTRUS, 2009] | 3 |
| Abbildung 2: Meningeom der Falx [Archiv Piek] | 4 |
| Abbildung 3: Hirnmetastase eines malignen Melanoms [Archiv Piek] | 5 |
| Abbildung 4: Astrozytom der hinteren Schädelgrube [Archiv Piek] | 7 |
| Abbildung 5: Kavernom [Archiv Piek] | 8 |
| Abbildung 6: Intraoperativer Abgleich im Rahmen der Neuronavigation [Archiv Piek] | 11 |
| Abbildung 7: MRT Glioblastom [Archiv Piek] | 14 |
| Abbildung 8: Intraoperativer Ultraschall eines zystischen Glioblastoms [Archiv Piek] | 15 |
| Abbildung 9: 5-ALA induzierte Fluoreszenz bei einem Glioblastom [Tonn & Stummer, 2008] | 16 |
| Abbildung 10: Das elektromagnetische Spektrum und der Infrarotbereich [Qi & Diakides, 2001] | 19 |
| Abbildung 11: An der Infrarotkamera auftreffende Strahlung [Newport Omega.de] | 20 |
| Abbildung 12: ThermoCAM™ B20 HS | 26 |
| Abbildung 13: Operationssitus | 28 |
| Abbildung 14: Digitalbild vs. Thermografie | 29 |
| Abbildung 15: Software ThermoCAM Reporter™ | 30 |
| Abbildung 16: Statistische Temperaturverteilung aller Tumore | 33 |
| Abbildung 17: Verteilung der Temperaturdifferenz | 34 |
| Abbildung 18: Thermografie eines Glioblastoms inkl. Temperaturverlauf | 35 |
| Abbildung 19: Temperatur der Tumore in Abhängigkeit der Tiefe aller Tumore | 36 |
| Abbildung 20: Temperaturvergleich Körperkern vs. Hirnoberfläche | 36 |
| Abbildung 21: Verteilung Temperaturdifferenz zwischen Körperkerntemperatur und gesunder Hirnoberfläche | 37 |
| Abbildung 22: Die prozentuale Verteilung in Bezug auf die Histologie | 38 |
| Abbildung 23: Statistische Analyse - Meningeom | 39 |
| Abbildung 24: Temperaturdifferenzen - Meningeom | 39 |
| Abbildung 25: Statistische Analyse – Hirnmetastasen | 41 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 26: Temperaturdifferenzen - Hirnmetastase | 41 |
| Abbildung 27: Statistische Analyse - Glioblastoma multiforme | 43 |
| Abbildung 28: Temperaturdifferenzen - Glioblastoma multiforme | 43 |
| Abbildung 29: Statistische Analyse – Kavernome | 45 |
| Abbildung 30: Temperaturdifferenz – Kavernome | 45 |
| Abbildung 31: Temperaturvergleich zwischen den Histologiegruppen | 46 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | Technische Daten der ThermaCAM™ B20 HS..... | 25 |
|------------|---|----|

1 Einleitung

Die Diagnose eines Gehirntumors bedeutet für den Patienten einen verheerenden Einschnitt in seinem Leben, denn durch mehrere Besonderheiten unterscheiden sich Tumore des zentralen Nervensystems von Krebserkrankungen anderer Organe. Zum einen existiert neben den sekundären Hirntumoren eine vergleichsweise hohe Zahl verschiedener Primärtumore, welche bei Malignität praktisch immer mit einer infausten Prognose bei nur kurzer Überlebenszeit nach der Erstdiagnose verbunden sind. Zum anderen differiert die klinische Symptomatik. So kommt es aufgrund der intrakraniellen Drucksteigerung infolge des Tumorwachstums meist zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Spezifische neurologische und neuropsychiatrische Symptome wie Paresen, Sensibilitäts-, Sprach- oder Sehstörungen sowie symptomatische Epilepsien bis hin zu Persönlichkeitsveränderungen sind abhängig von der Infiltration entsprechend eloquenter Hirnareale. Mit einer Verbesserung der Symptomatik und Erhalt der Lebensqualität im Sinne einer Heilung bei benignen Hirntumoren bzw. Verlängerung der individuellen Überlebenszeit werden hohe Anforderungen an das therapeutische Vorgehen gestellt. Entscheidend hierbei ist die neurochirurgische Exstirpation des Gehirntumors. Die wichtigsten Ziele bei der Operation intrakranieller Raumforderungen sind die exakte Lokalisation und die vollständige Resektion. Die vorliegende Studie soll zeigen, ob neben bestehenden intraoperativen Verfahren wie MRT, Ultraschall und 5-Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenz die Infrarotthermografie eine sinnvolle Ergänzung ist zur besseren Lokalisation und Resektionskontrolle.

1.1 Epidemiologie der Hirntumoren

Über die Häufigkeit des Auftretens von Hirntumoren liegen keine zuverlässigen Zahlen vor. Die Inzidenz der primären Gehirntumore wird nach einer aktuellen Studie in vier nordischen Ländern (Schweden, Dänemark, Finnland und Norwegen) mit 10,5 Neuerkrankung bezogen auf 100.000 Einwohner im Jahr angegeben [Lönn et al., 2004]. Dem gegenüber erkranken in den USA durchschnittlich 6,3 Patienten von 100.000 Einwohnern im Jahr an einem primären Hirntumor [Deorah et al., 2006]. Die Inzidenz primärer und sekundärer Hirntumore zusammen wird auf 1 Neuerkrankung bezogen auf 10.000 Einwohner im Jahr geschätzt [Poeck & Hacke, 2001, S. 299-303]. Die Prävalenz entsprechend soll bei fünf Erkrankungen pro 10.000 Einwohner liegen. In Zusammenschau machen intrazerebrale Tumore sieben bis neun Prozent Anteil an allen Tumorerkrankungen aus. Der in der Fachliteratur diskutierte Anstieg in der Neuerkrankungsrate vor allem unter älteren Patienten [McKinley et al., 2000] beschränkt sich auf die späten 70er und frühen 80er Jahre und begründet sich in der Verbesserung der diagnostischen Methoden. Ein eventueller Zusammenhang mit der erhöhten Exposition durch Mobilfunkstrahlung konnte jedoch nicht bewiesen werden zumal seit 1987 in der Inzidenz der Hirntumore eine Stagnation [Lönn et al., 2004] bzw. Reduktion zu verzeichnen ist [Deorah et al., 2006].

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, im Verlauf des Lebens an einem Hirntumor zu erkranken, ergeben sich zwei Häufigkeitsgipfel. In der Altersgruppe unter 19 Jahren nimmt der Hirntumor Platz 2 nach den malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems in der Statistik der Krebserkrankungen bei Kindern ein [McKinney, 2005]. Der zweite Häufigkeitsgipfel zeigt sich in der Gruppe der 60 bis 79 Jährigen.

Unter den verschiedenen Arten von Hirntumoren finden sich am häufigsten mit 20 bis 30 Prozent die sekundären Tumore [Schlegel et al., 2003], während bei den Krebspatienten mit einem Primärtumor außerhalb des zentralen Nervensystems in acht Prozent der Fälle Hirnmetastasen diagnostiziert werden [Jänisch et al., 1966]. Unter den primären Hirntumoren dominieren die Meningeome und Glioblastome. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 1) schlüsselt die Epidemiologie der primären Hirntumoren auf [CBTRUS, 2009].

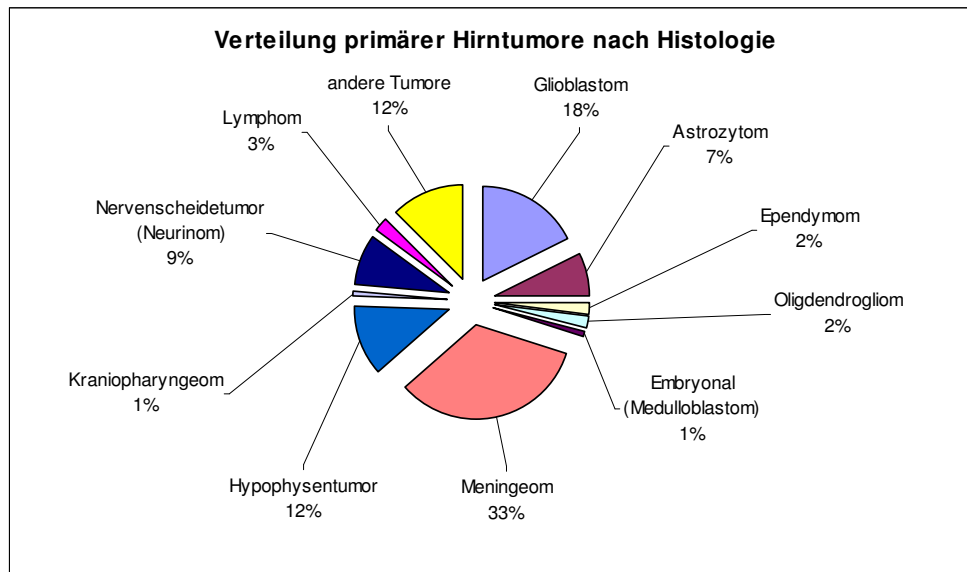


Abbildung 1: Epidemiologie der primären Hirntumore [CBTRUS, 2009]

1.1.1 Histologie der Gehirntumore

Die primären Hirntumore gehen von Ganglienzellen, Hirnhäuten, Nervenscheiden, vom Neuroepithel oder ektopen intrakraniellen Gewebe aus. Dem gegenüber siedeln sich auch sekundäre Hirntumore als Metastasen anderer Tumore intrazerebral ab. Das nachfolgende Kapitel erläutert die histologischen Besonderheiten von Meningeomen, Hirnmetastasen, Glioblastomen bzw. Astrozytomen und Kavernomen sowie deren metabolische Aktivität.

Meningeome

Meningeome nehmen ihren Ursprung vom arachnoidalen Deckendothel der Pacchioni-Granulationen, wo sie vor allem im Bereich der venösen Sinus und deren kortikalen Venen vorkommen [Poeck & Hacke, 2001, S. 329-331]. Weitere Prädilektionsstellen befinden sich in der Falx (Abb. 2), am Keilbeinflügel, in der Olfaktoriusrinne, an der Klivuskante und im Spinalkanal. Meningeome sind in ihrer Morphologie prall-elastische bis feste Tumore. Scharf begrenzt wachsen sie verdrängend gegen das Hirnparenchym, ohne dies zu infiltrieren, während die Infiltration der Dura und des angrenzenden Knochens typisch ist, was in der Schädelkalotte gelegentlich reaktive Hyperostosen induzieren kann. Das makroskopisch körnige Schnittbild der Meningeome basiert auf septal begrenz-

ten Lobuli mit zum Teil Zysten und Psammomkörpern, welche durch die Verkalkung von zwiebelschalengruppierter Tumorzellen entsteht [Tonn et al., 2007, S.130-133]. Im MRT kommt das Meningeom in den T1-Sequenzen hirnisintens bzw. in den T2-Sequenzen leicht hyperintens zur Darstellung. Während Meningeome über die Arteria carotis externa in der Regel massiv Kontrastmittel aufnehmen mit einem typischen Enhancement im betroffenen Bereich der Dura, können Zysten und Verkalkungen ein heterogenes Signal generieren [Poeck & Hacke, 2001, S. 329-330].

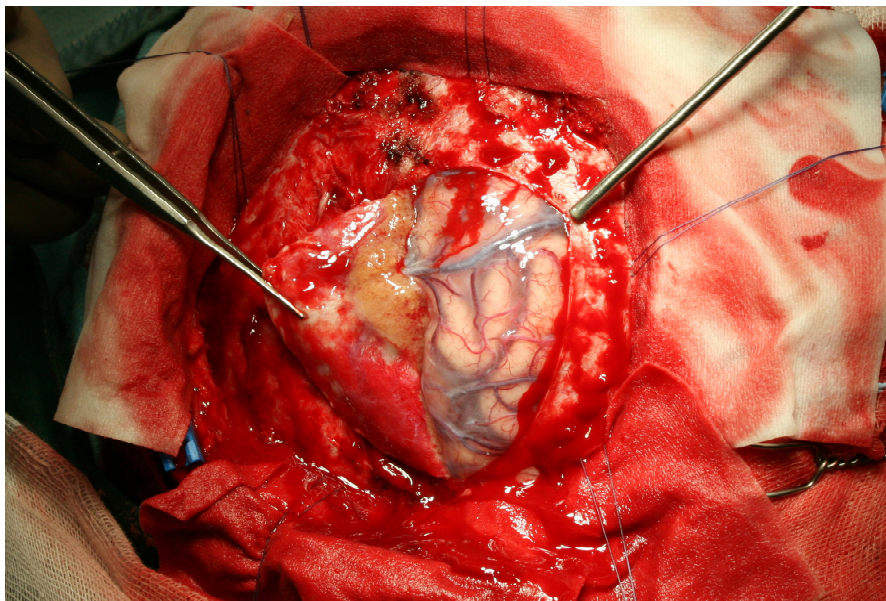


Abbildung 2: Meningeom der Falx [Archiv Piek]

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen können nicht nur die erste Absiedlung eines bis dahin nicht gestreuten jedoch bekannten Primärtumors sein, sondern auch die erste Manifestation im Rahmen eines unbekannten Primärtumors. Eine singuläre Metastase beschreibt die Situation einer einzigen zerebralen Läsion in Anwesenheit weiterer Metastasen anderer Organsysteme. Davon abzugrenzen ist die solitäre Metastase ohne Nachweis einer extrazerebralen Absiedlung. Unter den Primärtumoren zeigen das maligne Melanom (Abb. 3) sowie das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 45 Prozent (NSCLC 30 Prozent) die höchste zerebrale Metastasierungsrate. Bei Patienten mit einem Mamma- oder Nierenzellkarzinom beträgt das Risiko 20 Prozent an einer Hirnmetastase zu erkranken [Poeck & Hacke, 2001, S. 340-344].

Tumorentitäten des Gastrointestinaltraktes und aus dem kleinen Beckenbereich metastasieren bevorzugt infratentoriell, wohingegen sich in mehr als 75 Prozent der Fälle die meist rundlich- oder ovalkonfigurierten Hirnläsionen supratentoriell ansiedeln. Hier sind sie vor allem im Grenzbereich der weißen zur grauen Hirnsubstanz bzw. in der vaskulären Grenzlinie lokalisiert [Tonn et al., 2007].

Trotz der hohen Gefäßdichte des Gehirns [Blouw et al., 2003] können diese rasch und destruktiv wachsenden Tumore nur bis zu einer Diffusionsstrecke von weniger als 2 mm avaskulär mit Sauerstoff und Nährstoffen aus bereits vorhandenen Kapillaren bestehen [Hiddemann & Bartram, 2010, S. 292-295]. Die weitere Proliferation verursacht aufgrund einer Hypoxämie und nachfolgenden Azidose und Hypoglykämie in den Tumorzellen die Apoptose einzelner Areale, was wiederum die Tumorangiogenese über Produktion proangiogener Wachstumsfaktoren induziert [Bergers & Benjamin, 2003]. Aufgrund des ausgedehnten Kapillarnetzes und der pathologischen Blut-Hirnschranke stellt sich die Hirnmetastase im MRT bzw. CT stark Kontrastmittel anreichernd mit einem perifokalen Hirnödem dar. Die tumorbedingte Schädigung der endothelialen Blut-Hirnschranke, bestehend aus den Perizyten, Astrozyten und Endothelzellen mit ihren funktionell wichtigen festen Zell-Zell-Verbindungen (englisch: tight junctions), resultiert in der extrazellulären Akkumulation osmotisch wirksamer Plasmaflüssigkeit vorwiegend in der weißen Hirnsubstanz, dem Hirnödem [Poeck & Hacke, 2001, S. 303].

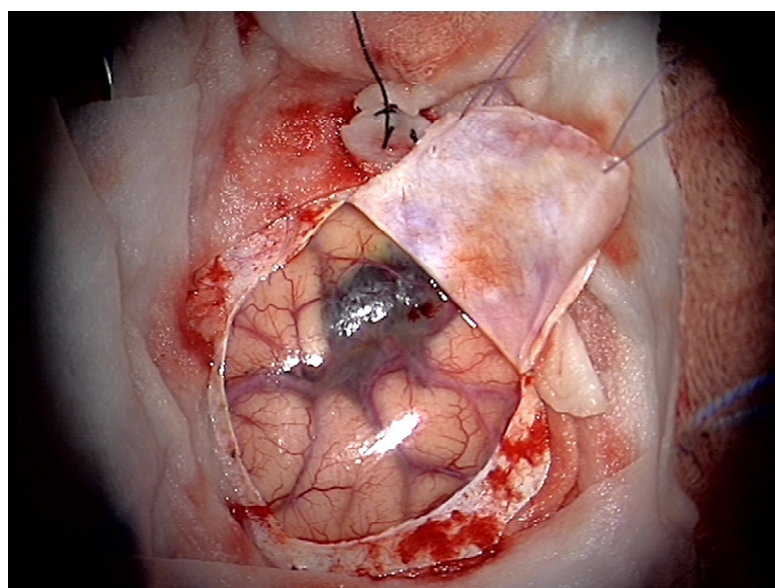


Abbildung 3: Hirnmetastase eines malignen Melanoms [Archiv Piek]

Glioblastome

Unter dem Begriff „maligne Gliome“ subsummieren sich Glioblastome ebenso wie die anaplastischen Astrozytome (Abb. 4) und stellen mit 78 Prozent die größte Gruppe der malignen Tumore des zentralen Nervensystems dar [Tonn et al., 2007]. Glioblastome nehmen ihren Ursprung in der weißen Substanz, von wo die multipolaren Fortsätze der Tumorzellen das umliegende Gewebe und entfernte Hirnareale diffus infiltrieren. Meist bleibt der Tumor subkortikal, kann aber auch die Grenze in die graue Hirnrinde überschreiten [Poeck & Hacke, 2001, S. 317-322]. Glioblastome wachsen sehr rasch entlang myelinisierter Bahnen zum einen über den Balken in die kontralaterale Hemisphäre (Schmetterlingsgliom) oder entlang der Fornices in den Temporallappen [Kleihues, 2007]. Das rasche Wachstum der Glioblastome induziert in den Tumorzellen die Sezernierung des VEGF (englisch: vascular endothelial growth factor) [Kleihues, 2007] woraufhin es zur Bildung pathologischer Gefäße mit arteriovenösen Anastomosen [Poeck et Hacke, 2001, S. 317-322] kommt bis hin zu glomerulussähnlichen Knäueln [Bühling et al., 2004, S. 324-326]. Trotzdem fördert die mangelhafte Ernährung des Tumors dessen nekrotischen Zerfall. Die bunte Makroskopie des Glioblastoms setzt sich aus Blutungen, Nekrosen sowie Verkalkungen und dem perifokalem Hirnödem zusammen [Bühling et al. 2004, S. 324-326]. In den T1- gewichteten MRT-Sequenzen stellt sich der Tumor iso- bzw. aufgrund der zahlreichen Nekrosen hypointens dar. Kontrastmittel reichert sich innerhalb des Tumors inhomogen an während es vor allem im Randbereich des Tumors zum ring- oder girlandenförmigen Enhancement führt [Tonn et al. 2007].

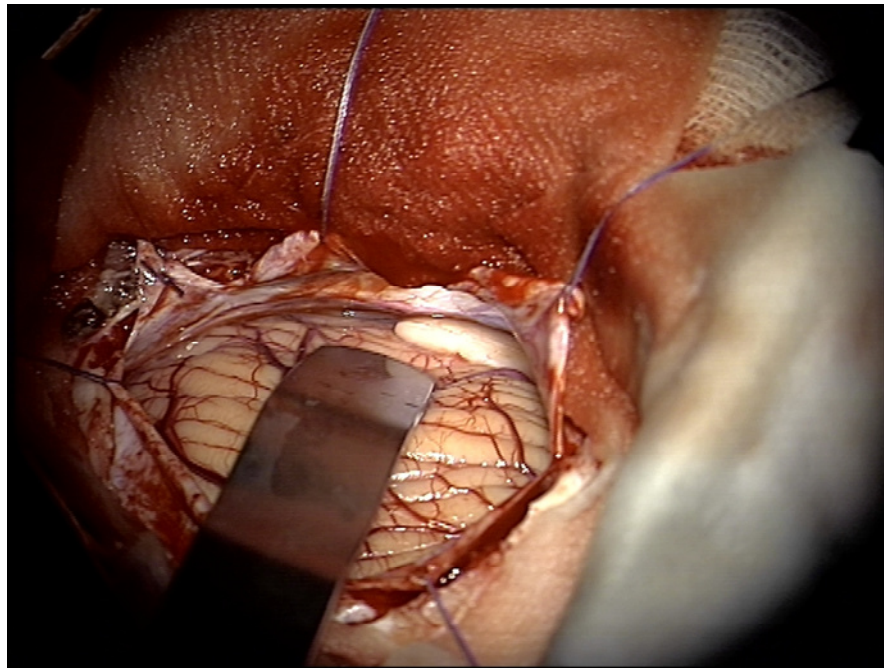


Abbildung 4: Astrozytom der hinteren Schädelgrube [Archiv Piek]

Kavernome

Zerebrale Kavernome sind keine eigentlichen Hirntumore, sondern vaskuläre Fehlbildungen in der weißen Hirnsubstanz des frontalen und temporalen Hirnlappens, der Pons und des Mesencephalons. Dem multiplen Auftreten bzw. der familiären Häufung liegt eine genetische Prädisposition mit einem autosomal-dominanten Erbgang zugrunde. Kavernome sind durch ein Konvolut sinusoidal erweiterter, endothelialisierter Gefäßkanäle charakterisiert, welche direkt aneinander grenzen ohne eine kapsuläre Abgrenzung zum umliegenden Hirnparenchym (Abb. 5). Aufgrund des sehr langsamen bis stagnierenden Blutflusses entstehen einerseits intraluminal Thrombosen, andererseits kommt es in 40 Prozent der Fälle zu Verkalkungen mit verdickten Gefäßwänden [Poeck & Hacke, 2001, S. 262-263]. Blutungen im Bereich des Kavernoms finden klinisch oft unbemerkt statt und führen im Rahmen der Resorption zu Hämosiderinablagerung. Diese führen im MRT zu einem signalfreien Randsaum, der das Zentrum heterogener Signalintensität umgibt, korrespondierend mit Blutungen unterschiedlichen Alters. Die Ausdehnung eines perifokalen Hirnödems bei Kavernomen hängt im Wesentlichen vom Ausmaß einer stattgehabten intrakraniellen Blutung ab und kann erst nach einer Woche oder später seine maximale Ausprägung erreichen. [Kleist-Welch et al., 2001] Das pathophysiologische Ge-

schehen ist abschließend noch nicht hinreichend geklärt. Es wird jedoch primär eine ischämische Genese infolge Sezernierung vasokonstriktiver Substanzen aus dem Hämatom und mechanischer Kompression bzw. eine entzündliche Ursache angenommen [Schwarz, 2008].

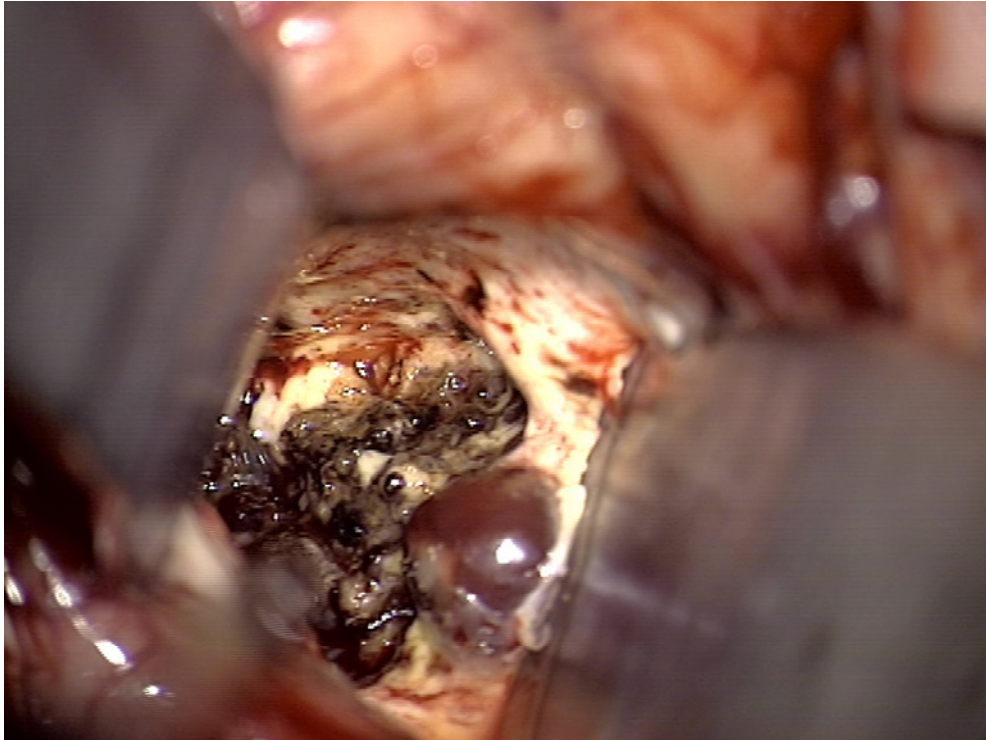


Abbildung 5: Kavernom [Archiv Piek]

1.2 Therapie und Prognose

Die Wahl der Behandlung hirneigener Tumore basiert auf der histopathologischen Klassifizierung nach den aktuellen Kriterien der World Health Organization (WHO) [Louis et al., 2007]. Zudem sind die Effizienz und die Risiken der therapeutischen Maßnahmen sowie das biologische Verhalten des Tumors selbst wichtige Aspekte in der Frage der individuellen Behandlung. Neben der Strahlen- und Chemotherapie als wesentliche Elemente des Therapieregimes, ist die neurochirurgische Resektion des Hirntumors die bisher effektivste Methode. Während bei nahezu 100 Prozent der Konvexitätsmeningeome eine chirurgische Kurabilität erreicht wird [Schlegel, 2003], profitieren ältere Patienten mit Hirnmetastasen am meisten von einer kombinierten Therapie der chirurgischen Resektion mit nachfolgender WBRT und Boost [Rades et al., 2008]. Vor dem

Hintergrund des palliativen Therapieansatzes bei Patienten mit einem Glioblastoma multiforme aufgrund des infiltrativen Wachstums ist die mikrochirurgische Resektion zumeist der erste Schritt in der therapeutischen Kaskade und die entscheidende Voraussetzung für die Effektivität der adjuvanten Therapie [Kostron, 2009; Stummer et al., 2006]. Postoperativ schließt sich obligatorisch eine akzelerierte, hyperfraktionierte Radiotherapie an, womit die Patienten insgesamt eine mediane Überlebenszeit von zwölf Monaten gewinnen [Smith et al., 2008]. Zusätzliche Überlebenszeit wird nach aktuellen Studien ergänzend durch Applikation von Gliadel Wafers mit BCNU und einer systemischen Chemotherapie mit Temozolomid erreicht [McGirt et al., 2009; Westphal et al., 2006]. Während die sofortige Initiierung einer Strahlen- und Chemotherapie bei hochmalignen Glioblastomen nach chirurgischen Vorgehen essentiell ist, wird für die meisten Gliome nach den Kriterien der WHO eine umfangreiche neurochirurgische Resektion unter Erhalt neurologischer Funktionen als primäre Behandlungsoption angenommen [Widhalm et al., 2010]. In Zusammenschau aller Therapieoptionen ist für das maligne Glioblastom mit der chirurgischen Resektion eine Lebensverlängerung um ein halbes Jahr zu erreichen. Somit stellt die Tumorresektion neben dem Alter des Patienten, dem initialen Karnofsky-Index sowie dem Malignitätsgrad und dem Enhancement in der präoperativen Bildgebung einen von fünf Prognosefaktoren dar [Lacroix et al., 2001]. Inwieweit dabei die Ausdehnung der Resektion mit der Überlebenszeit korreliert, ist abschließend nicht eindeutig geklärt. Jedoch diskutiert die Fachliteratur einen signifikant positiven Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Überlebenszeit der Patienten ohne postoperativ erhöhte Morbidität [Claus et al., 2005; Hess, 1999; Keles et al., 2001; Lacroix et al., 2001; Martinez et al., 2007]. Dabei steigert sich die mediane Überlebenszeit um durchschnittlich fünf Monate, wenn mehr als 98 Prozent der Hirntumormasse entfernt werden. In Zahlen ausgedrückt verkürzt sich die mediane Überlebenszeit bei Glioblastompatienten mit 13 Monaten unter gross-total resection auf 8 Monate bei subtotaler Resektion [McGirt et al., 2009]. Eine gross-total resection bzw. near-total resection kann jedoch bisher nur bei 75 Prozent der Patienten mit einem Glioblastoma multiforme erreicht werden [Lacroix et al., 2001; McGirt et al., 2009]. Untersuchungen, welche zu keiner positiven Wirkung der radikalen Resektion gelangten, basieren meist einzig auf der subjektiven Beschreibung des Neurochirurgen bezüglich der Ra-

dikalität [Kowalczyk et al., 1997; Kreth et al., 1999; Schneider et al., 2005] und entspreche nicht dem heutigen Standard der unmittelbar postoperativen MRT zur Resektionskontrolle.

1.2.1 Neurochirurgische Exstirpation - Allgemeines

Während der mikrochirurgischen Exstirpation der intrakraniellen Raumforderung wird die Tumormasse mittels Instrumenten, Ultraschall oder Laser von innen nach außen abgetragen. Dabei beeinflusst nicht nur die Lokalisation den Umfang des eventuell verbleibenden Tumorrestes. Aufgrund des infiltrativen Wachstums und der Deformation des Hirngewebes ist es dem Operateur zwar oft möglich, bei malignen Gliomen eine totale Tumorsektion zu erreichen. „Total“ wird hierbei jedoch nur nach MRT-Kriterien definiert, von einer histologischen Totalresektion kann bei diesen Tumoren jedoch nicht ausgegangen werden, so dass es vom Rand der Resektionshöhle her oft zum lokalen Rezidiv kommt.

1.2.2 Computerassistierte Neuronavigation

Nachdem 1889 Zernow [Haberlanf et al., 2007] die Rahmenstereotaxie entwickelte, erfuhr dieses Gebiet mit Anwendung der rahmenlosen Stereotaxie eine dramatische Entwicklung. Die Technik der rahmenlosen Neuronavigation plant präoperativ, unter Berücksichtigung der Lokalisation und der Größe, die Trepanation sowie den Zugang zu tiefer liegenden Hirntumoren [Hata et al., 1997; Coenen et al., 2001; Reinges et al., 2004]. Das Prinzip der Neuronavigation basiert auf der Fusion des physikalischen Raumes (Operationssitus) mit dem virtuellen Bilddaten aus präoperativ angefertigten CTs und MRTs. Um später die räumliche Position eines Punktes anhand seiner spezifischen, kartesischen Koordinaten in der Abszisse, Ordinate und Applikate exakt definieren zu können, werden Markierungen (Referenzpunkte) an leicht zu identifizierenden anatomischen Landmarken des Kopfes angebracht. Mithilfe des Navigationsprogrammes kann der Chirurg im Rahmen der Operationsplanung in den einzelnen MRT- und CT-Schichten die Grenzen interessierender Objekte (Tumorgrenzen, eloquente Hirnareale, angrenzende Gefäße) markieren und den Zugangsweg planen. Im Operationssaal muss der virtuelle Raum mit dem Realen abgeglichen werden, indem identische Punkte in jeweils beiden Räumen zur

Deckung gebracht werden (Registrierung). Daraus errechnet der Navigationscomputer ein Koordinatensystem, in dem die Lage und Ausrichtung der agierenden Instrumente in Beziehung zum therapeutischen Objekt gesetzt werden, siehe Abbildung 6. Somit ist eine permanente Orientierung im Operationsgebiet möglich mit Visualisierung des Arbeitsinstrumentes im jeweiligen Datenvolumen [Strauss et al., 2002; Wirtz & Kunze, 1998]. Zugang und möglichst komplette Resektion werden durch dieses Verfahren erheblich erleichtert.



Abbildung 6: Intraoperativer Abgleich im Rahmen der Neuronavigation
[Archiv Piek]

Aufgrund der initialen Registrierung anhand des knöchernen Schädels verliert die Neuronavigation durch intraoperative Einflüsse an räumlicher Genauigkeit. Die Deformation des Hirngewebes, die sogenannte brain shift, gegenüber der Kalotte verändert die reelle Anatomie in Bezug auf den präoperativen Bilddatensatz der Neuronavigation. Dabei nehmen die Gravitation, die Größe der Kraniotomie und das resezierte Tumervolumen sowie die intraoperative Liquorleckage Einfluss auf das brain shift [Dorward et al., 1998 & 1999; Nimsky et al., 2000; Reinges et al., 2004]. Die Verschiebung des Hirngewebes erreicht 10 bis 15 mm im Bereich des Kortex und bis zu 7 mm in tieferen Regionen [Dorward et al., 1998; Reinges et al., 2004]. Alle präoperativ akquirierten Daten sind somit hinfällig. Die obligatorische postoperative Bildgebung durch MRT und CT zeigt,

dass aufgrund des infiltrativen Wachstums des Glioblastomas multiforme und der Hirnmetastasen selbst bei navigierter mikroskopischer Tumorentfernung oft keine R0-Resektion erreicht wird. Einer prospektiv geführten Studie zufolge ist der routinemäßige Einsatz der Neuronavigation allein hinsichtlich des Ausmaßes der Resektion sowie der postoperativen Prognose der Patienten nicht gerechtfertigt [Willems et al., 2006].

In Zusammenschau muss bei der Indikationsstellung das Risiko der Operation gegen den Nutzen für den Patienten abgewogen werden. Konsens in der Frage, ob und wann und in welchem Ausmaß eine Resektion gerechtfertigt ist, besteht vor allem dann, wenn Masseneffekte durch den Tumor auftreten [Kreth et al., 1993 & 1999] und durch eine akute intrakranielle Drucksteigerung eine Einklemmung des Hirnstamms droht. Die Radikalität einer Operation stößt in der Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten an ihre Grenze.

1.3 Intraoperative Bildgebung

Aufgrund des infiltrativen Wachstums der Hirntumore, vor allem beim Glioblastoma multiforme, verbleibt ein Tumorrest, welcher die regelhafte Bildung eines Rezidivs induziert. Sofern keine Destruktion in eloquente Hirnareale oder eine diffuse Ausbreitung vorliegt, ist die ausgedehnte Tumorsektion mit einer verbesserten Prognose assoziiert, ohne dabei postoperative neurologische Defizite hervorzurufen [Hall et al., 2000; Pergolizzi et al., 2001; Hatiboglu et al., 2009]. Trotz des immensen Fortschrittes in der neurochirurgischen Präzision mit Einführung der intraoperativen Mikroskopie und Neuronavigation ist es in vielen Fällen schwierig für den Operateur, allein im Mikroskop zwischen pathologischem und gesundem Hirngewebe sicher zu differenzieren, zumal durch den intraoperativen brain shift die anatomischen Verhältnisse nicht mehr den präoperativ akquirierten Bilddaten entsprechen.

1.3.1 MRT

Das intraoperative MRT findet derzeit Anwendung in der Korrektur des brain shifts, im Bereich der thermischen Ablation und vor allem bei der Identifizierung verbliebenen Tumorrestes während der Resektion [Jolesz, 2011]. Das optimale Gerätekonzept implementiert einen ungehinderten Patientenzugang und opti-

male Messbedingungen. Während die geschlossenen Hochfeldsysteme in der Bildqualität, auch bei Schnellbildverfahren, und der Erfassung von Temperaturunterschieden dominieren, müssen Abstriche beim Patientenzugang gemacht werden [Knauth et al., 1998]. Diesen Anspruch erfüllen hingegen die offenen Magnettomographen. Geräte mit verbesserter Bildqualität und höherem Weichteilkontrast aufgrund zunehmender magnetischer Flussdichte erfordern nicht nur mehr Platz, sondern sind in ihrer Anschaffung und Unterhaltung aufwendiger.

In Bauart der offenen Magnetresonanztomographen stehen derzeit zwei Verfahren zur intraoperativen Datenkontrolle zu Verfügung. Beim Konzept der vertikalen Öffnung des Magneten befindet sich der Kopf des Patienten im Zentrum des Magnetfeldes und ermöglicht jederzeit die Aktualisierung der tatsächlichen anatomischen Begebenheiten. Aufgrund des eingeschränkten Patientenzugangs können maximal zwei Neurochirurgen zwischen den Magnetpolen Platz finden. Des Weiteren erfordert dieses Konzept die Anwesenheit MRT-kompatibler Instrumente. Eine horizontale Öffnung erlaubt unter kontinuierlicher MR-Kontrolle stereoktaktische Biopsien. Bei einer offenen Operation hingegen findet die intraoperative MR-Kontrolle erst nach Beendigung der Resektion statt. Dieses Modell kam erstmalig in Boston am Brigham and Women's Hospital erfolgreich zur Anwendung [Seifert et al., 1999].

Dem gegenüber steht das Heidelberger Konzept, bei dem sich der Patient während der Operation nicht im Zentrum des Magnetfeldes befindet. Für die Resektionskontrolle muss dieser mitsamt Überwachungs- und Anästhesiegeräten und unter kontinuierlicher Überwachung in einen angrenzenden Hochfeld-abgeschirmten Raum transportiert werden mit erhöhtem Infektionsrisiko [Knauth et al., 1998]. Ein neu entwickeltes Mikroskop ermöglicht seit 1999 das Operieren nahe am Magneten wodurch zum Teil die aufwendigen Transporte entfallen [Nimsky et al., 2001].

Der Operationssaal mit integriertem MRT stellt die optimale, aber auch teuerste Variante dar. In diesem Fall wird der Patient während der Operation mittels eines schwenkbaren Operationstisches in das Zentrum des Tomographen gedreht. Markierte Bereiche auf dem Boden kennzeichnen die Streufeldbereiche. Bei einer Streufeldstärke von 0,5 mT (bei einem 0,2 Tesla MRT) können alle

standardmäßig verwendeten Instrumente wie auch das Mikroskop problemlos zur Anwendung kommen. Nachteile liegen hingegen in der Bildqualität und in der fehlenden Möglichkeit der funktionellen Bildgebung der Niederfeld-MRTs. Mit Einführung der aktiven magnetischen Abschirmung ist es nun möglich ebenso Hochfeld-Scanner in den Operationssaal zu integrieren. Die 5-Gauss-Linie verläuft nahe am MRT, sodass elektronische Geräte außerhalb dieses Bereichs betrieben werden können [Nimsky et al., 2006]. Abbildung 7 zeigt das MRT eines Glioblastoms.

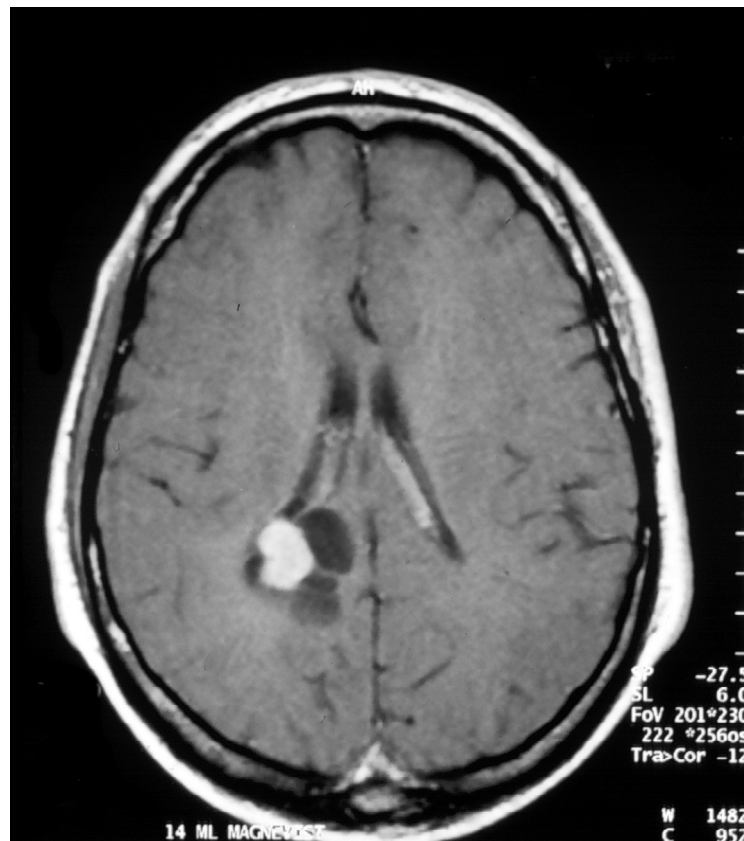


Abbildung 7: MRT Glioblastom [Archiv Piek]

1.3.2 Sonographie

Die intraoperative Sonographie fand im Speziellen in der Neurochirurgie bereits in den 50er Jahren ihre Anwendung. In der zweidimensionalen, lichtmodulierten Darstellung, dem B-Mode, kann sich der Neurochirurg bei kleinen Frequenzen von 5 MHz anatomisch orientieren [Woydt, 2000] und erhält eine optimale Bildqualität in einer Tiefe von 2,5 cm bis 6 cm. Bei superfiziell supratentoriell gelegenen Hirntumoren ist ein Ultraschallkopf mit 10 MHz vorzuziehen, da die opti-

male Bildqualität hier in 0,5 cm bis 4 cm Tiefe erreicht wird [Unsgaard et al., 2006]. Abbildung 8 zeigt die Darstellung eines zystischen Glioblastoms um Ultraschall. Die Platzierung der Sonde erfolgt entweder direkt über der eröffneten Dura in sukzedaner Vorgehensweise oder die Kraniotomie wird ausgedehnt, um sowohl den Ultraschallkopf als auch die Instrumente simultan platzieren zu können. Da die Orientierung im Ultraschallbild im Vergleich zu den MRT-Daten differiert, ermöglicht die Integration von 2D-Ultraschall in die Neuronavigation die orientierende Darstellung des Ultraschallbildes mit den entsprechenden MR-Bildern [Trobaugh et al. 1994; Nikas et al., 2003; Sure et al., 2005]. Im Funktionsprinzip des 3D-Ultraschalls werden 100 bis 200 2D-Schichtaufnahmen von der „area of interest“ im Nachgang zu einer räumlichen Darstellung rekonstruiert [Unsgaard et al., 2006]. Dabei wird der Schallkopf entweder parallel verschoben, fächerförmig geschwenkt oder um die eigene Achse rotiert. In Heidelberg konnten mit Hilfe des dreidimensionalen Ultraschalls bei allen operierten Meningeomen und Metastasen die Tumorgrenzen intraoperativ sicher detektiert werden, wohingegen bei den Glioblastomen dies nur in 75 Prozent der Fall war. Eine Resektionskontrolle, welche in 53 Prozent noch verbliebene Tumormasse nachwies [Unsgaard et al., 2002], war aufgrund der abnehmenden Bildqualität durch die operative Gewebemanipulation nur in 66 Prozent der Gliome und in 86 Prozent der Metastasen durchführbar [Wirtz et al.].

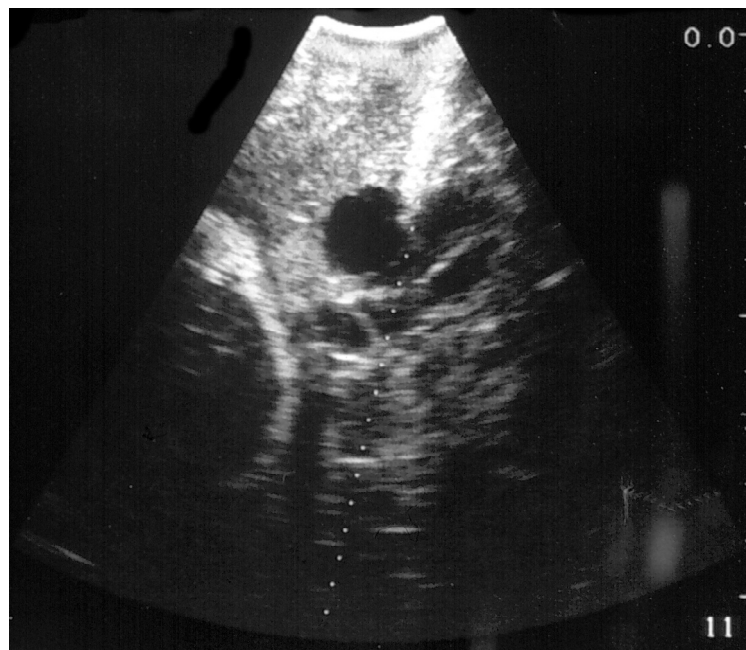


Abbildung 8: Intraoperativer Ultraschall eines zystischen Glioblastoms
[Archiv Piek]

1.3.3 5-Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenz

Die fluoreszenzgestützte mikroskopische Operation basiert auf der Anwendung von 5 – Aminolävulinsäure. Nach der peroralen Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht eine Stunde vor Anästhesiebeginn wird die Aminolävulinsäure im Rahmen der Hämbiosynthese zum Protoporphyrin IX verstoffwechselt. Aufgrund der erhöhten Aktivität der Enzymsysteme, z.B. der Ferrochelatase, akkumuliert das Protoporphyrin IX in den Tumorzellen, welches im Wellenlängenbereich von 410 nm bis 440 nm zur Fluoreszenz angeregt wird. Im Operationsmikroskop generieren spezielle Filter den Blaulichtmodus, in dem sich nicht neoplastisches Hirngewebe dunkelblau gegenüber dem leuchtend roten Tumor darstellt (Abb. 9: A: Weißlichtmodus, B: Fluoreszenz). Anhand der unterschiedlichen Intensität der Fluoreszenz lässt sich die Invasionszone vom Tumorgewebe abgrenzen [Tonn et al., 2007]. Intraoperativ ist es dem Neurochirurgen ohne Veränderung der Arbeitsabläufe möglich, zwischen dem herkömmlichen Weißlichtmodus im Mikroskop und dem fluoreszierenden Modus zu wechseln. Das Ausmaß der Resektion maligner Glioblastome zeigt unter der Fluoreszenz einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Operation im alleinigen Weißlichtmodus [Stummer et al., 2006]. Leider findet die klinische Anwendbarkeit dieser Methode in deren hohen Insensitivität ihre Grenze. Tumore, welche im MRT kein Kontrastmittel anreichern, wie zum Beispiel low-grad Astrozytome, lassen sich in der makroskopischen Fluoreszenz nur ungenau darstellen [Stummer et al., 1998 & 2000]. Während Widhalm et al. 2010 in acht von neun Astrozytomen WHO Grad III Fluoreszenzen beobachten konnte, reicherte sich in keinem Astrozytom WHO Grad II 5- Aminolävulinsäure nachweisbar an [Widhalm et al., 2010].

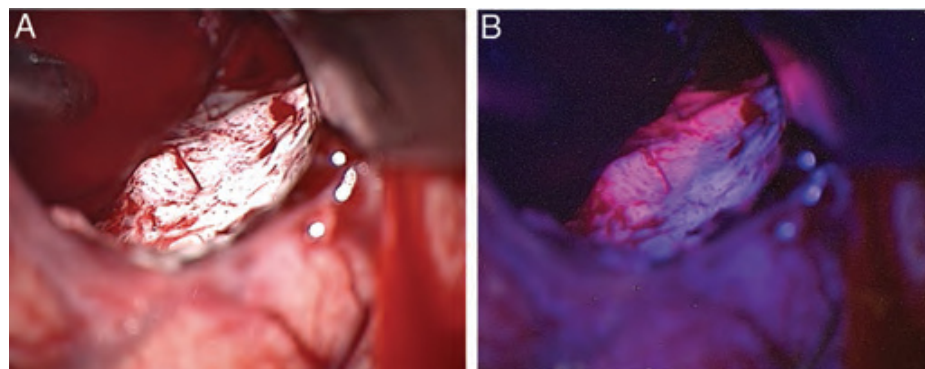


Abbildung 9: 5-ALA induzierte Fluoreszenz bei einem Glioblastom
[Tonn & Stummer, 2008]

1.4 Infrarotthermographie

Die Temperatur ist ein seit langem etablierter Indikator für die Gesundheit. Bereits der griechische Physiker und Arzt Hippokrates schrieb 400 v. Chr.: „ In welchem Teil des Körpers auch immer übermäßige Wärme oder Kälte verspürt wird, ist dort die Krankheit zu entdecken.“ Die antiken Griechen hüllten den menschlichen Körper in feuchten Schlamm und definierten die Region, welche am schnellsten trocknete, als Wärmere und somit die Region der Krankheit [<http://www.thermology.com/tghistory.html>]. Trotz der Erfindung des Thermometers im 17. Jahrhundert durch Galilei kommt der Temperaturmessung in der Diagnostik, Therapie und Prognose jedoch zunächst nur zögerliche Bedeutung zu bis Wunderlich 1851 in Leipzig die Messung der Körpertemperatur fest in den diagnostischen Algorithmus integriert. Sechs Jahre später ermöglicht das Thermoskop von J. Spurgin die Temperaturmessung der Körperoberfläche [Haller et al. 1985]. Bis zur Entdeckung der Infrarotstrahlung durch Sir William Herschel erforderte jegliche Methode zur Temperaturmessung Kontakt zum Objekt.

1.4.1 Geschichte der Infrarotstrahlung

Im Jahre 1800 suchte der deutsch-englische Astronom Sir William Herschel, berühmt durch die Entdeckung des Planeten Uranus, ein optisches Filtermaterial mit dem einerseits die Helligkeit der Sonne während deren Beobachtung als auch die Wärme maximal reduziert werden konnte. Er nahm Newtons Prismenexperiment aus dem Jahre 1666 wieder auf und zerlegte mithilfe eines Glasprismas die Sonnenstrahlung in seine Spektralfarben. Mehrere geschwärzte Quecksilberthermometer hinter diesem Prisma zeigten einen Anstieg der Temperatur von Violett nach Rot mit dem größten Temperaturanstieg außerhalb des sichtbaren Spektralbereichs – der Bereich der infraroten Wellenlänge. Nobili erfand im Jahr 1829 die ersten Thermoelemente, welche Melloni drei Jahre später zur ersten Thermosäule in Serie schaltete. Das erste thermische Bild auf Papier, entwickelt von Sir John Herschel, basierte auf der unterschiedlichen Verdampfung eines dünnen Ölfilms, wenn dieser einem bestimmten Wärmemuster ausgesetzt wird. Das Licht spiegelte sich in verschiedener Weise in dem Ölfilm und wurde so dem menschlichen Auge sichtbar. Die Erfindung des Bolometers, ein geschwärzter Platinstreifen in einer Wheatstone-

Brückenschaltung, verbesserte die Sensibilität der Infrarotdetektoren. Auf dieser Idee beruhten im ersten Weltkrieg die modernsten Überwachungssysteme des Militärs zur Entdeckung feindlicher Soldaten, sicherer Kommunikation und Messbarkeit weit entfernter Temperaturobjekte. Bereits seit Anfang 1900 legten Planck, Stefan, Boltzmann, Wien und Kirchhoff der Aktivität des elektromagnetischen Spektrums physikalische Gesetzmäßigkeiten zu Grunde, womit die Infrarottechnologie Zugang in weitere Wissenschaftsbereiche fand. Der Photondetektor revolutionierte abermals die Wissenschaft mit der Möglichkeit, ohne Suchstrahler im Dunkeln sehen zu können. Dieses Infrarot-Forschungsprogramm unterlag zwischen dem ersten und zweiten Weltkrieg strengster Geheimhaltung seitens des Militärs und wurde der Öffentlichkeit erst ab Mitte der 50er Jahre zugänglich [FlirSystems™ 2006].

1.4.2 Technik der Infrarotthermografie

Die Infrarotstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, die für das menschliche Auge nicht sichtbar, jedoch als Wärme spürbar ist. Die Wärme basiert auf der kinetischen Energie sich bewogender Atome und Moleküle. Findet keine Schwingung der Teilchen mehr statt, beschreibt die Thermodynamik diesen Zustand als absoluten Nullpunkt (0° Kelvin). Alle Materialien und Objekte mit einer Temperatur über diesem absoluten Nullpunkt geben Infrarotstrahlung ab [Merchant, 1998]. Nimmt die Temperatur eines Objektes zu, emittiert dieses mehr Infrarotstrahlung in kürzeren Wellenlängen [Jones, 1998; Lel, 2007]. Der Wellenlängenbereich der Infrarotstrahlung reicht von $0,7\text{ }\mu\text{m}$ bis $1000\text{ }\mu\text{m}$ [Glockmann, 1998]. In kürzeren Wellenlängen findet sie Anschluss an das sichtbare Licht und geht am langwelligen Ende in die Mikrowellen über. Innerhalb des Infrarotbandes umfasst die Messung der Emission des menschlichen Körpers für diagnostische Zwecke nur ein schmales Band zwischen $8\text{ }\mu\text{m}$ und $12\text{ }\mu\text{m}$ [Whale, 2011]. Diese Region bezieht sich auf das ferne Infrarotband oder auch als Körperinfrarotstrahlung bezeichnet. Eine andere häufig im medizinischen Zusammenhang verwandte Terminologie ist das thermische Infrarot mit Wellenlängen jenseits der $1,4\text{ }\mu\text{m}$, deren infrarote Emission primär Wärmestrahlung ist. Die in diesem Frequenzbereich generierten Bilder werden als Thermogramme bezeichnet [Qi & Diakides, 2001], siehe Abbildung 10.

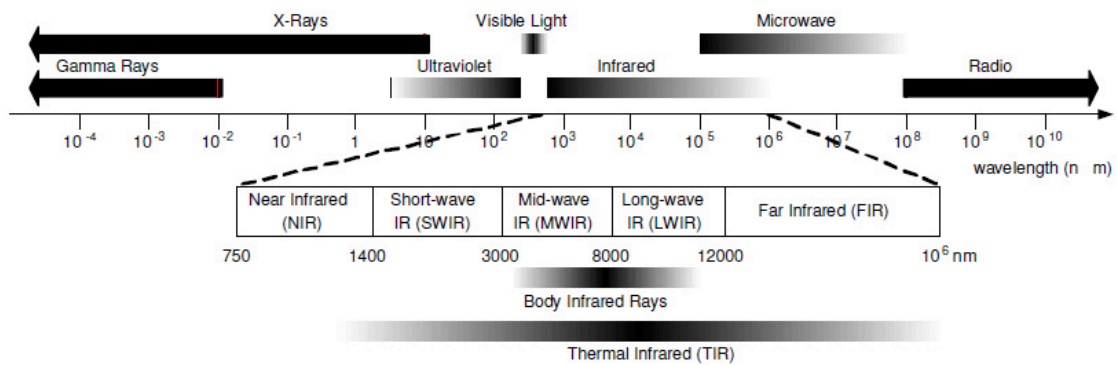


Abbildung 10: Das elektromagnetische Spektrum und der Infrarotbereich
[Qi & Diakides, 2001]

Im Verständnis des Funktionsprinzips der Infrarotstrahlung verhält sich Infrarot in diversen Aspekten ähnlich dem sichtbarem Licht. Die Infrarotstrahlung bewegt sich linear von der Strahlungsquelle weg und wird im Strahlengang vom Objekt absorbiert und somit emittiert sowie reflektiert als auch transmittiert [Glockmann, 1998]. Die Summe dieser drei Anteile definiert die Gesamtstrahlungsenergie eines Objektes [Emission + Reflexion + Transmission = 1,0], vgl. Abb. 11 und nimmt maßgeblich Einfluss auf dessen Emissionsgrad. Dieser beschreibt das Verhältnis der emittierten Strahlung des Messobjektes gegenüber einem idealen Schwarzkörper bei gleicher Temperatur und Wellenlänge. Da die Absorption und die Emission dem Kirchhoffschen Gesetz zufolge im thermischen Gleichgewicht stehen, emittiert der Schwarzkörper direkt proportional zur absorbierten Energie ohne Reflexion oder Transmission [Barron, 2010]. Die somit vollständige Absorption infraroter Strahlung basiert als idealisierter Schwarzkörper mit einem Emissionsfaktor von 1,0 auf rein theoretischer Betrachtung und dient als Referenz zur Berechnung anderer Objekte. Im Detail hängt dabei der Emissionsfaktor vom Material und der Oberflächenbeschaffenheit des Messobjektes ab. Polierte Metallflächen wie Aluminium beispielsweise, welche Infrarotstrahlung in hohem Maße reflektieren, besitzen einen Emissionsfaktor unter 0,2. Eine genaue Messung der Infrarotstrahlung wird somit verfälscht, da die Infrarotkamera die reflektierte Strahlung als Emission erfasst [Newport Omega.de]. Demzufolge nähert sich aufgrund der raueren Beschaffenheit der menschlichen Haut der Emissionsfaktor mit 0,98 dem Ideal des Schwarzkörpers von 1,0 an und eignet sich gut für thermografische Untersuchungen.

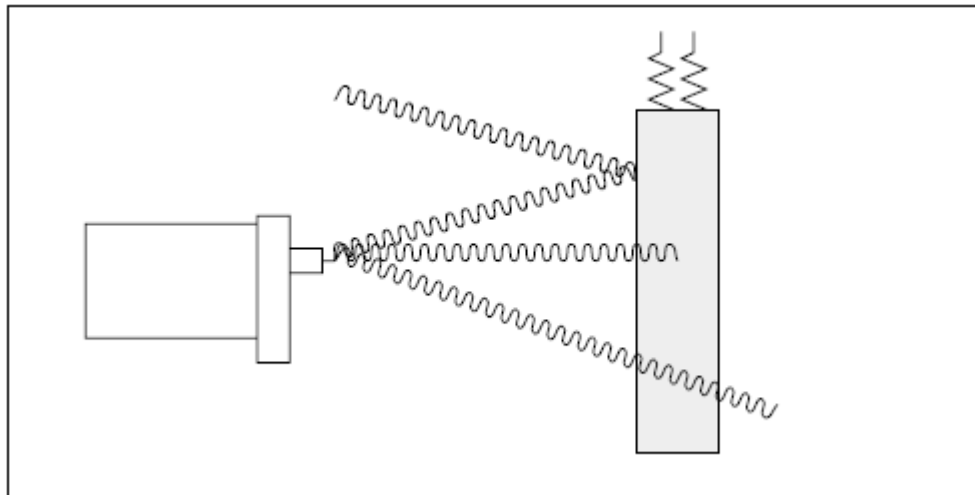


Abbildung 11: An der Infrarotkamera auftreffende Strahlung
[Newport Omega.de]

1.4.3 Messung der Infrarottemperatur

Wie im vorangehenden Kapitel aufgeführt, ermöglicht ein Infrarotthermometer die kontaktlose Messung der Temperatur entfernter bzw. nicht zugänglicher Objekte über die Erfassung derer Infrarotstrahlung. Die Bauweise der Infrarotthermometer differiert in der Optik, Elektronik, Technologie, Größe und Gehäuseform, allen gemein ist hingegen die Signalverarbeitungskette. In der einfachen Konfiguration bündelt eine Linse die vom Messobjekt abgegebene Strahlung auf einen Detektor [Barron, 2010]. Die vom Detektor absorbierte Infrarotstrahlung erhöht dessen Temperatur und verändert somit seinen elektrischen Widerstand. Aus dem gemessenen Spannungsabfall wird das elektrische Messsignal errechnet. Die Infrarotkamera kann keine Temperatur messen, sondern lediglich die Intensität der elektromagnetischen Strahlung. Beide Komponenten stehen über das Stefan-Boltzmann-Gesetz miteinander im Zusammenhang. Mithilfe dieser Formel errechnet die Infrarotkamera die Temperatur [www.flir.com].

$$P = \sigma \cdot A \cdot T^4$$

P = Leistung der Strahlung [W]

σ = Stefan-Boltzmann-Konstante = $5,67 \cdot 10^{-8} \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{K})$

A = Fläche [m^2]

T = gemessene Temperatur [K]

Die Temperatur im sichtbaren Infrarotbild wird zunächst in bis zu 256 Graustufen dargestellt. Das menschliche Auge ist aber nicht in der Lage, derart feine Graustufen aufzulösen. Demnach können in der Falschfarbendarstellung feine Temperaturunterschiede in Farbe besser wahrgenommen werden als nur in Helligkeitsstufen. Aktuelle Kameras generieren Thermogramme in Graustufen bis zur Regenbogenfärbung. Dabei kommen die wärmsten Regionen in weiß zur Darstellung und gehen über gelb, rot und grün dann in blau über, welches den kältesten Bereich symbolisiert.

1.4.4 Pathophysiologisches Verständnis der Infrarotbildgebung

Infrarote Bildgebung misst die subtilen physiologischen Veränderungen im menschlichen Körper als Folge von Entzündungen, Frakturen, Verbrennungen und malignen Neubildungen. Diese beeinflussen die regionäre Vasodilatation, Temperatur, Perfusion sowie Vaskularisation und den Metabolismus [Anbar, 1998; Bale 1998; Szabo et al., 2000; Jones & Plassmann, 2002; Whale, 2011]. Die dadurch generierte Temperaturveränderung kann die konventionelle Röntgenradiologie oder Magnetresonanztomografie nicht erfassen, da diese Bilder nur Informationen über die Anatomie des Körpers liefern. Dem gegenüber generiert die Infrarotbildgebung Thermogramme mit Darstellung funktioneller Veränderungen [Qi & Diakides, 2001].

Malignen Zellen liegt eine Imbalance der metabolischen Aktivität zugrunde, indem vermehrt Blutglukose verbraucht und erhöhte Mengen von Laktat ins Blut freigesetzt werden. Diese Veränderungen im Metabolismus resultieren in einer lokalen Hyperthermie im Vergleich zu den umliegenden gesunden Zellen und induzieren wichtige thermologische Veränderungen, welche mithilfe der Infrarotbildgebung visualisiert werden können [Qi & Diakides, 2001].

Lawson und Cuchtai postulierten 1963 bei der thermografischen Untersuchung neoplastischen Brustgewebes eine erhöhte Temperatur im vom Tumor abgehenden Venenblut gegenüber dem normalen Venenblut [Lawson & Chuctai, 1963]. Der Vascular Endothelial Growth Factor stimuliert die Migration und Proliferation von Endothelzellen was zu einer Neovaskularisation im Malignom führt. Die erhöhte Blutgefäßdichte im Tumor korreliert dabei mit dessen Maligni-

tätsgrad. Zusätzlich produzieren Tumorzellen vasoaktive Substanzen wie Prostaglandin, Bradikinin, Serotonin und Histamin [Gauthiere et al., 1985]. Diese vaskulär bedingte Hyperthermie resultiert primär über die Konvektion des venösen Blutsystems sowie über die konduktive Wärmeleitung durch das Gewebe in einem diffusen Temperaturanstieg oberhalb der Pathologie. Ob den thermografischen Auffälligkeiten eine metabolische oder vaskuläre Ursache zugrunde liegt, kann auf diesem Wege nicht abgegrenzt werden, da beide Prozesse im komplexen Zusammenhang stehen [Franz, 2007].

Dennoch lassen sich vom Thermogramm Rückschlüsse auf das biologische Verhalten des Malignoms ziehen. Bereits 1980 wiesen Untersuchungen von Gauthiere und Fournier eine Korrelation zwischen Stärke der Hyperthermie und Zunahme des Tumolvolumens nach. Je schneller der Tumor wächst, desto mehr Wärme gibt er ab [Fournier et al., 1980; Gauthiere, 1980,]. Im Umkehrschluss dazu generieren Tumoren besserer Prognose mit entsprechend langsamen Wachstum geringere Hyperthermien und stellen sich „kalt“ dar [Engel, 1981].

1.5 Zielsetzung

Lange Zeit diskutiert die Fachliteratur, ob und inwieweit die chirurgische Resektion und deren Radikalität Einfluss auf Prognose und Überleben von Patienten mit malignen Gehirntumoren hat. Nun konnten in den bereits zitierten Studien von Stummer et al. 2006, Martinez et al. 2007 und McGirt et al. 2009 definitiv gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und der Überlebenszeit von Patienten besteht. Vor diesem Hintergrund sollte als therapeutisches Ziel einer Hirntumoroperation die vollständige chirurgische Resektion des soliden Tumors unter Vermeidung neuer neurologischer Defizite angestrebt werden, welches aktuell dem im MRT kontrastmittelaufnehmenden Tumorareal entspricht. Für ein erfolgreiches Operationsergebnis stehen dem erfahrenen Neurochirurgen technische Hilfsmittel (siehe zuvor) zur Verfügung, welche unter hoher Sicherheit die Radikalität verbessern sollen. Eine komplette Tumorresektion maligner Gliome ist aber selbst bei dem heutigen Stand der Technik nicht gewährleistet. Für diese wie auch für andere Tumoren

ergibt sich ferner bei tiefer Lage im Hirnparenchym das Problem des exakten Zugangs und der Lokalisation, welches trotz verschiedener technischer Hilfsmittel wie Navigation und intraoperativer Ultraschall aufgrund der brain shift nicht immer befriedigend gelöst ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb im Sinne einer Machbarkeitsstudie untersucht werden, ob sich die Infrarotthermografie generell eignet, intraoperativ Hirntumore zu detektieren, um so bei einer Weiterentwicklung der Methode eine sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zu diesen herkömmlichen Verfahren darzustellen. Hierbei wurden in der vorliegenden Arbeit insbesondere folgende Fragen untersucht:

- 1) Wie stellt sich das Hirnparenchym nach Eröffnung der Dura mater thermografisch dar?
- 2) Wie hoch ist die Temperatur des Gehirns unter den Bedingungen einer offenen Resektion? Welchen Einfluss nehmen hierbei die Körperkern-temperatur, die Raumtemperatur und die Raumfeuchtigkeit?
- 3) Grenzt sich das gesunde Hirnparenchym vom Tumor thermografisch ab?
- 4) Wie stellt sich das pathologische Hirngewebe im Thermografiebild dar?
- 5) Besteht ein thermografischer Unterschied zwischen den einzelnen Tumorentitäten?

2 Material und Methode

Die thermografischen Untersuchungen bei Patienten mit Hirntumoren wurden in der Abteilung für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von Januar 2007 bis Februar 2009 durchgeführt. Die Zustimmung der Patienten nach einem Aufklärungsgespräch sowie die Zustimmung der Ethikkommission lagen vor.

2.1 Stichprobe

Bei insgesamt 43 Patienten im Alter von 19 bis 82 Jahren wurde intraoperativ die Temperatur der Hirnoberfläche gemessen. Die Grundgesamtheit der Stichprobe setzte sich aus 23 Frauen und 20 Männern zusammen.

In die Studie wurden nur Patienten mit einer intrakraniellen Raumforderung aufgenommen, welche sich einer offenen neurochirurgischen Operation unterziehen mussten. Patienten mit einem Rezidiv beziehungsweise mit einer Rekraniotomie wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen. Anhand der präoperativen Bildgebung mittels MRT und CT wurde die Lage des Tumors zur Hirnoberfläche beurteilt mit dem Ziel, möglichst kortexnahe Tumore für die Studie zu detektieren.

Nach der Diagnosesicherung durch die histologische Beurteilung erfolgte die definitive Gruppierung der Patienten.

2.2 Operationstechnik

Im Rahmen der Operationsplanung wurde bezüglich des operativen Zugangs die Lage des Tumors anhand der Bilddaten vom MRT beziehungsweise CT beurteilt. Bei kortexnah gelegenen Raumforderungen orientierte sich der Operateur dabei an den anatomischen Markern des Kopfes, im Speziellen der Schädelnähte. Im Falle von tiefer liegenden Tumoren (N=17) wurde die Operation mithilfe der Neuronavigation geplant, wobei in fünf Fällen auch der Ultraschall intraoperativ zur Tumordetektion Einsatz fand.

Nach Einleitung der Narkose und entsprechender Lagerung des Kopfes in der Mayfield-Klemme erfolgte mit einem Skalpell der zuvor markierte Hautschnitt bis zur Kalotte unter Kontrolle auf Blutstillung durch elektrische Koagulation. Der Schädelknochen wurde trepaniert und ein Knochendeckel herausgesägt. Nach Anlage zirkumferenter Hochnähte erfolgte die gestielte Eröffnung der Dura. Bei fünf Patienten zeigten sich weder makroskopisch noch palpatorisch Tumormhinweise an der Kortexoberfläche, sodass nun der Tumor mithilfe des intraoperativen Ultraschalls detektiert wurde. Nun fanden die thermografischen Messungen statt, während das Operationsmikroskop steril bezogen wurde. Die Messungen dauerten ca. zwei bis drei Minuten, sodass diese den Ablauf der Operation nicht hinderten. In mikrochirurgischer Technik erfolgte danach die Kortikotomie mit Sauger und bipolarer Koagulation. Das Tumorgewebe wurde zur histologischen Untersuchung asserviert, nachfolgend der Resttumor exstirpiert, mit Wasserstoffperoxid gespült und die Tumorköhle gegebenenfalls mit blutstillenden Materialien ausgekleidet. Darauf erfolgten der Verschluss der Dura mit einer fortlaufenden Naht, die Einknüpfung des Knochendeckels und der Hautverschluss mittels einer Subkutannaht oder Klammern.

Zur postoperativen Beobachtung und Behandlung wurden die Patienten anschließend auf die Intensivstation verlegt.

2.3 Messungen

2.3.1 Technische Daten

Die thermografische Messung der Hirnoberfläche wurde mit der Thermokamera B20 HS der Firma FLIR Systems durchgeführt (Abbildung 12).



Abbildung 12: ThermoCAM™ B20 HS

Wie in der Abbildung zu sehen, besteht die Thermokamera aus einer festen Steuereinheit und einem mobilen LCD-Display mit Fernsteuerungstasten. In Verbindung mit dem Stativ sind so genaue und schnelle Messungen möglich. Der integrierte Hochleistungs-CompactFlash-Wechselspeicher ermöglicht die nachfolgende Bearbeitung und Auswertung der Thermogramme offline. Weitere technische Daten zur Infrarotkamera sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Sehfeld | Standard 20° x 15° |
| Geometrische Auflösung | 1,1 mRad |
| Temperaturbereich | -40°C bis +55°C |
| Thermische Empfindlichkeit | < 0,05°C bei 30°C |
| Genauigkeit der Temperaturmessung | ± 2% |
| Detektortyp | Focal Plane Array, 320 x 240 Pixel |
| Spektralbereich | 7,5 bis 13 µm |

Tabelle 1: Technische Daten der ThermoCAM™ B20 HS

2.3.2 Praktische Durchführung

Wie zuvor erläutert, wurde die Temperaturmessung der Hirnoberfläche nach Eröffnung der Dura durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten, wurden die Raumtemperatur sowie die Luftfeuchtigkeit im Operationssaal notiert und der Vorgang der Messung standardisiert.

Der im Folgenden beschriebene Ablauf wird am Ende des Absatzes in der Abbildung 14 noch einmal verdeutlicht.

Im ersten Schritt wurde mithilfe einer Skizzierung der Operationssitus dokumentiert. Der Tumorbereich konnte in 27 Fällen bereits durch makroskopisch erkennbar pathologisches Hirngewebe dargestellt werden. Bei tiefer liegenden Raumforderungen (N=17) wurde der Tumorbereich an der Hirnoberfläche mithilfe der Neuronavigation beziehungsweise des intraoperativen Ultraschalls detektiert.

Im zweiten Schritt wurde ein digitales Referenzbild der Hirnoberfläche aufgenommen zur Orientierung im Thermografiebild. Die Aufnahme erfolgte in exakt derselben Position sowie gleichem Abstand zum Kraniotomiebereich wie in der Thermografieaufnahme.

Im dritten Schritt wurde die Infrarotkamera mit Stativ in einem Abstand von 0,5 m zur Hirnoberfläche positioniert. Dieser Abstand war bei jeder Messung gleich, da zum Einen mit wechselnder Entfernung die abgestrahlte Wärmeenergie differiert und zum Anderen bei einer Kraniotomiefläche von 1,6 cm² bis

5,6 cm² dies den geeigneten Abstand darstellt, um die beste geometrische Auflösung zu erzielen, siehe Abbildung 13.



Abbildung 13: Operationssitus

Der Emissionsgrad der Hirnoberfläche wurde mit 0,96 berücksichtigt. Einem ersten Thermografiebild ohne äußerliche Beeinflussung der Hirnoberfläche folgte eine weitere Aufnahme, nachdem die Kortexoberfläche mit Kochsalzlösung gespült worden war. Es war dabei das Ziel, die Reproduzierbarkeit der Temperaturdifferenzen zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund einer optimalen thermischen Auflösung für die fokussierte Hirnoberfläche wurde der Temperaturbereich zwischen 28°C und 42°C gewählt. Die Messungen fanden immer unsteril als Abstandsmessung statt. Nach der thermografischen Messung erfolgte noch die Dokumentation der Körperkerntemperatur, welche von der Anästhesie in der Harnblase des Patienten gemessen wurde. Abbildung 14 verdeutlicht den standardisierten Ablauf der thermografischen Messungen noch einmal in Bildern.

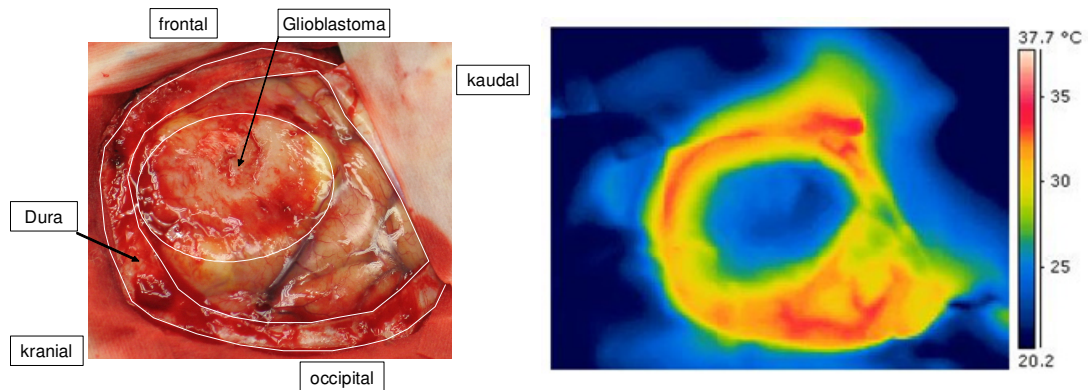


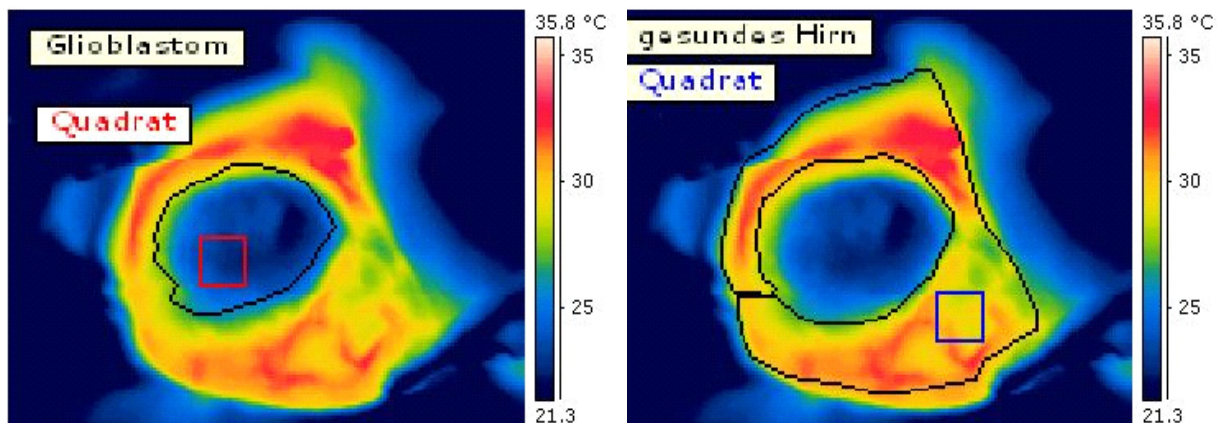
Abbildung 14: Digitalbild vs. Thermografie

Die Zusammenstellung aller gemessen und gesammelten Daten erfolgte in einer Excel-Tabelle. Des Weiteren wurde retrospektiv anhand der radiologischen Daten und des Operationsberichtes die Lage des Tumors sowie dessen Tiefe bezogen auf das Kraniotomiefeld ergänzt.

2.4 Auswertung

2.4.1 Thermogramme

Die Auswertung der Thermogramme erfolgte offline durch eine spezielle Software der Firma FLIR Systems Boston, MA, USA, lizenziert für die neurochirurgische Abteilung der Universitätsmedizin Rostock. Diese Software ThermoCAM Reporter™ 2002 ermöglicht die Bildanalyse in Microsoft Word, indem mithilfe von geometrischen Flächen und Messpunkten Temperaturen bestimmter Areale ermittelt werden können. In der vorliegenden Studie wurde ein Polygon auf die gesunde Hirnoberfläche und ein Polygon auf den Tumorbereich gelegt. Für eine korrekte Auswertung und Berechnung der Temperatur musste zudem die entsprechende Atmosphärentemperatur, die relative Feuchtigkeit sowie die reflektierte Temperatur berücksichtigt werden. Innerhalb der Polygone wurde jeweils ein gefäßfreies Quadrat von 1,5 cm x 1,5 cm Größe ergänzt, da sowohl die Fläche der Kraniotomie als auch der Bereich des Tumors bei den untersuchten Patienten stark variierte (siehe Abbildung 15). Die Temperaturpunkte der Quadrate konnten dann mithilfe einer weiteren Software namens FLIR QuickReport in Microsoft Excel exportiert und speziell ausgewertet werden.

Abbildung 15: Software ThermoCAM Reporter TM

2.4.2 Statistik

Im Rahmen der statistischen Prüfung wurden folgende Punkte untersucht:

- Temperatur der gesunden Hirnoberfläche
- Temperatur des Tumorbereichs
- Körperkerntemperatur

Um bei der Auswertung eine Vergleichbarkeit der gemessenen Flächen zu gewährleisten, wurden nur die Temperaturpunkte innerhalb der Quadrate berücksichtigt. Vor der Auswertung mithilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows erfolgte die Überprüfung der Daten von Tumor und gesundem Hirngewebe auf Normalverteilung sowie der Daten von Raumtemperatur, Raumfeuchtigkeit und Körperkerntemperatur durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest. In allen Fällen waren die Daten normal verteilt. Im Folgenden konnten nun T-Tests für verbundene Stichproben angewendet werden. Für die Fragestellung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der Temperaturdifferenz und der Histologie, der Tiefe des Tumors und der Lage des Tumors kamen Post-Hocs-Tests im Rahmen der unvariaten Varianzanalyse zur Anwendung. Mithilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten wurde zudem der Einfluss der Raumtemperatur, der Raumfeuchtigkeit und der Körperkerntemperatur auf die Temperatur der Hirnoberfläche untersucht.

Bei der Temperaturmessung der Hirnoberfläche wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,001$ angenommen. Somit waren Unterschiede signifikant bei $p < 0,001$.

3 Ergebnisse

Die thermografischen Untersuchungen fanden im Zeitraum von Januar 2007 bis Februar 2009 in der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock statt. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 43 Patienten in die Studie aufgenommen. Aufgrund der einzeitigen Exstirpation eines bifrontalen zerebralen B-Zell-Lymphoms mittels doppelter Kraniotomie resultierten zwei thermografische Messungen innerhalb einer Operation, sodass 44 Hirnoberflächen mit der Infrarottechnik untersucht wurden.

Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten durchschnittlich 59,6 (SD=13,8) Jahre alt. Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der Älteste 82 Jahre. Die Raumtemperatur wurde im Durchschnitt bei 21,5 (SD=1,2)°C gemessen. Die Temperaturdifferenz betrug 5,0°C mit einer maximalen Temperatur von 24,1°C und minimal von 19,1°C. Parallel dazu betrug die durchschnittliche Raumfeuchtigkeit 53,0 (SD=9,3)%. Die maximale Raumfeuchtigkeit wurde bei 79,4% und die Minimale bei 31,8% gemessen. Ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die zerebrale Oberflächentemperatur bestand in dieser Untersuchung weder für die Raumtemperatur ($p < 0,54$) noch für die Raumfeuchtigkeit ($p < 0,907$).

3.1 Allgemeine Temperatúrauswertung

In Abbildung 16 ist die statistische Verteilung der Temperaturdaten dargestellt. Die durchschnittliche Temperatur der gesunden Hirnoberfläche betrug 31,86 (SD = 1,53)°C mit einem Maximum von 35,2°C und einem Minimum von 29,2°C. Dem gegenüber maß die mittlere Temperatur des Tumorbereichs 29,12 (SD = 2,38)°C. Das Maximum erreichte hier einen Wert von 34,9°C, das Minimum lag bei 23,2°C.

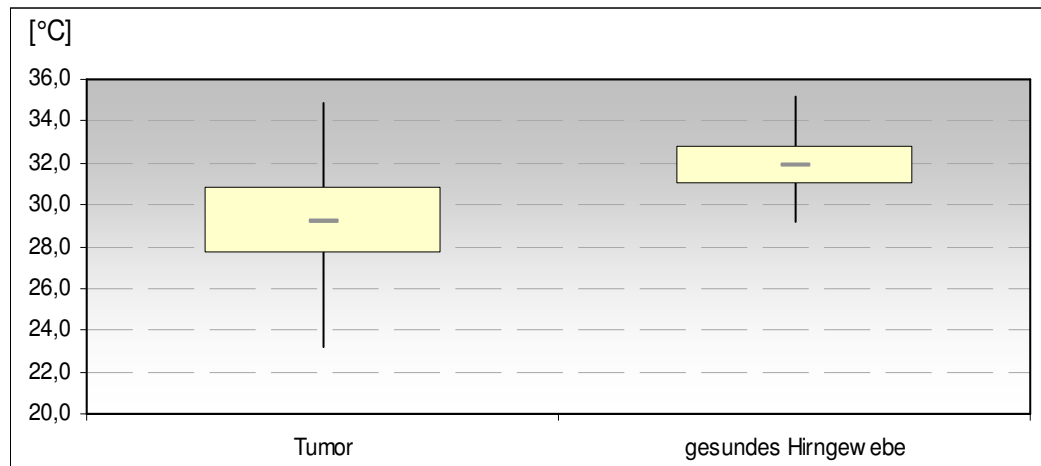


Abbildung 16: Statistische Temperaturverteilung aller Tumore

Es wurde bereits ersichtlich, dass die mediane Temperatur aller Tumoren unterhalb der medianen Temperatur des gesunden Hirngewebes lag. Die errechnete mittlere Temperaturdifferenz zwischen der gesunden Hirnoberfläche und dem Tumorbereich war mit $\Delta T = 2,74^{\circ}\text{C}$ bei $p < 0,001$ signifikant. Die Temperaturdifferenzen variierten ausgesprochen stark mit der größten Differenz von bis zu $7,6^{\circ}\text{C}$, gemessen bei einem Keilbeinflügelmeningeom. Insgesamt konnte in 40 von 44 Fällen ein Temperaturunterschied gemessen werden, davon war bei 35 Patienten der Tumorbereich kälter und bei fünf Patienten wärmer verglichen mit der gesunden Hirnoberfläche. Somit ermöglichte der Temperaturunterschied in 90,9% der Fälle eine exakte Differenzierung zwischen Tumor und gesunder Hirnoberfläche. In vier Fällen konnte kein Unterschied der Temperatur im Thermogramm gefunden werden, da bei zwei Hirnoberflächen nur gesundes Hirngewebe nach Kraniotomie zu identifizieren war und in zwei weiteren Fällen sich nur pathologisches Hirngewebe darstellte.

Das Diagramm in Abbildung 17 verdeutlicht die Temperaturdifferenz und deren Verteilung.

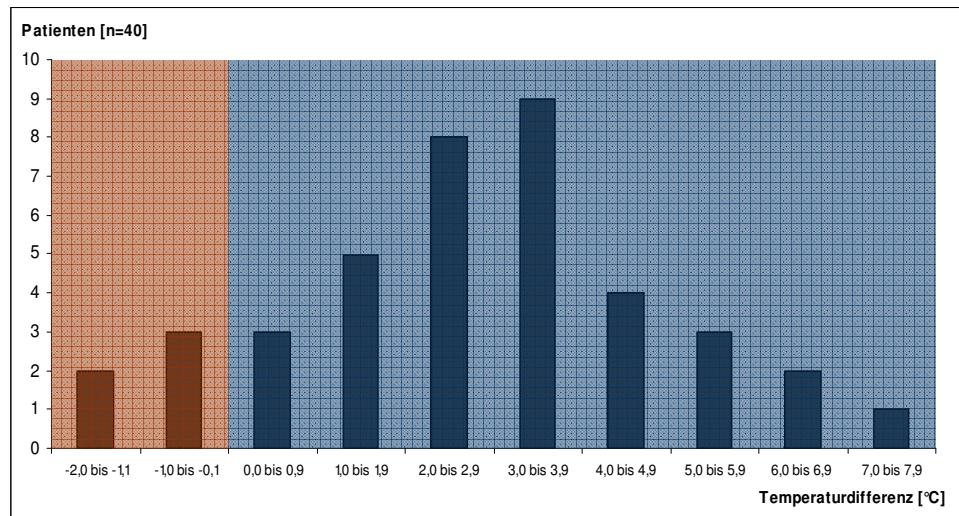


Abbildung 17: Verteilung der Temperaturdifferenz

In 35 Fällen mit kälterem Tumorbereich wurde die niedrigste Temperatur im Zentrum der Raumforderung gemessen. Abbildung 18 zeigt den Verlauf der Temperatur im Thermografiebild eines hypothermen Glioblastoms. In den fünf Fällen einer hyperthermen Tumorregion zeigte sich einmal der wärmste Anteil randständig, ein anderer wärmerer Tumor verhielt sich thermografisch äquivalent zur hypothermen Tumorregion. In drei weiteren Fällen erschien die Region über dem pathologischen Hirngewebe inhomogen ohne thermische Zentralisierung.

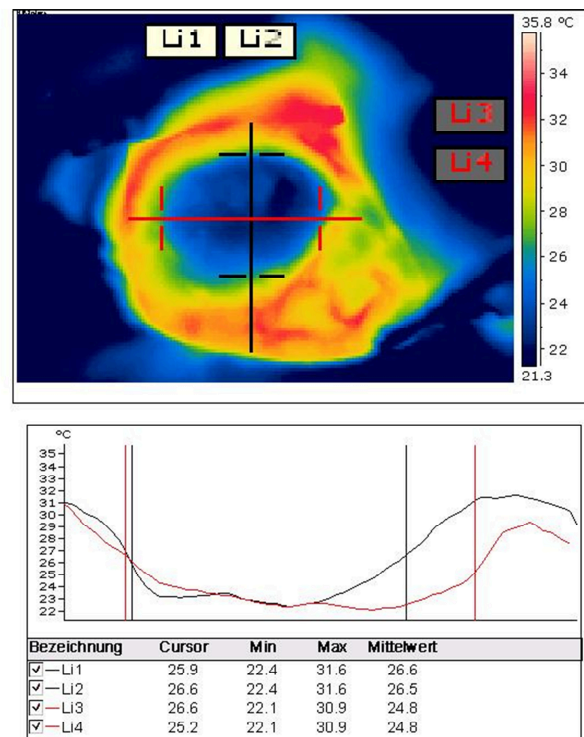


Abbildung 18: Thermografie eines Glioblastoms inkl. Temperaturverlauf

Bei 27 von insgesamt 44 Untersuchungen konnte die pathologische Raumforderung makroskopisch nach Eröffnung der Dura identifiziert werden. Somit konnte bei diesen Patienten ohne bzw. kleiner 1 mm Gewebsüberlagerungen die Oberflächentemperatur des Tumors bestimmt werden. Fünf weitere Tumore konnten bis 2 cm Tiefe detektiert werden. Bei diesen 32 Tumoren schwankte die Temperatur von minimal 23,2°C bis maximal 31,8°C (MW 28,5°C, SD= 2,2). In zwölf Untersuchungen konnte keine Angabe zur Lage des Tumors in der Tiefe gemacht werden bzw. in fünf Fällen lag der Tumor tiefer als 2 cm. Hierbei lag die maximale Temperatur bei 34,9°C und minimal bei 28,4°C (MW 31,1°C, SD= 2,0). Somit war die Temperatur der oberflächennahen Tumore um 2,8°C niedriger. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,392$).

Abbildung 19 stellt die Temperaturverteilung der Tumore in Abhängigkeit der Tiefe grafisch dar.

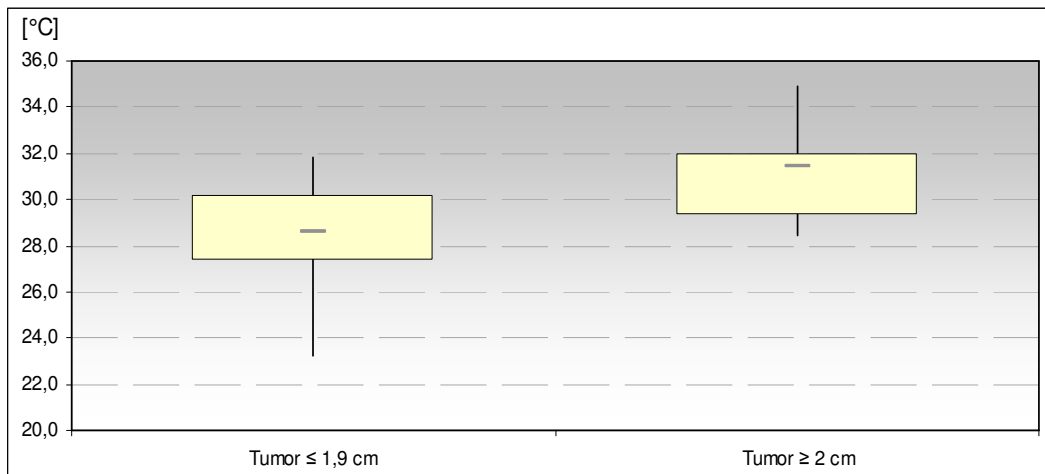


Abbildung 19: Temperatur der Tumore in Abhängigkeit der Tiefe aller Tumore

3.2 Temperaturanalyse Körperkerntemperatur versus Gehirnoberfläche

In die Analyse der Körperkerntemperatur versus die gesunde Hirnoberfläche konnten aufgrund der fehlenden Vergleichsmessung im Bereich der gesunden Hirnoberfläche nur 42 Messdaten integriert werden. Abbildung 20 verdeutlicht als Box-Plot die Temperatur zwischen Körperkern und gesundem Hirngewebe.

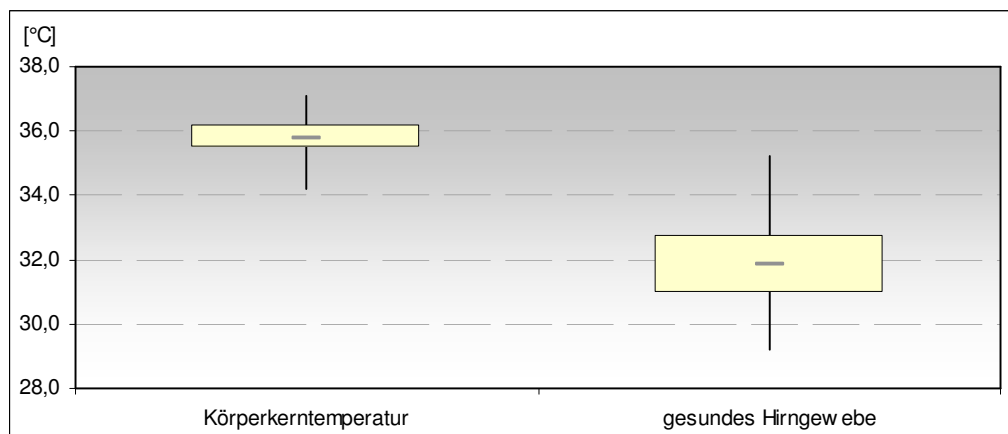


Abbildung 20: Temperaturvergleich Körperkern vs. Hirnoberfläche

Die Temperatur des Körperkerns schwankte von 34,2°C bis 37,1°C (Mittelwert 35,8°C, SD= 0,09°C). Im Vergleich dazu erstreckte sich die Temperatur der

Hirnoberfläche von minimal 29,2°C bis 35,2°C im Maximum (Mittelwert 31,9°C, SD= 0,26°C). Die mittlere Temperaturdifferenz betrug $\Delta T = 3,9^\circ\text{C}$. Nur einmal maß die Hirnoberfläche eine um 0,1°C höhere Temperatur im Vergleich zur Körperkerntemperatur, welche hierbei nasopharyngeal gemessen wurde. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,192$). Die grafische Verteilung der Temperaturdifferenzen ist Abbildung 21 zu entnehmen.

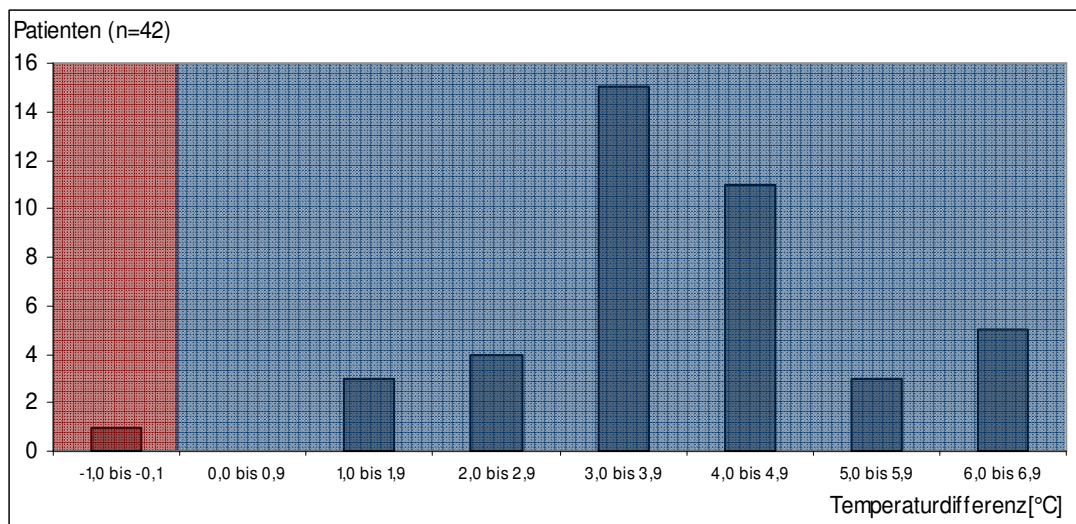


Abbildung 21: Verteilung Temperaturdifferenz zwischen Körperkerntemperatur und gesunder Hirnoberfläche

3.3 Temperaturanalyse – Histologie

Im folgenden Kapitel erfolgt die Auswertung der Messergebnisse in Bezug auf die Histologie der Tumore. Diesbezüglich lassen sich die Patienten in vier Gruppen einteilen. Die erste Gruppe der Meningeome umfasst zehn Patienten und stellt die Referenzgruppe der Studie dar. Die Gruppe der Hirnmetastasen beinhaltet 16 Patienten und nimmt den größten Anteil ein. Bei 12 Patienten wurde histologisch ein Glioblastoma multiforme bzw. ein Astrozytom Grad II-III nachgewiesen und bildet die dritte Gruppe. Die vierte Gruppe mit der Diagnose Kavernome zählt insgesamt sechs Patienten und ist die kleinste Gruppe (Abb. 22). Zunächst werden die histologischen Gruppen einzeln analysiert. Danach erfolgt in Zusammenschau aller Ergebnisse der Vergleich der Thermogramme.

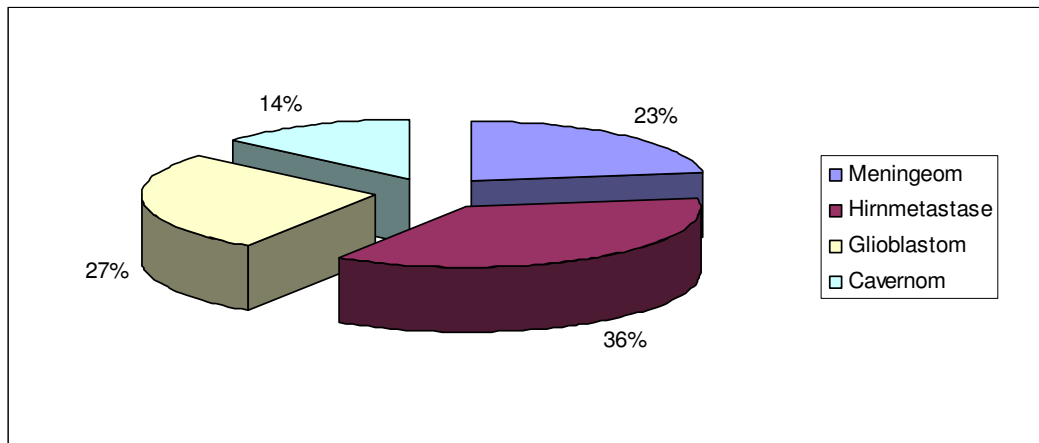


Abbildung 22: Die prozentuale Verteilung in Bezug auf die Histologie

3.3.1 Temperaturanalyse – Meningeom

Die Patienten dieser Gruppe waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 61,6 (SD = 11,2) Jahre alt. Alle zehn Meningeome lagen supratentoriell, davon wurden vier Meningeome frontotemporal detektiert, drei Meningeome stellten sich in der Falx dar. Von zwei Konvexitätsmeningeomen befanden sich eines in parietooccipitaler Lage und eines im Bereich des Gyrus präcentralis. Thermogramme mit tabellarischer Auswertung durch FLIR Software sind im Anhang I auf Seite XIII beigefügt.

Alle Meningeome waren kälter als das umgebende gesunde Hirngewebe. Die mittlere Temperatur der Meningeome betrug 27,7 (SD=2,1)°C. Die gesunde Hirnoberfläche dagegen war im Mittel 32,1 (SD=1,4)°C warm. In der statistischen Analyse ergab sich ein signifikanter Temperaturunterschied bei $p < 0,001$. Die maximale Temperatur lag im Tumor bei 31,8°C und die minimale Temperatur bei 24,6°C. Die maximale Temperatur der gesunden Hirnoberfläche wurde bei 35,1°C, die Minimaltemperatur bei 29,8°C gemessen. Das Box-Plot in Abbildung 23 stellt die statistischen Kenngrößen beider Messungsregionen gegenüber.

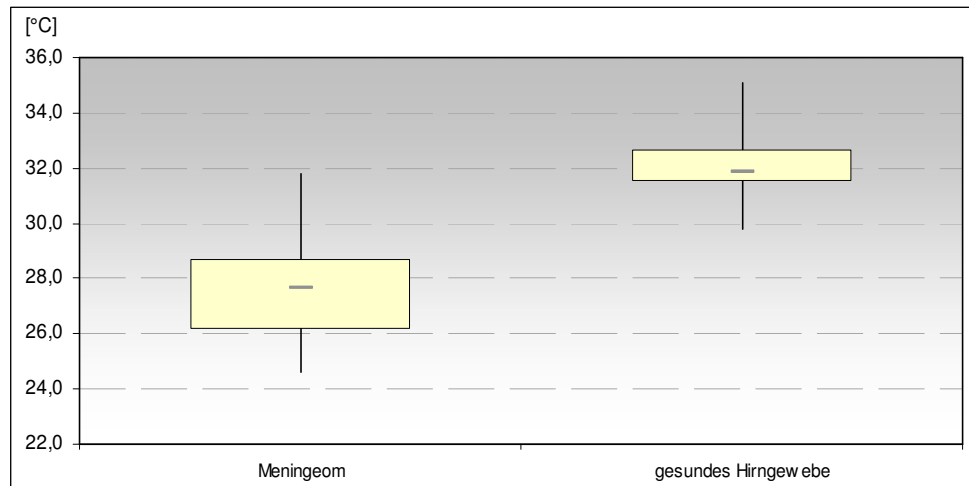


Abbildung 23: Statistische Analyse - Meningeom

Die Berechnung der mittleren Differenz zwischen Meningeom und gesunder Hirnoberfläche ergab einen Unterschied von $\Delta T = 4,4$ (SD=1,8)°C. In Hinblick auf die Temperaturdifferenzen wies diese Gruppe eine sehr hohe Schwankungsbreite auf. Die maximale Temperaturdifferenz von 7,6°C eines frontalen Keilbeinflügelmeningeoms stand der minimalen Temperaturdifferenz von 1,6°C gegenüber und ergab somit eine Spannungsbreite von 6,0°C (siehe dazu Abbildung 24).

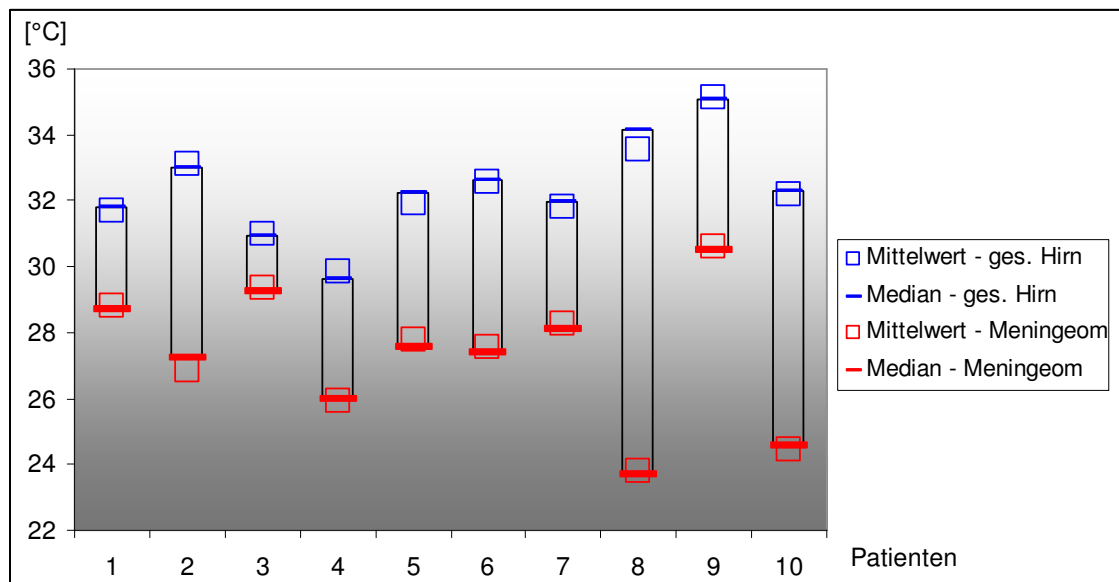


Abbildung 24: Temperaturdifferenzen - Meningeom

3.3.2 Temperaturanalyse – Hirnmetastase

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe mit 16 Patienten lag bei 65,1 (SD=11,5) Jahren zum Zeitpunkt der Operation. Die Primärtumoren waren wie folgt lokalisiert:

| | |
|--------------------------|-------|
| Bronchial-Ca: | N = 4 |
| Malignes Melanom: | N = 2 |
| Rektum- bzw. Colon-CA: | N = 2 |
| Mamma-CA: | N = 2 |
| Unbekannter Primärtumor: | N = 2 |
| Endometrium-CA: | N = 1 |
| Urothel-CA: | N = 1 |
| B-Zell-Lymphom: | N = 2 |

Hinsichtlich der Lage wurden 62,5% der Hirnmetastasen frontotemporal bzw. temporal beschrieben. In 18,8% wurde eine Hirnmetastase im Bereich des Gyrus präzentralis bzw. Gyrus postzentralis operiert und 25% der zerebralen Metastasen lagen parietooccipital. Nach Eröffnung der Dura war bei neun Patienten bereits oberflächlich pathologisches Hirngewebe zu sehen, während zwei Hirnmetastasen intraoperativ mittels Ultraschall in zwei cm Tiefe detektiert wurden. In drei Fällen konnte keine genaue Tiefe der Hirnmetastasen angegeben werden bzw. bei einem Patienten lag die Hirnmetastase außerhalb des Kraniotomiebereichs.

Thermogramme eines Patienten dieser Gruppe befinden sich im Anhang II auf Seite XV.

In dieser Gruppe differierten alle Hirnmetastasen im thermischen Vergleich gegenüber dem umgebenden gesunden Hirngewebe. Dabei wurde 13 Mal ein kälterer Bereich über der Hirnmetastase gemessen, während in zwei Messungen sich die gesunde Hirnoberfläche kälter darstellte. Die durchschnittliche Temperatur von 29,5 (SD=1,7)°C der zerebralen Metastasen unterschied sich signifikant ($p < 0,001$) von der mittleren Temperatur der umgebenden Hirnoberfläche (31,6 (SD=1,6)°C). Weitere Temperaturwerte und Kenngrößen sind dem Box-Plot der Abbildung 25 zu entnehmen.

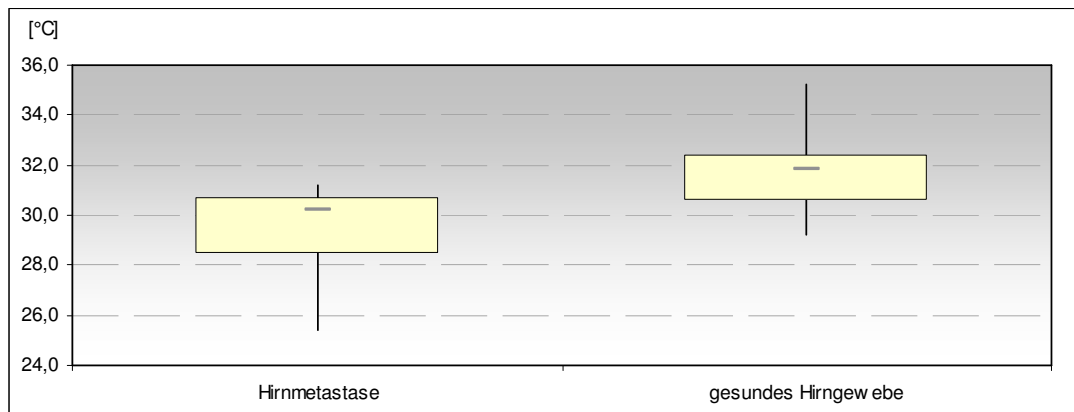


Abbildung 25: Statistische Analyse – Hirnmetastasen

Die mittlere Temperatur zerebraler Metastasen und diese umgebende Hirnoberfläche differierte um $\Delta T = 1,9$ (SD=1,5)°C. Bei der größten Temperaturdifferenz von 4,4°C war der Tumor kälter, welcher in diesem Fall in 1,5 cm Tiefe lag. Zweimal wurde eine Hirnmetastase wärmer gegenüber dem umgebenden Hirngewebe mit einer Differenz von 0,1°C und 0,7°C gemessen. So errechnete sich eine Spannungsbreite von 5,1°C. Abbildung 26 erläutert grafisch die Verteilung der Temperaturdifferenzen.

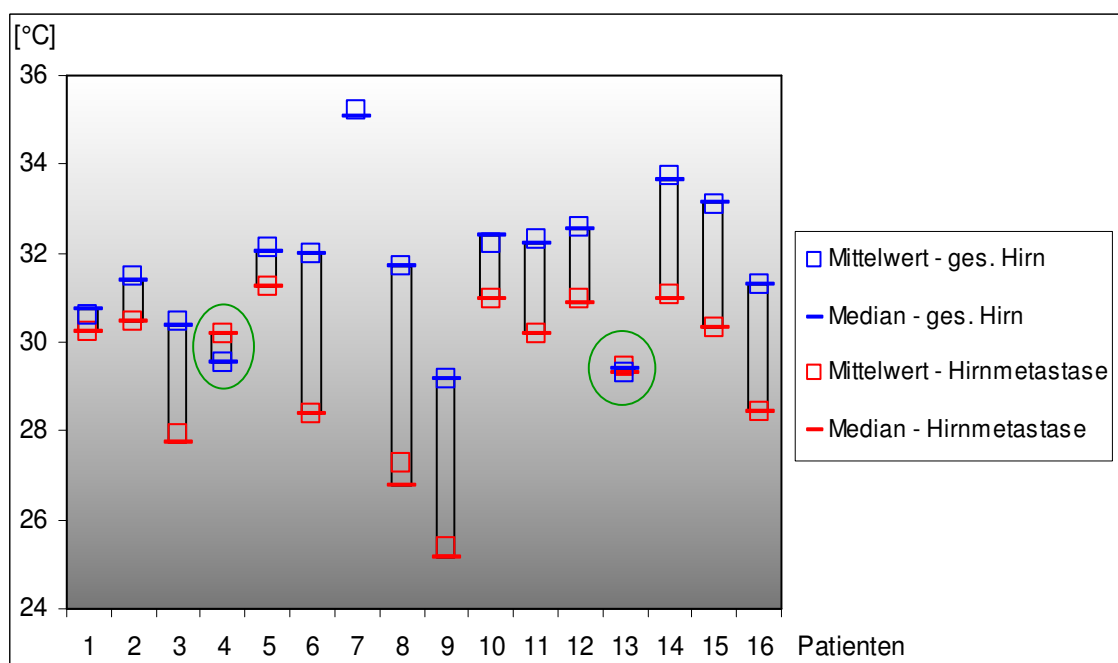


Abbildung 26: Temperaturdifferenzen - Hirnmetastase

3.3.3 Temperaturanalyse – Glioblastom

Insgesamt handelte es sich um zwölf Patienten mit einem Glioblastom und einem Durchschnittsalter von 52,3 (SD=13,9) Jahren, ein Patienten mit einem Astrozytom Grad III und einem mit einem Astrozytom Grad II nach WHO.

Neun Glioblastome waren frontotemporal bzw. temporal, eines parietal und zwei parieto-occipital lokalisiert.

Im Hinblick auf die Tiefe der Glioblastome bezogen auf den Kraniotomiebereich konnte in sieben Fällen bereits oberflächlich Hirngewebe als neoplastisch identifiziert werden. Bei zwei Patienten waren im Operationsbericht keine Angaben bezüglich der Tiefe verzeichnet. Mithilfe des intraoperativen Ultraschalls und Neuronavigation mussten insgesamt drei Glioblastome detektiert werden, wobei zwei in 1,5 cm Tiefe waren und eines in 5 cm Tiefe.

Im Anhang III auf Seite XVII ist ein Thermogramm eines Patienten dieser Gruppe beigelegt.

In der Gruppe der Glioblastompatienten wurde ein Temperaturunterschied in neun von zwölf Messungen gefunden. Dieser Temperaturunterschied war nicht signifikant ($p = 0,025$). In sieben Fällen war der Tumorbereich kälter, wohingegen zweimal das umgebende Hirngewebe eine niedrigere Temperatur aufwies. Bei drei Patienten konnte kein Temperaturunterschied gemessen werden. Dabei war einerseits in einem Kraniotomiebereich kein gesundes Hirngewebe zu differenzieren und andererseits ließ sich in zwei Fällen thermografisch kein pathologisches Hirngewebe an der gesunden Hirnoberfläche erkennen. Die Durchschnittstemperatur des Glioblastomgewebes betrug $28,9$ (SD=3,2)°C. Dem stand das umliegende gesunde Hirngewebe mit einer Durchschnittstemperatur von $31,6$ (SD=1,3)°C gegenüber. Die maximale Temperatur im Bereich des Glioblastoms wurde bei $34,9$ °C gemessen, im gesunden Hirngewebe lag diese bei $33,4$ °C. Die minimale Temperatur maß im Tumorbereich $23,2$ °C, das gesunde Hirngewebe war minimal $29,6$ °C. Hieraus zeigte sich bereits die weite Streuung der Temperaturwerte beim Glioblastom gegenüber der geringeren Streuung beim gesunden Hirngewebe und wurde im Box-Plot der Abbildung 27 grafisch noch einmal verdeutlicht.

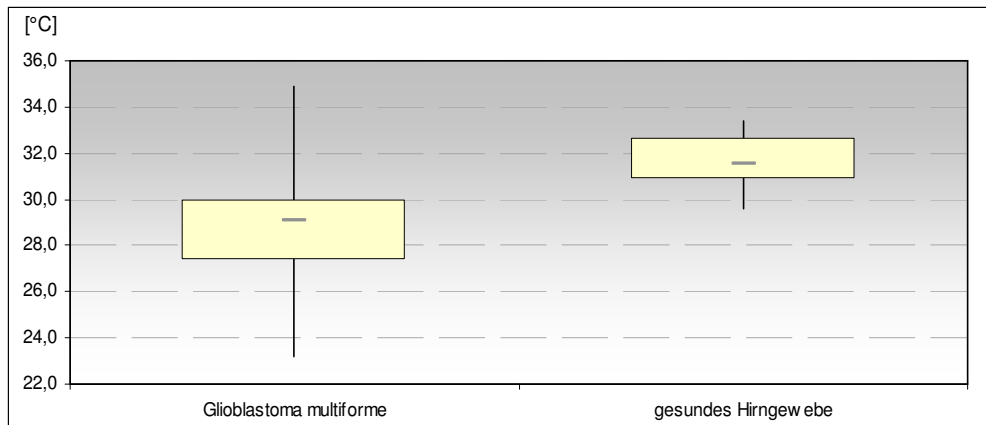


Abbildung 27: Statistische Analyse - Glioblastoma multiforme

Die mittlere Temperatur des Tumorbereichs und der gesunden Hirnoberfläche differierte durchschnittlich um 2,6 (SD=2,8)°C. Im Falle des kälteren Tumorbereichs (n=7) verglichen mit dem umliegenden Hirngewebe wurde eine maximale Temperaturdifferenz von 6,4°C erreicht. Dem gegenüber betrug die minimale Temperaturdifferenz 1,9°C, wenn das gesunde Hirngewebe kälter gemessen wurde. Somit errechnete sich eine Spannungsbreite der Temperaturdifferenz von 8,3°C. In diese Rechnung gingen neun von zwölf Messungen ein. Abbildung 28 verweist noch einmal grafisch auf die Verteilung der einzelnen Temperaturdifferenzen innerhalb dieser Gruppe.

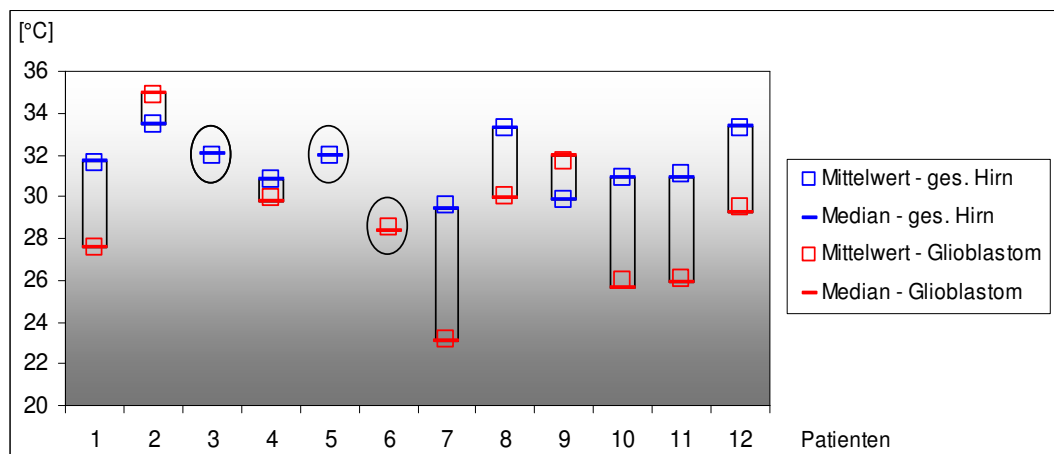


Abbildung 28: Temperaturdifferenzen - Glioblastoma multiforme

3.3.4 Temperaturanalyse – Kavernom

Sechs Patienten, vier Männer und zwei Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 46,3 (SD=16,6) Jahren bildeten diese Gruppe.

Bei einem Patienten führte die histologische Untersuchung zu dem Ergebnis eines organisierten Koagulums. Er wurde dieser Gruppe zugerechnet.

Die Hälfte der Kavernome war frontal, die andere Hälfte parieto-occipital lokalisiert.

Bezüglich der Tiefe des Kavernoms an der Kraniotomieoberfläche konnte nur eines bereits nach Duraeröffnung an der Kortexoberfläche identifiziert werden. Vier Kavernome wurden in einer Tiefe von mehr als 2 cm operiert. Zu einem Kavernom wurden keine Angaben hinsichtlich der Tiefe gemacht.

In allen thermografischen Messungen dieser Gruppe wurde ein signifikanter Temperaturunterschied zwischen Kavernom und umliegendem Hirngewebe gefunden. Hierbei erwiesen sich fünf Kavernome kälter gegenüber dem gesunden Hirngewebe während sich ein Kavernom thermografisch wärmer darstellte. Die durchschnittliche Temperatur der Kavernome mit 30,4 (SD=1,9)°C stand einer Durchschnittstemperatur des umliegenden gesunden Hirngewebes von 32,5 (SD=1,8)°C gegenüber. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,023$). Die maximale Temperatur im Bereich der Kavernome wurde bei 32,7°C, im Bereich des gesunden Hirngewebes bei 35,2°C gemessen. Die minimale Temperatur der Kavernome maß 28,2°C verglichen mit der Minimaltemperatur des gesunden Hirngewebes von 30,0°C. Abbildung 29 fasst die Daten der thermografischen Messungen grafisch zusammen.

Im Anhang IV auf Seite XIX ist das Thermogramm eines Kavernoms beigelegt.

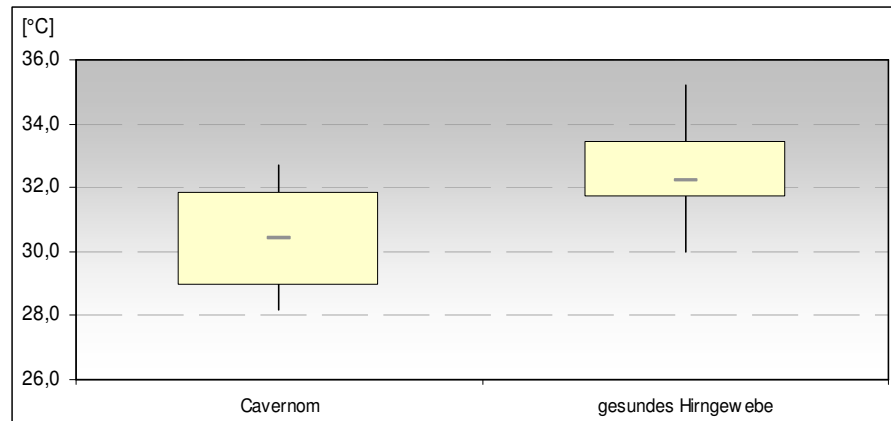


Abbildung 29: Statistische Analyse – Kavernome

Die Durchschnittstemperatur des Kavernombereichs und des umliegenden gesunden Hirngewebes differierte im Mittel um 2,1 (SD=1,6)°C. Die maximale Temperaturdifferenz von 4,2°C wurde bei einem Kavernom gemessen, welches sich thermografisch kälter darstellte, während bei der minimalen Temperaturdifferenz von 0,3°C das Kavernom verglichen mit dem gesunden Hirngewebe eine höhere Durchschnittstemperatur aufwies. Somit errechnete sich eine Spannungsweite von 4,5°C dieser Gruppe. Abbildung 30 nimmt grafisch Bezug auf die Temperaturdifferenzen.

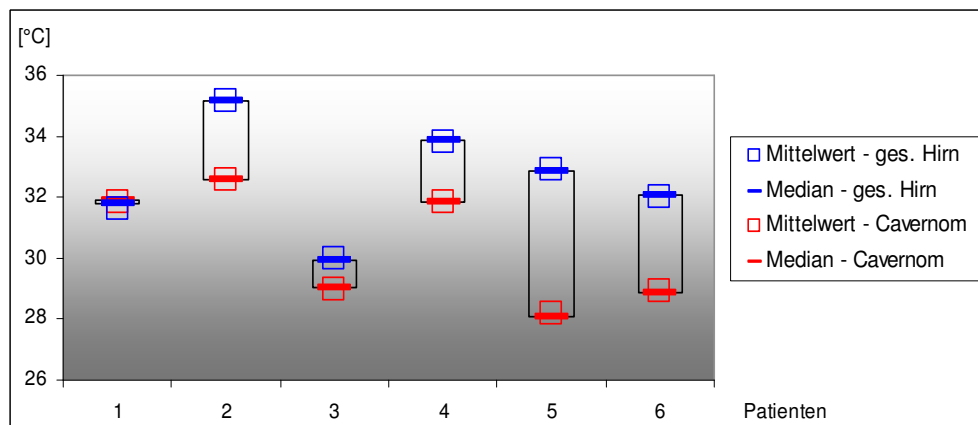


Abbildung 30: Temperaturdifferenz – Kavernome

3.3.5 Vergleich der Thermogramme

In Zusammenschau aller Ergebnisse erfolgt nun die vergleichende Auswertung der Thermogramme zwischen den histologischen Gruppen. Abbildung 31 vergleicht grafisch die Temperaturdaten zwischen den einzelnen Gruppen.

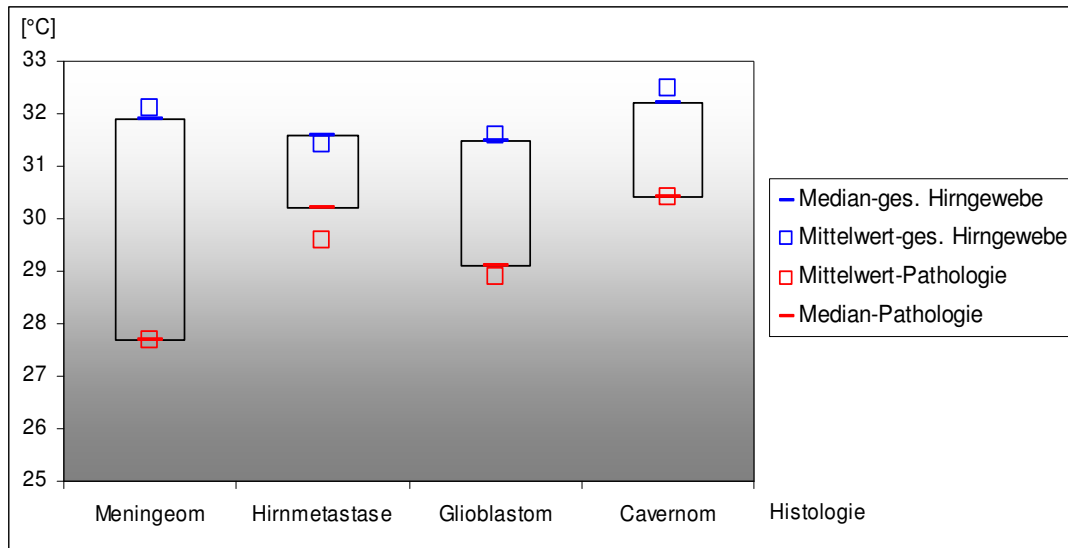


Abbildung 31: Temperaturvergleich zwischen den Histologiegruppen

Die mittlere Temperatur des gesunden Hirngewebes betrug 31,86°C. Die geringste Durchschnittstemperatur des gesunden Hirngewebes in der Gruppe der Hirnmetastasen stand mit 31,4°C der Gruppe Cavernome gegenüber mit 32,5°C. Es errechnete sich ein $\Delta T = 1,1^\circ\text{C}$.

Hinsichtlich des pathologischen Korrelats hatten Meningeome nicht nur die niedrigste Durchschnittstemperatur von 27,7°C sondern auch das größte $\Delta T = 4,7^\circ\text{C}$ in Bezug auf das gesunde Hirngewebe. Kavernome stellten mit einer mittleren Temperatur von 30,4°C die „wärmste“ pathologische Struktur dar. Den geringsten Temperaturunterschied zwischen gesundem und pathologischen Hirngewebe errechnete sich in der Gruppe der Hirnmetastasen $\Delta T = 1,4^\circ\text{C}$.

Zusammenfassend ergab sich eine signifikante Temperaturdifferenz zwischen den histologischen Gruppen ($p \leq 0,022$). Während im paarweisen Vergleich die Gruppe Meningeom mit allen drei anderen Gruppen signifikant korreliert ($p \leq 0,05$), bestand zwischen allen anderen Vergleichspaaren kein signifikanter Zusammenhang.

4 Diskussion

4.1 Patientenauswahl

Mehrere tausend Patienten jährlich müssen sich in Deutschland aufgrund einer intrakraniellen Raumforderung einer Operation am eröffneten Schädel unterziehen. Das hohe Risiko und die Problematik in der zerebralen Tumorsektion stellen sich nicht nur in der Nähe des Tumors zu eloquenten Hirnarealen dar sondern vor allem im brain shift nach Entfernung der Schädelkalotte. Präoperativ generierte Bilddaten können oft zur Orientierung im Operationssitus nicht mehr heran gezogen werden. Ziel müsste es daher sein, ein sensitives, einfaches sowie minimal invasives Verfahren zu finden, welches intraoperativ Tumorgewebe von gesundem Hirngewebe objektiv differenziert. Dieses ist, wie in der Einleitung dargestellt, durch bisherige Verfahren nur unzureichend möglich.

Um den Hirntumor angrenzend zum gesunden Hirngewebe ohne chirurgische Manipulation darzustellen, wurden Patienten mit oberflächennahen Tumoren in die Studie eingeschlossen. Bei 27 von insgesamt 43 Patienten konnte die pathologische Raumforderung makroskopisch nach Eröffnung der Dura identifiziert werden. Somit konnte bei diesen Patienten ohne bzw. kleiner 1 mm Gewebsüberlagerungen die Oberflächentemperatur des Tumors bestimmt werden. In 17 Fällen überlagerte entweder gesundes Hirngewebe den Tumor oder der Tumor selbst infiltrierte die Dura, wodurch bereits zu diesem Zeitpunkt die Hirnoberfläche beeinflusst wurde. Des Weiteren nimmt die unterschiedliche Tumorentität sowie deren Dignität Einfluss auf die Beurteilung der Thermogramme. Um diesen Faktor zu berücksichtigen wurden die Patienten entsprechend der histopathologischen Diagnose nach Meningeom, Kavernom, Astrozytom / Glioblastom und Hirnmetastasen gruppiert.

4.2 Vergleich Temperatur des Körperkerns versus der gesunden Hirnoberfläche

Die Körpertemperatur differierte zwischen 34,2°C und 37,1°C mit einem Mittelwert von 35,9°C bei einer Standardabweichung $SD=0,6^{\circ}C$. In dieser Studie wurde die Körpertemperatur im Rahmen der Kreislaufüberwachung während der Allgemeinanästhesie durch den Anästhesiologen erfasst, vorwiegend über eine Temperatursonde im Dauerkatheter der Harnblase, in drei Fällen wurde eine Sonde nasopharyngeal gelegt und einmal auch rektal gemessen. Im Vergleich dazu errechnete sich der gewichtete Mittelwert der Temperatur der gesunden Hirnoberfläche bei 31,9°C ($SD=1,5^{\circ}C$). Bereits in ihren Messdaten von 1999 bestätigen Schuhmann et al. sowie 2003 Gorbach et al. die These eines Temperaturgradienten zwischen Körperkern und Hirnoberfläche während der offenen Gehirnochirurgie aufgrund der Abkühlung durch die Evaporation und Raumtemperatur. Der Kortex im Bereich der hinteren Schädelgrube stellt sich ebenfalls kühler gegenüber der Körperkerntemperatur dar [Schuhmann et al., 1999]. Auffällig ist, dass die Differenz in der gegenwärtigen Studie größer ausfällt. Zum einen muss die unterschiedliche Verfahrensweise der Temperaturmessung Beachtung finden: Kontakt- versus berührungsfreie Messung. So kann mangelhafter Kontakt mit der Zielstruktur Ungenauigkeiten im intraoperativen Kontaktmessverfahren induzieren. Ein weiterer Nachteil der Kontaktmessung liegt in der unvermeidbaren Kompression dünner Gefäße auf der kortikalen Oberfläche, wodurch die lokale Temperatur des Kortex aufgrund des reduzierten Blutflusses beeinflusst wird. Die begrenzte Auflösung des Messverfahrens erschwert die Detektion diskreter thermografischer Unterschiede [Gorbach et al., 2003]. Zum anderen unterscheidet sich der zerebrale Messbereich. Während in Schuhmanns Studie [Schuhmann et al., 1999] der infratentorielle Kortex der hinteren Schädelgrube den Messbereich darstellte, wurde in der gegenwärtigen Untersuchung ausnahmslos der supratentorielle Kortex zur Messung herangezogen. Da ebenso ein intrazerebraler Temperaturgradient besteht wonach die Temperatur von zentral zur Oberfläche hin abfällt [Mellergard, 1995], nimmt wahrscheinlich die Distanz zum zentralen Hirnparenchym Einfluss auf die Höhe der gemessenen Temperaturwerte. Somit ist anzunehmen, dass der größere Abstand vom supratentoriellen Kortex in der vorliegenden Studie zum zentralen

Areal kausal mit der höheren Temperaturdifferenz zwischen Oberfläche und Körperkern zusammenhängt.

Ein weiterer Aspekt in der Temperaturdifferenz begründet sich in dem Ort der gemessenen Körperkerntemperatur. In mehreren Studien wurden Untersuchungen im Ösophagus, im Rektum und in der Harnblase durchgeführt [Møllergaard, 1995; Schuhmann, 1999; Gorbach, 2004], wobei die Ösophagustemperatur als Körperkerntemperatur in der Wissenschaft angesehen wird [Bräuer et al., 1997]. Vergleichsweise ergaben sich Hinweise für eine niedrigere Temperatur im Ösophagus als im Rektum. Sowohl die Ventilation der Lunge als auch der aortale Blutfluss können direkt die ösophageale Temperatur verändern, während im Rektum Wärme produzierende Bakterien Einfluss auf die Temperatur nehmen. In der Untersuchung von Bräuer et al. 1997 zeigten die Messungen in der Harnblase im Vergleich zum Rektum eine geringere Abweichung gegenüber der ösophagealen Temperatur. Somit kann die Bestimmung der Körperkerntemperatur via der Harnblase als genaue und sichere Messung angesehen werden, da hierbei der Thermistor bereits in der Katheterspitze vorhanden ist und keine zusätzliche Sonde mit Gefahr der Perforation zum Einsatz kommt.

4.3 Auswertung der Thermogramme

4.3.1 Thermogramm der Hirnoberfläche

Die vorliegenden Messungen zeigten eine erhebliche Schwankung der Hirnoberflächentemperatur zwischen den einzelnen Patienten von minimal 29,2°C bis maximal 37,1°C. Dies entspricht einer Schwankungsbreite von 7,9°C in den Messdaten der gesamten Hirnoberfläche aller untersuchten Patienten. Thermografische Untersuchungen von Gorbach et al., 2004 bestätigen die Ergebnisse. Die Varianz in der Temperatur zwischen den Patienten lassen sich zum ersten durch Unterschiede in den Messbedingungen erklären. Alle 44 Messungen wurden im Mittel bei einer Raumtemperatur von 21,5°C vorgenommen bei einer Schwankungsbreite von 5,0°C. Zwar gleicht sich die Temperatur der Hirnoberfläche nicht entsprechend der Raumtemperatur an, da die Wärme des Kortex im Rahmen der Konvektion vom arteriellen Blut der kortikalen Arterien und aus Arterien in tiefer liegenden Hirnarealen gespeist wird [Gorbach et al., 2004]., jedoch nimmt die Raumtemperatur des Operationssaales Einfluss auf die Ober-

flächentemperatur, da das Fouriersche Gesetz sowohl die Temperaturdifferenz zwischen wärmerer und kälterer Fläche als auch die Fläche der strömenden Wärme, die Wärmeleitung, berücksichtigt. In der vorliegenden Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Raumtemperatur und der zerebralen Oberflächentemperatur. Eine Akklimatisierung an die Umgebungstemperatur wurde entsprechend der Zeit des Untersuchungsaufbaus realisiert und umfasste etwa drei Minuten mit der Vorgabe, die Zeit so kurz wie möglich zu halten, um den Operationsablauf nicht erheblich zu stören. Des Weiteren variiert die Größe der Kraniotomie und somit die zur Messung zur Verfügung stehenden Hirnoberfläche. Gerade im Vergleich von pathologischen zum gesunden Hirngewebe konnten diesbezüglich insgesamt vier Messpaare nicht herangezogen werden, da sich entweder nur gesundes oder nur pathologisches Gewebe im Kraniotomiebereich darstellte. Um bei unterschiedlicher Kraniotomiegröße gleich viele Messpunkte zu positionieren, wurde immer ein Messquadrat derselben Größe auf die Hirnoberfläche projiziert. Ein weiterer Aspekt in der zerebralen Temperaturdifferenz stellt die unterschiedliche Tumorphistologie dar deren Ausmaß und Einfluss in den nachfolgenden Kapiteln eingehend erläutert wird.

Innerhalb des Messbereichs der gesunden Hirnoberfläche schwankte die Temperatur um $2,8^{\circ}\text{C}$. Die größere Schwankungsbreite im Infrarotbild der Studie Gorbach et al. ergab sich aus deren Messung des gesamten Kraniotomiebereichs mit linearen Abschnitten des gesunden sowie neoplastischen Hirnparenchyms [Gorbach et al., 2004]. Nebeneinander liegende kortikale Arterien und überwiegend Venen, welche die Gyri einrahmen, generieren diese Heterogenität im thermografischen Bild. Im Detail erscheinen die in den Sulci liegenden kortikalen Venen und Arterien gegenüber den Gyri wärmer, da sie Blut aus tieferen Arealen führen. Zum einen ist das Blut nur eine kurze Zeit der umgebenden, kühleren Raumtemperatur ausgesetzt und zum anderen führen die von zentral nach peripher verlaufenden Arterien anhand des Temperaturgradienten wärmeres Blut. Deswegen können oberflächlich gelegene Strukturen aufgrund subkortikal verlaufender Arterien im Infrarotbild wärmer erscheinen. Kortikale Venen mit gleicher Temperatur zum umliegenden Gyrus lassen sich im Infrarotbild aufgrund des fehlenden Temperaturgradienten nicht detektieren, welche im Digitalbild wiederum zur Darstellung kommen. Gerade dieser Aspekt muss in

der Analyse der hyperthermen Tumorregion in der gegenwärtigen Studie berücksichtigt werden, da in den entsprechenden fünf Thermogrammen die hypertherme Region zirkulär von wärmeren Gefäßen umrahmt wird. Somit kann im Rahmen der Konvektion das angrenzende Hirngewebe eine höhere Temperatur erreichen.

Obwohl das Gehirn nur 2% des Gesamtkörpergewichts ausmacht, erhält es 20% des Herzzeitvolumens [Gorbach et al., 2004] mit einem globalen zerebralen Blutfluss von etwa 700 bis 1000 ml/min. Der Kortex mit höherem Energiebedarf weist dabei einen regional viermal größeren zerebralen Blutfluss gegenüber der weißen Hirnsubstanz auf [Kandel et al., 2000]. Hierbei nehmen u.a. der zerebrale Blutfluss und der Temperaturgradient zwischen tiefen und oberflächlichen Hirnarealen Einfluss auf die konvektive Komponente der zerebralen Wärmeleitung. Gesteigerte neuronale Aktivität z.B. im Rahmen intraoperativer somatosensorischer Stimulation verändert die Hämodynamik, den zerebralen Blutfluss und das Blutvolumen, den Metabolismus und Glukoseumsatz sowie Sauerstoffverbrauch. Dabei nimmt der Metabolismus geringen Einfluss auf die Wärmeleitung. Dem gegenüber induziert die Vasodilatation einen gesteigerten CBF als größte Einflussgröße der zerebralen Konvektion [Gorbach et al., 2003].

In dieser Studie stellte sich das pathologische Hirngewebe überwiegend kälter gegenüber dem gesunden Hirnparenchym dar, siehe Kapitel 3.1.2. Gorbach und Kollegen bestätigen einen thermografischen Temperaturgradienten, wobei auch hier ausgehend vom gesunden Hirnparenchym hypotherme sowie hypertherme Strukturen ein heterogenes Infrarotbild generieren [Gorbach et al., 2004].

4.3.2 Thermogramm der Meningeome

In allen zehn thermografischen Analysen war das Meningeom hypotherm verglichen zum umliegenden Hirngewebe. Dem gegenüber detektierten Gorbach et al., 2004 ein hyperthermes Falxmeningeom, jedoch wurde hier kein weiteres Meningeom thermografisch untersucht.

Ist die Dura bei Entfernung der Kalotte intakt schützt sie das darunter liegende Hirngewebe vor dem evaporativem Wärmeverlust und dem kühlenden Einfluss der umgebenden Raumtemperatur. Aufgrund der Wärmediffusion von innen

nach außen ist die Innenseite der Dura durch den engen Kontakt zu kortikalen Arterien wärmer gegenüber ihrer Außenseite [Gorbach et al., 2004]. In der Proliferation des Meningeoms war zum Zeitpunkt der Operation die Dura regelhaft infiltriert, zum Teil mit Infiltration der Schädelkalotte. Somit stellte sich bei Entdeckung der meningeale Tumor entweder disloziert oder bereits eröffnet dar, wodurch eine größere meningeale Oberfläche der Raumtemperatur ausgesetzt war und die Hypothermie des Meningeoms erklären könnte. Des Weiteren nimmt wahrscheinlich die spezifische Histologie des Meningeoms Einfluss auf die Thermografie. Das Nebeneinander von Zysten und verkalkten Tumorzellen, den Psammomkörpern, als metabolisch inaktive Strukturen lassen das gut vaskularisierte Meningeom im Infrarotbild inhomogen und hypotherm erscheinen äquivalent zum MRT mit Kontrastmittel.

4.3.3 Thermogramm der Hirnmetastasen

In der vorliegenden Studie wurden 14 Patienten mit einer Hirnmetastase thermografisch untersucht, wovon 12 Hirnmetastasen im Infrarotbild hypotherm und zwei Metastasen hypertherm gegenüber dem gesunden Hirngewebe waren. Vergleichende Untersuchungen von Eckert et al., 2002, Gorbach et al., 2004 sowie Kateb et al., 2009 umfassten in der ersten Studie eine Hirnmetastase, im zweiten Fall zehn zerebrale Metastasen und ein Case Report von Kateb mit dem Ergebnis, dass jede dieser Metastasen sich hypertherm im Infrarotbild darstellte.

Im Rahmen der Tumorangiogenese entwickeln Hirnmetastasen ein ausgedehntes Kapillarnetz, weshalb diese Tumore im CT und MRT stark Kontrastmittel aufnehmen. Aufgrund dieses Kapillarnetzes erhöht sich der Blutfluss regional, wodurch mehr Blut pro Zeiteinheit durch das Hirngewebe bzw. durch die Hirnmetastase fließt. Dies könnte die Hyperthermie in zwei Metastasen der vorliegenden Studie erklären und wird durch die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien bestätigt. Dem gegenüber stellten sich jedoch 12 zerebrale Metastasen hypotherm dar, was durch einen anderen Pathomechanismus zu begründen ist. Zum einen erscheint die Hirnmetastase intraoperativ oftmals gut abgekapselt gegenüber dem umgebenden Hirnparenchym. Zum anderen resultiert die tumorbedingte Schädigung der endothelialen Bluthirnschranke in der Bildung eines perifokalen Hirnödems. Mit zunehmendem Volumen und Ausdehnung des

Ödems reduziert sich der zerebrale Blutfluss im Bereich des Tumor umgebenden Kortex und stellt sich im Thermogramm somit kälter dar [Kuroda et al., 1986; Nakayama et al., 1996].

4.3.4 Thermogramm der Glioblastome

Die Gruppe der Glioblastome stellte sich als die inhomogenste Gruppe heraus. Während sich sieben der zwölf Glioblastome im Infrarotbild hypotherm darstellten, zeigten sich zwei hypertherm, und bei weiteren drei Tumoren ließ sich thermografisch kein Temperaturunterschied erkennen. Bereits erwähnte Studien von Eckert et al., 2002 sowie Gorbach et al., 2004 als auch eine frühe Untersuchung von Koga et al., 1987 unterstützen die Ergebnisse der hypothermen Glioblastome im Infrarotbild, wobei hier nur sieben [Eckert et al., 2002] bzw. acht [Gorbach et al. 2004] Glioblastome untersucht wurden.

Die Tumorzellen der rasch wachsenden Glioblastome sezernieren VEGF und bilden somit pathologische Gefäße, welche sich zu glomerulusähnlichen Knäueln via arteriovenöse Anastomosen verbinden, siehe Kapitel 1.1.1. Trotz der Angiogenese und den daraus resultierenden Einblutungen kommt es aufgrund des raschen Wachstums teilweise zum nekrotischen Zerfall sowie zu Verkalkungen im Tumorbereich. Des Weiteren ist auch beim Glioblastom die endotheliale Bluthirnschranke geschädigt, woraufhin sich das perifokale Hirnödem bildet. Diese bunte Makroskopie der Glioblastome erklärt die inhomogene Darstellung im Infrarotbild. Während die glomerulusähnlichen Knäuel einen erhöhten zerebralen Blutfluss vermuten lassen, bestätigt Koga et al., 1987 ein deutlich hypothermes Glioblastom mit einer ausgedehnten nekrotischen Höhle. Zudem reduziert hier ebenfalls das perifokale Ödem den zerebralen Blutfluss im umliegenden Hirngewebe. In Zusammenschau korreliert die präoperativ inhomogene Kontrastmittelaufnahme im Tumorbereich im MRT mit den inhomogenen Ergebnissen der Thermogramme. Ein weiterer bedeutender Aspekt in der Gruppe der Glioblastome liegt in der außerordentlich diffusen Infiltration in das angrenzende Hirnparenchym. Während das Meningeom im Vergleich verdrängend wächst und somit scharf abgegrenzt zum gesunden Hirngewebe ist, infiltriert das Glioblastom zum Teil nur mikroskopisch sichtbar das umliegende Parenchym. Insofern besteht die große Wahrscheinlichkeit, dass makroskopisch gesundes Hirngewebe bereits mikroskopisch infiltriert ist ohne pathomechanische

Veränderungen induziert zu haben. Das erschwert die thermografische Detektion pathologischen Hirngewebes.

4.3.5 Thermogramm der Kavernome

In der Gruppe der Kavernome stellten sich fünf der insgesamt sechs untersuchten tumorösen Gefäßmissbildungen kälter gegenüber dem umgebenden gesunden Hirngewebe dar. Ein Kavernom war mit einem Temperaturgradienten von 0,3°C wärmer. Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen den Ergebnissen von Ecker et al., 2002 (zwei Kavernome) und Gorbach et al. 2004 (eine AVM) kontrovers gegenüber, da dort die betreffenden Areale hypertherm waren.

Auf der einen Seite führt das Konvolut erweiterter, endothelialisierter Gefäßkanäle fast immer zu Einblutungen bzw. symptomatischen Blutungen, deren prozentuale Häufigkeit je nach Untersuchungsstudie schwankt, und könnte unter diesem Aspekt die hyperthermen Areale im Infrarotbild erklären. Andererseits entstehen aufgrund des langsamen bis stagnierenden zerebralen Blutflusses intraluminale Thromben sowie Verkalkungen mit verdickten Gefäßwänden. Der Vasospasmus im Bereich einer stattgehabten Blutung infolge Sezernierung von Serotonin und Prostaglandin induziert perifokal nicht nur ein ischämisches Geschehen mit Entstehung eines Hirnödems sondern auch die Reduktion des zerebralen Blutflusses in diesem Bereich. Dieser Pathomechanismus unterstützt die Ergebnisse der gegenwärtigen Studie und widerspiegelt ebenfalls die heterogene Kontrastmittelaufnahme des Kavernoms im MRT.

4.4 Intraoperative Bildgebung

Die neurochirurgische Resektion eines Hirntumors ist derzeit die effektivste Therapie. Anhand des intraoperativ verbliebenen Tumorrestes lässt sich in hohem Maße die Überlebenszeit prognostizieren. Albert et al. wiesen 1994 bei einer mikrochirurgischen Resektion ohne intraoperative Resektionskontrolle durchschnittlich 70 Prozent Tumorrest in der frühen postoperativen Bildgebung nach. In den meisten Fällen rezidivieren gerade Gliome aus der verbliebenen Tumormasse [Albert et al., 1994]. Unter Einsatz der Neuronavigation konnte

das Ausmaß der Resektion deutlich gesteigert werden, jedoch stößt die Neuro-navigation aufgrund der Verwendung präoperativer Bilddaten in Gegenwart des intraoperativen brain shift an ihre Grenzen, siehe Kapitel 1.2. So könnte sogar der computerassistierte Vorteil zum höheren Risiko des Patienten werden ohne Einsatz der intraoperativ aktualisierten Bildgebung, welche bisher eine hohe interindividuelle Variabilität in der Ausprägung des brain shifts zeigte [Schneider et al., 2005]. Umso erstaunlicher erscheint die Studie von Litofsky et al. 2006, in der nur in 35 Prozent eine intraoperative Bildgebung die neurochirurgische Resektion maligner Gliome unterstützte. Einerseits könnte es sein, dass die Chirurgen sich bei oberflächennahen und relativ einfach zu dektierenden Tumoren des Kortex nicht die zusätzliche Zeit nehmen wollten für die Aktualisierung der Bilddaten. Andererseits bestehen weiterhin kontroverse Ansichten über die Bedeutung des Resektionsausmaßes im Hinblick auf Gliome, da das typische infiltrative Wachstum bildgebend nicht dargestellt werden kann und somit für diese Patientengruppe nur ein geringer Vorteil diskutiert wurde [Litofsky et al., 2006]. Desweiteren kam die intraoperative Bildgebung primär bei jüngeren Patienten mit intakter Bewusstseinslage und kleineren, weniger aggressiven Tumoren zur Anwendung, demnach bei Patienten mit besserer Prognose. Somit besteht die Möglichkeit, dass der Vorteil bezüglich der Überlebenszeit bei Patienten mit schlechterer Prognose gar nicht untersucht und ebenso nicht bewertet wurde [Litofsky et al., 2006]. Jedoch gerade die Patientengruppe der Astrozytome Grad II und III profitieren von der intraoperativen Resektionskontrolle mit ausgedehnter Resektion, da dies hierbei gleichzeitig der wichtigste Prognosefaktor ist [Knauth et al., 1998].

4.4.1 MRT

Im Bereich der intraoperativen Magnetresonanztomografie steht wie in Kapitel 1.3.1 erläutert primär das Bostoner Konzept einer Operation im offenen MRT dem Heidelberger Konzept mit einer „externen“ intraoperativen MRT-Aufnahme gegenüber. Die optimale jedoch zugleich finanziell aufwendigste Variante eines integrierten MRTs im Operationssaal können heutzutage nur wenige Kliniken realisieren.

In Bezug auf die Anwendung, die Räumlichkeiten, der Finanzen und die Handhabung der verschiedenen Konstellationen ergeben sich Unterschiede. Das offene MRT nach dem Bostoner Konzept ermöglicht jederzeit eine intraoperative Aktualisierung. Dem gegenüber stehen jedoch die hohen Anschaffungskosten und die zwingende Notwendigkeit mit dem Magnetfeld kompatibler Instrumente. Des Weiteren ist der Chirurg in der Anwesenheit des MRT-Gerätes in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt [Seifert et al., 1999]. Beim Heidelberger Konzept befindet sich zumeist das MRT in einem benachbarten Raum, was den Transfer des Patienten auf einem MRT – kompatiblen Tisch erfordert und aufgrund des Transportaufwandes nur bedingt Mehrfachaufnahmen erlaubt. Nur wenige Krankenhäuser verfügen derzeit über die sehr teure Möglichkeit des intraoperativen MRTs mittels schwenkbaren Operationstischs [Nimsky et al., 2006].

Anders gestaltet sich hierbei die intraoperative Anwendung der Infrarotkamera. Zum einen ist die Kamera jederzeit mobil einsetzbar, sodass weder der Chirurg sich während der Operation in der eigenen Bewegungsfreiheit eingeschränkt fühlt, noch muss der Patient zur intraoperativen Aufnahme zeitaufwendig und auch risikoreich, im Sinne der sterilen Transfersicherheit und Infektionsgefahr, transportiert werden. Des Weiteren sind sowohl die Anschaffungskosten als auch die variablen Kosten für die Aufnahmen bei der Infrarotkamera vergleichsweise überschaubar (45.000 Euro). Obwohl das Kontrastmittel beim MRT vom Patienten in der Regel gut vertragen wird, kann es trotzdem allergische Reaktionen hervorrufen und wird aus Sicherheitsgründen bei Schwangeren nicht appliziert. Die thermografische Untersuchung hingegen ist ein nicht invasives Verfahren, welches keine zusätzliche Strahlung generiert, die den Patienten (Herzschrittmacher) bzw. das Operationsumfeld beeinflusst.

Trotz der höchsten Auflösung im Weichteilgewebe liegt die Schwierigkeit in der Interpretation der intraoperativen MRT-Aufnahmen mit der Fragestellung, ob alle kontrastmittellaffinen Anteile Tumoranteil darstellen oder im Rahmen der Manipulation es zur chirurgisch induzierten Kontrastmittelenhancement gekommen ist [Litofsky et al., 2006]. Gerade in der Chirurgie der Gliome darf die ausgedehnte Resektion der kontrastmittelanreichernden Anteile nicht mit der kompletten Entfernung des Tumors verwechselt werden, da Tumorzellen diffus das angrenzende im MRT unauffällige Hirnparenchym infiltrieren oder Zellnes-

ter im kontrastmittelanreichernden perifokalen Ödem enthalten sein können [Knauth et al., 1998; Schneider et al., 2005]. Astrozytome Grad II und III, deren Grenzen im Mikroskop ohnehin schwieriger zu detektieren sind, nehmen nicht ausreichend Kontrastmittel auf, sodass diese Tumoren in T2-gewichteten Aufnahmen interpretiert werden [Hatiboglu et al., 2009]. Jedoch auch hier führt die chirurgische Manipulation im Rahmen eines Ödems zu Signaländerungen im MRT-Bild mit einer möglichen Fehlinterpretation als Tumorrest [Knauth et al., 1998].

4.4.2 Sonografie

Für den intraoperativen Ultraschall stehen dem Chirurgen sowohl die 2 dimensionale sowie die Sonografie in dreidimensionaler Darstellung zur Verfügung, siehe Kapitel 1.3.2. Für die Detektion intrazerebraler Tumore, im Speziellen Gliome auch im tieferen Hirnparenchym, mit klarer Darstellung der Tumorgrenzen vor Resektionsbeginn, nimmt die Sonografie einen hohen Stellenwert ein [Gerganov et al., 2009] zumal deren Anwendung keine speziellen Instrumente erfordert oder besondere bauliche Veränderungen im Operationssaal. Trotz der guten Bildqualität in der Initialaufnahme eignet sich der Ultraschall mit fortschreitender Resektion aufgrund der abnehmenden Sensitivität und Spezifität nicht, um verbliebenes Tumorgewebe zu detektieren, vor allem erschweren Artefakte durch Luft, Blut und Instrumentarien die Differenzierung zwischen Tumorgewebe und normalen Hirnparenchym. Gerade die Interpretation der Resektionsränder erfordert Erfahrung, da hierbei die Beurteilung wie ebenso die Qualität der Ultraschallbilder subjektiv vom Anwender abhängt [Unsgaard et al., 2002]. In ähnlicher Weise verfährt die intraoperative Thermografie als dynamische Methode, nur dass hierbei kein Kontakt mit der Hirnoberfläche notwendig wird. Um die reflektierte Wärmestrahlung des Gehirns im Kraniotomiebereich optimal zu erfassen, muss der Anwender sich frontal zum Operationssitus positionieren. Schwierig hingegen ist die Identifizierung von Tumorgewebe in tieferen Abschnitten des Hirnparenchyms. In der vorliegenden Studie lag der Tumor in 14 Fällen nach präoperativem MRT tiefer als 1 cm. Zwar wurde elf Mal an der Hirnoberfläche ein Temperaturunterschied gemessen, jedoch ließ sich im

Thermogramm im Gegensatz zur Sonografie nicht messen, in welcher Tiefe der Tumor lag.

4.4.3 5-Aminolävulinsäure induzierte Fluoreszenz

Über die Verstoffwechselung der präoperativ verabreichten Aminolävulinsäure reichert sich im Tumor Protoporphyrin IX an, was durch das integrierte Blaulicht zur Fluoreszenz angeregt wird, siehe Kapitel 1.3.3. Die unkomplizierte Anwendung sowie das einfache intraoperative Umschalten innerhalb des Mikroskops ermöglichen dem Chirurgen eine schnelle und sichere Resektion von fluoreszierendem Tumorgewebe. Obwohl in vielen Studien der positive Effekt auf das Resektionsausmaß bei malignen Glioblastomen bewiesen wurde [Stummer et al., 2000 & 2006], kam es in Tumoren niedriger Malignität, Astrozytom WHO Grad I und II, zu keiner sicheren Fluoreszenz [Stummer et al., 1998; Widhalm et al., 2010]. Ebenso scheint in Hirnmetastasen keine ausreichende Konzentration des PPIX vorhanden zu sein, sodass der Tumor entweder nur inkonstant oder gar nicht fluoresziert. Die primären Mechanismen zur vermehrten Bildung von Protoporphyrin IX in hochmalignen Gliomen im Gegensatz zu niedrig malignen Tumoren liegen wahrscheinlich in der gestörten Blut-Hirn-Schranke und der Neovaskularisation. In Anbetracht der aktuellen Datenlage liegt die primäre Anwendung der Fluoreszenz gestützten Resektion in der Operation von Glioblastomen. Im Vergleich dazu ergibt sich nach den Ergebnissen in der vorliegenden Studie die Aussicht im Thermogramm ebenso Hirnmetastasen detektieren zu können mit der Einschränkung, dass sich zwar jede Hirnmetastase thermografisch vom gesunden Hirngewebe unterscheiden ließ jedoch zwölf Hirnmetastasen hypotherm und zwei Metastasen hypertherm waren. In der Gruppe der Meningeome stellten sich hingegen alle hypotherm dar, wohingegen die erfolgreiche Anwendung der Aminolävulinsäure bei Meningeomen bisher nur in einem Fall eines atypischen Meningeoms von Kajimoto et al., 2007 beschrieben wurde.

Nach der Tumorsektion scheint sich das Infrarotsignal zu verändern. Während die Temperatur des Kortex nahe dem Tumor ansteigt, stellt sich die Resektionshöhle hypotherm dar. Wahrscheinlich resultiert die verminderte Temperatur aus den koagulierten Gefäßen und erzeugen einen Rand aus devaskularisiertem Gewebe [Gorbach et al., 2004]. Mithilfe der fluoreszierenden Aminolä-

vulinsäure lässt sich im Rahmen der Resektionskontrolle intraoperativ residuales Tumorgewebe leuchtend rot erkennen. Jedoch muss in der Anwendung die ebenso mögliche Fluoreszenz im Bereich eloquenter Hirnareale berücksichtigt werden, welche eine großzügige Resektion bei der infausten Prognose von Glioblastompatienten verbietet. Postoperativ bestehen im Rahmen der pharmakologischen Eigenschaften der Aminolävulinsäure die Möglichkeiten einer photosensitiven Reaktion sowie eine passagere Erhöhung der Leberenzymparameter.

4.5 Schlussfolgerung und praktische Konsequenzen für weitere Untersuchungen

In vorliegender Untersuchung war die Infrarotthermografie in über 90 Prozent der Fälle in der Lage, zwischen gesundem und erkranktem Gewebe zu unterscheiden. Die vorliegende Studie zeigte ferner, dass diese Tumoren in der Mehrzahl zwar hypotherm sind, aber auch in fünf Fällen hypertherm.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Infrarotthermografie besonders hilfreich ist, Meningeome sowie Kavernome und Hirnmetastasen darzustellen. Bei den Glioblastomen scheint die Aussagekraft der Thermografie dagegen noch eingeschränkt. Zwar grenzt sich in den Untersuchungen die Mehrheit der Gliome im Thermogramm ab, jedoch resultiert die Beschaffenheit und diffuse Infiltration des Tumors in einer Heterogenität innerhalb der Gruppe. Obwohl die Thermografie in über 90 Prozent den Tumor detektierte, kann sie die bisherige intraoperative Bildgebung nicht ersetzen, sondern sollte als additives Verfahren die intraoperative Darstellung des Tumors unterstützen.

Ein großer Kritikpunkt der bisherigen thermografischen Studien zur Beurteilung der zerebralen Oberfläche liegt in der kleinen und uneinheitlichen Fallzahl. Um zu klären, ob und welcher Intensität die Histologie des Tumors dessen emittierte Strahlung beeinflusst, müssen mehr Patienten in einheitliche Gruppen kontrolliert randomisiert werden. Auch in der vorliegenden Studie wurde nur eine relativ geringe Fallzahl von Patienten pro histologischen Tumortyp untersucht.

Daher empfiehlt sich für weiterführende Studien zunächst die histologische Sicherung der zerebralen Raumforderung mit nachfolgender Klassifizierung. Des Weiteren sollte ebenso die Tiefe des Tumors oberhalb des operativen Zugangs bestimmt werden und ggf. auch hier eine gesonderte Klassifizierung der Patienten erfolgen, um eine mögliche Korrelation zwischen Tiefe und Möglichkeit der Darstellung im Thermogramm zu zeigen. Der Vorbehalt gegenüber tiefer liegenden Tumoren resultiert aus der Annahme, dass Strukturen unterhalb der Messfläche nur durch die Projektion der Temperaturdifferenz auf die Messfläche zur Darstellung kommen. Dabei gibt die Intensität des Signals keinerlei Aufschluss über die zu überwindende Tiefe der Struktur. In der Qualität des Signals und zur Identifizierung geringster Temperaturunterschiede sollte mindestens eine hochauflösende Infrarotkamera mit einer hohen thermischen Empfindlichkeit für den medizinischen Gebrauch zum Einsatz kommen. Falls die Möglichkeit besteht, die Kamera in das Operationsmikroskop zu integrieren, würde somit der Operateur jederzeit während der Operation den Infrarotmodus einsetzen können. Besteht die Möglichkeit nicht, sollte der intraoperative Einsatz nach definierten Operationsschritten festgelegt werden. Zum einen sollte die erste Aufnahme vor Eröffnung der Dura mater erfolgen, da Meningeome meist mit der Dura fest verwachsen sind und nach Entfernung derselben entweder disloziert oder teilreseziert sind. Des Weiteren könnte untersucht werden, inwieweit die duralen Gefäße thermischen Einfluss auf umgebende Strukturen unterhalb der Dura nehmen. Zusätzlich zur obligatorischen Thermografie der intakten Hirnoberfläche sollte gerade bei tiefer liegenden Tumoren ein Infrarotbild nach Detektion der Raumforderung erfolgen, um eine mögliche Veränderung in der Signalintensität erkennen zu können. Bezüglich der Fragestellung, ob die Thermografie verbliebene Tumormasse erkennt, wäre es wichtig, während der Resektion ein weiteres Thermogramm anzufertigen. Inwieweit die Infrarotthermografie dabei ein valides Messverfahren darstellt, wäre in der intraoperativen Bildgebung mittels MRT, Ultraschall und Fluoreszenz zu kontrollieren. Nach vollständiger Entfernung des Tumors sollte eine thermografische Aufnahme der Resektionshöhle erfolgen.

In Zusammenschau aller Untersuchungssequenzen wären soweit wie möglich die Umgebungsbedingungen konstant zu halten um die Variabilität der äußeren

Faktoren zu minimieren und somit die Zuverlässigkeit der Thermografie zu erhöhen.

5 Zusammenfassung

Die wichtigsten Ziele der Operation intrakranieller Tumore sind die exakte Lokalisation des Tumors sowie seine komplette Resektion mithilfe der computergetstützten intraoperativen Neuronavigation. Das Phänomen des brain shifts erschwert diese Ziele, da hierdurch die Neuronavigation an Genauigkeit verliert. Die gegenwärtige Studie sollte zeigen, ob neben bestehenden Verfahren wie intraoperatives MRT, Ultraschall und 5-ALA induzierte Fluoreszenz die Infrarotthermografie eine sinnvolle Ergänzung sein könnte, diese Ziele zu erreichen.

Um die Infrarotthermografie als intraoperative Bildgebung zu prüfen, wurde mit einer Infrarotkamera die Temperatur der Hirnoberfläche nach Kraniotomie bei 43 Patienten mit intrakraniellen Tumoren gemessen (N=44), ein Patient hatte eine bifrontale Kraniotomie. Ein Temperaturunterschied bestand bei 40 Fällen. Die Unterschiede variierten mit einer Differenz von bis zu 7,6°C. Bei 35 Hirnoberflächen war die Temperatur über dem Tumor kälter, bei fünf Patienten wärmer gegenüber dem umliegenden gesunden Hirngewebe. Dies ermöglichte eine exakte Differenzierung des Tumors vom gesunden Hirngewebe in 90,9% der Fälle. Hinsichtlich der Histologie des Tumors stellten sich alle Meningeome kälter dar, ebenso 12 von 14 Hirnmetastasen und fünf von sechs Kavernomen. Bei drei Patienten mit einem Glioblastoma multiforme zeigte sich kein Temperaturunterschied, während zwei Patienten von insgesamt zwölf eine wärmere Hirnoberfläche über dem Tumor aufwiesen. In Zusammenschau erwies sich die Gruppe der Gliome als die Inhomogenste.

Ein weiterer Aspekt der gegenwärtigen Studie ist die niedrigere Temperatur der gesunden Hirnoberfläche verglichen mit der Körperkerntemperatur ohne vorausgegangene chirurgische Manipulation. Äußere Faktoren wie Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit und Anästhesie beeinflussen die Oberflächentemperatur des gesunden Hirngewebes wie des oberflächlich gelegenen Tumors gleichermaßen. Die Differenzen der Oberflächentemperaturen korrelieren nicht mit dem Faktor Raumtemperatur oder Luftfeuchtigkeit. Inwiefern die Lage des Tumors in

der Tiefe Einfluss auf Temperaturdifferenzen nimmt, muss in nachfolgenden Studien untersucht werden.

Im Vergleich zu den eingangs angeführten Methoden scheint der Einsatz der Infrarotthermografie nach dieser Machbarkeitsstudie sinnvoll, falls eine weitere technische Adaption des Verfahrens ermöglicht wird, das heißt die Integration der miniaturisierten Kamera mit verbesserter räumlicher Auflösung in das OP-Mikroskop und die Navigation. Unter diesen Bedingungen wäre die Infrarotthermografie eine einfache und nicht invasive Methode ohne Strahlenbelastung. In wie weit die Genauigkeit der Messungen durch Temperaturmanipulation, z.B. durch Spülung der Hirnoberfläche mit kalter Kochsalzlösung verbessert werden kann, müssen nachfolgende Studien mit größeren Fallzahlen zeigen. Ebenso muss die Genauigkeit der Thermografie bei tiefer liegenden Läsionen weiter untersucht werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse scheinen weitere Untersuchungen gerechtfertigt mit dem Ziel, die Infrarotthermografie als Ergänzung zu konventionellen Methoden der Neuronavigation und Tumordifferenzierung in das operative Vorgehen zu integrieren.

6 Thesen

1. Die wichtigsten Ziele bei der operativen Behandlung intrakranieller Raumforderungen sind die exakte Lokalisation und die weitestgehend mögliche Entfernung unter Schonung des gesunden Hirngewebes.
2. Zum Erreichen dieser Ziele und zur intraoperativen Orientierung stehen dem Neurochirurgen bisher die intraoperative MRT, Sonografie sowie die 5-ALA induzierte Fluoreszenz zur Verfügung.
3. In diesem Rahmen sollte die vorliegende Arbeit als Machbarkeitsstudie prüfen, ob sich die intraoperative Thermografie prinzipiell als Ergänzung der bisherigen intraoperativen Diagnostik eignet.
4. Hierzu wurden von 44 Patienten mit Hirntumoren unterschiedlicher Histologie Thermogramme erhoben: Meningeom N = 10; Hirnmetastase N= 16; Glioblastom N = 12; Kavernom N = 6
5. Mehr als die Hälfte der Tumore wurden entweder oberflächennah oder bis in zwei Zentimeter Tiefe detektiert, während der geringere Teil tiefer bzw. außerhalb des Kraniotomiebereichs lag.
6. In 90,9% ermöglichten die Thermogramme eine Differenzierung zwischen gesundem und pathologischem Hirngewebe. Bei einer mittleren Temperaturdifferenz von $\Delta T=2,73^{\circ}\text{C}$ war der Unterschied signifikant ($p < 0,001$).
7. 87,5% der Tumore stellten sich hypotherm dar, während in 12,5% der Fälle der Tumor mehr Wärmestrahlung emittierte als das umliegende Gewebe.

8. Bezüglich des Einflusses der Histologie waren alle Meningeome hypotherm. In der Gruppe der Hirnmetastasen differenzierte sich der Tumor immer vom gesunden Hirngewebe, wobei in zwei Fällen von zwölf die Metastase hypertherm war. Glioblastome stellten die inhomogenste Gruppe dar. Außer einem Kavernom waren alle weiteren der Gruppe kälter.
9. Die Temperatur innerhalb des Tumors nahm von zentral nach peripher zu.
10. Die gesunde Hirnoberfläche war stets niedriger als die Körperkerntemperatur.
11. Zur Differenzierung zwischen gesundem und pathologischem Hirngewebe eignet sich die Infrarotthermografie in fast allen Fällen.
12. In Zusammenschau der Ergebnisse kann die Infrarotthermografie die bisherige intraoperative Bildgebung aber nicht ersetzen, sondern sollte als additives Verfahren die intraoperative Darstellung des Tumors unterstützen.
13. Um die Sensitivität und Spezifität der Infrarotthermografie zur intraoperativen Diagnostik zu prüfen, müssen nachfolgende Studien mit einer größeren Patientenzahl stattfinden.

7 Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Piek danken, der mir dieses interessante Thema anvertraute und mit seiner fachlichen Unterstützung und Geduld in der Ausgestaltung dieser Arbeit stets zur Seite stand.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Kundt, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung, für seine statistische Unterstützung.

Ich danke ebenso Herrn Dr. Hebecker und dem neurochirurgischen Operationsteam der Universitätsklinik Rostock für die freundliche und zuverlässige Zusammenarbeit.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie und meinem Freund, deren stete Unterstützung und Motivation den Abschluss dieser Arbeit ermöglichten.

Ich möchte die Arbeit den Patienten dieser Studie widmen und mich in besonderem Maß für die Teilnahme in ihrer schweren Krankheitsphase bedanken.

8 Literaturverzeichnis

| | |
|-----------------|--|
| Albert 1994 | Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. Neurosurgery 1994; 34:45–60 |
| Anbar 1998 | Anbar M Clinical thermal imaging today. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 1998 Jul-Aug 17(4):25{33 |
| Bale 1998 | Bale M High-resolution infrared technology for softtissue injury detection. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 1998 July-Aug.17(4):56-59, |
| Barron 2010 | Barron WR, Williamson Corporation Grundlagen der Infrarot- Temperaturmessung Newport Electronics GmbH Technische Hintergrundinformationen www.omega.de , gelesen Mai 2010 |
| Bergers 2003 | Bergers G, Benjamin LE Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat. Rev. Cancer. 2003; 3, 401-410. |
| Blouw 2003 | Blouw B, Song H, Tihan T, Bosze J, Ferrara N, Gerber HP, Johnson RS, Bergers G The hypoxic response of tumors is dependent on their microenvironment. Cancer Cell 2003; 4, 133-146. |
| Bräuer 1997 | Bräuer A, Weyland W, Fritz U, Schuhmann MU, Schmidt JH, Braun U Bestimmung der Körperkerntemperatur - Ein Vergleich von Ösophagus-, Blasen- und Rektaltmeperatur während der postoperativen Wiedererwärmung; Der Anaesthesist, 1997 Volume 46, Number 8, 683-688 |
| Bühling 2004 | Bühling KJ, Lepenies J, Witt K Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie Urban & Fischer Verlag 2004, 3. Auflage, S. 324-326 |
| CBTRUS 2009 | CBTRUS (2009): Statistical Report 2004 – 2005. S. 13. |

| | |
|----------------------|--|
| Claus 2005 | Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello- Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM Survival rates in patients with low- grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. Cancer 2005 Mar 15;103(6):1227–1233 |
| Coenen 2001 | Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MHT, Thron A, Gilsbach JM Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: First experiences and technical note. Neurosurgery 49 (2001): 86–93 |
| Deorah 2006 | Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001 Neurosurg Focus. 2006 Apr 15;20: E1 |
| Dorward 1998 | Dorward NL, Alberti O, Velani B, Gerritsen FA, Harkness WFJ, Kitchen ND, Thomas DGT Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. J Neurosurg 88 (1998): 656–662 |
| Dorward 1999 | Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DGT Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. Technical note. J Neurosurg 90 (1999):160–168 |
| Ecker 2002 | Ecker RD, Goerss SJ, Meyer FD, Cohen-Gadol AA, Britton JW, Levine JA Vision of the future: initial experience with intraoperative real-time high-resolution dynamic infrared imaging J Neurosurg 2002; 97:1460–1471, |
| Engel 1981 | Engel JM Thermographie: Die andere Dimension der Diagnostik. Vasoaktive Substanzen als Schlüssel zur Interpretation der Oberflächentemperatur? Dtsch. Med. Wschr. 1981;106, 879 - 871 |
| FlirSystems™ 2006 | Flir Systems™ ThermaCam™ B20 HS Benutzerhandbuch, Feb 2006 |
| Fournier 1980 | Fournier D, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kublif F, Barth V Growth rate of 147 mammary carcinomas. Cancer 1980; 45, 2198 - 2206 |
| Franz 2007 | Franz A Thermographische Untersuchung der gesunden und der tumorös veränderten kaninen Mamma Veterinärmedizinische Dissertation Universität München (2007) |

| | |
|--------------------|---|
| Gauthiere 1980 | Gauthiere, M Thermopathology of breast cancer: Measurement and analysis of in vivo temperature and blood-flow. Ann. N. Y. Acad. Science 1980; 365, 383 - 392 |
| Gauthiere 1985 | Gauthiere M, Haehnel P, Walter JP Thermobiologische Beurteilung benigner und maligner Brusterkrankungen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1985; 45, 22 - 28 |
| Gavrilovic 2005 | Gavrilovic I, Posner JB Brain metastases: epidemiology and pathophysiology Journal of Neuro-Oncology 2005; Volume 75, Number 1 Entfallenes Kapitel Diskussion. |
| Gerganov 2009 | Gerganov VM, Samii A, Akbarian A, Stieglitz L, Samii M and Fahlbusch R Reliability of intraoperative high-resolution 2D ultrasound as an alternative to high-field strength MR imaging for tumor resection control: a prospective comparative study J Neurosurg 2009; 111:512–519 |
| Glockmann 1998 | Glockman W, Capintec Instruments, Inc. Kontaktlose Temperaturmessung Theorie und Applikationen Technische Hintergrundinformationen Newport Electronics GmbH 1998 www.omega.de |
| Gorbach 2003 | Gorbach AM, Heiss J, Kufta C, Sato S, Fedio P, Kammerer WA, Solomon J, Oldfield EH Intraoperative infrared functional imaging of human brain. Ann Neurol.2003 Sep;54(3):297-309. |
| Gorbach 2004 | Gorbach A, Heiss J, Kopylev L, Oldfield E Intraoperative infrared imaging of brain tumors J. Neurosurg. 2004 Dec; Volume 101: 960-969, |
| Haberland 2000 | Haberland N, Ebmeier K, Hliscs R, Grnewald JP, Silbermann J, Steenbeck J, Nowak H, Kalff R Neuronavigation in surgery of intracranial and spinal tumors. J Cancer Res Clin Oncol 2000 Sep; 126(9):529–541 |
| Hall 2000 | Hall WA, Liu H, Martin AJ, Pozza CH, Maxwell RE, Truwit CL Safety, efficacy, and functionality of high- field strength interventional magnetic resonance imaging for neurosurgery. Neurosurgery 2000 Mar;46(3):632–642 |
| Haller 1985 | Haller JS Medical thermometry – a short history. West. J. Med 1985;142, 108 – 116 |
| Hata 1997 | Hata N, Dohi T, Iseki H, Takakura K Development of a frameless and armless stereotactic neuronavigation system with ultrasonographic registration. Neurosurgery 41 (1997): 608–614 |

| | |
|-------------------|--|
| Hatiboglu 2009 | Hatiboglu MA, Weinberg JS, Suki D, Rao G, Prabhu SS, Shah K, Jacson E, Sawaya R. Impact of intraoperative high-field magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: a prospective volumetric analysis. Neurosurgery. 2009 Jun;64(6):1073-81; discussion 1081. |
| Hess 1999 | Hess KR Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas Journal of Neuro-Oncology 42: 227–231, 1999. |
| Hiddemann 2010 | Hiddemann W, Bartram CR Die Onkologie Springer Medizin 2010; Verlag 2. Auflage, S. 292-295 |
| Jänisch 1966 | Jänisch et al. Metastasen im ZNS. Dtsch Z Nervenheilkd.;1966; 189(1):79-86 |
| Jolesz 2011 | Jolesz FA Intraoperative imaging in neurosurgery: where will the future take us? Acta Neurochir Suppl. 2011;109:21-5. |
| Jones 1998 | Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. IEEE Transactions on Medical Imaging, 1998 Dec;17(6):1019{1027. |
| Jones 2002 | Jones BF, Plassmann P Digital infrared thermal imaging of human skin. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 2002 Nov.-Dec;21(6):41-48, |
| Kahn 1998 | Kahn T, Schwarzmaier HJ, Mödder U Interventionelle MR-Tomographie, Aktueller Stand und Zukunftsperspektive Der Radiologe 3-98, 1998 38:159-167 Springer-Verlag |
| Kajimoto 2007 | Kajimoto Y, Kuroiwa T, Miyatake SI, Ichioka T, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence Case report J Neurosurg 2007; 106:1070–1074 |
| Kandel 2000 | Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM Circulation of the Brain Brust JCM Principles of Neural Science, 4th. ed. New York: McGraw-Hill 2000; pp.1302-1316 |
| Kateb 2009 | Kateb B, Yamamoto V, Yu C, Grundfest W, Gruen JP Infrared thermal imaging: A review of the literature and case report. NeuroImage 47 (2009) T154–T162 |
| Keles 2001 | Keles GE, Lamborn KR, Berger MS Low- grade hemispheric gliomas in adults: A critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg 2001 Nov;95(5):735–745, 2001 |

| | |
|----------------------|--|
| Kleihues 2007 | Kleihues P Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome Astrozytome und Oligodendrogliome Onkologie 5, 2007 |
| Kleist-Welch 2001 | Kleist-Welch Guerra W, Piek J, Gaab MR Neurovaskuläre Erkrankungen Klinik und Therapie zerebraler Kavernome, Deutsches Ärzteblatt, 2001; Jg. 98, Heft 25 |
| Knauth 1998 | Knauth M, Wirtz CR, Tronnier VM, Staubert A, Kunze S, Sartor K Intraoperative Magnetresonanztomographie zur Radikalitätskontrolle bei neurochirurgischen Operationen Radiologe 1998 ; 38:218-224 ;Springer-Verlag |
| Koga 1987 | Koga H, Mori K, Ono H, et al: Intraoperative regional thermography during surgery of brain tumors. Neurol Med Chir 1987 27:1033–1038, |
| Kostron 2009 | Kostron H. What is new in the surgical approach for malignant brain tumours Printed in Austria © Springer-Verlag 2009 |
| Kowalczyk 1997 | Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G3rd, Erickson RK, Hekmatpanah J, Krauss S, Krishnasamy S, Masters G, Mullan SF, Mundt AJ, Sweeney P, Vokes EE, Weir BK, Wollman RL Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. Neurosurgery 1997 Nov; 41(5):1028–1036;discussion 1036-8 |
| Kreth 1993 | Kreth, F. W.; Warnke, P. C.; Scheremet, R. und Ostertag, C. B. (1993): Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme, J.Neurosurg. 78 [5], Seite 762-766. URL: PM:8385709 |
| Kreth 1999 | Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V et al The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. Cancer 1999; 86:2117–2123 |
| Kuroda 1986 | Kuroda K, Skyhoj Olsen T, Lassen NA Regional cerebral blood flow in various types of brain tumor. Effect of the space-occupying lesion on blood flow in brain tissue close to and remote from tumor site Acta Neurol Scand 1986; 66: 160-171, |
| Lacroix 2001 | Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Weiming SHI, Demonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D and Sawaya R A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival J Neurosurg 95:190–198, 2001, 190 |
| Lawson 1963 | Lawson RN, Chuctai MS Breast cancer and body temperature. Can. Med. Assoc. Journ. 1963; 83, 68 - 73 |

| | |
|--------------------|--|
| Lel 2007 | Lel V Fire-3 Faseroptisches Zwei-Farben Pyrometer Rheinisch-westfälische technische Hochschule Aachen, Jul 2007 Lehrstuhl für Wärme-und Stoffübertragung Aachen Univ.-Prof. Dr.-Ing. R.Kneer, |
| Litofsky 2006 | Litofsky NS, Bauer AM, Kasper RS, Sullivan CM, Dabbous OH, the Glioma outcomes project investigators Image-guided resection of high-grade glioma: patient selection factors and outcome Neurosurg Focus 2006; 20 (3):E16 |
| Lönn 2004 | Lönn S, Klæboe L, Hall P, Mathiesen T, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Salminen T, Tynes T, Feychting M Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries Int J Cancer. 2004 Jan 20;108:450-5 |
| Louis 2007 | Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of the Central Nervous System. Lyon, France: IARC; 2007 |
| Martinez 2007 | Martinez R, Janka M, Soldner F, Behr R Gross-total resection of malignant gliomas in elderly patients: implications in survival. Zentralbl Neurochir. 2007 Nov;68(4):176-81. |
| McGirt 2009 | McGirt M., Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, Lattera J, Kleinberg LR., Grossman SA, Brem H, Quiñones-Hinojosa AJ Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme Neurosurg 2009 110:583–588 |
| McGirt 2009 | McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma J Neurosurg. 2009 Jan; 110(1): 156-62 |
| McKinley 2000 | McKinley B., Michalek A., Fenstermaker R., Plunkett R. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York State from 1976 to 1995. J Neurosurg 2000;93:932–9 |
| McKinney 2005 | McKinney PA Central nervous systems tumours in children: epidemiology and risk factors Bioelectromagnetics. 2005; Suppl 7: S 60- |
| Mellergard 1995 | Mellergard P Intracerebral temperature in neurosurgical patients: intracerebral temperature gradients and relationships to consciousness level. Surg Neuroi 1995;43:91-5. |

| | |
|---------------------|---|
| Merchant 1998 | Merchant J, Mikron Instrument Company, Inc. Infrarot-Temperaturmesstechnik: Theorie und Applikationen Ausgewählte Aufsätze zur Infrarot-Temperaturmessung Newport Electronics GmbH 1998 |
| Nakayama 1996 | Nakayama Y, Tanaka A, Kumate S Cerebral blood flow in normal brain tissue of patients with intracranial tumors Neurol Med Chir 1996; 36: 709-715, JPN |
| Newport Omega.de | Newport Electronics GmbH, Omega Einführung in Infrarot-Pyrometer Technische Hintergrundinformationen www.omega.de , gelesen Jun 2011 |
| Nikas 2003 | Nikas DC, Hartov A, Lunn K, Rick K, Paulsen K, Roberts DW Coregistered intraoperative ultrasonography in resection of malignant glioma. Neurosurg Focus 2003 Feb 15;14(2): Article 6 |
| Nimsky 2000 | Nimsky C, Ganslandt O, Cemy S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging Neurosurgery, 2000 Nov; 47(5): 1070-9; discussion 1079-80 |
| Nimsky 2001 | Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R Intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuro-navigation: a new concept. Neurosurgery 48 (2001): 1082–91 |
| Nimsky 2006 | Nimsky C, Ganslandt O, Keller B, Fahlbusch R Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging Acta Neurochirurgica Supplements Volume 98, 2006, 87-95 |
| Pergolizzi 2001 | Pergolizzi RS Jr, Nabavi A, Schwartz RB, Hsu L, Wong TZ, Martin C, Black PM, Jolesz FA Intra-operative MR guidance during trans-sphenoidal pituitary resection: Preliminary results. J Magn Reson Imaging 2001 Jan;13:136–141 |
| Poeck 2001 | Poeck K, Hacke W Neurologie Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 11. Auflage 2001 |
| Qi 2001 | Qi H, Diakides NA Infrared Imaging in Medicine Electrical and Computer Engineering Department, 2001 Aug |
| Rades 2008 | Rades D., Pluemer A., Veninga T., Schild S.E. Comparison of Different Treatment Approaches for One to Two Brain Metastases in Elderly Patients Strahlenther Onkol 2008;184:565–71 |

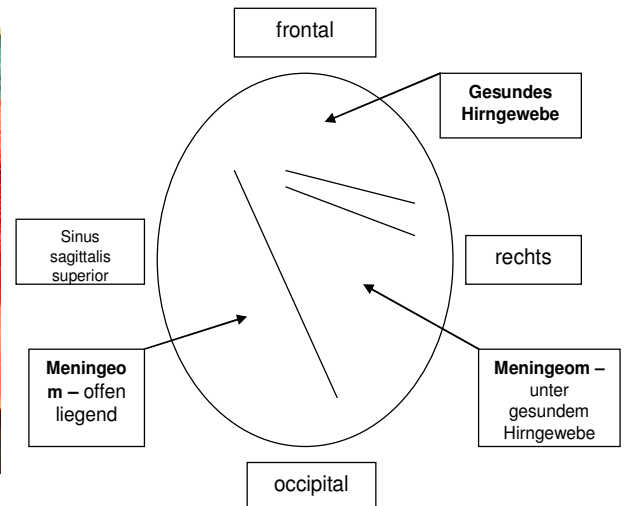
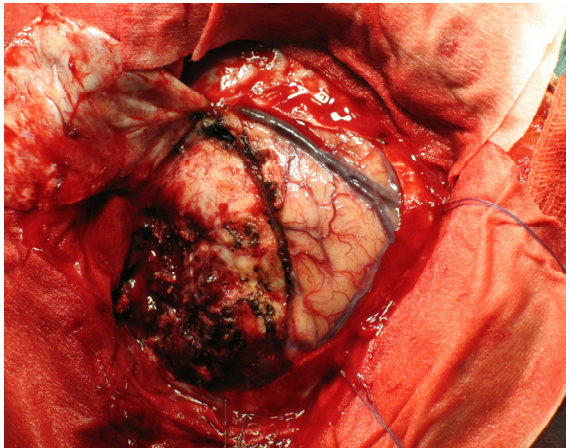
| | |
|-------------------|---|
| Reinges 2004 | Reinges MHT, Nguyen HH, Krings T, Hütter BO, Rohde V and Gillsbach JM Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation Acta Neurochir (Wien) (2004) 146: 369–377 |
| Robert 2002 | Robert D Intraoperative MR Imaging: Can Image Guidance Improve Therapy? Guest Editorial Bruce Herfkens, Academic Radiology, Vol 9, No 8, August 2002 |
| Scheurer 2010 | Scheurer C Intraoperative Bildgebung Institut für Industrielle Anwendung der Informatik und Mikrosystemtechnik (IAIM), Proseminar Lehrstuhl Prof. Dr.-Ing. R. Dillmann 2010 Dez |
| Schlegel 2003 | Schlegel U, Weller M, Westphal M Neuroonkologie Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage; überar. und erw. Auflage 2003 |
| Schneider 2005 | Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, Renner C, Schober R, Geiger K, Brosteanu O, Zimmer C, Kahn T Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme—a quantitative radiological analysis Neuroradiology (2005) 47: 489–500 |
| Schuhmann 1999 | Schuhmann M, Suhr D, Gösseln H, Bräuer A, Jantzen JP, Samii M Local Brain surface temperature compared to temperatures measured at standard extracranial monitoring sites during posterior fossa surgery Journal of neurosurgical Anaesthesiology 1999; Vol. 11., No. 2 pp. 90-95 |
| Schwarz 2008 | Schwarz S, Hamann GF, Steiner HH, Unterberg A, Sakowitz OW, Ranaie G, Haux D, Hähnel S Blutungen. Neurointensiv, XII, 2008 S.422-423, |
| Seifert 1999 | Seifert V, Zimmermann M, Trantakis C, Vitzthum HE, Kuehnel K, Raabe A, Bootz F, Schneider JP, Schmidt F and Dietrich J Open MRI-Guided Neurosurgery Acta Neurochir (Wien) 1999; 141: 455±464 |
| Smith 2008 | Smith KA, Ashby LS, Gonzalez LF, Brachman DG, Thomas T, Coons SW, Battaglia M and Scheck AC Prospective trial of gross-total resection with Gliadel wafers followed by early postoperative Gamma Knife radiosurgery and conformal fractionated radiotherapy as the initial treatment for patients with radiographically suspected, newly diagnosed glioblastoma multiforme Neurosurg (Suppl) 2008; 109; 106-117 |
| Strauss 2002 | Strauss, G., Trantakis, C., Meixensberger, J., Bootz, F Ausblicke der Computer- und Roboterassistierten Chirurgie Ärzteblatt Sachsen 2002; 1:28-31. |

| | |
|------------------|---|
| Stummer 1998 | Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Goetz AE, Kiefermann R, Reulen HJ Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence Neurosurgery 1998;42: 518-526 |
| Stummer 2000 | Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Heulen HJ Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients J Neurosurg 2000;93: 1003 – 1013, |
| Stummer 2006 | Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, ALA-Glioma Study Group* Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial Lancet Oncol 2006 May; 7: 392–401 |
| Sure 2005 | Sure U, Benes L, Bozinov O, Woydt M, Tirakotai W, Bertalanffy H Intraoperative landmarking of vascular anatomy by integration of duplex and Doppler ultrasonography in image-guided surgery. Technical note. Surg Neurol 2005;63: 133–141 |
| Szabo 2000 | Szabo T, Fazekas L, Geller L, Horkay F, Merkely B, Gyongy T, Juhasz-Nagy A Cardiothermographic assessment of arterial and venous revascularization. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine 2000, May-June;19(3):77-82 |
| Tonn 2007 | Tonn JG, Kreth FW, Goldbrunner R, Meyer B MANUAL: Hirntumoren und spinale Tumoren. Zuckerschwedt Verlag 2007;3. Auflage; S. 130-133 |
| Tonn 2008 | Tonn JG, Stummer W Fluorescence-guided Resection of Malignant Gliomas Using 5-aminolevulinic Acid: Practical Use, Risks, and Pitfalls Clinical Neurosurgery 2008; Volume 55: 20-26 |
| Trobaugh 1994 | Trobaugh JW, Richard WD, Smith KR, Bucholz RD Frameless stereotactic ultrasonography: method and applications. Comput Med Imaging Graph 1994 Jul-Aug;18(4): 235–246 |
| Unsgaard 2002 | Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, Nagelhus Hernes TA, Neuronavigation by Intraoperative Three-dimensional Ultrasound: Initial Experience during Brain Tumor Resection Neurosurgery 2002 Apr; 50(4):804–812, discussion |
| Unsgaard 2006 | Unsgaard G, Rygh OM, Selbekk T, Müller TB, Kolstad F, Lindseth F, Hernes TA Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery Acta Neurochir (Wien) 2006 Mar;148(6): 235–253 |

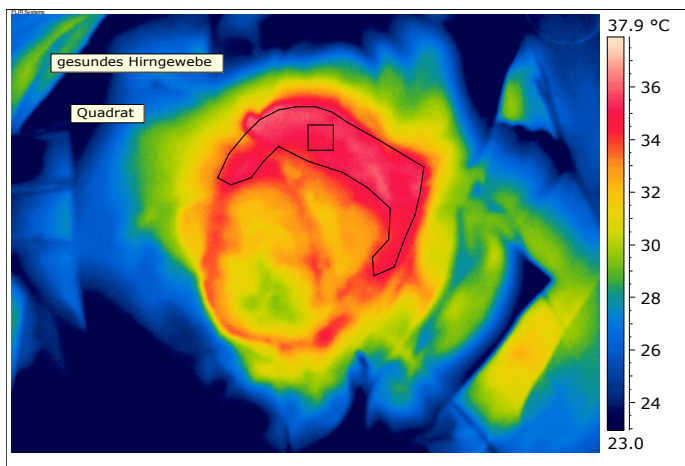
| | |
|------------------|---|
| Walker 1985 | Walker et al. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology. 1985;35(2):219-26 Entfallenes Kapitel Diskussion |
| Westphal 2006 | Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E and On behalf of the Executive Committee of the Gliadel+ Study Group Gliadel+ wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial Acta Neurochir 2006 148: 269–275 |
| Whale 2011 | J. Whale. An introduction to dynamic radiometric thermal diagnostics and dielectric resonance management procedures. First published <i>Positive Health</i> . Jul 2011 |
| Widhalm 2010 | Widhalm G, Wolfsberger S, Minchev G, Woehrer A, Krssak M, Czech T, Prayer D, Asenbaum S, Hainfellner JA, Knosp E. 5-Aminolevulinic Acid Is a Promising Marker for Detection of Anaplastic Foci in Diffusely Infiltrating Gliomas With Nonsignificant Contrast Enhancement Published online January 27, 2010 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) |
| Willems 2006 | Willems PW, Taphoorn MJ, Burger H, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial J Neurosurg 2006 Mar; 104(3):360–368, |
| Wirtz 2003 | Wirtz CR, Bonsanto MM, Metzner R, Hamer J, Kunze S, Tronnier V Real-time navigation with intraoperativ 3D ultrasound Neurochirurgische Klinik der Universität Heidelberg; P 05 – 08; DGNC 26.05.2003 |
| Wirtz 1998 | Wirtz CR, Kunze S Neuronavigation: Computerassistierte Neurochirurgie A-2390 AKTUELL (42) Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 39, 25. September 1998 |
| Woydt 2000 | Woydt M Intraoperative Sonography in Neurosurgery electromedia 68 – neuro 2000 |
| www.flir.com | http://www.flir.com/cs/emea/de/view/?id=41523 gelesen Mai 2011 |

Anhang

I Meningeom

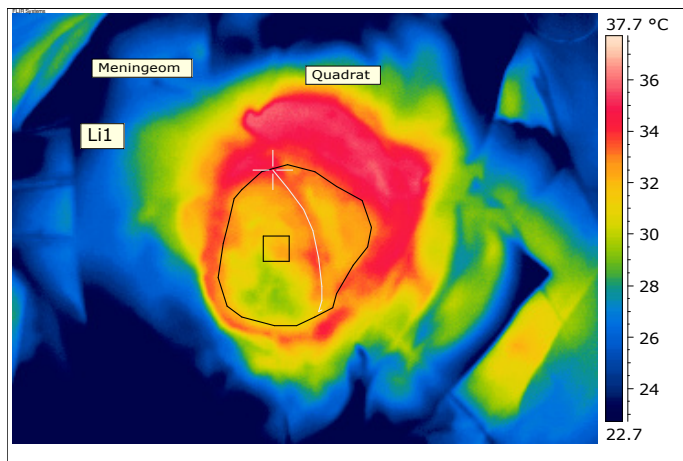


Digitalbild und Lageskizzierung



| Objektparameter | Wert |
|-----------------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 20.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 49,5 % |
| Bezeichnung | Wert |
| gesundes Hirngewebe: Max | 36.0 °C |
| gesundes Hirngewebe: Min | 32.8 °C |
| gesundes Hirngewebe: Max. – Min. | 3.2 °C |
| gesundes Hirngewebe: Durchschnitt | 35.0 °C |
| Quadrat: Max | 35.6 °C |
| Quadrat: Min | 34.5 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 1.1 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 35.1 °C |

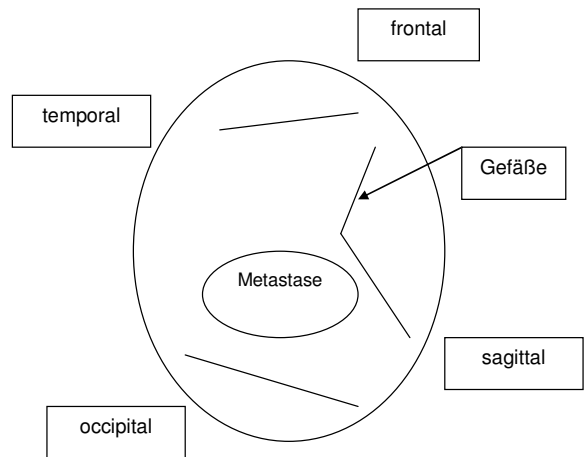
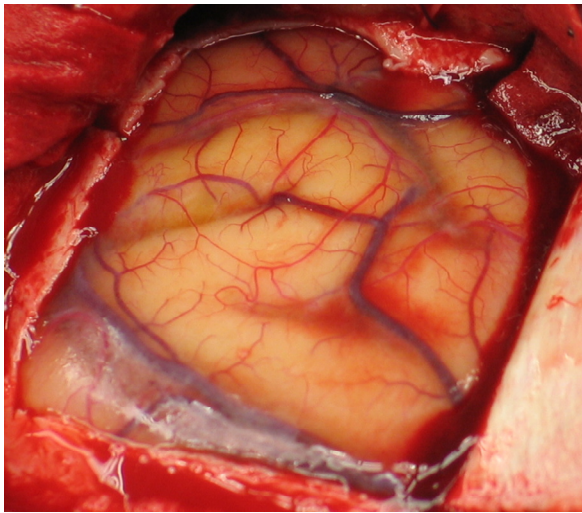
Thermogramm und Auswertungstabelle der gesunden Hirnoberfläche



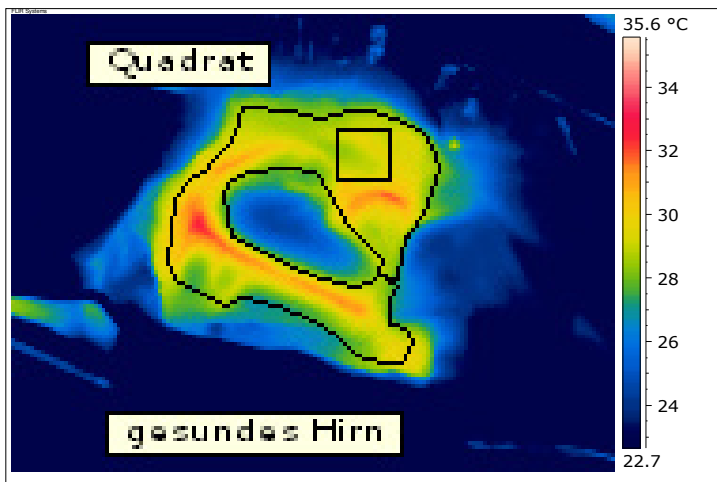
| Objektparameter | Wert |
|---------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 20.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 49.5 % |
| Bezeichnung | Wert |
| Li1: Max | 34.4 °C |
| Meningeom: Max | 34.4 °C |
| Meningeom: Min | 29.2 °C |
| Meningeom: Max. – Min. | 5.2 °C |
| Meningeom: Durchschnitt | 31.9 °C |
| Quadrat: Max | 32.6 °C |
| Quadrat: Min | 30.0 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 2.5 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 31.8 °C |

Thermogramm und Auswertungstabelle eines Meningeoms

II Hirnmetastase

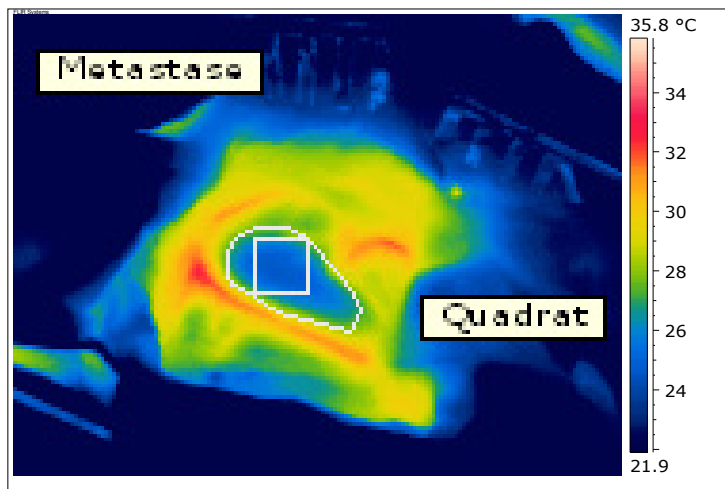


Digitalbild und Lageskizzierung einer Hirnmetastase



| Objektparameter | Wert |
|-----------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 21.1 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 55.7 % |
| Bezeichnung | Wert |
| gesundes Hirn: Max | 32.4 °C |
| gesundes Hirn: Min | 26.8 °C |
| gesundes Hirn: Max. – Min. | 5.6 °C |
| gesundes Hirn: Durchschnitt | 29.3 °C |
| Quadrat: Max | 30.1 °C |
| Quadrat: Min | 28.4 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 1.7 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 29.2 °C |

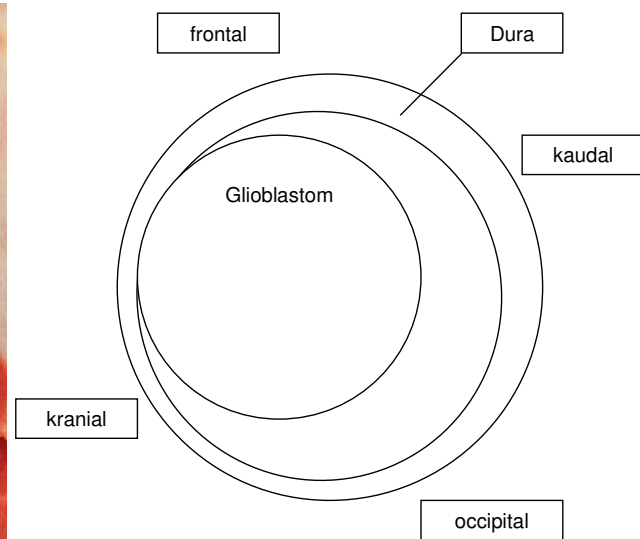
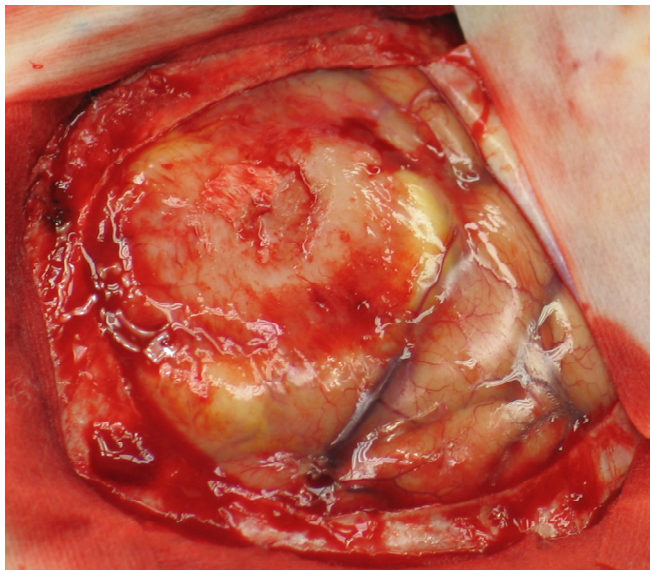
Thermogramm und Auswertungstabelle der gesunden Hirnoberfläche



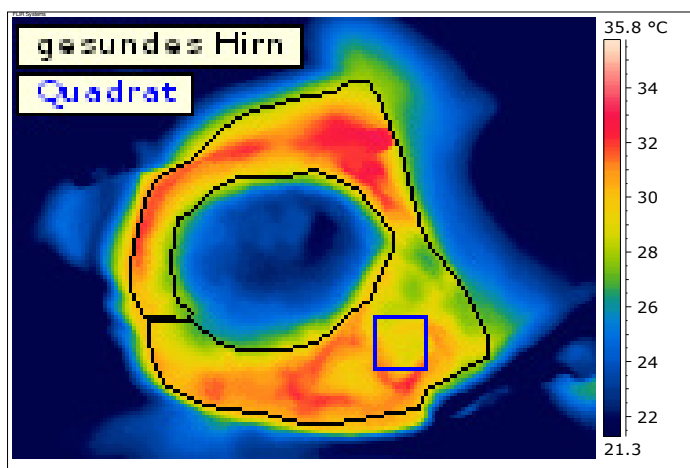
| Objektparameter | Wert |
|---------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 21.1 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 55.7 % |
| Bezeichnung | Wert |
| Metastase: Max | 29.4 °C |
| Metastase: Min | 24.5 °C |
| Metastase: Max. – Min. | 4.9 °C |
| Metastase: Durchschnitt | 26.4 °C |
| Quadrat: Max | 28.2 °C |
| Quadrat: Min | 24.5 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 3.6 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 25.4 °C |

Thermogramm und Auswertungstabelle einer Hirnmetastase

III Glioblastom

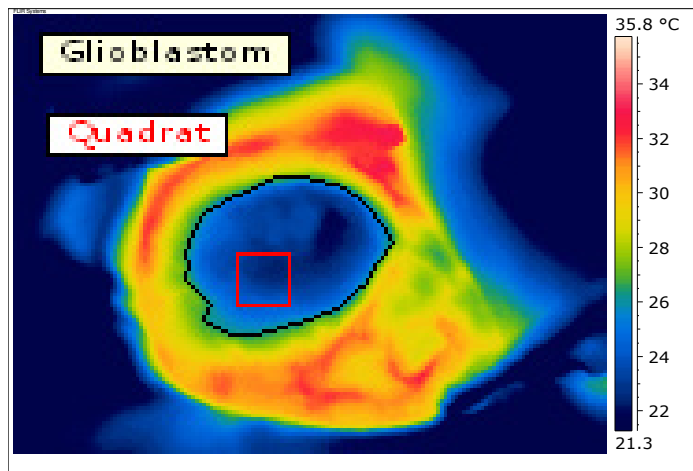


Digitalbild und Lageskizzierung eines Glioms



| Objektparameter | Wert |
|-----------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 19.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 49.6 % |
| Bezeichnung | Wert |
| gesundes Hirn: Max | 33.1 °C |
| gesundes Hirn: Min | 26.4 °C |
| gesundes Hirn: Max. – Min. | 6.7 °C |
| gesundes Hirn: Durchschnitt | 30.0 °C |
| Quadrat: Max | 31.5 °C |
| Quadrat: Min | 28.4 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 3.2 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 29.6 °C |

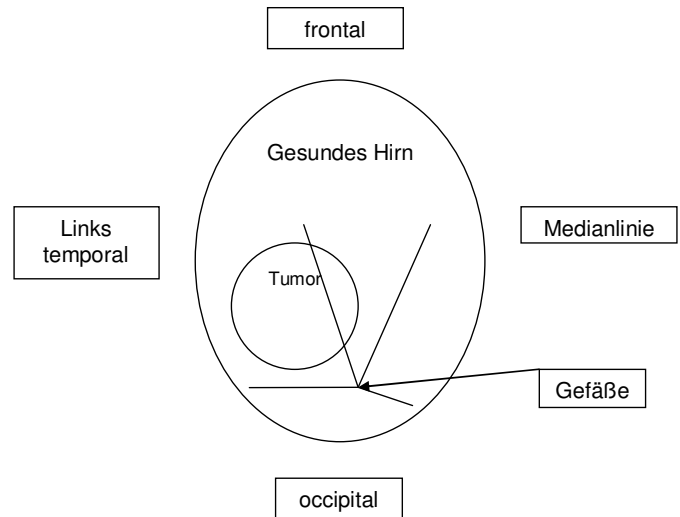
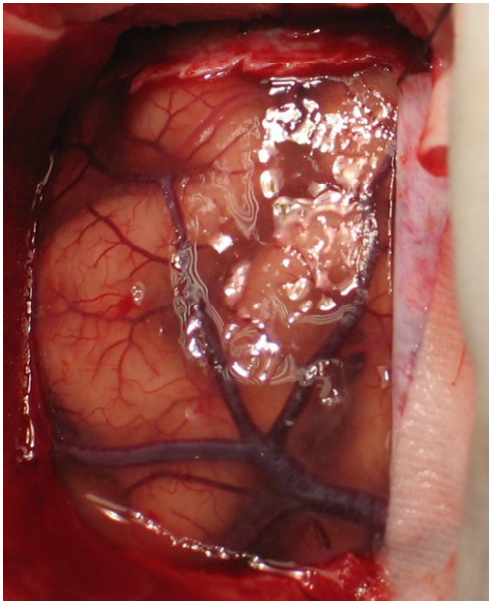
Thermogramm und Auswertungstabelle der gesunden Hirnoberfläche



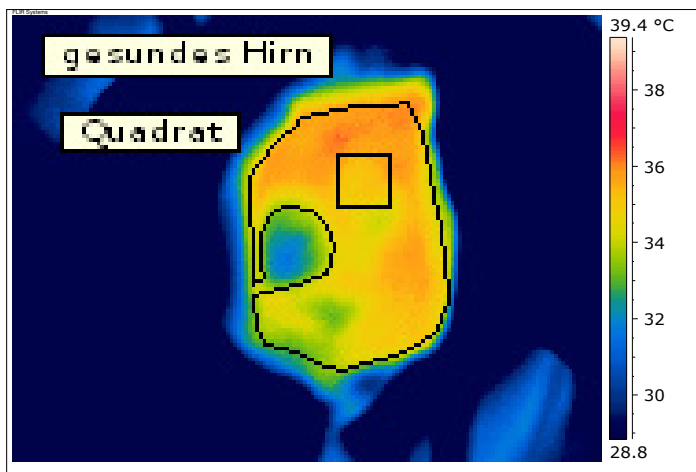
| Objektparameter | Wert |
|---------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 19.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 49.6 % |
| Bezeichnung | Wert |
| Glioblastom: Max | 27.6 °C |
| Glioblastom: Min | 21.5 °C |
| Glioblastom: Max. – Min. | 6.1 °C |
| Glioblastom: Durchschnitt | 24.0 °C |
| Quadrat: Max | 24.6 °C |
| Quadrat: Min | 22.3 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 2.3 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 23.2 °C |

Thermogramm und Auswertungstabelle des Glioms

IV Kavernom

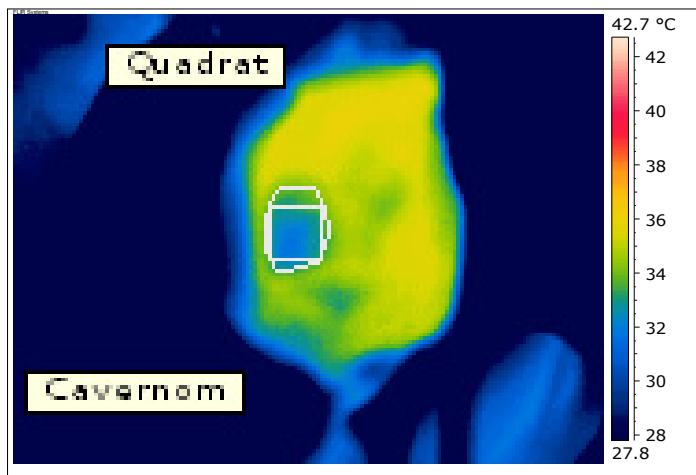


Digitalbild und Lageskizzierung



| Objektparameter | Wert |
|-----------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 21.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 73.0 % |
| Bezeichnung | Wert |
| gesundes Hirn: Max | 36.2 °C |
| gesundes Hirn: Min | 32.5 °C |
| gesundes Hirn: Max. – Min. | 3.7 °C |
| gesundes Hirn: Durchschnitt | 34.9 °C |
| Quadrat: Max | 35.8 °C |
| Quadrat: Min | 34.4 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 1.4 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 35.2 °C |

Thermogramm und Auswertungstabelle der gesunden Hirnoberfläche



| Objektparameter | Wert |
|---------------------------|---------|
| Emissionsgrad | 0.96 |
| Objektabstand | 0.5 m |
| Atmosphärentemperatur | 21.7 °C |
| Relative Luftfeuchtigkeit | 73.0 % |
| Bezeichnung | Wert |
| Quadrat: Max | 33.9 °C |
| Quadrat: Min | 31.6 °C |
| Quadrat: Max. – Min. | 2.3 °C |
| Quadrat: Durchschnitt | 32.6 °C |
| Cavernom: Max | 34.4 °C |
| Cavernom: Min | 31.6 °C |
| Cavernom: Max. – Min. | 2.8 °C |
| Cavernom: Durchschnitt | 32.9 °C |

Thermogramm und Auswertungstabelle des Kavernom

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock,

(Abgabedatum)

..... ..

(Unterschrift)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Nachname Wendt

Vorname Uta

Geburtsdatum **25.07.1983**

Geburtsort Rostock

Schul Ausbildung

1994 – 2003 Gymnasium, Rostock

1990 – 1994 Grundschule, Rostock

Studium

2003 – 2009 Studium der Humanmedizin
Medizinische Universität Rostock

10/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der
Gesamtnote gut abgeschlossen

8/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

03/2009 – 07/2009 Universitätsklinikum Rostock
Unfallchirurgie und Viszeralchirurgie

12/2008 – 03/2009 Klinikum Süd Rostock
Hämatologie/ Onkologie und Kardiologie

08/2008 – 12/2008 Universitätsklinikum Rostock
Wahlfach Neurochirurgie

Wissenschaftliche Tätigkeiten

05/2008 Vortrag über die Dissertation „Intraoperative Infrarotthermografie“ auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Münster

Famulaturen

03/2008 Notfallambulanz im Klinikum Süd Rostock

07/2007 Klinik und Poliklinik für Neurologie Uniklinikum Rostock

03/2007 Klinik und Poliklinik für Angiologie im Klinikum Süd Rostock

08/2006 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie in Rostock

03/2006 Dr. med. Paul / Praxis für Pädiatrie Rostock

03/2006 Dr. med. Somodi / Praxis für Augenheilkunde Rostock

Praktische Erfahrungen neben dem Studium

10/2007-06/2009 Aushilfskraft in der Intensivpflege bei Aktiv-Pflegeservice Ribnitz-Damgarten

Ärztliche Tätigkeit

06/2010- heute Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Städtisches Klinikum München Bogenhausen

01/2013-06/2013 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie Städtisches Klinikum München Neuperlach

Weiterbildung

03/2011 XVIII. Murnauer Regionalanästhesiesymposium und Workshop

04/2012 Mainzer Kompaktseminar Notfallmedizin in Obergurgl / Tirol