

Einfluss der hoch-intensiven fokussierten Ultraschall (HIFU)- Therapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelmsuniversität

Bonn

Lea Brück

aus Troisdorf

2017

Angefertigt mit der Genehmigung

Der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Strunk
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Strassburg

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.10.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Schild

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Pankreaskarzinom.....	5
1.1.1.	Epidemiologie.....	5
1.1.2.	Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms	5
1.2.	Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU).....	7
1.2.1.	Funktionsprinzip	7
1.2.2.	Einsatzmöglichkeiten.....	10
1.3.	Lebensqualität (Quality of life, QOL)	10
1.3.1.	Begriffsbestimmung.....	10
1.3.2.	Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, NRS)	11
1.4.	Fragestellung.....	11
2.	Material und Methoden.....	13
2.1.	Patientenkollektiv	13
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.3.	HIFU-Ablation.....	16
2.4.	Untersuchte Parameter	16
2.4.1.	EORTC QLQ-C30-Skalen	16
2.4.2.	Numerische Rating-Skala (NRS).....	18
2.4.3.	Bildgebung	19
2.5.	Statistische Auswertung	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	HIFU-Ablation: therapeutische Parameter.....	20
3.2.	Auswirkung der HIFU-Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten	22
3.3.	Auswirkung der HIFU-Behandlung auf die Schmerzsymptomatik (NRS)	25

3.4.	Tumorvolumenänderung im zeitlichen Verlauf	26
3.5.	Periprozedurale Nebenwirkungen	31
4.	Diskussion	33
5.	Zusammenfassung	40
6.	Literaturverzeichnis	41
7.	Tabellenverzeichnis.....	48
8.	Abbildungsverzeichnis.....	49
9.	Danksagung	50

1. Einleitung

1.1. Pankreaskarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 16.000 Menschen an einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 71 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren. Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig betroffen. Da das Pankreaskarzinom über einen langen Zeitraum symptomfrei bleibt, kommt es oft erst in fortgeschrittenen Stadien zu einer Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für beide Geschlechter bei ca. 8%. Das Pankreaskarzinom hat somit eine extrem schlechte Prognose und stellt die vierthäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen in Deutschland dar (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010 2013).

1.1.2. Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms

Die einzige potentielle kurative Behandlungsoption des Pankreaskarzinoms ist die operative Resektion (Doi et al. 2008), wobei eine R0-Resektion angestrebt wird (Raut et al. 2007; Wagner et al. 2004). In den UICC-Stadien I und II ist dies der Fall, wobei zur Einschätzung der Resektabilität und Indikationsstellung zur Operation eine gute bildgebende Diagnostik essentiell ist, ebenso der *Performance Status* (*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*) und der Allgemeinzustand des Patienten (Seufferlein et al. 2013). Vor allem bei nicht eindeutiger Bildgebung und klinischem Verdacht auf Peritonealkarzinose (Aszites und stark erhöhtem Ca19-9 Wert (Carbohydrate-Antigen 19-9)) kann eine Staging-Laparoskopie durchgeführt werden (Satoi et al. 2011). In 30% der Fälle finden sich Befunde, die eine komplette Resektion ausschließen (Hariharan et al. 2010). Eine adjuvante Chemotherapie wird bei R0- und R1-Resektion im UICC-Stadium I-III mit Gemcitabin oder 5-FU (5-Fluoruracil) / Folinsäure über 6 Monate empfohlen, da sich dies positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt (Neoptolemos et al. 2004; Oettle et al. 2007). Eine adjuvante, additive oder neoadjuvante Radiochemotherapie gehört in Deutschland nicht zur Standardtherapie und sollte nur in kontrollierten randomisierten Studien durchgeführt werden, da es für deren Nutzen keinen sicheren Beleg gibt (Assifi et al. 2011; Kalser und Ellenberg 1985; Neoptolemos et al.

2004). Befindet sich der Tumor in einem lokal fortgeschrittenem Stadium und hat dieser bereits die arteriellen Oberbauchgefäße, den Truncus coeliacus oder die Arteria mesenterica superior infiltriert (UICC-Stadium III), liegen Fernmetastasen vor (UICC-Stadium IV) oder weist der Patient eine hohe Komorbidität auf, wird von einer Resektion abgeraten (Mollberg et al. 2011; Ouaiissi et al. 2010; Shrikhande et al. 2007).

Die palliative Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms erfolgt mit Chemotherapie, um das Wachstum des Primärtumors zu verhindern, tumorbedingte Komplikationen zu vermeiden und Symptome zu lindern. Zur Zeit gilt Gemcitabin als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Pankreaskarzinoms, jedoch zeigen einige neuere Chemotherapieregime wie nab-Paclitaxel plus Gemcitabin, FOLFOX-6 (Folinsäure, Fluoruracil und Oxaliplatin) und FOLFIRINOX (Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan und Oxaliplatin) einen gewissen Überlebensvorteil im Vergleich zu der Gemcitabin-Monotherapie (Conroy et al. 2011; Hoff et al. 2013; Trouilloud et al. 2014). Eine der häufigsten Komplikationen bei dem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sind tumorbedingte Schmerzen, die sich meistens als Oberbauch- und Rückenschmerzen manifestieren. Ca. 80% der Patienten mit Pankreaskarzinom leiden darunter (Seufferlein et al. 2014). Diese können nach dem WHO-Stufenschema behandelt werden (Marinangeli et al. 2004), wobei bei nicht ausreichender Wirkung die Möglichkeit einer Blockade des Ganglion coeliacum oder einer rückenmarksnahen Anästhesie besteht (Gilmer-Hill et al. 1999; Staats et al. 2001). Jedoch zeigt die Coeliacum-Blockade nur einen zeitlich begrenzten Effekt auf die Dauer der Schmerzkontrolle (Polati et al. 1998). Neben der Plexus Coeliacum-Blockade gibt es weitere Therapieansätze in der Lokalthherapie des Pankreaskarzinoms. In den letzten Jahren wurden verschiedene minimal invasive bis invasive Verfahren, wie die Kryotherapie, die Radiofrequenzablation (RFA), die irreversible Elektroporation (IRE) und die Mikrowellentherapie bei der Behandlung von verschiedenen Tumorentitäten inkl. des Pankreaskarzinoms eingesetzt. Beispielsweise wird bei der RFA eine Elektrode in den menschlichen Körper eingebracht, über die Energie an das umliegende Gewebe abgegeben und so im Tumor eine Koagulationsnekrose erzeugt wird (der maximale Tumordurchmesser, der behandelt werden kann, beträgt dabei ca. 5 cm) (Keane et al. 2014; Ierardi et al. 2014; Salgado et al. 2014).

Neben Tumorschmerzen treten beim Pankreaskarzinom häufig im Erkrankungsverlauf tumorbedingte Cholestase oder Duodenalobstruktion auf. Diese können mit einer Stenteinlage, einer biliodigestiven Anastomose oder einer Gastroenterostomie behandelt werden (DiFronzo et al. 1998; Moss et al. 2006; Song et al. 2004).

Da sich bereits bei Erstdiagnose viele Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium des Pankreaskarzinoms befinden, kommt der palliativen Behandlung ein großer Stellenwert zu. Leider sind auch die palliativen Therapiemöglichkeiten mit zahlreichen Nebenwirkungen, wie z.B. Infektionen, Diarrhöen, Übelkeit und Erbrechen oder Neutropenie sowie Neuropathie, assoziiert (Moore et al. 2007; Scheithauer et al. 2016; Hoff et al. 2013; Kuschel et al. 2015; Dale et al. 2016). Die Entwicklung alternativer Behandlungsmöglichkeiten, die ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen und sich positiv auf die Schmerzintensität und Lebensqualität der Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom auswirken, ist deshalb von großer Bedeutung.

1.2. Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

1.2.1. Funktionsprinzip

Der hoch-intensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein innovatives minimal-invasives Verfahren zur Ablation von soliden Tumoren, wie z.B. Uterusmyomen, hepatozellulären Karzinomen (HCC) und Pankreaskarzinomen (Hynynen und Lulu 1990). Zur Bildgebung während der Therapie und Ablationskontrolle kann entweder der diagnostische Ultraschall (Ultraschall-gesteuerter HIFU, USgHIFU) oder die Magnetresonanztomographie (MRT-gesteuerter HIFU, MRgHIFU) verwendet werden. Hierbei wird der MRgHIFU überwiegend bei der Behandlung von soliden Tumoren in Organen angewandt, die keine großen Lageänderungen durch z.B. Atemexkursion oder Eigenbewegung während der Therapie erfahren, wie von Uterusmyomen und Knochentumoren. Der USgHIFU hat seine Vorteile u.a. in der Echtzeitbildgebung mittels Ultraschall (B-Bild-Sonographie) und eignet sich somit gut zur Therapie von Tumoren der parenchymatösen Oberbauchorgane, wie z.B. dem Pankreaskarzinom oder dem hepatozellulären Karzinom. Aber auch Uterusmyome gehören zu den Hauptindikationsgebieten des USgHIFU. Der therapeutische US nutzt im Gegensatz zum diagnostischen US wesentlich höhere Energien und Schalldrücke, die durch das speziell dafür aufgebaute HIFU-System erzeugt werden können. Zum Vergleich

zeigen diagnostische Schallköpfe zeitlich gemittelte Intensitäten von 0,1-100 mW/cm² und Schalldrücke von 0,001-0,003 MPa, wohingegen HIFU-Schallköpfe zeitlich gemittelte Intensitäten von 100-10.000 mW/cm² und Schalldrücke von bis zu 30 MPa erzeugen können (Dubinsky et al. 2008). Beim HIFU werden US-Wellen durch spezielle Wandler gebündelt und auf einen Zielpunkt innerhalb des menschlichen Körpers fokussiert, wodurch es im Zielgewebe zu einer Wärmeentwicklung mit Temperaturen von über 80°C und zu einer Koagulationsnekrose kommt. Die Koagulationsnekrose im Fokus hat ungefähr die Größe eines Reiskorns (8-15 mm lang, 1-3 mm breit). Eine Volumenablation wird durch das Aneinanderreihen multipler einzelner Ablationen erreicht (Abb. 1). Weitere Wirkungsmechanismen sind die Bildung von Gasbläschen im Gewebe, die durch Oszillation und Implosion hohe Drücke erzeugen und so Gewebe zerstören können (inerte Kavitation), sowie die Entstehung von mechanischen Scherkräften (Shehata 2012). Darüber hinaus wird angenommen, dass das Freiwerden von Tumorantigenen zur Stimulation des Immunsystems beiträgt und verschiedene immunologische Prozesse anstößt (Wu et al. 2007).

Vor der Durchführung der eigentlichen HIFU-Behandlung muss im Rahmen der sogenannten Simulation geklärt werden, ob der zu behandelnde Tumor dem Ultraschall zugänglich ist und wie der Abstand zu verletzungsgefährdeten Organen, insbesondere Darm- und Magenanteilen, Knochen oder Fremdmaterialien, wie z.B. einliegenden Plastik- oder Metallstents, sowie zu den vom Tumor ummauerten Gefäßen ist. Die Behandlung erfolgt bei Pankreas-, Leber- und Knochentumoren in der Regel in Allgemeinanästhesie, Uterusmyome werden in Analgosedierung therapiert. Die Behandlungsdauer hängt vor allem von der Größe und dem Ansprechen des Tumors ab, sowie von den erforderlichen Pausen zur Kühlung der Haut.

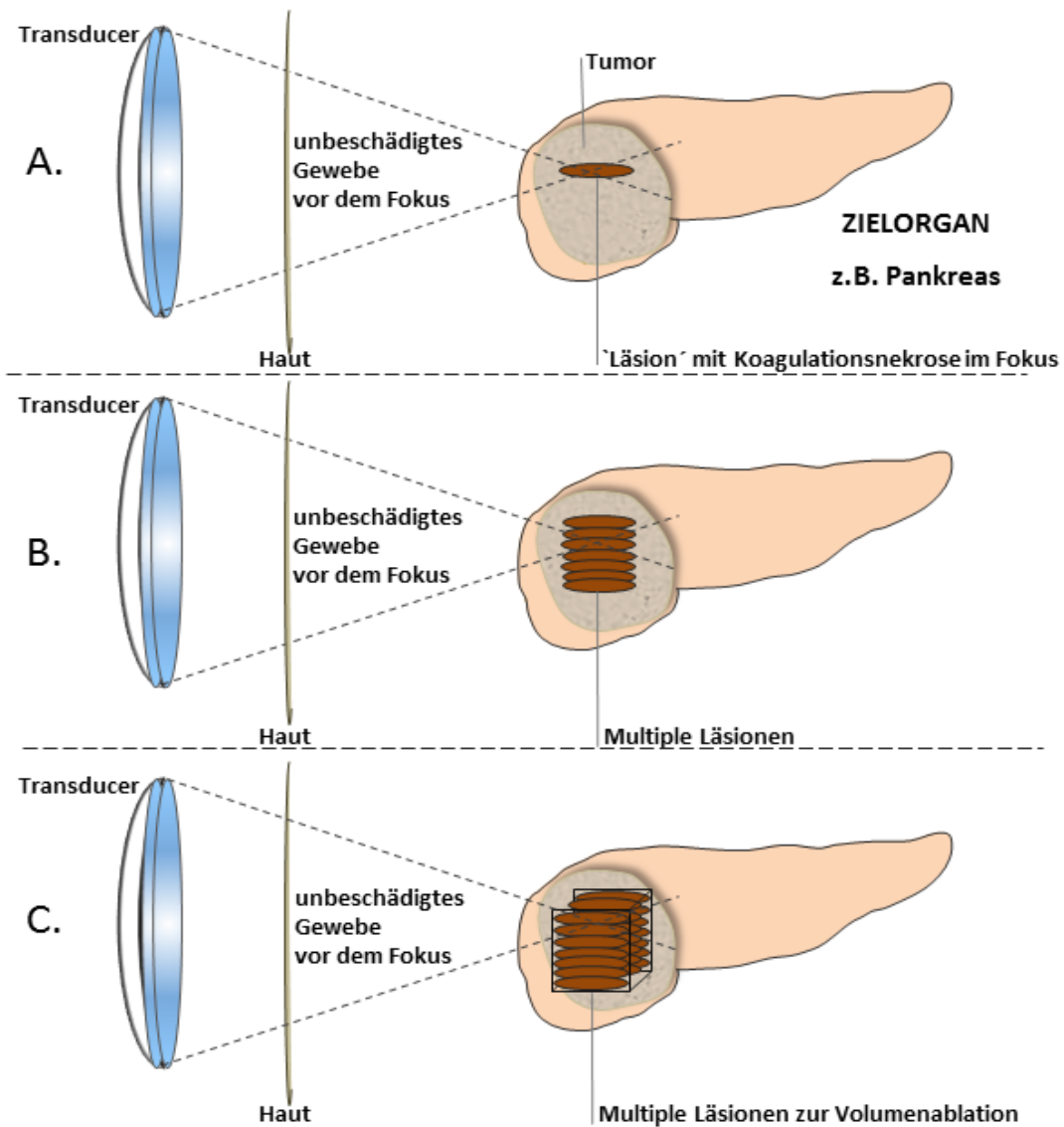


Abb. 1: Wirkweise des HIFU

- A Der hoch-intensive fokussierte Ultraschall wird durch spezielle Wandlersonden gebündelt, dass in der Zielregion ein reiskornförmiger Fokus entsteht (1 - 3 mm breit, 8 - 15 mm lang), der dann eine Koagulationsnekrose hervorrufen kann.
- B Durch Platzierung mehrerer Fokuszonen nebeneinander, können multiple Läsionen im Zielorgan erzeugt werden
- C Durch Aneinanderreihen einzelner Fokuszonen im gesamten Tumorumfang werden linien- und scheibenförmige Areale ablatiert, bis das gesamte Tumorumfang behandelt wurde

1.2.2. Einsatzmöglichkeiten

Der HIFU stellt ein innovatives Therapieverfahren dar und eröffnet für diverse Tumoren eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit. Prinzipiell gilt als Voraussetzung für die Durchführung einer HIFU-Therapie, dass das betreffende Organ bzw. der Tumor sonographisch darstellbar ist und der Abstand zwischen Tumor und Hautoberfläche (unter Berücksichtigung der Kompressionsmöglichkeiten) maximal 115 mm beträgt. Zu den Hauptindikationen des USgHIFU gehören das Pankreaskarzinom, Leber- und Knochtumore (inkl. Metastasen), Uterusmyome und Adenomyose, sowie Nierenzellkarzinome, experimentell in ausgewählten Fällen auch Mammakarzinome (Chen et al. 2010; Orsi et al. 2010; Wu et al. 2003; Wu et al. 2004; Wu et al. 2005a; Zhang et al. 2009; Zhang et al. 2014; Zhao et al. 2013). Die Hauptindikationen des MRgHIFU stellen Uterusmyome und Adenomyose sowie Knochtumore und Spondylarthrosen dar, seltener auch Mammakarzinome sowie Fibroadenome (Fukunishi et al. 2008; Furusawa et al. 2007; Hynynen et al. 2001; Stewart et al. 2006). Zur Therapie von Mammakarzinomen, Nierenkarzinomen und Knochtumoren finden sich nur vereinzelte Studien mit kleinen Patientenkollektiven, wohingegen bei anderen Tumoren, wie Uterusmyomen, dem Pankreaskarzinom oder dem hepatozellulären Karzinom bereits eine größere Anzahl an Studien überwiegend aus dem ostasiatischen Raum vorliegen (Rauch et al. 2015).

1.3. Lebensqualität (*Quality of life*, QOL)

1.3.1. Begriffsbestimmung

Das Wort Lebensqualität ist dem englischen Begriff „*Quality of life*“ (QOL) angelehnt. „*Quality of life was defined, therefore, as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.*“ (The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization 1995, S. 1405). Im medizinischen Fachgebrauch versteht man unter Lebensqualität also ein bio-psycho-soziales Modell, das den Einfluss einer medizinischen Therapie oder Behandlung auf den funktionalen Status des Patienten beschreibt. Dazu zählen unter anderem die physische, berufliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit, sowie somatische

Empfindungen. Da die Angaben über diese Faktoren vom Patienten selbst kommen und nicht objektiv messbar sind, ist die Lebensqualität ein subjektiver Begriff (Cella 1994; Grant et al. 1990).

1.3.2. Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, NRS)

Aufgrund der Subjektivität des Begriffes der Lebensqualität ist es für dessen Messung und Vergleichbarkeit in Studien umso wichtiger, ein geeignetes Instrument zu haben. Das in dieser Hinsicht am häufigsten verwendete ist der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), der für die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten in klinischen Studien entwickelt wurde. Anhand des Fragebogens können aus 30 Fragen standardmäßig fünf Funktionsskalen, neun Symptomskalen (sechs davon Einzelfragen) und der allgemeine Gesundheitszustand gebildet und evaluiert werden (Aaronson et al. 1993; Fayers et al. 2001).

Tumorschmerzen spielen eine zentrale Rolle bei Krebspatienten u.a. auch beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, insbesondere da diese einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Die tumorassoziierten Schmerzen können zusätzlich mit standardisierten Scores, wie der NRS-Schmerzskala (numerical rating score, numerische Rating-Skala; 0-10: 0 "keine Schmerzen", 10 "maximal vorstellbarer Schmerz") erfasst und evaluiert werden.

1.4. Fragestellung

Veröffentlichungen aus dem letzten Jahrzehnt zeigen den positiven Einfluss einer additiven HIFU-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom auf das lokale Tumorwachstum, die Krankheitsprogression, die tumorbedingte Symptomatik, insbesondere Tumorschmerzen und die Überlebenszeit der Patienten. Es konnten eine relevante Reduktion des Tumorwachstums und ein signifikanter Rückgang der Schmerzsymptomatik (Gao et al. 2013; Li et al. 2012; Sung et al. 2011; Wu et al. 2004) bei einer sehr geringen Nebenwirkungsrate erreicht werden (Gao et al. 2013; Orsi et al. 2010; Wang und Sun 2002). Auch wenn diese Daten vielversprechend sind, stammen die meisten Untersuchungen aus dem ostasiatischen Raum und stellen retrospektive

Beobachtungen und Fallserien dar. Somit stellt sich die Frage, ob das innovative HIFU-Verfahren ebenso gute Ergebnisse bei kaukasischen Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erzielen kann und insbesondere, ob eine derartige Behandlung einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität (QOL) der Patienten hat. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir prospektiv mit standardisierten Fragebögen im westmedizinischen Setting die klinischen Vorteile und die Wirksamkeit einer zusätzlich zur palliativen Standardtherapie durchgeführten HIFU-Behandlung hinsichtlich der Linderung der tumorbedingten Symptomatik und der konsekutiven Verbesserung der Lebensqualität.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden 23 Patienten, davon 8 Frauen und 15 Männer, im Alter von 47 bis 82 Jahren mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (22 mit histologisch gesichertem duktalem Adenokarzinom, einer mit neuroendokrinen Tumor) einer HIFU-Behandlung unterzogen (Tab. 1). Bei 2 Patienten bestand ein Rezidiv nach Whipple-Operation. Alle Tumoren befanden sich in unmittelbarer Nähe zum Magen bzw. Darm und/oder zu den Oberbauchgefäßen (Truncus coeliacus, Arteria/Vena lienalis, Arteria/Vena mesenterica superior, Arteria hepatica communis, Pfortader). Bei 7 der 23 Patienten wurde bei Cholestase im Vorfeld ein Stent zur biliären Drainage implantiert (davon hatten 6 Patienten einen Metall- und ein Patient einen Plastikstent).

Bei 3 Patienten wurde im weiteren Verlauf eine zweite HIFU-Behandlung bei lokalem Tumorprogress durchgeführt (jeweils 14, 9 und 2,5 Monate nach der ersten HIFU-Therapie).

Tab. 1: Tabellarische Aufstellung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika

<i>Parameter</i>	<i>Wert</i>
Patientenanzahl	n=23
Geschlecht	
männlich	15 (65) ¹
weiblich	8 (35)
Alter (J.)	66,0 ± 9,9 (47 - 82) ²
ECOG³ Status	
0	9 (39)
1	12 (52)
2	2 (9)
Tumorlokalisation	
Kopf	13 (57)
Korpus	4 (17)
Kopf/Korpus	6 (26)
UICC⁴ Stadium	
Stadium III	9 (39)
Stadium IV	12 (42)
Rezidiv nach OP	2 (9)
Fernmetastasen⁵	13(56)
CA 19-9⁶	
positiv	20 (87)
negativ	3 (13)
Gefäßummauerung	23(100)
Biliäre Drainage	
Metallstent	6 (26)
Plastikstent	1 (4)
Vorbehandlung	
Chemotherapie	21 (91)
Radiotherapie	2 (9)
Explorative	7 (30)
Laparotomie	

¹Zahl (%)

² Mittelwert ± Standardabweichung (Spannweite)

³ ECOG: Easter Cooperative Oncology Group

⁴ UICC: Union internationale contre le cancer

⁵ hepatische, pulmonale, peritoneale Metastasen

⁶ Carbohydrate-Antigen 19-9

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Indikation für eine additive HIFU-Behandlung wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz der CIO-Ambulanz der Universitätsklinik Bonn individuell für jeden Patienten gestellt. Dabei wurden festgelegte Auswahlkriterien berücksichtigt (Tab. 2). Ob eine HIFU-Behandlung technisch durchgeführt werden kann, wurde im Rahmen einer Simulation am HIFU-Gerät überprüft.

Die HIFU-Behandlung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und nach positivem Votum durch die Ethikkommission durchgeführt.

Tab. 2: Auswahlkriterien für die HIFU-Therapie

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
(1) Alter \geq 18 Jahre	(1) chirurgische Resektion möglich
(2) inoperables Pankreaskarzinom mit Indikation zur palliativen Standardtherapie	(2) nicht narkosefähiger Patient
(3) schriftlich dokumentierte Einwilligung zur Studienteilnahme	(3) ECOG >2
(4) ECOG ≤ 2	(4) keine ausreichende sonographische Darstellung des Tumors (z.B. postoperativ oder postradiogen)
(5) ausreichende Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ● absolute Neutrophilie $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ● Hämoglobin ≥ 8 g/dL ● Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/L$ ● AST/ALT ≤ 5x des Normwertes ● Gamma-GT ≤ 5x des Normwertes ● Kreatinin im Normbereich oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min 	(5) ausgeprägte Narbenbildung entlang des akustischen Zugangsweges
(6) Tumorschmerz und/oder lokales Tumorwachstum	
(7) ausreichende sonographische Darstellbarkeit des Tumors in Bauchlage sowie sicherer akustischer Zugangsweg	
(8) maximaler Abstand zwischen der Hautoberfläche und dem weitesten Fokus im Tumor ca. 11 cm	
(9) narkosefähiger Patient	

2.3. HIFU-Ablation

Die HIFU-Behandlung wurde mit dem HIFU-System *Model JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (Chongqing Haifu Medical Technology, China)* durchgeführt. Dieses enthält ein Ultraschallgerät zur Echtzeitbildgebung (1 – 8 MHz MyLab70, Esaote, Genua, Italien) und einen keramischen Wandler zur Erzeugung des therapeutischen Ultraschalls (20 cm Durchmesser, Brennweite 15 cm, Frequenz 0,8 MHz). Am Tag vor der Behandlung wurde eine strikte Darmvorbereitung, entsprechend der vor einer Koloskopie, durchgeführt, um die Verletzungsgefahr von Risikostrukturen zu reduzieren und Artefakte durch gasgefüllte Darmabschnitte zu verhindern. Um auch kleinste Luftbläschen im Zugangsweg, also aus der Hautpartie der vorderen oberen Bauchwand zu entfernen und somit einer kutanen Ödembildung entgegenzuwirken bzw. Hautverbrennungen vorzubeugen, wurde die Bauchhaut über dem Behandlungsbereich rasiert, gereinigt und mit einem speziellen Entgasungsgerät entlüftet. Zudem wurde periinterventionell eine Magensonde gelegt, wodurch entblähende Mittel (Simeticon®) verabreicht wurden. Die Patienten befanden sich während der Behandlung in Bauchlage. Die Vitalparameter wurden durch die Kollegen der Anästhesiologie überwacht.

2.4. Untersuchte Parameter

Mittels validierter Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und NRS) sowie objektiver Bestimmung der Tumorgröße anhand der Bildgebung wurde der Behandlungserfolg im Verlauf prospektiv evaluiert (vor Behandlung (Baseline), 1 und 6 Wochen nach HIFU und 3 Monate nach HIFU). 5 Patienten konnten über einen Zeitraum von 6 Monaten und weitere 4 Patienten bis ein Jahr postinterventionell beobachtet werden.

2.4.1. EORTC QLQ-C30-Skalen

Mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens lassen sich verschiedene Aspekte der Lebensqualität messbar machen. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen besteht aus 30 Fragen, aus denen 15 verschiedene Skalen gebildet werden. Die Skalen beinhalten 5 Funktionsskalen (Fragen 1-7 und 20-27), 9 Symptomskalen (Fragen 8-19 und 28) und den allgemeinen Gesundheitszustand (Fragen 29 und 30) (Tab. 3). In die meisten Skalen fließen mehrere Fragen ein, sechs Skalen (*Dyspnoe, Insomnia, Appetitverlust,*

Verstopfung, Diarrhö, Finanzielle Schwierigkeiten) beziehen sich auf nur eine Frage (einzelne Items). Die Fragen 1-28 haben jeweils die Antwortmöglichkeiten „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ oder „sehr“ und sind den Werten 1-4 zugeordnet. Somit haben die Fragen eine Spannweite von 3. Die Antwortmöglichkeiten der Fragen 29 und 30 reichen von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ und haben eine Spannweite von 6. Jede Frage wird ausschließlich in einer Skala berücksichtigt.

Tab. 3: Einteilung der EORTC-Skalen: EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0 zur Evaluation der Lebensqualität anhand verschiedener Funktions- und Symptomparameter

	Anzahl der Fragen	Spannweite*	Version 3.0 Frage-nummern
Allgemeiner Gesundheitsstatus	2	6	29,30
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	5	3	1-5
Rollenfunktion	2	3	6,7
Emotionale Funktion	4	3	21-24
Kognitive Funktion	2	3	20,25
Soziale Funktion	2	3	26,27
Symptomskalen			
Fatigue	3	3	10,12,18
Übelkeit/Erbrechen	2	3	14,15
Schmerz	2	3	9,19
Dyspnoe	1	3	8
Insomnia	1	3	11
Appetitverlust	1	3	13
Verstopfung	1	3	16
Diarrhö	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28

**Spannweite*: Differenz zwischen der höchstmöglichen und der niedrigstmöglichen Antwort auf eine Frage; meistens liegen die Werte zwischen 1 und 4, entsprechend einer Spannweite von 3

Die Skalen werden wie folgt berechnet:

Zunächst wird der Rohwert (RW) gebildet, indem alle zu einer Skala zugehörigen Items addiert und durch die Anzahl der Items geteilt werden.

Der Rohwert ist somit der Mittelwert der Items.

$$\text{Rohwert} = RW = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Rohwerte anschließend in lineare Werte einer Skala von 0 % bis 100 % transformiert.

Für die Funktionsskalen wird der Score dann wie folgt ermittelt:

$$\text{Score} = \left(1 - \frac{RW-1}{\text{Spannweite}}\right) \times 100$$

Für die Symptomskalen und den Allgemeinen Gesundheitszustand:

$$\text{Score} = \frac{RW-1}{\text{Spannweite}} \times 100$$

Alle Skalen reichen von Werten von 0 bis 100, wobei 100 dem best- bzw. schlechtmöglichen Zustand entspricht. In den Funktionsskalen und bei dem allgemeinen Gesundheitszustand bedeutet ein hoher Wert also einen guten Funktionszustand. In den Symptomskalen ist ein hoher Wert jedoch mit einer starken Symptomatik assoziiert.

2.4.2. Numerische Rating-Skala (NRS)

Da tumorbedingte Schmerzen bei Patienten mit Pankreaskarzinom eine große Rolle spielen und somit auch einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wurde nicht nur durch die Fragen 9 und 19 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, sondern auch durch die Numerische Rating-Skala (NRS) die Schmerzintensität im Verlauf (vor HIFU, 1 Woche und 6 Wochen sowie 3 Monate und 6 Monate nach HIFU) erfasst und evaluiert. Die NRS-Skala reicht von 0 - 10, wobei 0 „kein Schmerz“ und 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“ bedeutet.

2.4.3. Bildgebung

Um die Tumolvolumenreduktion im Verlauf beurteilen zu können, wurde maximal 2 Wochen vor HIFU eine Ausgangsbildgebung, sowohl mit CT als auch mit MRT durchgeführt (64-Zeiler CT-Scanner Brilliance; 1,5-Tesla MRT-Scanner Ingenia; Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande). Unmittelbar vor der Behandlung wurde die Tumordurchblutung mithilfe von CEUS (kontrastverstärkte Ultraschall-Untersuchung) nach intravenöser Gabe von Sonovue® (Bracco, Italien) ermittelt. Zur Langzeitkontrolle wurde weitere CT- und MRT-Bildgebung jeweils eine Woche und 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach HIFU durchgeführt. So konnte die Volumenreduktion (in %) 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach Therapie bestimmt werden. Therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden miterfasst.

2.5. Statistische Auswertung

Die Daten dieser longitudinalen Beobachtungsstudie wurden mit Stata, Version 13.1 (Stata Corp, Lakeway Antriebs College Station, USA) analysiert. Mittelwerte und ihre Konfidenzintervalle, Mediane, Standardabweichungen sowie Spannweiten wurden bestimmt. Die multivariaten Dimensionen der Lebensqualität wurden auf Basis des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0, in seiner validierten deutschen Fassung bewertet. Die primäre statistische Analyse der entsprechenden Scores zur Lebensqualität, der Schmerz-Scores und der Tumolvolumina wurde mit dem gemischten Paneldatenmodell (mixed model) durchgeführt, wobei alle Parameter vor der HIFU-Behandlung (Baseline) und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung (1 Woche, 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate) verwendet wurden. Ein gemischtes Paneldatenmodell ermöglicht die statistische Analyse auch bei fehlenden Datenpunkten (nicht balanciertes Modell). Die Modellrobustheit (Sensitivitätsprüfung) erfolgte mit einem nicht-parametrischen Skilling-Mack-Test für nicht balancierte Paneldaten. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. HIFU-Ablation: therapeutische Parameter

Bei allen Patienten wurde die HIFU-Ablation unter Allgemeinanästhesie und in Bauchlage durchgeführt. Die Behandlungszeit variierte zwischen 36 und 114 Minuten (Tab. 4), bedingt z.B. durch unterschiedliche Tumorgrößen, unterschiedliches Ansprechen des Tumors auf den therapeutischen Ultraschall, sowie Behandlungspausen zur Kühlung der Haut im akustischen Zugangsweg. Die Beschallungsleistung im Fokus (70 - 400 W) wurde für jeden Patienten individuell festgelegt; dabei wurde ein Sicherheitsabstand von 0,5 - 1 cm zum Tumorrand und zu einliegenden Stents eingehalten.

Tab. 4: Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung von 23 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Behandlungszeit	
[min]	113,9 ¹ ± 35,9 ² (66 – 222) ³
Beschallungszeit	
[s]	899,2 ± 407,8 (548 – 2452)
Gesamtenergie	
[J]	323219,1 ± 145034,9 (162000,0 – 851200,0)
Leistungsbereich	
[W]	70 - 400
Mittlere Leistung	
[W]	358,2 ± 58,6 (200 – 400)
Graustufen-Änderungen	
Massive	5 (22%)
Mäßige	9 (39%)
Keine	9 (39%)
Energie pro Volumeneinheit	
CT [J/ml]	9591
MRT [J/ml]	11585

¹ Mittelwert

² Standardabweichung

³ Min-Max

Abb. 2 verdeutlicht die Möglichkeit des HIFU, auch Tumore in schwierigen Lokalisationen, z.B. in Stent-Nähe mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 – 1 cm zu abladieren.

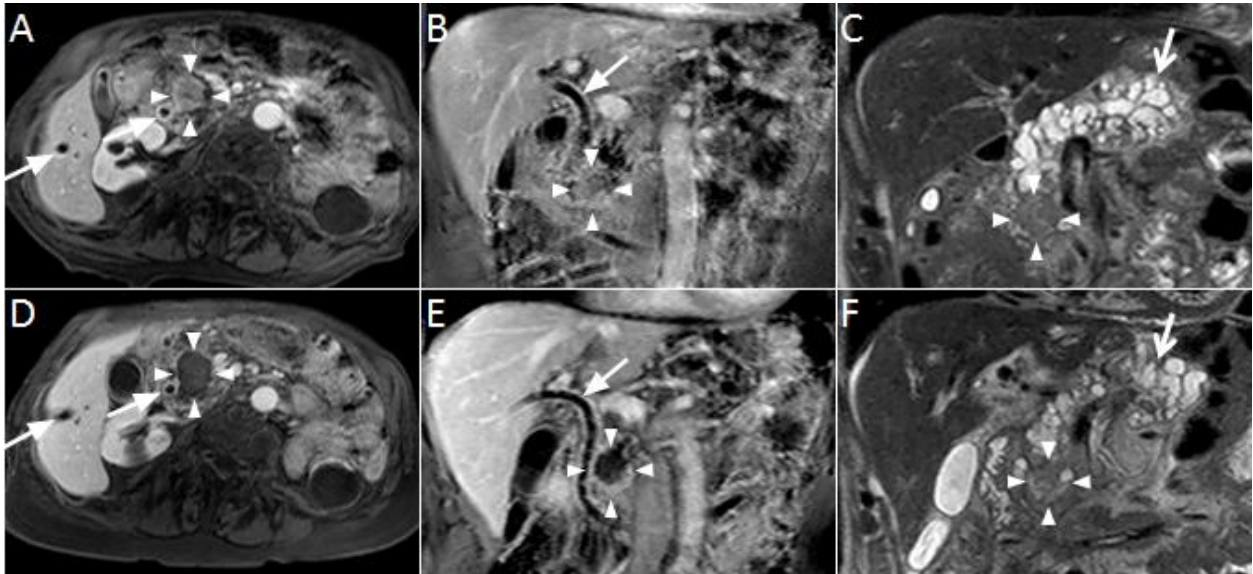


Abb. 2: Bei Erstvorstellung 82-jähriger Patient mit einem inoperablen Pankreaskopfkarcinom (*weiße Pfeilspitzen*) innerhalb des zystisch transformierten Pankreas (*weißer Pfeil in C und F*) und einliegender PTCD (perkutane transhepatische Cholangiographie-Drainage, Yamacava-Drainage; *weiße Pfeile in A, B, D und E*).

A, D transversale kontrastmittelverstärkte MRT-Aufnahmen (eTHRIVE-Dynamik) jeweils vor und nach HIFU; nach HIFU ist die hypointense Ablationshöhle erkennbar

B, E koronare kontrastmittelverstärkte MRT-Aufnahmen (eTHRIVE) jeweils vor und nach HIFU; nach HIFU ist die hypointense Ablationshöhle ohne Kontrastmittel-Aufnahme erkennbar

C, F koronare T2-gewichtete MRT-Aufnahmen jeweils vor und nach HIFU; zystisch transformiertes Pankreas (*weiße Pfeile*)

Um Hautverbrennungen zu vermeiden und der Bildung eines subkutanen Ödems entgegen zu wirken, wurde die Hautpartie im akustischen Zugangsweg in regelmäßigen Abständen palpatorisch kontrolliert und gekühlt. Beim Auftreten von erkennbaren Grauskala-Änderungen im Zielbereich bzw. nach mindestens 50 Sekunden Beschallungszeit in einem bestimmten Fokus wurde zum nächsten Fokus gewechselt, um so eine Volumenablation zu erhalten.

Sofern das subkutane Ödem eine Fortsetzung der Therapie erlaubte, wurde gegen Ende der Behandlung eine kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) durchgeführt. Zeigte sich hier das behandelte Areal ohne Durchblutung, wurde dies als ausreichender Therapieerfolg angesehen, andernfalls wurde die HIFU-Ablation fortgesetzt. Nach der HIFU-Behandlung verblieben die Patienten für 2-5 Tage stationär.

3.2. Auswirkung der HIFU-Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten

In unserem Patientenkollektiv konnte in den Bereichen Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schmerz eine signifikante Verbesserung bereits eine Woche nach durchgeführter HIFU-Behandlung beobachtet werden. Der Effekt blieb im zeitlichen Verlauf bis 6 Monate nach HIFU erhalten. Nach 6 Wochen zeigte sich auch bei den Items Fatigue und Finanzielle Schwierigkeiten eine signifikante Verbesserung, die sowohl 3 Monate als auch 6 Monate nach Therapie erhalten blieb (Tab. 5) (Abb. 3). Der allgemeine Gesundheitszustand verbesserte sich bereits in der ersten Woche nach HIFU. Dieser Effekt blieb über den Zeitraum von 6 Monaten bestehen. Nach 3 Monaten wurde bei den Skalen Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Insomnia, Appetitverlust und Diarrhoe ebenfalls eine tendenzielle Verbesserung beobachtet. Nach 6 Monaten verschlechterte sich der Wert der kognitiven Funktion jedoch wieder auf den Ausgangswert vor HIFU. Die Skalen Körperliche Funktion, Übelkeit/Erbrechen und Dyspnoe haben sich über den Zeitraum von 3 Monaten kaum verändert, verbesserten sich jedoch alle nach 6 Monaten. Drei Monate nach HIFU zeigte sich bei dem Item Verstopfung eine tendenzielle Verschlechterung, gefolgt von einer Linderung dieses Symptoms nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 3).

Tab. 5: Rohdaten (MW, KI 95%) der Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von 23 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

EORTC Skalen		Mittelwert [95% KI]				P-value		
		vor HIFU I	1 Woche nach HIFU II	6 Wochen nach HIFU III	3 Monate nach HIFU IV	I vs. II	I vs. III	I vs. IV
Allgemeiner Gesundheitsstatus		44.7 [37.2;52.1]	50.8 [43.3;58.2]	53.8 [46.3;61.2]	52.4 [44.3;60.5]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Funktionsskalen	Körperliche Funktion	63.6 [53.7;73.6]	64.9 [54.9;74.8]	71.2 [61.3;81.1]	63.6 [53.4;73.9]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Rollen Funktion	48.5 [36.4;60.7]	51.5 [39.3;63.6]	58.3 [46.1;70.6]	52.8 [39.9;65.7]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Emotionale Funktion	49.2 [38.5;60.0]	64.0 [53.3;74.7]	68.6 [57.8;79.3]	66.0 [54.7;77.3]	<i>0.002</i>	<i><0.001</i>	<i>0.001</i>
	Kognitive Funktion	69.7 [59.9;79.5]	73.5 [63.7;83.3]	76.5 [66.7;86.3]	73.4 [63.0;83.9]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Soziale Funktion	47.7 [37.8;59.7]	59.8 [47.9;71.8]	55.3 [43.4;67.3]	61.1 [48.6;73.6]	<i>0.016</i>	<i>n.s.</i>	<i>0.013</i>
Symptomskalen	Fatigue	62.1 [50.6;73.6]	51.0 [39.5;62.5]	49.5 [37.9;61.0]	48.2 [36.2;60.3]	<i>n.s.</i>	<i>0.003</i>	<i>0.003</i>
	Übelkeit/ Erbrechen	9.9 [4.1;15.6]	9.1 [3.3;14.9]	6.1 [0.3;11.8]	9.1 [2.8;15.4]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Schmerz	53.0 [42.6;63.4]	31.8 [21.4;42.2]	29.4 [18.8;40.0]	24.5 [12.0;37.1]	<i><0.001</i>	<i><0.001</i>	<i><0.001</i>
	Dyspnoe	29.0 [16.3;41.7]	24.6 [12.0;37.4]	26.1 [13.4;38.8]	28.0 [14.7;41.3]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Insomnia	43.9 [29.5;58.4]	36.4 [21.9;50.9]	40.9 [26.4;55.4]	40.2 [25.0;55.3]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Appetitverlust	43.9 [28.8;59.1]	34.8 [9.7;50.0]	30.3 [15.1;45.5]	38.0 [21.8;54.1]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Verstopfung	14.5 [4.9;25.0]	8.7 [-1.8;19.2]	20.3 [9.8;30.8]	18.0 [6.9;29.1]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Diarrhoe	43.5 [28.2;58.8]	34.8 [19.5;50.1]	33.3 [18.1;48.6]	40.0 [23.9;56.1]	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
	Finanzielle Schwierigkeiten	24.2 [13.3;35.2]	21.2 [10.2;32.2]	10.6 [-0.4;21.6]	12.3 [0.9;23.8]	<i>n.s.</i>	<i>0.002</i>	<i>0.013</i>

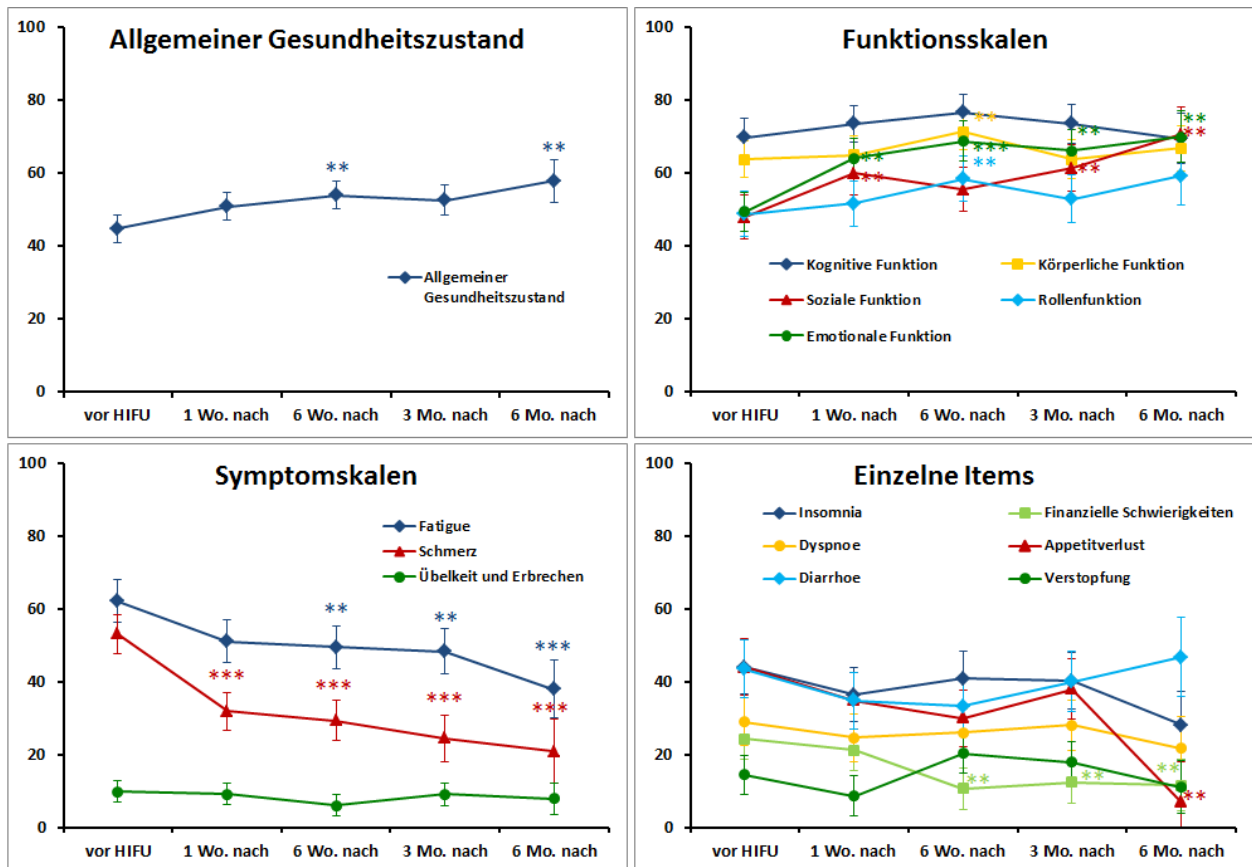


Abb. 3: Graphische Darstellung der Skalen des EORTC QLQ-30-Fragebogens von 23 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vor HIFU-Therapie und 1 Woche, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach HIFU (1 Stern: $p \leq 0,05$; 2 Sterne: $p < 0,01$; 3 Sterne: $p < 0,001$)

3.3. Auswirkung der HIFU-Behandlung auf die Schmerzsymptomatik (NRS)

Vor der Behandlung litten 20 von 23 Patienten unter tumorbedingten behandlungsbedürftigen Schmerzen. Zwei Patienten gaben trotz täglicher Opioid-Einnahme starke Schmerzen an (NRS 7 - 10). Neun Patienten hatten mittelstarke Schmerzen (NRS 4 - 6), 5 davon unter Opioid- und 4 unter Metamizol-Dauertherapie. Weitere 9 Patienten gaben leichte Schmerzen (NRS 1- 3) an, davon 4 unter Opioid-, 3 unter Metamizol-Dauertherapie, einer bekam Metamizol bei Bedarf und ein weiterer Patient keine Schmerzmedikation. Drei Patienten waren vor der Behandlung schmerzfrei, zwei davon ohne Schmerzmedikation, einer mit Metamizol-Einnahme bei Bedarf. Bereits eine Woche nach HIFU konnte eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität anhand der NRS beobachtet werden, die im Verlauf bis 3 Monate nach Therapie anhielt (Tab. 6).

Tab. 6: Mittelwerte des NRS Fragebogens und Tumorvolumen (CT und MRT) von 23 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

	Mittelwert [95% KI]				P-value		
	vor HIFU I	1 Woche nach HIFU II	6 Wochen nach HIFU III	3 Monate nach HIFU IV	I vs. II	I vs. III	I vs. IV
NRS	3.9 [3.2;4.5]	2.5 [1.8;3.2]	2.1 [1.4;2.8]	2.1 [1.3;2.9]	<0.001	<0.001	<0.001
Volumen CT [ml]	34.1 [26.5;41.7]	33.1 [26.4;39.8]	24.2 [18.7;29.6]	19.3 [11.8;26.8]	<i>n.s.</i>	<0.001	<0.001
Volumen MRT [ml]	27.7 [20.4;35.0]	27.4 [20.5;34.3]	19.8 [15.0;24.6]	13.4 [8.3;18.4]	<i>n.s.</i>	0.003	<0.001

Beispielsweise änderte sich bei dem ersten in Bonn mit USgHIFU behandelten Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom der NRS-Wert von 8 vor HIFU auf 1 bereits eine Woche nach HIFU; ein NRS-Wert von 1 bestand weiterhin auch in der 29-Monate-Verlaufskontrolle, was den dauerhaften positiven Effekt der zusätzlichen HIFU-Behandlung unterstreicht.

Bei einer 59-jährigen Patientin mit Pankreaskopfkarzinom und pulmonalen sowie hepatischen Metastasen konnte sowohl der NRS-Wert von 5 auf 0 reduziert werden, als auch die Metamizol-Therapie (3-mal tägliche Einnahme) nach 3 Monaten abgesetzt werden.

Bei drei weiteren Patienten sank der NRS-Wert nach 3 Monaten auf 0 (bei 2 Patienten Ausgangswert 2, bei einem Patient Ausgangswert 5) und die Metamizol-Dauertherapie konnte abgesetzt werden. Ein weiterer Patient konnte postinterventionell ebenfalls komplett auf seine Opioid-Medikation mit Oxycodon verzichten, zusätzlich sank sein NRS-Wert von 4 auf 2 nach 3 Monaten.

Bei 5 Patienten konnte die Schmerzmedikation reduziert werden, ohne dass ein Anstieg der Schmerzintensität 6 Wochen nach Therapie festgestellt wurde.

3.4. Tumorzvolumenänderung im zeitlichen Verlauf

Die Tumorzvolumina zeigten über die 6 Monate hinweg eine signifikante Größenabnahme. Bereits nach 6 Wochen schrumpfte die Mehrheit der Tumoren (22 von 23) sowohl gemessen in der CT- als auch in der MRT-Bildgebung signifikant im Vergleich zu den Ausgangsuntersuchungen (Volumenreduktion um 29,0 % in der CT, 28,5 % in der MRT). Nach 3 Monaten war das Volumen bereits um 43,4 % (CT) bzw. 51,6 % (MRT) zurückgegangen und nach 6 Monaten um 47,2 % (CT) bzw. 50,5 % (MRT) (Abb. 4).

Beispielsweise wurde bei einer Patientin im UICC Stadium IV mit ausgeprägten Lebermetastasen und Peritonealkarzinose eine Volumenreduktion des Pankreastumors in den MRT-Kontrollen um 18,2 % nach 6 Wochen, um 59,7 % nach 3 Monaten und um 66,2 % nach 6 Monaten beobachtet (Abb. 5).

Bei einem anderen, 70-jährigen Patienten (Stadium UICC III) mit einem Ausgangstumorzvolumen von 53,0 ml lag die Tumorzvolumenreduktion in den MRT-Kontrollen bei 26,6 % nach 6 Wochen, 64,4 % nach 3 Monaten und 79,9 % nach 6 Monaten, dies auch ohne eine begleitende Chemotherapie. In der 9-Monate-

Verlaufskontrolle wurde ein erneutes deutliches Tumorwachstum, ausgehend von zuvor nicht therapierten Randbereichen, mit Pelottierung der hinteren Magenwand festgestellt. Eine zweite HIFU-Behandlung konnte weiterhin das Tumolvolumen signifikant reduzieren: 7 Monate nach dem 2. HIFU lag die Tumolvolumenreduktion bei 79,5 % (im Vergleich zum Ausgangswert vor dem 2. HIFU). Korrespondierend zeigte der Verlauf des Tumormarkers Ca 19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) nach der ersten HIFU-Behandlung mit zunehmender Tumorschrumpfung eine deutliche Abnahme, gefolgt von einem Anstieg beim Auftreten des Rezidivs und erneutem Abfall nach zweiter HIFU-Behandlung (Abb. 6).

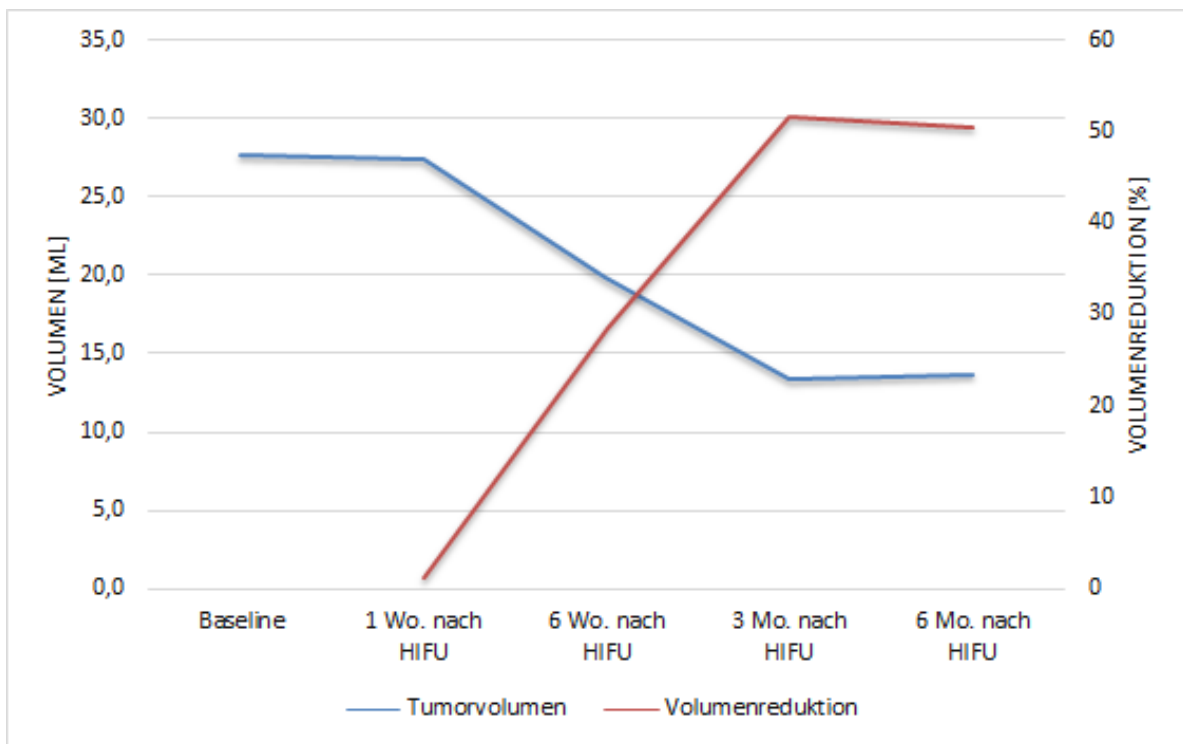


Abb. 4: Graphische Darstellung des Tumolvolumens (MW anhand der MRT-Bildgebung) und der prozentualen Tumolvolumenreduktion im zeitlichen Verlauf, gemessen in der MRT-Bildgebung. In der Verlaufskontrolle eine Woche nach HIFU lässt sich noch keine Volumenreduktion feststellen. Nach 6 Wochen reduzierte sich das Tumolvolumen durchschnittlich um 28,5 %, nach 3 und 6 Monaten um jeweils 51,6 % und 50,5 %

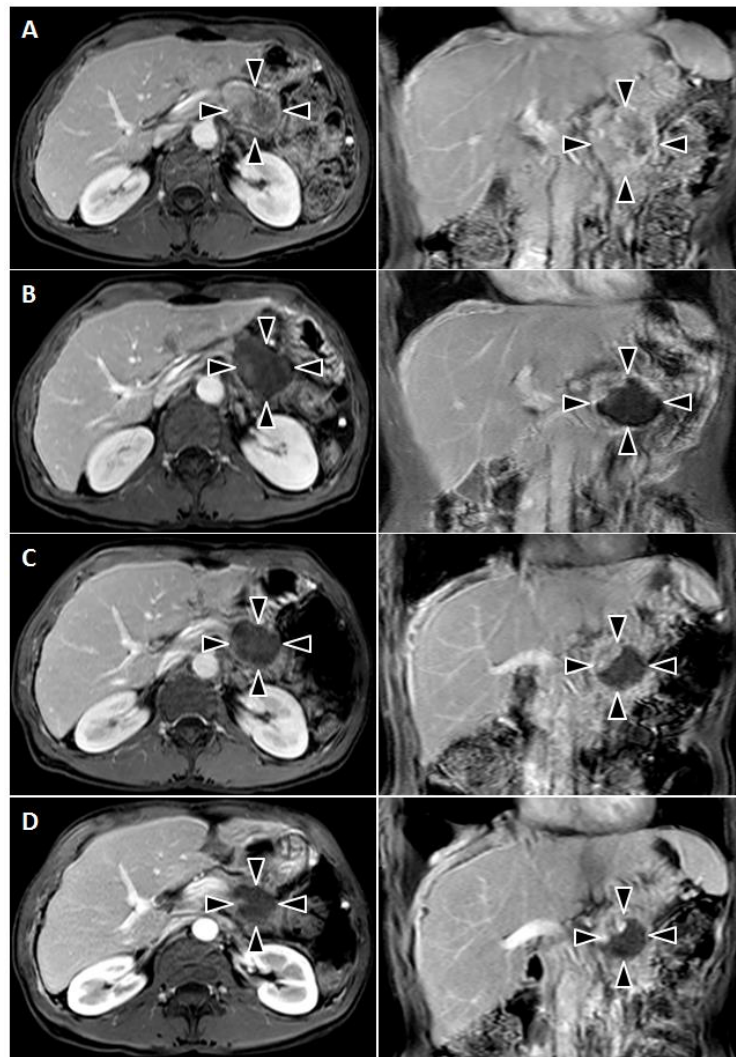


Abb. 5: Eine 56-jährige Patientin mit lokal fortgeschrittenem, hepatisch metastasiertem Pankreaskorpus/-schwanzkarzinom und ausgeprägten opioidabhängigen Tumorschmerzen wurde zusätzlich zu FU/Folinsäure-Chemotherapie mit HIFU behandelt. 6 Wochen nach HIFU war keine Schmerzmedikation mehr erforderlich. Die kontrastmittelverstärkte MRT-Bildgebung (eThrive; axiale (A-D rechts) und koronare (A-D links) Schnittführung) ist wie folgt aufgeführt:

- A Pankreastumor (Pfeilspitzen) vor HIFU
- B Unmittelbar nach HIFU zeigen die behandelten Tumoranteile keine Kontrastmittelanreicherung, indikativ für eine effektive Ablation
- C 6 Wochen nach HIFU Tumorvolumenreduktion um 18,2 %
- D 3 Monate nach HIFU Tumorvolumenreduktion um 59,7 %

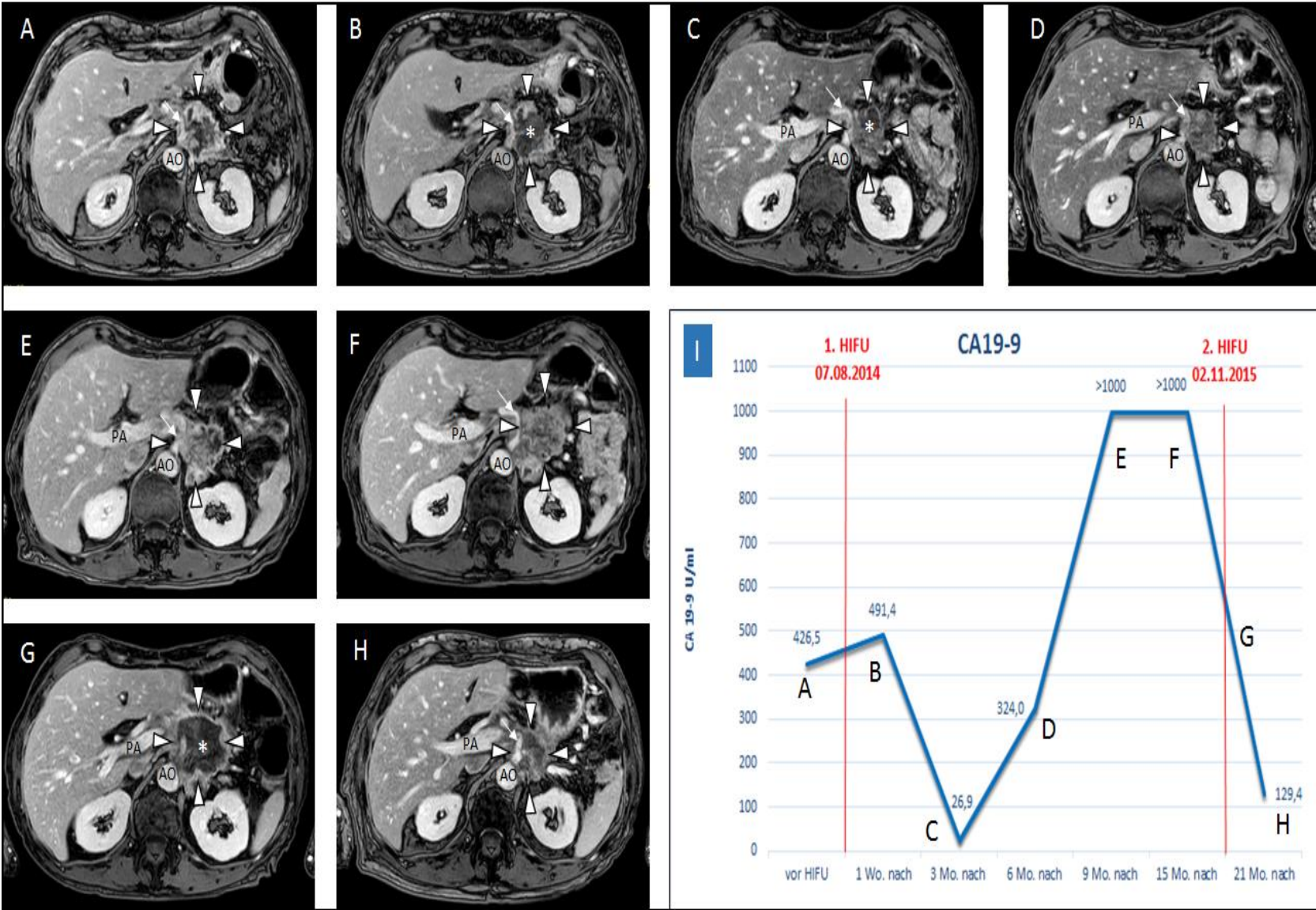


Abb. 6: 70-jähriger Patient mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas. Transversale kontrastmittelverstärkte MRT-Aufnahmen (T1 FFE-Sequenzen nach KM-Gabe) (Verlaufskontrollen bis 21 Monate nach dem ersten HIFU). Der Tumor (*weiße Pfeilspitzen*) ummauert den Truncus coeliacus (*weißer Pfeil*). Der Patient wurde im Verlauf zwei Mal mit HIFU behandelt (2. HIFU 15 Monate nach 1. HIFU)
(AO = Aorta, PA = Pfortader)

- A Pankreastumor vor HIFU; initiales Tumolvolumen 53,0 ml
- B Unmittelbar postinterventionell (einen Tag nach HIFU) zeigt sich eine hypointense Ablationshöhle ohne Kontrastmittelanreicherung (*weißer Stern*) als Zeichen des Therapieansprechens. Der vom Tumor ummauerte und eingeeengte Truncus coeliacus ist nach HIFU weiterhin offen
- C-D Tumolvolumenreduktion um 64,4 % und 79,9 % jeweils 3 und 6 Monate nach HIFU ohne begleitende Chemotherapie
- E Erneutes Tumorwachstum in der 9-Monate-Verlaufskontrolle (44,3 ml)
- F In der 15-Monate-Verlaufskontrolle liegt das Tumolvolumen bei 95,9 ml; 81 % größer im Vergleich zum initialen Tumolvolumen
- G Aufgrund des erneuten Tumorwachstums wurde 15 Monate nach dem ersten HIFU eine 2. HIFU-Behandlung durchgeführt. Es zeigte sich erneut eine hypointense Ablationshöhle (*weißer Stern*) als Zeichen für die entstandene Nekrose
- H Bereits 7 Monate nach der 2. HIFU-Therapie konnte das Tumolvolumen auf 19,7 ml (um 79,5 %) reduziert werden.
- I Der Verlauf des Tumormarkers Ca19-9 ändert sich parallel zur Tumorgöße: in der Verlaufskontrolle eine Woche nach HIFU betrug der CA19-9 Wert 491,4 U/ml bei einem Tumolvolumen von 45,5 ml. Mit Abnahme des Tumolvolumens sank auch der Ca19-9 Wert im Verlauf. Bei erneutem Tumorwachstum auf 95,9 ml stieg der Ca19-9 Wert auf 52984,3 U/ml und konnte durch eine zweite HIFU-Behandlung wieder auf 129,4 U/ml reduziert werden (Tumolvolumen 19,7 ml).

3.5. Periprozedurale Nebenwirkungen

14 der 23 Patienten (61 %) berichteten bis zu 24 Stunden nach der HIFU-Behandlung über mäßige bis starke Oberbauchschmerzen. Ein transientes kutanes/subkutanes Ödem im Zugangsweg in der vorderen oberen Bauchwand wurde bei insgesamt 16 Patienten (70 %) beobachtet. Bei einem Patienten wurde 3 Monate nach HIFU eine Verhärtung des subkutanen Fettgewebes in der oberen vorderen Bauchwand festgestellt (Abb. 7). Eine vorübergehende Erhöhung der Pankreaslipase nach HIFU zeigte sich bei 2 Patienten (9 %), jedoch ohne klinische Zeichen einer Pankreatitis. Schwerwiegende oder langanhaltende Nebenwirkungen traten bisher nicht auf.

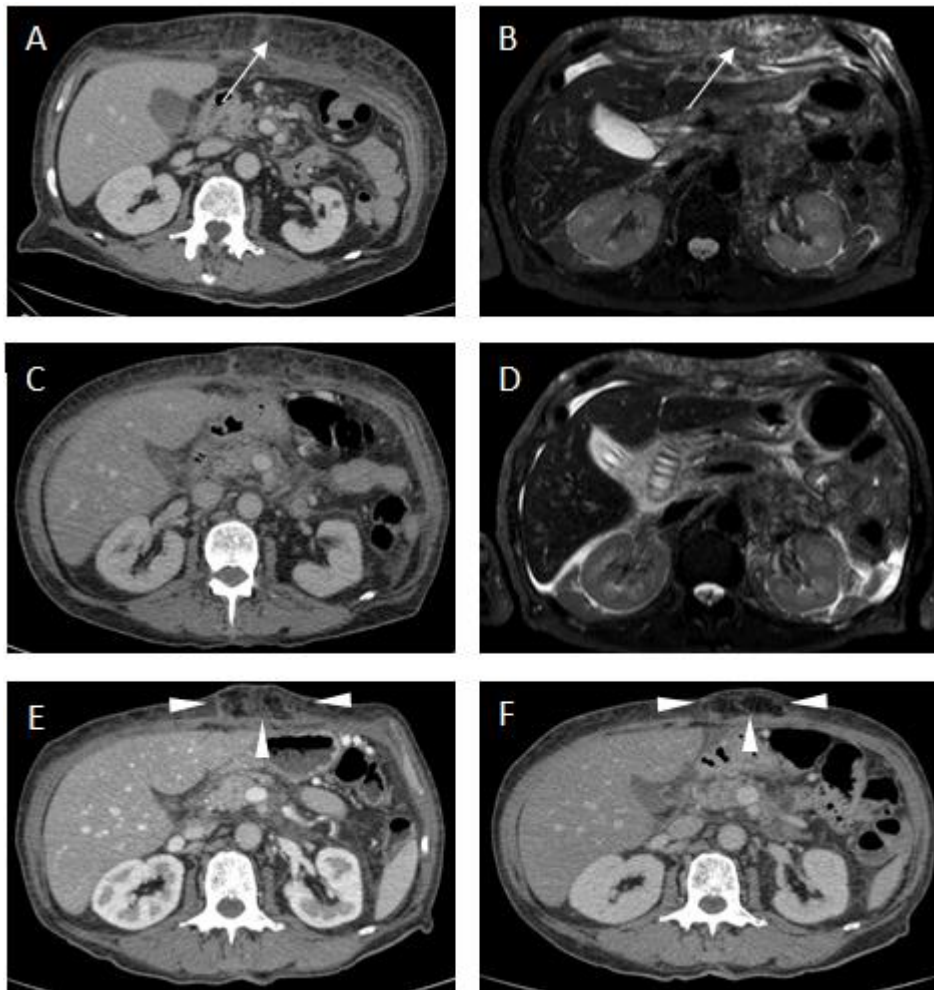


Abb. 7: 70-jähriger Patient mit lokal fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (UICC Stadium III).

- A/B In der ersten Verlaufskontrolle (A: CT, B: MRT) unmittelbar nach HIFU zeigte sich ein kutanes/subkutanes Ödem der vorderen oberen Bauchwand im akustischen Zugangsweg (weißer Pfeil), sowie geringe Mengen Aszites perihepatisch und perisplenisch.
- C/D 6 Wochen nach HIFU (C: CT, D: MRT) war das Bauchwandödem deutlich rückläufig. Aszites blieb unverändert
- E In der 3-Monate-CT-Verlaufskontrolle erkennbare subkutane Fettgewebsinduration (weiße Pfeilspitzen)
- F In der 6-Monate-CT-Verlaufskontrolle weiterhin bestehende asymptotische Fettgewebsnekrose

4. Diskussion

Das Pankreaskarzinom ist eine hochaggressive Erkrankung, die für den betroffenen Patienten aufgrund tumorbedingter Symptomatik mit einer großen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Nach Sicherung der Diagnose und je nach Krankheitsstadium folgen oft diverse medizinische Eingriffe bzw. Therapien, z.B. größere Bauchoperationen, Chemotherapie, Bestrahlung oder eine palliative Schmerztherapie. Auch wenn in den letzten Jahren neue Therapieansätze, wie die Chemotherapieregime mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin, FOLFOX-6 und FOLFIRINOX oder Lokaltherapien, wie die Kryotherapie, die Radiofrequenzablation oder die Mikrowellentherapie für die Behandlung des Pankreaskarzinoms eingesetzt wurden, zeigen diese jedoch nur verhältnismäßig geringe Verbesserung des Erkrankungsverlaufs (Conroy et al. 2011; Hoff et al. 2013; Keane et al. 2014; Ierardi et al. 2014; Salgado et al. 2014; Trouilloud et al. 2014). So konnte in einer Studie mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin das Gesamtüberleben der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom um 2,8 Monate (8,5 vs. 6,7 Monate) im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie verlängert werden (Hoff et al. 2013). Eine weitere Studie berichtet über ein verlängertes Gesamtüberleben von 4,3 Monaten (11,1 vs. 6,8 Monate) bei Patienten mit FOLFIRINOX im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie (Conroy et al. 2011). Zudem leiden viele Patienten weiterhin an tumorbedingten Schmerzen sowie an den diversen Nebenwirkungen, die die verschiedenen Therapieansätze mit sich bringen. Eine Whipple-OP weist eine therapieassoziierte Morbidität von 18 – 52 % auf, meistens bedingt durch Anastomoseninsuffizienz, Pankreasfisteln, oder Magenentleerungsstörungen, birgt immer ein mögliches Infektionsrisiko und stellt für den Körper eine große Belastung dar (Yekebas et al. 2007). Chemotherapieregime gehen mit diversen Nebenwirkungen, wie Hautausschlag, Infektionen, Diarrhöen, Stomatiden, unter den neueren Therapien auch mit Neutropenie und Neuropathie einher (Moore et al. 2007; Scheithauer et al. 2016; Hoff et al. 2013). Auch die palliative Schmerztherapie zeigt zahlreiche Nebenwirkungen. So verursachen Opiode häufig therapiebedürftige Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen, außerdem wirken sie sedierend und können so häufig zu Stürzen führen. Zum Teil treten Atemdepression oder dysphorische Effekte auf (Dale et al. 2016; Kuschel et al. 2015).

Die lokalen Therapien des Pankreaskarzinoms stellen im Vergleich zur operativen Resektion einen weniger invasiven Ansatz dar. Durch Einbringen einer Sonde in den

menschlichen Körper, werden Energien erzeugt, die im Tumorgewebe zu Nekrose führen. Dennoch besteht auch bei diesen Verfahren die Gefahr der Verletzung von angrenzenden Strukturen, wie Magen, Darm oder Gefäßen und z.B. das Risiko der Tumorzellverschleppung (Keane et al. 2014; Ierardi et al. 2014; Salgado et al. 2014; Curley et al. 2004).

Das HIFU-Verfahren ermöglicht eine durch Ultraschall erzeugte thermische Ablation im Gewebe, allerdings ohne dass Nadeln, Elektroden oder Sonden in den Körper eingebracht werden müssen. Die Grundlagen dieser Technologie stammen bereits aus den 1940er Jahren (Lynn et al. 1942), wobei erste experimentelle Untersuchungen bei neurologischen Erkrankungen in den 1950er - 1960er Jahren stattfanden (Hynynen und Lulu 1990). Die erste klinische Anwendung fand der fokussierte Ultraschall 1980 in der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL). Seit Mitte der 1990er Jahre bestand die Möglichkeit der Therapie von soliden Tumoren wie dem Prostatakarzinom mit endokavitären Schallköpfen. Mit der Entwicklung leistungsfähiger Ultraschallsysteme finden sich extrakorporale HIFU-Systeme seit dem Jahr 2000 auf dem Markt.

Beim HIFU bestehen zur Tumorlokalisierung und Ablationskontrolle prinzipiell zwei verschiedene Möglichkeiten der Bildgebung: zum einen die Steuerung mit Ultraschall, zum anderen mit MRT (USgHIFU bzw. MRgHIFU). Der MRgHIFU hat seine Vorteile in der sehr guten anatomischen Auflösung und im Temperaturmonitoring des Ablationsgebietes, jedoch ist die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering und mit zahlreichen Artefakten behaftet. Deshalb wird der MRgHIFU hauptsächlich zur Behandlung von Uterusmyomen und knöchernen Veränderungen eingesetzt.

Der USgHIFU hingegen bietet durch den zur Steuerung eingesetzten diagnostischen Ultraschall die Möglichkeit der Echtzeit-Bildgebung („real-time“). Zudem erlaubt die Bauweise für den therapeutischen Ultraschall den Einsatz von größeren, leistungstärkeren Transducern. Somit können höhere Temperaturen in der Zielregion erreicht und die Behandlung beschleunigt werden. Das direkte Monitoring der Ablation erfolgt durch Änderungen in der Grauskala. Der USgHIFU ist das geräuschärmere Verfahren, weniger störanfällig bei Bewegung, erlaubt eine flexiblere Patientenlagerung und hat ein breiteres Applikationsspektrum. Durch die Echtzeit-Bildgebung können vor allem Tumoren der Oberbauchorgane, wie Pankreas- und Lebertumoren, behandelt werden, da auch Lageänderungen durch Atemexkursion kompensiert werden können. Ein

weiterer Vorteil des USgHIFU gegenüber dem MRgHIFU liegt darin, dass Tumoren, die mit dem diagnostischem US dargestellt oder „gesehen“ werden können, auch mit dem therapeutischen US behandelbar sind. Hingegen kann es durchaus vorkommen, dass ein Tumor zwar im MRT gut sichtbar ist, aber durch Überlagerung von Darmgas oder Knochen vom therapeutischen US nicht erreicht werden kann.

Die bisherigen Studien zur HIFU-Therapie beim inoperablen Pankreaskarzinom stammen, mit Ausnahme einer Studie mit 6 Patienten aus Italien (Orsi et al. 2010), aus dem ostasiatischen Raum (Gao et al. 2013; Ge et al. 2014; Lee et al. 2011; Li et al. 2012; Li et al. 2016; Sung et al. 2011; Wang et al. 2011; Wang et al. 2013; Wu et al. 2005b; Xiong et al. 2009; Zhao et al. 2010). Diese Berichte verdeutlichen das Potenzial der HIFU-Methode hinsichtlich der Möglichkeiten der lokalen Tumorkontrolle und der Beschwerdelinderung bei insgesamt sehr geringen Nebenwirkungen. Dennoch handelt sich bei diesen Studien hauptsächlich um retrospektive, nicht randomisierte Fallserien und Beobachtungen.

Die hier vorgelegte Studie ist nicht nur die erste, die den Einfluss der HIFU-Therapie auf die Lebensqualität der Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom untersucht. Sie nutzt dazu auch erstmalig bei kaukasischen Patienten standardisierte, international anerkannte Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und NRS) in einem prospektiven Setting vor und bis zu 6 Monate nach HIFU-Therapie. Hierbei wurde der Einfluss des HIFU auf die Lebensqualität von 23 Patienten mit einem Pankreaskarzinom ausgewertet, die additiv zur palliativen Standardtherapie mit USgHIFU behandelt wurden.

Da der Begriff Lebensqualität ein vieldimensionaler Begriff ist und nicht durch einen einzelnen Wert gemessen werden kann, konnte auch die Auswirkung der HIFU-Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten nicht durch eine einzelne Frage erfasst, sondern musste differenziert betrachtet werden. In dieser Studie verwendeten wir den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, welcher in allen drei Skalen (Funktionsskala, Symptomskala und allgemeiner Gesundheitszustand) im Verlauf signifikante Verbesserungen mit deutlichem klinischen Nutzen für die Patienten aufzeigte.

Dabei verursachen tumorbedingte Schmerzen bei den meisten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom den größten Leidensdruck (Seufferlein et al. 2014). Sowohl anhand des EORTC-Fragebogens als auch durch die NRS ließ sich bereits eine Woche nach der HIFU-Therapie ein signifikanter Rückgang der Schmerzintensität

beobachten, auch im weiteren Verlauf blieb die Schmerzreduktion erhalten (Abb. 8). Dies steht im Einklang mit bereits veröffentlichten Daten (Gao et al. 2013; Li et al. 2012; Marinova et al. 2016b; Marinova et al. 2016a; Orsi et al. 2010; Wang et al. 2013; Wu et al. 2005b; Xiong et al. 2009; Zhao et al. 2010).

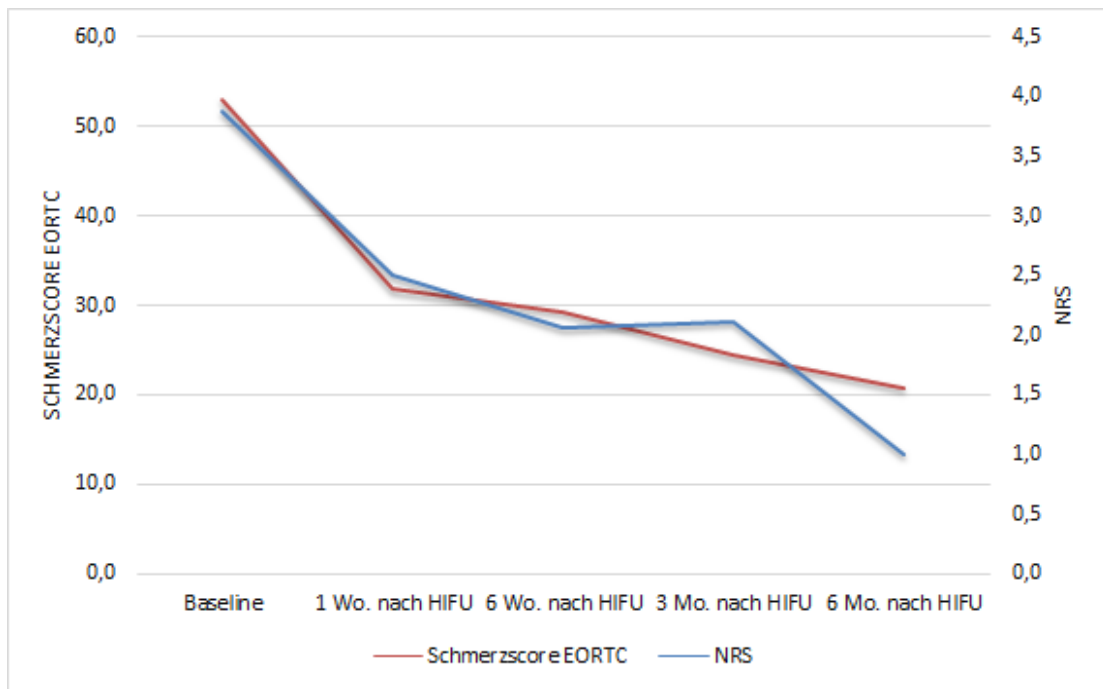


Abb. 8: Graphische Darstellung des Schmerzscore (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) und des NRS in den Verlaufskontrollen jeweils 1 und 6 Wochen und 3 und 6 Monate nach HIFU. Der schmerzlindernde Effekt trat bereits in der ersten Woche postinterventionell ein. Dieser Effekt bleibt im Verlauf erhalten und verdeutlicht den positiven Einfluss des HIFU auf die Schmerzreduktion

Die durch HIFU erzielte Linderung der Schmerzsymptomatik führte vermutlich auch bei weiteren Symptomen der Patienten zu einer Verbesserung und somit zu einer konsekutiven Steigerung der Lebensqualität. Das Erschöpfungssyndrom (Fatigue) besserte sich signifikant 6 Wochen nach HIFU. Dies lässt sich möglicherweise durch die reduzierte Belastung der Patienten durch die Tumorschmerzen erklären. Folglich

besserte sich auch das Item Finanzielle Schwierigkeiten sowohl 6 Wochen als auch 3 Monate nach Therapie signifikant, was auf eine gesteigerte Leistungsfähigkeit der Patienten aufgrund geringerer Belastung durch Tumorschmerzen und Erschöpfung zurückzuführen sein könnte. Die Symptome Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe und Verstopfung zeigten über den Zeitraum von 6 Monaten eher schwankende Verläufe und veränderten sich nur gering gegenüber dem Ausgangswert. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Mehrheit der Patienten auch nach der HIFU-Therapie Chemotherapie erhielt, einige Patienten wurden weiterhin mit Opioiden behandelt, auch wenn die Dosis signifikant reduziert werden konnte. Da Übelkeit und Erbrechen sowohl Nebenwirkungen von Chemotherapeutika als auch von Opioiden sind und Opioide ebenfalls Verstopfung und Chemotherapeutika Diarrhoe verursachen, ist es nicht möglich den Einfluss der HIFU-Therapie auf diese Items isoliert zu betrachten. Die Symptome Dyspnoe, Insomnia und Appetitverlust zeigten im Verlauf eine tendenzielle Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert. Auch dieser Effekt lässt sich vermutlich auf die verbesserte Schmerzsymptomatik zurückführen.

Unter den Funktionsskalen konnte die emotionale Funktion bereits eine Woche nach HIFU sowie im weiteren Verlauf signifikant gesteigert werden. Dies lässt sich in erster Linie ebenfalls mit der Schmerzlinderung erklären und verdeutlicht eindrücklich den emotionalen Charakter, den Schmerzen auf die menschliche Psyche haben. Auch die soziale Funktion zeigte eine relevante Besserung eine Woche und 3 Monate nach HIFU im Vergleich zum Ausgangswert, was durch eine gesteigerte Belastbarkeit aufgrund gesteigerter körperlicher und psychischer Funktion und folglich mehr Kraft für soziale Interaktion erklärt werden kann. Bei den weiteren Items der Funktionsskalen zeigte sich ebenfalls eine tendenzielle, wenn auch bei der relativ geringen Patientenzahl nicht signifikante Verbesserung.

Der positive Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten ist möglicherweise mit der Tatsache assoziiert, dass sich die Patienten nach HIFU durch die erzielte signifikante Schmerzlinderung insgesamt belastbarer und weniger eingeschränkt fühlen, als vor der Behandlung.

Die aufgeführten positiven Effekte der HIFU-Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sind vielversprechend. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass das Pankreaskarzinom eine hochaggressive Erkrankung ist

und die durch HIFU erreichte Verbesserung der Lebensqualität teilweise nur einen temporären Charakter haben kann. Lebensqualität und allgemeines Gesundheitsempfinden sind komplexe Begriffe und unterliegen vielen verschiedenen Einflüssen, wodurch es schwierig ist, einzelne Faktoren und ihre Auswirkungen eindeutig zu evaluieren.

Einige der aufgeführten Effekte, z.B. die durch HIFU bedingte deutliche Linderung der Tumorschmerzen, sind sicherlich zum Teil mit der erreichten Tumolvolumenreduktion assoziiert. Zur Verlaufsbeurteilung wurden sowohl CT- als auch MRT-Untersuchungen verwendet, wobei die CT-Bildgebung eher zum Ausschluss von therapiebedingten Komplikationen benutzt wurde und die MRT-Bildgebung eine genauere Beurteilung der Tumolvolumina und spezifischer Tumorveränderungen (z.B. durch Diffusionsbildgebung) ermöglicht. So zeigte sich bei einem durchschnittlichen MRT-Ausgangstumolvolumen von 27,7 ml bereits 6 Wochen nach HIFU eine Volumenreduktion um 28,5 %. Nach 3 Monaten betrug die durchschnittliche Tumolvolumenreduktion 51,6 % und nach 6 Monaten 50,5 % (Abb. 5 S. 28, 6 S. 29/30). Der leichte Anstieg des Tumolvolumens 6 Monate nach HIFU kann bei einigen Patienten durch ein erneutes Tumorwachstum, v.a. im nicht therapierten Randbereich erklärt werden. Über eine Tumolvolumenreduktion von 49,4 % wurde auch in der Literatur berichtet (Wu et al. 2005b), allerdings wurde in keiner Studie eine Korrelation mit der Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität untersucht. Da die beobachtete Volumenreduktion bei dem untersuchten Patientenkollektiv erst 6 Wochen nach HIFU eintrat und sich in der ersten Woche nach HIFU noch keine wesentliche Volumenänderung bemerkbar machte, kann die früh postinterventionell eingetretene Schmerzlinderung initial nicht mit der Tumorschrumpfung erklärt werden. Ein wesentlicher Teil der funktionellen Schmerzantwort ging offensichtlich der Tumorschrumpfung voraus. Dieser Effekt kann mit der Zerstörung lokaler nozizeptiver Nervenfasern erklärt werden, die zu einer nachgeschalteten Reduktion der zentralen nozizeptiven Sensibilisierung führt. Zudem werden möglicherweise immunologische Prozesse in Gang gesetzt, die zu einer Veränderung der Immunantwort mit Einfluss auf die Entzündungs- und Nozizeptorreaktion in der Tumorumgebung oder systemisch führen könnten (Hu et al. 2007; Marinova et al. 2016a; Wu et al. 2007).

Die positiven Effekte des USgHIFU wurden bei dem behandelten Patientenkollektiv mit inoperablem Pankreaskarzinom bei sehr geringer Nebenwirkungsrate erreicht. Am

häufigsten (70 %) traten transiente kutane/subkutane Ödeme im Zugangsweg in der vorderen oberen Bauchwand auf. 61 % der Patienten berichteten unmittelbar nach HIFU über mäßige bis starke Oberbauschmerzen. Diese waren innerhalb von 10 Stunden jedoch komplett rückläufig und benötigten nur eine kurzzeitige Schmerztherapie. Auch die vorübergehende Erhöhung der Pankreaslipase nach HIFU bei 2 Patienten war am ehesten mit therapiebedingtem Zerfall vom Pankreas(tumor)gewebe verbunden. Bei einem Patienten entwickelte sich ungefähr 3 Monate nach Therapie eine Verhärtung des subkutanen Fettgewebes in der oberen vorderen Bauchwand, in erster Linie entsprach die Veränderung einer subkutanen Fettgewebsnekrose im akustischen Zugangsweg. Diese blieb im Verlauf über 19 Monate bestehen, verursachte aber keine Symptome (Abb. 7 S. 32). Schwerwiegende oder langanhaltende Komplikationen traten bei diesem Patientenkollektiv nicht auf.

Auch wenn der HIFU verglichen mit anderen Therapien ein risikoarmes Verfahren darstellt, sind doch einige therapieassoziierten Nebenwirkungen und Komplikationen beschrieben (Yu und Luo 2011). Eine Publikation aus China, die Daten von 1717 mit USgHIFU behandelten Patienten mit Pankreaskarzinom bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen analysiert, berichtet über eher sehr seltene Komplikationen wie oberflächliche Hautverbrennungen und subkutane Verhärtungen in 3,1 % der Fälle. Pankreatitis (1,9 %) und Diabetes (1,3 %) stellten weitere organspezifische Probleme dar. Die HIFU-Behandlung führte gelegentlich zu einer Verschlechterung des vorbestehenden Ikterus (0,6 %), zu Blutungen (0,1 %), Verschluss der Arteria mesenterica superior (0,06 %), Leberabszessbildung (0,06 %), Steatorrhoe (0,8 %), gastrointestinaler Dysfunktion (0,8 %), Kollaps (0,2 %) und Wirbelbeschädigung (0,1 %). Weitere seltene Nebenwirkungen waren pankreatogene Peritonitis, Ausbildung pankreatischer Pseudozysten oder Hämatome, Austritt von Pankreassekret oder Gallenflüssigkeit in den Bauchraum oder intestinale Perforation.

5. Zusammenfassung

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist eine hochaggressive Erkrankung und stellt in Deutschland die viert häufigste Todesursache bei Krebserkrankungen dar. Die betroffenen Patienten werden häufig durch krankheitsassoziierte Begleitsymptome, wie Müdigkeit, Erschöpfung, Gewichtsverlust, Verstopfung, Niedergeschlagenheit und tumorbedingte Schmerzen in ihrer Lebensqualität beeinflusst. Darüber hinaus sind die möglichen Therapien des Pankreaskarzinoms mit diversen Nebenwirkungen und risikoreichen Eingriffen verbunden.

In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung einer USgHIFU-Therapie, zusätzlich zur palliativen Standardtherapie auf die Lebensqualität von 23 Patienten (Durchschnittsalter 66 Jahre) mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in den Zeiträumen vor HIFU, 1 Woche, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach HIFU untersucht. Zur Messung und Evaluation der Lebensqualität, sowie Schmerzsymptomatik und Tumorzellen wurden wir standardisierte Fragebögen (EORTC QLQ-C30) und Scores (NRS), sowie CT- und MRT-Bildgebung.

Drei Monate nach HIFU-Therapie zeigten sich in den EORTC-Skalen emotionale Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Schmerz und Finanzielle Schwierigkeiten signifikante Verbesserungen ($p < 0,05$). Anhand der NRS-Skala konnte im Durchschnitt eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,05$) von 3,9 auf 2,1 Punkte (46,2 %) erzielt werden. Das mittlere Tumorzellen gemessen im MRT schrumpfte 3 Monate nach HIFU im Vergleich zum Ausgangswert um 51,6 %. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten im Verlauf nicht auf.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Ultraschall-gesteuerte HIFU-Therapie als zusätzliche Behandlungsoption in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms für die Patienten einen relevanten klinischen Nutzen bei geringem Nebenwirkungsprofil aufweist. Einen besonderen Stellenwert hat dabei die Reduktion der tumorassoziierten Schmerzen, welche konsekutiv zu einer Steigerung der Lebensqualität führt.

Es gilt nun diese positiven Ergebnisse der HIFU-Therapie, auch im Hinblick auf die langfristige Wirksamkeit und das progressionsfreie Gesamtüberleben, in weiteren prospektiven randomisierten Studien mit größerem Patientenkollektiv nach europäischen wissenschaftlichen Standards zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. 1993: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5): 365–376

Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. 2011: Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. In: *Surgery* 150 (3), S. 466–473. DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.006

Cella DF. 1994: Quality of life: concepts and definition. In: *Journal of pain and symptom management* 9 (3), S. 186–192

Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, et al. 2010: Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. In: *Radiology* 255 (3), S. 967–978. DOI: 10.1148/radiol.10090374

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. 2011: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. In: *The New England journal of medicine* 364 (19), S. 1817–1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923

Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. 2004: Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. In: *Annals of surgery* 239 (4), S. 450–458

Dale R, Edwards J, Ballantyne J. 2016: Opioid risk assessment in palliative medicine. In: *The Journal of community and supportive oncology* 14 (3), S. 94–100. DOI: 10.12788/jcso.0229

DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX. 1998: Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 133 (8), S. 820–825

Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, et al. 2008: Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. In: *Surgery today* 38 (11), S. 1021–1028. DOI: 10.1007/s00595-007-3745-8

Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. 2008: High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. In: *AJR. American journal of roentgenology* 190 (1), S. 191–199. DOI: 10.2214/AJR.07.2671

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. 2001: *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brussels

Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. 2008: Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. In: *Journal of minimally invasive gynecology* 15 (5), S. 571–579. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.06.010

- Furusawa H**, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. 2007: The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). In: *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 14 (1), S. 55–58
- Gao HF**, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, et al. 2013: High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. In: *Hepato-gastroenterology* 60 (128), S. 1906–1910. DOI: 10.5754/hge13498
- Ge HY**, Miao LY, Xiong LL, Yan F, Zheng CS, Wang JR, et al. 2014: High-intensity focused ultrasound treatment of late-stage pancreatic body carcinoma: optimal tumor depth for safe ablation. In: *Ultrasound in medicine & biology* 40 (5), S. 947–955. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.11.020
- Gilmer-Hill HS**, Boggan JE, Smith KA, Frey CF, Wagner FC JR, Hein LJ. 1999: Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. In: *Surgical neurology* 51 (1), S. 6–11
- Grant M**, Padilla GV, Ferrell BR, Rhiner M. 1990: Assessment of quality of life with a single instrument. In: *Seminars in oncology nursing* 6 (4), S. 260–270
- Hariharan D**, Constantinides VA, Froeling FEM, Tekkis PP, Kocher HM. 2010: The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreaticobiliary cancers--A meta-analysis. In: *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 36 (10), S. 941–948. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.05.015
- Hoff von DD**, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. 2013: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. In: *The New England journal of medicine* 369 (18), S. 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
- Hu Z**, Yang XY, Liu Y, Sankin GN, Pua EC, Morse MA, et al. 2007: Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model. In: *Journal of translational medicine* 5, S. 34. DOI: 10.1186/1479-5876-5-34
- Hynynen K**, Lulu BA. 1990: Hyperthermia in cancer treatment. In: *Investigative radiology* 25 (7), S. 824–834
- Hynynen K**, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. 2001: MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. In: *Radiology* 219 (1), S. 176–185. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176
- Ierardi AM**, Lucchina N, Petrillo M, Floridi C, Piacentino F, Bacuzzi A, et al. 2014: Systematic review of minimally invasive ablation treatment for locally advanced pancreatic cancer. In: *La Radiologia medica* 119 (7), S. 483–498. DOI: 10.1007/s11547-014-0417-9
- Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010 (2013)**. Unter Mitarbeit von Peter Kaatsch, Claudia Spix, Stefan Hentschel, Alexander Katalinic, Sabine Luttmann, Christa Stegmaier et al. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland)

- Kalser** MH, Ellenberg SS. 1985: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. In: *Archives of surgery* (Chicago, Ill.: 1960) 120 (8), S. 899–903
- Keane** MG, Bramis K, Pereira SP, Fusai GK. 2014: Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer. In: *World journal of gastroenterology* 20 (9), S. 2267–2278. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2267
- Kuschel** BM, Laflamme L, Moller J. 2015: The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people--a Swedish case-control study. In: *European journal of public health* 25 (3), S. 527–532. DOI: 10.1093/eurpub/cku120
- Lee** JY, Choi BI, Ryu JK, Kim YT, Hwang JH, Kim SH, Han JK. 2011: Concurrent chemotherapy and pulsed high-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of unresectable pancreatic cancer: initial experiences. In: *Korean journal of radiology* 12 (2), S. 176–186. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.2.176
- Li** PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, et al. 2012: High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. In: *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT* 11 (6), S. 655–660
- Li** X, Wang K, Zheng L, Meng Z. 2016: Retrospective analysis of high intensity focused ultrasound combined with S-1 in the treatment of metastatic pancreatic cancer after failure of gemcitabine. In: *American journal of cancer research* 6 (1), S. 84–90
- Lynn** JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. 1942: A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. In: *The Journal of general physiology* 26 (2), S. 179–193
- Marinangeli** F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. 2004: Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. In: *Journal of pain and symptom management* 27 (5), S. 409–416. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.10.006
- Marinova** M, Strunk HM, Rauch M, Henseler J, Clarens T, Br ux L, et al. 2016a: High-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor pain relief in inoperable pancreatic cancer. Evaluation with the pain sensation scale (SES). In: *Schmerz* (Berlin, Germany). DOI: 10.1007/s00482-016-0140-7
- Marinova** M, Rauch M, M ucke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J, et al. 2016b: High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. In: *European radiology* 26 (11), S. 4047–4056. DOI: 10.1007/s00330-016-4239-0
- Mollberg** N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Buchler MW, Weitz J. 2011: Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Annals of surgery* 254 (6), S. 882–893. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299
- Moore** MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. 2007: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (15), S. 1960–1966. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525

Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. 2006: Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. In: The Cochrane database of systematic reviews (2), CD004200. DOI: 10.1002/14651858.CD004200.pub4

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. 2004: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. In: The New England journal of medicine 350 (12), S. 1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa032295

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. 2007: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. In: JAMA 297 (3), S. 267–277. DOI: 10.1001/jama.297.3.267

Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Della Vigna P, et al. 2010: High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. In: AJR. American journal of roentgenology 195 (3), W245-52. DOI: 10.2214/AJR.09.3321

Ouaissi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, et al. 2010: Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. In: World journal of surgery 34 (11), S. 2648–2661. DOI: 10.1007/s00268-010-0699-6

Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. 1998: Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. In: The British journal of surgery 85 (2), S. 199–201. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00563.x

Rauch M, Marinova M, Strunk H. 2015: Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU). Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. In: Radiologie up2date 15 (01), S. 15–34. DOI: 10.1055/s-0034-1391326

Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. 2007: Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. In: Annals of surgery 246 (1), S. 52–60. DOI: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b

Salgado S, Sharaiha R, Gaidhane M, Kahaleh M. 2014: Ablation therapies for pancreatic cancer: an updated review. In: Minerva gastroenterologica e dietologica 60 (4), S. 215–225

Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Inoue K, Wada K, Yamamoto T, et al. 2011: Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. In: Pancreas 40 (3), S. 426–432. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182056b1c

Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, Macarulla T, Goldstein D, Hammel P, et al. 2016: Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. In: Journal of gastrointestinal oncology 7 (3), S. 469–478. DOI: 10.21037/jgo.2016.01.03

- Seufferlein T**, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. 2013: S3-guideline exocrine pancreatic cancer. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51 (12), S. 1395–1440. DOI: 10.1055/s-0033-1356220
- Seufferlein T**, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. 2014: Ductal pancreatic adenocarcinoma. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (22), S. 396–402. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0396
- Shehata IA**. 2012: Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. In: *European journal of radiology* 81 (3), S. 534–541. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.047
- Shrikhande SV**, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. 2007: Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *Annals of surgical oncology* 14 (1), S. 118–127. DOI: 10.1245/s10434-006-9131-8
- Song HY**, Shin JH, Yoon CJ, Lee GH, Kim TW, Lee SK, et al. 2004: A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures. In: *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* 15 (12), S. 1443–1449. DOI: 10.1097/01.RVI.0000142594.31221.AF
- Staats PS**, Hekmat H, Sauter P, Lillemoe K. 2001: The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2 (1), S. 28–34. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2001.002001028.x
- Stewart EA**, Rabinovici J, Tempny CMC, Inbar Y, Regan L, Gostout B, et al. 2006: Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. In: *Fertility and sterility* 85 (1), S. 22–29. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.072
- Sung HY**, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST, et al. 2011: Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. In: *Pancreas* 40 (7), S. 1080–1086. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821fde24
- The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL)**: position paper from the World Health Organization 1995. In: *Social science & medicine* (1982) 41 (10), S. 1403–1409
- Trouilloud I**, Dupont-Gossard AC, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, et al. 2014: Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). In: *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 50 (18), S. 3116–3124. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.09.015
- Wagner M**, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. 2004: Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. In: *The British journal of surgery* 91 (5), S. 586–594. DOI: 10.1002/bjs.4484
- Wang K**, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P, et al. 2011: Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. In: *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 27 (2), S. 101–107. DOI: 10.3109/02656736.2010.525588

- Wang K**, Zhu H, Meng Z, Chen Z, Lin J, Shen Y, Gao H. 2013: Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. In: *Onkologie* 36 (3), S. 88–92. DOI: 10.1159/000348530
- Wang X**, Sun J. 2002: High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. In: *Chinese medical journal* 115 (9), S. 1332–1335
- Wu F**, Zhou L, Chen WR. 2007: Host antitumour immune responses to HIFU ablation. In: *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 23 (2), S. 165–171
- Wu F**, Wang ZB, Chen WZ, Bai J, Zhu H, Qiao TY. 2003: Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. In: *The Journal of urology* 170 (6 Pt 1), S. 2237–2240. DOI: 10.1097/01.ju.0000097123.34790.70
- Wu F**, Wang ZB, Chen WZ, Wang W, Gui Y, Zhang M, et al. 2004: Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. In: *Ultrasonics sonochemistry* 11 (3-4), S. 149–154. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2004.01.011
- Wu F**, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. 2005a: Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. In: *Breast cancer research and treatment* 92 (1), S. 51–60. DOI: 10.1007/s10549-004-5778-7
- Wu F**, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. 2005b: Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. In: *Radiology* 236 (3), S. 1034–1040. DOI: 10.1148/radiol.2362041105
- Xiong LL**, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH, et al. 2009: Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. In: *JOP: Journal of the pancreas* 10 (2), S. 123–129
- Yekebas EF**, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. 2007: Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. In: *Annals of surgery* 246 (2), S. 269–280. DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db
- Yu T**, Luo J. 2011: Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. In: *PloS one* 6 (12), e26110. DOI: 10.1371/journal.pone.0026110
- Zhang L**, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H, et al. 2009: High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. In: *European radiology* 19 (2), S. 437–445. DOI: 10.1007/s00330-008-1137-0
- Zhang X**, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. 2014: Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. In: *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 124 (3), S. 207–211. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.08.022

Zhao H, Yang G, Wang D, Yu X, Zhang Y, Zhu J, et al. 2010: Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. In: *Anti-cancer drugs* 21 (4), S. 447–452. DOI: 10.1097/CAD.0b013e32833641a7

Zhao WP, Chen JY, Zhang L, Li Q, Qin J, Peng S, et al. 2013: Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. In: *European journal of radiology* 82 (1), e43-9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.08.020

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Tabellarische Aufstellung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika.....	14
Tabelle 2:	Auswahlkriterien für die HIFU-Therapie.....	15
Tabelle 3:	Einteilung der EORTC-Skalen.....	17
Tabelle 4:	Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung.....	20
Tabelle 5:	Rohdaten (MW, KI 95%) der Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.....	23
Tabelle 6:	Mittelwerte des NRS Fragebogens und Tumorzellen.....	25

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Wirkweise des HIFU.....	9
Abbildung 2:	MRT-Aufnahmen der eines 82-jährigen Patienten mit einem inoperablen Pankreaskopfkarzinom.....	21
Abbildung 3:	Graphische Darstellung der Skalen des EORTC QLQ-30-Fragebogens.....	24
Abbildung 4:	Graphische Darstellung des Tumorzvolumens und der prozentualen Tumorzvolumenreduktion im zeitlichen Verlauf.....	27
Abbildung 5:	MRT-Aufnahmen einer 56-jährigen Patientin mit lokal fortgeschrittenem, hepatisch metastasiertem Pankreaskorpus/-Schwanzkarzinom.....	28
Abbildung 6:	MRT-Aufnahmen eines 70-jährigen Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas.....	29/30
Abbildung 7:	MRT-Aufnahmen eines 70-jährigen Patienten mit lokal fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreas.....	32
Abbildung 8:	Graphische Darstellung des Schmerzscore (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) und des NRS in den Verlaufskontrollen.....	36

9. Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Mitarbeit von einigen Menschen gar nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich hiermit bei allen jenen bedanken, die mir auf dem Weg zur Promotion geholfen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Schild für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation an der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn anfertigen zu können.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Strunk, Oberarzt der Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Bonn. Durch sein Fachwissen und seine Erfahrung hat er mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Großer Dank gilt auch Frau Dr. Dr. Milka Marinova für ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft und hingebungsvolle Unterstützung. Ich hätte mir keine bessere Betreuerin für meine Doktorarbeit wünschen können.

Auch dem restlichen HIFU-Team möchte ich danke sagen, insbesondere Frau Olga Ramig und Frau Inge Manderla-Franke, für eine tolle und herzliche Zusammenarbeit, sowie Guido Lüchters für seine Unterstützung in statistischen Angelegenheiten.

Und natürlich allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Durch ihre Bereitschaft sich auf dieses neue Verfahren einzulassen und regelmäßige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen, wurde diese Studie überhaupt erst ermöglicht