

Jonas Merkle
Dr. med.

Wertigkeit der dynamischen Magnetresonanztomographie in der Beurteilung der Tumorangiogenese beim Prostata-Karzinom

Geboren am 01.10.1975 in Ulm
Reifeprüfung am 27.06.1995 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2003
Physikum am 10.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Mannheim
Staatsexamen am 07.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. Phys. H.-P. Schlemmer

Prostata-Karzinome gehören in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen mit einem rasanten Anstieg der Inzidenzrate. Aufgrund der hohen Variabilität der biologischen Tumoraggressivität wäre eine genauere Charakterisierung des individuellen Wachstumsverhaltens wünschenswert, um den Patienten die individuell optimale Therapiestrategie zukommen zu lassen. Entscheidend beteiligt an der Pathogenese des Tumorstadiums ist die Angiogenese, die Entstehung neuer Blutgefäße. Daher gilt die Dichte der Mikrogefäße in einem Tumorstadium als ein wichtiger Marker für die Einschätzung der Tumoraggressivität. Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der dynamischen, KM-unterstützten MRT in der Beurteilung des Tumorangiogeneseverhaltens bei Patienten mit einem Prostata-Karzinom zu überprüfen.

Es wurden 28 Patienten mit einem bioptisch gesicherten Prostata-Karzinom an einem 1,0 Tesla MR-System untersucht. Die dynamische, KM-unterstützte MRT wurde mit einer T₁-gewichteten Turbo-FLASH-Sequenz durchgeführt. Die Zeit-Intensitätsdaten wurden unter Verwendung eines Zwei-Kompartiment-Modells analysiert. Es lassen sich drei pharmakokinetische Parameter berechnen: die Amplitude A, die der maximalen Signalintensität entspricht, die Austauschratenkonstante k_{21} , welche die Geschwindigkeit des KM-Austauschs zwischen Intravasal- und Extravasalraum widerspiegelt und der Parameter t_{shift} , der das Zeitintervall zwischen KM-Gabe und Signalintensitätsanstieg charakterisiert. Die Mikrogefäßdichte wurde an histopathologischen Schnittpräparaten nach Anfärbung der Endothelzellen mit einem Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD 31 sowohl durch Auszählen der Mikrogefäße in Gebieten mit der höchsten Gefäßdichte als auch durch eine morphometrische Analyse, welche den Flächenanteil der Mikrogefäße in Prozent berechnet,

ermittelt. Die morphometrische Analyse wurde sowohl in tumorbefallenen als auch in tumorfreien Arealen durchgeführt. In den zu den Schnittpräparaten kongruenten MR-Bildern wurden die pharmakokinetischen Parameter ermittelt und mit den Gefäßdichtewerten, dem Tumorstadium und dem Gleason-Grad korreliert.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sowohl die Austauschratenkonstante k_{21} als auch die Mikrogefäßdichte im Tumorareal signifikant höhere Werte aufweisen als im tumorfreien, peripheren Gewebe ($p = 0,008$; $p = 0,002$). Die im Rahmen der Zählmethode ermittelten Gefäßdichtewerte korrelieren signifikant mit den durch die morphometrische Analyse gewonnenen Gefäßdichtewerten ($r = 0,59$; $p = 0,001$). Wir beobachteten des Weiteren eine signifikante Korrelation sowohl zwischen dem Parameter k_{21} und der mittels Zählmethode ermittelten Gefäßdichte ($r = 0,62$; $p < 0,001$) als auch zwischen k_{21} und der morphometrisch bestimmten Gefäßdichte ($r = 0,80$; $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich, daß bei Patienten mit einem high-grade -Karzinom (Gleason Grad 7-10) die SI nach i.v. KM-Gabe im Tumorbereich verglichen mit dem tumorfreien Gewebe signifikant früher ansteigt als dies bei Patienten mit einem low-grade -Karzinom der Fall ist ($p = 0,025$).

Für eine Differenzierung zwischen Karzinomgewebe und tumorfreiem Gewebe ist der Parameter k_{21} hilfreich. Des Weiteren liefert er wichtige Hinweise für die Beurteilung der Mikrogefäßdichte und damit des individuellen Tumorangiogeneseverhaltens. Somit könnte der Parameter k_{21} zu einer Einschätzung der Tumoraggressivität beitragen. Die dynamische, KM-unterstützte MRT stellt eine viel versprechende Methode dar bei der Entscheidungsfindung für eine optimale Therapiestrategie, für die Therapieplanung als auch bei Verlaufskontrollen. Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sind nun nötig, um den klinischen Nutzen dieser Methode zu validieren.