

Jens Hillengaß  
Dr. med.

## **Charakterisierung der Angiogenese beim Multiplen Myelom: Angiogene Zytokine und Kontrast-verstärkte dynamische Magnetresonanztomographie**

Geboren am 12.07.1974 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 15.06.1994 in Karlsruhe-Neureut  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS1995/1996 bis WS2001/2002  
Physikum am 08.09.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Leuggern (Schweiz)  
Staatsexamen am 25.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. Goldschmidt

Bei soliden Tumoren ist die Angiogenese, die Entstehung neuer aus bereits bestehenden Blutgefäßen, ein schon seit einigen Jahren bekannter Bestandteil der Pathophysiologie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun beim Multiplen Myelom, einer hämatologischen Erkrankung, zu untersuchen, welche Veränderungen in der Angiogenese vorhanden sind.

Es wurden Patienten mit Multiplem Myelom in fortgeschrittenem Krankheitsstadium mit gesunden Individuen verglichen. Die von uns untersuchten Faktoren waren die Konzentrationen der bekannten proangiogenen Zytokine VEGF, basic FGF, HGF und IL6 im peripheren und Knochenmarkblut, sowie die Austauschratenkonstante  $k_{21}$  und die Amplitude  $A$  in der dMRT.

Zur Messung der Zytokinkonzentrationen wurden ELISAs verwendet, die dMRT wurde mittels pumpengesteuerte Bolus-Injektion von Gadolinium-DTPA durchgeführt und die genannten Parameter computergestützt ermittelt.

Es zeigte sich in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, dass die Konzentrationen von VEGF, basic FGF und HGF sowohl im peripheren als auch im Knochenmarkblut bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden signifikant erhöht sind. Dabei lagen die gemessenen Konzentrationen (außer im Fall von IL6) im Knochenmarkblut höher als im peripheren Blut. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der myelominduzierten Blutgefäßneubildung nicht nur ein sondern mehrere Botenstoffe beteiligt sind. Die dMRT-Analyse zeigt durch ihre farbkodierten Bilder die Veränderung der Mikrozirkulation bei dieser Erkrankung. Eine signifikante Erhöhung der dMRT-Mikrozirkulationsparameter Austauschratenkonstante  $k_{21}$  und Amplitude  $A$  bei Myelom-Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe wurde nachgewiesen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem durch dMRT gemessenen Mikrozirkulationsparameter Amplitude  $A$  und dem Zytokin HGF deutet auf eine mögliche, bisher nicht ausreichend beschriebenen pathogenetischen Bedeutung von HGF bei der Induktion der Mikrozirkulationsveränderungen hin.

Die weitere Analyse der in dieser Arbeit gemessenen Angiogeneseparameter im Hinblick auf die Patientencharakteristika zeigte eine signifikante Korrelation des dMRT Parameters Amplitude  $A$  mit der Höhe des Kalzium-Wertes im Plasma. Diese Ergebnisse geben Hinweise

darauf, dass Myelom-Erkrankungen mit einer vermehrten angiogenen Aktivität des Myeloms einen aggressiveren Krankheitsverlauf haben.

Die von uns durchgeführte Messung von Angiogeneseparametern ergibt neue Optionen in Diagnostik (Angiodiagnostik), Therapiekontrolle und Prognoseeinschätzung des Multiplen Myeloms.

Therapeutische Ansätze antiangiogener Therapie zum Beispiel mit Thalidomid oder Anti-VEGF-Antikörpern werden bereits getestet.