

## – Zusammenfassung –

Hannah Elisabeth Fels-Palesandro

Dr. med.

### **Evaluation of the invasiveness of malignant brain tumors using MR Elastography and multiparametric MRI**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Herr Prof. (apl.) Dr. med. Michael Breckwoldt, PhD

Glioblastome (GBM) sind, bedingt durch ihren infiltrativen Charakter und ihr invasives Wachstumsmuster, hoch aggressive Neoplasien mit für die betroffenen Patienten häufig nur kurzer Überlebenszeit. Eines der wichtigsten Verfahren für die primäre Diagnostik und das Therapiemonitoring ist die Magnet Resonanz Tomographie (MRT). Jedoch ist es nicht möglich mit den derzeit im klinischen Alltag verwendeten Sequenzen Tumorzellinvasion direkt zu detektieren und zu frühen Therapiestadien zwischen Therapieeffekten und Tumorprogress zu unterscheiden.

Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Dissertation untersucht, ob mittels multiparametrischer MRT (T2 Relaxometrie und Diffusion Tensor Imaging (DTI)) und MR Elastographie (MRE) zum einen histologisch gesicherte Tumorinvasion detektiert und zum anderen Therapieeffekte besser charakterisiert werden können als mit morphologischen Sequenzen (T2-Wichtung).

Die T2 Relaxationszeit erlaubt es den Wasseranteil eines Gewebes zu quantifizieren, während DTI und MRE die Gewebemikrostruktur untersuchen. Mittels DTI können eine Vielzahl von Parametern berechnet werden, die am häufigstem verwendeten sind hierbei der Apparente Diffusionskoeffizient (ADC) und die fraktionale Anisotropie (FA), die indirekt die Zelldichte und die Organisation der weißen Substanz quantifizieren. MRE ist ein bildgebendes Verfahren, das analog zur manuellen Palpation fungiert und es ermöglicht biomechanische Gewebeeigenschaften qualitativ und quantitativ zu analysieren. Die so ermittelte Gewebsteifigkeit  $IG^*I$  besteht aus einer elastischen und einer viskösen Komponente, wobei der jeweilige Anteil beider Komponenten mittels des Phasenwinkels  $\gamma$  bestimmt werden kann. In der neuroonkologischen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass MRE sensitiv für den Umbau und die Reorganisation der extrazellulären Matrix (EZM) ist. Des Weiteren wurde

gezeigt, dass auch Therapie-assoziierte Effekte mittels MRE detektiert werden können, dies jedoch ausschließlich in präklinischen Studien mit konventionellen Gliommodellen, die sich durch ein umschriebenes, nicht infiltratives Wachstumsmuster auszeichnen.

Diese Studie, die als erste die biomechanischen Effekte eines invasiv wachsenden Gliommodells (der aus Patientenproben gewonnenen S24 Zelllinie) untersucht hat, hat zu folgenden Ergebnissen und Schlussfolgerungen geführt:

1. IG\*I war der einzige Parameter, der sensitiv für histologisch gesicherte Tumorzellinvasion war und dies bereits zu frühen Zeitpunkten. Der beobachtete Steifigkeitsanstieg kann am ehesten durch die Invasion, gefolgt von dem Aufbau eines zunehmend dichten Tumornetzwerks erklärt werden.
2. Der zunehmende Abbau der Extrazellulärmatrix und die zunehmende Zelldichte im Tumorzentrum zeigten sich durch einen progressiven Anstieg der T2 Relaxationszeit und des ADC sowie einem biphasischen Steifigkeitsverhalten aus, wobei IG\*I erst anstieg und dann abfiel.
3. Diese Dynamik wurde durch Bestrahlung verlangsamt, jedoch nicht vollständig oder längerfristig verhindert. Pathophysiologisch lässt sich dies am ehesten durch die Ablation von unverbundenen Tumorzellen erklären, während vernetzte Tumorzellen, wie in vorausgegangenen Studien gezeigt, Therapie-resistent sind.

Zusammenfassend liefert die MRE wertvolle, neue Informationen in der neuroonkologischen Bildgebung, da Tumorzellinvasion, ein von anderen quantitativen oder morphologischen Sequenzen nicht detektierbares Phänomen, mit ansteigender Gewebssteifigkeit korrelierte. Darüber hinaus konnten Radiotherapieeffekte mittels MRE, T2 Relaxometrie und ADC besser charakterisiert werden.