

Hannes Henry

Dr. med.

## **Funktionelle MRT Untersuchung der Mikrozirkulation der Prostata und deren Veränderung unter medikamentöser Therapie bei Benigner Prostata Hyperplasie**

Geboren am 30.01.78 in Hamburg

Staatsexamen am 15.11.2006 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med Dr. h.c. Michael V. Knopp

Die Benigne Prostatahyperplasie ist eine weit verbreitete Erkrankung des älteren Mannes, bei der die medikamentöse Therapie einen immer größeren Stellenwert einnimmt. Das Ziel dieser Studie war mit Hilfe der funktionellen MRT und anhand eines Tiermodells zum einen die Mikrozirkulation der Prostata zu untersuchen und zum anderen Perfusionsveränderungen durch den Einsatz verschiedener Pharmakotherapien zu analysieren.

Die Studie wurde prospektiv experimentell durchgeführt. 24 männliche Beagle Hunde wurden in vier verschiedene Therapiegruppen a sechs Tiere eingeteilt. Diese Gruppen bestanden aus einer Kontroll-Gruppe, einer mit einem 5- $\alpha$ -Reduktase-TypII-Hemmer behandelten Finasterid-Gruppe und zwei weiteren Gruppen, die einen experimentellen Wirkstoff auf der Basis eines 17- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-TypIII-Hemmers erhielten und in eine Hochdosis-Gruppe und eine Niedrigdosis-Gruppe eingeteilt waren.

Während des gesamten Studienverlaufs wurden in einem klinischen 1,5T MRT alle Therapiegruppen fünfmal untersucht. Als Double Baseline wurden zwei MRT-Untersuchungen vor Beginn der Pharmakotherapie durchgeführt. Anschließend erfolgten drei Therapie-Begleitende Untersuchungen. Neben morphologischen T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-gewichteten Aufnahmen in koronarer und axialer Ebene wurde eine funktionelle dynamische 3D-Fast-SPGR-Sequenz benutzt, um die Mikrozirkulation der Prostata darzustellen. Die gewonnenen Daten wurden subjektiv und objektiv parametrisiert. Das KM-Enhancement wurde qualitativ durch die cinematische Darstellung der dynamischen Aufnahmen (Cine-loops) und durch die mittels eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modell entstandenen Farbkodierten Projektionsbilder und Signal-Intensitäts-Kurven untersucht.

Die KM-Anreicherung zeigte in allen untersuchten Prostatas eine regionale Zweiteilung, die sich als eine innere stark KM-Anreichernde urethrale Zone und eine äußere schwächer anreichernde glanduläre Zone darstellte.

Im Verlauf der Pharmakotherapie zeigte sich in der glandulären Zone der Finasterid-Gruppe ein deutliches Ansprechen in Form von einer relativen Erhöhung des KM-Enhancements, dargestellt durch die Amplitude (A), bei gleichzeitiger Verlangsamung der Anflutungsparameter ( $T_{\max}$ ,  $\Delta T$ ) und Absinken der Austauschratenkonstante ( $k_{ep}$ ) in fünf von den sechs Fällen. Dies ist durch ein vermehrtes Blutvolumen bei abnehmendem Gewebvolumen und einer gleichzeitigen Gefäßpermeabilitätsabnahme zu erklären.

Die beiden Therapiegruppen der neuen Wirkstoffklasse zeigten jeweils eine Zweiteilung der Therapieergebnisse, zum einen in therapieansprechende Responder und zum anderen in therapieresistente Non-responder. Jeweils die Hälfte der Fälle zeigte wie die glanduläre Zone der Finasterid-Gruppe einen Anstieg der Amplitude, des  $T_{\max}$  und  $\Delta T$  und einen Abfall des  $k_{ep}$ . Gleichzeitig konnte in der anderen Hälfte der Fälle keine wesentlichen Mikrozirkulationsveränderungen während der Therapie beobachtet werden. Der Vergleich der dynamischen und morphologischen Auswertung zeigte eine starke Korrelation der Ergebnisse. Anhand der vorliegenden Informationen war es nicht möglich, die Ursache für das unterschiedliche Ansprechen auf den Wirkstoff zu finden. Dieses sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Ob das neue Medikament auch beim Menschen eine geringere Wirksamkeit als beim Hund aufweist, kann nur durch eine klinische Patientenstudie geklärt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der Analyse der Mikrozirkulation der Prostata mittels fMRT ein neuer unabhängigen biologischen Marker zur Kontrolle der medikamentösen BPH-Therapie gefunden wurde. Diese nicht-invasive Methode wird mittlerweile unter anderem im Drug Development und im präoperativen Mapping in der roboterunterstützten Prostatachirurgie angewendet. Gleichzeitig haben die Ergebnisse dieser Studie zu weiteren Untersuchungen angeregt. Derzeit werden weitere Studien an der Prostata mit höheren Feldstärken im 3T und 7T MRT durchgeführt.