

Martin Fuß
Dr. med.

Veränderung des Blutvolumens in normalem Hirngewebe und niedriggradigen Astrozytomen nach Strahlentherapie

Geboren am 03.10.1963 in Mannheim
Reifeprüfung am 19.05.1983 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis SS 1994
Physikum am 05.04.1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 26.04.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. M. Wannemacher

In dieser Arbeit sollte mit der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten kontrastmittelunterstützten Magnetresonanztomographie (DSC-MRT) nichtinvasiv das regionale cerebrale Blutvolumen (rCBV) in normalem Hirngewebe sowie in hirneigenen Tumoren vor und nach Strahlentherapie untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden an einem Standard 1.5 T MRT-Gerät mit einer simultaneous dual-FLASH Sequenz nach Bolusgabe von Gadolinium-DTPA durchgeführt. Mit einer, in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Software wurde das rCBV und die arterielle Inputfunktion (AIF) bestimmt. Die Normalisierung der rCBV mit der AIF erlaubt interpersonelle Vergleiche im follow-up sowie den Vergleich verschiedener Patientenkollektive.

Untersucht wurden 71 Patienten zur Erhebung von Normalwerten, 25 Patienten mit inoperablem Astrozytom WHO Grad II vor und im Verlauf nach Konformationsstrahlentherapie, 13 Patienten nach Ganzhirnbestrahlung sowie zwei Patienten mit primärem Astrozytom WHO Grad III und 4 Patienten mit rezidivierendem Astrozytom.

Die Normalwerte für das rCBV in grauer (GHS) und weißer (WHS) Hirnsubstanz (8.4 ± 2.4 und 4.2 ± 1.7 ml/100g Gewebe, Quotient 2.1 ± 0.6) decken sich gut mit Literaturdaten. Auch die beobachtete altersabhängige Abnahme des rCBV (etwa 6% per Dekade) wurde von anderen Autoren mit anderen Meßmethoden beschrieben.

Das mittlere rCBV der hier untersuchten histologisch gesicherten Astrozytome WHO Grad II lag bei 6.5 ± 3.7 ml/100g. Intrapersonell war dieser Wert nie niedriger als das rCBV der WHS. Die Korrelation des Krankheitsverlaufs zum prätherapeutischen rCBV zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0.001$) zwischen hohem rCBV und einer schlechteren Prognose. So wurde in vier Patienten mit Rezidiv in der Nachbeobachtungszeit ein mittleres prätherapeutisches rCBV von 11.6 ± 5.7 ml/100g (Quotient Astrozytom/WHS 3.0 ± 2.1) gemessen. Vergleichbar hohe rCBV bzw. Quotienten waren auch in zwei histologisch gesicherten Astrozytomen WHO Grad III, welche keine Kontrastmittelanreicherung zeigten, meßbar.

Das besondere Augenmerk der Studie richtete sich auf Veränderungen der regionalen Blutvolumina nach therapeutischer Bestrahlung. Hierzu wurden Veränderungen in grauer und weißer Hirnsubstanz und in niedriggradigen Astrozytomen WHO Grad II im zeitlichen Verlauf bestimmt. Dreidimensionale Bestrahlungspläne gestatteten die Zuordnung einzelner Hirnareale zur therapeutisch applizierten Dosis.

Die Messungen ergeben einen typischen zeitlichen Verlauf der Reduktion des rCBV definierter Hirnareale mit Erreichen eines Plateaus. Zeitlicher Verlauf wie auch das Niveau

der Plateauphase sind von der applizierten Gesamtdosis und tendenziell auch von der Einzelfraktionierung abhängig. Die zeitlich schnellste Reduktion wurde nach Ganzhirnbestrahlungen beobachtet (innerhalb 6 Monaten), das erreichte Plateau ist um bis zu 30% gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt (rCBV: 6.3 ± 1.2 (GHS) und 3.1 ± 1.0 ml/100g (WHS)). Eine Reduktion des rCBV wurde jedoch auch in Hirnarealen, die einer geringeren Bestahlungsdosis nach Konformationsstrahlentherapie ausgesetzt waren, beobachtet. In Abhängigkeit zur applizierten Dosis ergaben sich typische zeitliche Verläufe. Niedrigdosisareale zeigten die wesentliche Reduktion innerhalb von 6-12 Monaten, das Plateau ist nicht signifikant um etwa 24% gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt. In Hochdosisarealen beginnt diese Reduktion bereits innerhalb der ersten 6 Monate nach Strahlentherapie, der Endpunkt (Reduktion um etwa 30%, $p=0.01$ (GHS), $p=0.003$ (WHS)) wird ebenfalls nach etwa 12 Monaten erreicht.

Die im Verlauf nach stereotaktischer fraktionierter Strahlentherapie beobachteten Astrozytome zeigten eine Blutvolumenreduktion um etwa ein Drittel (initial 6.5 ± 3.7 ml/100g, posttherapeutisch $4,6 \pm 0.4$ ml/100g), das Plateau ist etwa sechs Monaten nach Therapie erreicht. In den durch Therapie kontrollierten Tumoren bleibt der Wert von etwa 4.7 ml/100g bis über 24 Monate hinaus stabil.

Da der Therapieerfolg bei niedriggradigen Astrozytomen häufig nur am ausbleibenden Progreß und einer Stabilisierung oder Besserung des klinischen Bildes gewertet werden kann, steht mit der DSC-MRT eine neue Methode zum Therapiemonitoring zur Verfügung. Die gemessene posttherapeutische Reduktion des Blutvolumens dient als Parameter für das Tumoransprechen bzw. die chronische Reaktion des Normalgewebes auf ionisierende Strahlung.

Die gewonnenen Erkenntnisse quantifizieren Normalwerte des Blutvolumens vor und Veränderungen nach Strahlentherapie. Sie dokumentieren, daß der Einsatz moderner konformierender Bestahlungstechniken einen günstigen Einfluß auf funktionelle Hirnparameter hat. Sie können Auswirkungen auf Behandlungskonzepte, insbesondere Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie, Dosisverschreibung und Kalkulation eines Behandlungsrisikos haben.