

Stefan Zwick  
Dr. sc. hum.

## **Implementierung einer magnetresonanztomographischen Bildgebung zur mikrostrukturellen und physiologischen Erfassung der Gewebevaskularisierung**

Geboren am 28.06.1981 in Neuwied

Diplom der Fachrichtung Medizintechnik und Sportmedizinische Technik am 27.10.2005 an der Fachhochschule Koblenz, Standort Remagen (RheinAhrCampus)

Promotionsfach: Medizinische Physik

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfhard Semmler

Angiogenese stellt einen Schlüsselprozess des Tumorwachstums dar und wird seit vielen Jahren als Ansatzpunkt für Tumorthérapien verwendet. Es ist daher von großem Interesse eine Bildgebungsstrategie zu entwickeln, die es ermöglicht, den physiologischen und mikrostrukturellen Status der Tumolvaskularisierung zu erfassen. Gerade die MRT bietet hierfür, auf Grund ihres exzellenten Weichteilkontrastes und der Möglichkeit zur Erfassung physiologischer Gewebeparameter, beste Voraussetzungen.

Daher war es Ziel dieser Arbeit eine MRT-Bildgebungsstrategie zu entwickeln, die es erlaubt, den Status des Gefäßsystems umfassend zu beschreiben sowie eine Therapieverlaufskontrolle durchzuführen. Hierbei erlaubt gerade die pharmakokinetische Modellierung der DCE-MRT eine physiologische Charakterisierung von Geweben. Zur Analyse der Abhängigkeit der Modellparameter von den physiologischen Gewebegrößen wurde im ersten Teil dieser Arbeit ein Vergleich der zwei meistgenutzten pharmakokinetischen Modelle in der Onkologie, den Modellen von Brix und Tofts, durchgeführt. Es zeigte sich, dass beide Modelle lediglich eine grobe Beschreibung der physiologischen Gegebenheiten des Gewebes erlauben, wobei das Modell von Brix eine stärkere Permeabilitätsabhängigkeit aufwies und das Modell von Tofts stärker durch die Perfusion beeinflusst war. Generell zeigte das Modell von Brix eine höhere numerische Stabilität sowie einen lineareren Zusammenhang zwischen den Modellparametern und den physiologischen Gewebegrößen als das Modell von Tofts. Die Unterschiede in beiden Modellen können maßgeblich durch die unterschiedliche Modellierung der AIF erklärt werden. Das Modell von Brix ist besser für die Anwendung speziell am Kleintier geeignet ist und daher wurde dieses Modell bevorzugt.

Als zweite Methode wurde Vessel Size Imaging zur Messung der mikrostrukturellen Veränderungen der Gefäße verwendet. Dafür wurde zunächst eine geeignete Auswertesoftware entwickelt sowie die maximale Verschiebung der Resonanzfrequenz der  $^1\text{H}$  Protonen an der Oberfläche der Gefäße für die Verwendung des Kontrastmittels VSOP C200 gemessen (366,65 Hz).

In zwei abschließenden in vivo-Studien wurde die entwickelte Bildgebungsstrategie evaluiert und etabliert. In Studie 1 wurden HaCat-ras-A-5RT3 Tumor-Xenografts mit einem anti-VEGF Antikörper behandelt, wohingegen in Studie 2 A431 Tumor-Xenografts mit einem multispezifischen Tyrosinkinase-Inhibitor therapiert wurden. Die Tiere wurden sowohl vor als auch nach Therapie mit der entwickelten Bildgebungsstrategie untersucht und die Veränderungen der Modellparameter und des VSI unter Therapie analysiert.

Es zeigte sich in beiden Studien ein signifikant stärkerer Rückgang des Parameters A in den therapierten Tieren im Vergleich zu den Kontrollgruppen, der durch die Rückbildung der Gefäße unter Therapie und dem damit verbundenen Rückgang des relativen Blutvolumens erklärt werden konnte. Der Parameter  $k_{ep}$  war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Therapie- und Kontrollgruppen, zeigte aber eine Tendenz zu höheren Werten in den therapierten Tumor-Xenografts. Die Methode des Vessel Size Imaging konnte einen

signifikanten Anstieg des VSI in Studie 2 detektieren, wohingegen in Studie 1 keinerlei Unterschiede zwischen den therapierten Tieren und den Kontrolltieren ersichtlich waren. Der Anstieg des VSI in Studie 2 ist durch den Rückgang der kleinen Gefäße und die Persistenz der großen Gefäße zu erklären. Die Ergebnisse waren in sehr guter Übereinstimmung mit denen der histologischen Analyse und können durch die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der verwendeten antiangiogenen Therapien und Tumor-Xenografts in Studie 1 und 2 erklärt werden.

Damit konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Bildgebungsstrategie den physiologischen und mikrostrukturellen Status eines Gewebes messen kann und somit die frühzeitige Erfassung der Veränderungen des Gefäßsystems unter antiangiogener Tumorthherapie ermöglicht. Die Ergebnisse der entwickelten Bildgebungsstrategie könnten darüber hinaus auch zum Verständnis der Wirkungsmechanismen einzelner antiangiogener Therapien beitragen. Durch die durchgeführten Studien konnte zu dem der VSI als Biomarker für antiangiogene Therapien etabliert werden.