

Eva Weiss
Dr.med.

Nicht-invasive Beurteilung der Neoangiogenese mit Hilfe der Funktionellen MR-Tomographie am Beispiel des Mammakarzinoms

Geboren am 06.09.1971 in Mannheim
Reifeprüfung am 12.06.1991 in Mannheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis WS 1999
Physikum am 07.09.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Berlin
Praktisches Jahr in Berlin
Staatsexamen am 2.12.1999 an der Freien Universität Berlin

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M.V.Knopp

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen den quantitativen Parametern der Kontrastmittelanreicherung in der FMRM und den tumorbiologischen Vorgängen der Gefäßneubildung am Beispiel des Mammakarzinoms zu untersuchen. Gleichzeitig sollte ein pathophysiologisches Modell erarbeitet werden, das die Prozesse beschreibt, die der KM-Anreicherung zugrunde liegen und erklärt, inwieweit diese die Gefäßneubildung widerspiegeln.

Daher wurden in dieser Studie die pharmakokinetischen Eigenschaften der KM-Dynamik von 27 Mammaläsionen hinsichtlich der in vivo Vaskularisation untersucht und mit den histologischen und immunhistochemischen Darstellung der Gefäßdichte (CD31) und VEGF-Expression verglichen.

Die Austauschratenkonstante k_{21} beschreibt die Dynamik, mit der das Kontrastmittel vom Intravasalraum in das Interstitium übertritt und charakterisiert damit die Gefäßpermeabilität. Bei den Malignomen, bei denen eine ausgeprägte Neoangiogenese zu erwarten ist, finden sich signifikant höhere k_{21} -Werte ($p < 0,001$) als bei den benignen Befunden. Die Amplitude der KM-Anreicherungskurve, die für den Vaskularisationsraum steht, zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen.

Wir haben dann die KM-Anreicherungscharakteristiken in Abhängigkeit von der VEGF-Expression und der Gefäßdichte (CD31) ausgewertet. VEGF ist einer der wirksamsten angiogenetischen Faktoren, indem er die Zellen des Gefäßendothels zur Proliferation stimuliert und die Permeabilität von Mikrogefäßen stark erhöht.

Die Austauschratenkonstante k_{21} ist der quantitative Parameter, der am engsten mit der VEGF-Expression korreliert. Das zeigen die signifikanten Unterschiede ($p < 0,005$) in den k_{21} -Werten zwischen VEGF-positiven und -negativen Läsionen. Gleiches gilt für die Gruppe der IDC und ILC: VEGF-exprimierende Tumoren zeigen deutlich ($p < 0,01$) höhere k_{21} -Werte verglichen mit den nicht-exprimierenden und unterscheiden sich außerdem signifikant ($p < 0,02$) in der Amplitude der KM-Anreicherung voneinander. VEGF-induzierte Permeabilitätssteigerung führt zum signifikant ($P < 0,001$) schnelleren Erreichen des KM-Maximus (T_{max}). Entsprechend der schnelleren Gefäßneubildung und hohen Malignität exprimieren vor allem die intraduktalen Karzinomen stark VEGF.

Die durch anti-CD31-Färbung ermittelte Mikrogefäßdichte war zwar in malignen Läsionen größer, signifikante Unterschiede ($p < 0,5$) ließen sich jedoch erst in Abhängigkeit von der VEGF-Expression feststellen. Wir konnten eine lineare Korrelation ($r=0,7$), zwischen der Gefäßdichte (CD31) und der Austauschratenkonstante k_{21} feststellen, die sich jedoch auflöst,

sobald VEGF exprimiert wird. Solange VEGF also nicht verstärkt exprimiert wird, steigt die KM-Anreicherung linear mit der Zahl der Mikrogefäße an; wird jedoch VEGF exprimiert, so nimmt die Gefäßpermeabilität und damit die k_{21} -Werte schneller und unabhängig von der Mikrogefäßdichte zu. Der gleiche Mechanismus läßt sich bei der Korrelation zwischen den beiden pharmakokinetischen Parametern k_{21} und Amp beobachten: sie besteht bei VEGF-negativen Läsionen ($r=0,8$) und ist bei VEGF-positiven nicht vorhanden. Die Amplitude der KM-Anreicherungskurve steht dabei für den Vaskularisationsraum, der als Maß für die Gesamtmenge des Kontrastmittels in der analysierten Region verständlicherweise sowohl mit der Größe, als auch mit der Gefäßdichte eines Tumors zunimmt. Die Austauschratenkonstante k_{21} repräsentiert den Permeabilitätsfaktor und stellt damit ein direktes Maß für die Durchlässigkeit der Gefäßwand dar, die von angiogenetischen Faktoren wie VEGF reguliert wird (Knopp, 1995). Das belegt wieder, wie eng die Austauschratenkonstante k_{21} an die Permeabilitätserhöhung (repräsentiert durch die VEGF-Expression) gekoppelt ist. VEGF induziert eine transendotheliale Verbindung vom Gefäßlumen zum Extravasalraum, indem es die Bildung und Funktion eines Vesikelnetzes (vesikulovakuoläre Organellen -VVO) aktiviert. Die schnelle Kontrastmittel-MRT erfaßt diese Veränderungen anhand des KM-Anreicherungsmuster, weil auch Gadolinium-Chelate die Gefäße über die VEGF induzierten VVO verlassen. Jedenfalls stimmen die Verteilungsmuster und die Extravasation von löslichen Plasmaproteinen mit den Transitzeiten von Kontrastmittel bei der pharmakokinetischen Analyse überein und lassen diesen Schluß zu.

Eine weiteren Studie verglich die Dopplerparameter (Mean Color Value, Color Pixel Density, V_{max}) von 82 Patientinnen mit den Parametern der funktionellen MRM (Zeit bis zum Erreichen der maximalen Anreicherung (T_{max}), die maximale, relative Signalamplitude (ET_{max}), die Amplitude im intravasalen Kompartiment (Amp) sowie die transkapilläre Austauschkonstante (k_{21})). Der Vergleich zeigte, daß die kapilläre Neovaskularisation für den Farbdoppler überwiegend undetektierbar bleibt. Die beiden Verfahren ergänzen sich vielmehr in der Diagnostik von Mammatumoren, weil ihnen gänzlich verschiedene pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen: während der Nachweis von Gefäßen mit der Farbdopplersonographie ausgereifere Gefäßstrukturen voraussetzt und deshalb gerade gegen eine schnelle Angiogenese spricht, kann die FMRM die tumorbiologischen Vorgänge vom Moment der Gefäßneubildung in Mammatumoren wiedergeben.

Die tumorcharakteristische Kontrastmittelanflutung ist dabei in erster Linie auf die erhöhte Gefäßwandpermeabilität zurückzuführen und erst zweitrangig auf die erhöhte Gefäßdichte. Die FMRM erlaubt daher auf nicht invasivem Wege die biologischen und histologischen Vorgänge der Angiogenese von Mammatumoren zu erfassen und ist eine vielversprechende Methode, sowohl zu diagnostischen Zwecken, als auch zur nicht-invasiven Überwachung einer antiangiogenetischen oder angiogenetischen Therapie.