

Martin Grandy
Dr. med.

Dynamische, kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie zur Charakterisierung der Mikrozirkulation von Hirntumoren vor, während und nach Präzisionsbestrahlung

Geboren am 10.06.1972 in Darmstadt
Reifeprüfung am 21.06.1991 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/1992 bis SS 1999
Physikum am 29.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 11.05.1999 an der Universität Heidelberg

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

Für eine individuell angepaßte Tumorthherapie ist ein möglichst genaues Wissen über die Veränderungen der Angiogenese von Hirntumoren unter Bestrahlung von großer Bedeutung. Erst mit der Entwicklung neuer nicht-invasiver bildgebender Verfahren ist ein Monitoring der Parameter, mittels deren die Mikrozirkulation innerhalb des Tumors charakterisiert werden kann, möglich geworden.

Grundlagen dieser interdisziplinären Arbeit waren die Neu- und Weiterentwicklungen ultraschneller MR-Sequenzen, die Formulierung kinetischer Kontrastmittelanalysen sowie die Optimierung von Datenreduktionstechniken. Diese Weiterentwicklungen waren eine Voraussetzung für die reproduzierbare Auswertung dynamisch produzierter MR-Signal-Zeit-Kurven.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde an 18 Patienten mit malignen Gliomen und 20 Patienten mit Meningeomen mit der dynamischen MR-Kontrastmitteluntersuchung mikrozirkulatorische Veränderungen im Tumorgewebe vor, während und nach Strahlentherapie untersucht. Hierbei wurde eine optimierte SRTF-Sequenz mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 1,3 Sekunden verwendet. Die so gewonnenen Bilderserien wurden anschließend mittels einer speziell entwickelten Software unter Verwendung eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartimenten-Modells analysiert. Auf diesem Modell basierend ließen sich zwei gewebespezifischen Parameter – die Amplitude A und die Austauschratenkonstante k_{21} – bestimmen, welche die Höhe bzw. die Anstiegsgeschwindigkeit des Kontrastmittel-Signals reflektieren. Parallel hierzu wurden an jedem Untersuchungstermin SE-Aufnahmen des Tumors angefertigt, aus denen das jeweilige Tumolvolumen bestimmt wurde. Anhand des Tumolvolumen-Verlaufs wurden die Patientengruppen der Meningeome und malignen Gliome jeweils in Responder (gleichbleibendes bzw. abnehmendes Tumolvolumen) und Non-Responder (zunehmendes Tumolvolumen) unterteilt.

In der Patientengruppe der malignen Gliome zeigte die Auswertung der pharmakokinetischen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Respondern und den Non-Respondern: Bereits vor Beginn der Strahlentherapie lagen die Werte der Amplitude A in der Responder-Gruppe signifikant niedriger als in der Non-Responder-Gruppe und die k_{21} -Werte fielen bei den Respondern rasch ab, noch bevor ein Änderung im Tumolvolumen feststellbar war.

In der Gruppe der Meningeom-Patienten zeigte sich bei den Respondern nach Beendigung der Strahlentherapie ein signifikanter Abfall der k_{21} -Werte sowie der Amplitude A , während sich in der Non-Responder-Gruppe ein klarer Trend in Richtung eines ansteigenden k_{21} -Wertes abzeichnete. Desweiteren fiel bei den Meningeom-Patienten eine Korrelation

zwischen applizierter Strahlendosis und den am Ende der Strahlentherapie gemessenen k_{21} -Werten auf: höhere Dosen (54 Gy) resultierten in signifikant höheren k_{21} -Werten als niedrigere Dosen (20 Gy).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß durch den Einsatz der dynamischen, kontrastverstärkten MRT ein in vivo Monitoring der Mikrozirkulation von Hirntumoren möglich ist. Durch die Verwendung der pharmakokinetischen Parameter A und k_{21} gelingt eine Charakterisierung und Verlaufsbeobachtung der Vaskularität und Permeabilität innerhalb des Tumors. Die so zusätzlich gewonnenen Informationen liefern nicht nur genauere Einblicke in die Tumormorphologie, sondern erlauben auch, wie sich besonders in der Patientengruppe mit malignen Gliomen herausstellte, eine frühzeitige Einschätzung des Therapieerfolges, noch bevor es zu einer Änderung des Tumolvolumen kommt. Auf diese Weise könnten noch vor Abschluß der Behandlung weitere, alternative Therapieverfahren in Betracht gezogen werden. Der klinische Einsatz dieser Methode könnte also eventuell ein flexibleres therapeutisches Management sowie eine Optimierung der individuellen Tumorthherapie unter Berücksichtigung der angiogenetischen Veränderungen erzielen, was wiederum das Überleben des Patienten beeinflussen könnte.

Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie geben Anlaß zur weiteren klinischen Evaluation der Einsatzmöglichkeiten der dynamischen MRT zur prognostischen Prädiktion bei Hirntumoren.