

Michael Waschkies
Dr. med.

Magnetresonanztomographie von Hirnmetastasen nach stereotaktischer Radiochirurgie: Parameter der konventionellen MR-Bildgebung und Blutvolumenveränderungen in der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten MR-Tomographie

Geboren am 16.04.1971 in Wilhelmshaven
Reifeprüfung am 14.05.1990 in Wilhelmshaven
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2001
Physikum am 31.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, Ilanz und London
Staatsexamen am 07.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. G. van Kaick

Das Therapiemonitoring von Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) besitzt im Zusammenhang mit strahlentherapeutischen Therapieverfahren wie der stereotaktischen Radiochirurgie einen hohen Stellenwert. Unter dem Aspekt einer immer stärkeren Etablierung dieses nichtinvasiven Bestrahlungsverfahrens gewinnt die posttherapeutische Verlaufsbeobachtung an zunehmender Bedeutung. Als integraler Bestandteil gilt hierbei die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie als diagnostisches Bildgebungsverfahren der Wahl. MR-tomographische Verlaufsuntersuchungen von zerebralen Metastasen unter Radiochirurgie sind jedoch bisher nur in geringem Umfang beschrieben worden.

Eine der Zielsetzungen dieser Studie war die Beurteilung der MR-spezifischen morphologischen Parameter von Hirnmetastasen vor und nach stereotaktischer Einzeitbestrahlung in der konventionellen T₁/T₂-gewichteten MR-Tomographie. Volumenveränderungen wurden im frühzeitigen posttherapeutischen Intervall und im Langzeitverlauf hinsichtlich eines lokalen Therapieansprechens oder einer Tumorprogression ausgewertet und bezüglich der Fragestellung untersucht, ob sich hieraus prognostische Aussagen für eine konstante lokale Tumorkontrolle ableiten lassen. Darüber hinaus wurden die Veränderungen MR-spezifischer morphologischer Verlaufparameter wie Intensität der Kontrastmittelanreicherung und Art des Kontrastmittelmusters, peritumoröses Ödem und Einblutungsmuster untersucht und hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit für ein Therapieansprechen überprüft.

Weiterhin wurde in dieser Studie erstmals ein funktionelles MR-Bildgebungsverfahren für das Therapiemonitoring von Hirnmetastasen eingesetzt. Die dynamische suszeptibilitätsgewichtete (DSC)-MR-Tomographie ist bei diesen häufigsten intrazerebralen Raumforderungen bisher nicht durchgeführt worden.

Mit der DSC-MR-Tomographie können hämodynamische Parameter wie das regionale Blutvolumen (rCBV) und der regionale Blutfluß (rCBF) erhoben werden. Eine Beurteilung der Tumorangiogenese und Neovaskularisation bzw. deren Inhibition z.B. durch Bestrahlungsfolgen kann somit indirekt vorgenommen werden, da Zellverbände ihre

metabolische Aktivität nur mit Hilfe einer suffizienten Hämodynamik und Mikrozirkulation (Nährstoff- und Sauerstofftransport) aufrechterhalten können. Frühzeitige Blutvolumenveränderungen, die mit konventionellen MR-Techniken nicht erfaßt werden können, sollten vor Radiochirurgie sowie im frühen posttherapeutischen Verlauf beurteilt werden.

Bezüglich der morphologischen MR-Parameter wurden im Rahmen dieser Studie bei 42 Hirnmetastasen von 31 Patienten mit systemischer Tumorerkrankung Verlaufsbeobachtungen vor und nach stereotaktischer Radiochirurgie mit der konventionellen T₁/T₂-gewichteten MR-Tomographie vorgenommen. Die Auswertung konnte zeigen, daß bei insgesamt 31 von 42 Hirnmetastasen (73,8%) eine lokale Tumorkontrolle vorlag. Hiervon demonstrierten 24 dieser Läsionen (77,8%) ein kontinuierliches Therapieansprechen ohne transiente Tumorprogression. Ein frühzeitiges Therapieansprechen (< 3 Monate) war signifikant mit einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle assoziiert. Weiterhin wies die Subgruppe mit früher ausgeprägter Tumorremission (Volumenreduktion > 50%) auch im Langzeitverlauf eine konstante fast vollständige Remission auf ($p = 0,05$). In Bezug auf die morphologischen MR-Parameter zeigte sich bei den Therapie-Respondern eine signifikante Abnahme der hohen Kontrastmittelintensität ($p = 0,03$) von initial 67,0% auf 16,7% im Langzeitverlauf, während die Non-Responder nur wenig Veränderungen aufwiesen. Weiterhin nahm bei den Respondern auf Radiochirurgie das Muster der homogenen Kontrastmittel-anreicherung im Verlauf ab, von 45,2 auf 12,5% aller Therapie-Responder.

Die dynamischen MR-Untersuchungen dieser Studie erfolgten bei 15 der 42 Hirnmetastasen der Studiengruppe, und zwar unmittelbar vor Radiochirurgie sowie im frühen Nachsorgeintervall bei 6 Wochen und 3 Monaten. Mit der DSC-MR-Tomographie wurde die Bestimmung des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) vorgenommen. Es wurden sowohl das Tumorblutvolumen als auch jeweils drei Kontrollregionen (ROI) in kontralateraler weißer Hirnsubstanz untersucht. Der Einsatz einer speziellen SD-FLASH-Sequenz in unserer Studie erlaubte die simultane Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF), so daß eine absolute Quantifizierung der rCBV-Werte unter Anwendung der Indikator-dilutionstheorie möglich war. Absolute Werte des zerebralen Blutvolumens konnten sowohl innerhalb der Hirnmetastasen als auch in nicht bestrahlter Hirnsubstanz erhoben werden. Hiermit besteht prinzipiell die Möglichkeit einer vergleichenden interindividuellen Patientenstudie als auch einer intraindividuellen Therapieverlaufskontrolle.

Es fanden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen dem initialen Tumor-rCBV ($9,64 \pm 3,56$ ml/100g) und den Kontroll-ROI ($3,64 \pm 1,3$ ml/100g), die Differenzen waren auch bei den Verlaufsmessungen vorhanden. Weiterhin zeigte sich, daß eine langfristige Therapie-Response im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle mit einem frühzeitigen Rückgang des regionalen Blutvolumens verbunden war. Dieser Rückgang des rCBV trat bereits nach 6 Wochen auf (mittlere Reduktion -24,7%), die mittlere Abnahme nach 3 Monaten betrug 36,4% des initialen Blutvolumens. Bei den Hirnmetastasen mit Therapie-Response kann somit auf einen Rückgang der angiogenetischen Aktivität nach Einzeitbestrahlung geschlossen werden. Bei den Hirnmetastasen mit Tumorprogression hingegen wurde ein Anstieg des rCBV nach 6 Wochen und 3 Monaten (mittlere Zunahme 38,1%) beobachtet, was auf ein Fortbestehen der Tumoraktivität schließen läßt.

Somit konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, daß sowohl die konventionelle MRT im klinischen Routineeinsatz als auch die dynamische suszeptibilitäts-gewichtete MR-Tomographie als Monitoringinstrument im Rahmen der funktionellen MR-Bildgebung zum frühzeitigen Therapiemonitoring von Hirnmetastasen beitragen können.