

Marc Wilhelm Münter

Dr. med.

## **Morphologische und funktionelle Untersuchungen zu vaskulären Spätveränderungen nach stereotaktischer Bestrahlung des Rattenhirns**

Geboren am 12.09.1972 in Heidelberg

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Achern

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999

Physikum am 06.09.1994 an der Universität Greifswald

Klinische Studien in Mannheim

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 09.06.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. J. Debus

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Etablierung eines Tiermodells zur Untersuchung stereotaktischer Bestrahlungstechniken und von Strahlenspätwirkungen des Normalgewebes sowie deren biologische Charakterisierung. Die vaskulären Veränderungen im ZNS nach Bestrahlung stehen in dieser Arbeit im Vordergrund.

Zur Untersuchung der Strahlenspätveränderungen wurden 66 Tiere mit 2 mm bzw. 3 mm großen Feldern stereotaktisch bestrahlt. Mit einem Linearbeschleuniger wurden jeweils Dosen zwischen 20 Gy und 100 Gy appliziert. Die Beschreibung der morphologischen Veränderungen wurde mit histologischen und immunhistochemischen Methoden durchgeführt. Desweiteren wurden radiologische Methoden wie die Mikroangiographie und die Magnetresonanztomographie verwendet. Zur funktionellen Untersuchung wurden perfusions- und diffusionsgewichtete MR - Techniken eingesetzt. Außerdem wurden funktionelle Messungen der Hirngewebeperfusion mit Hilfe der Autoradiographie vorgenommen.

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit ein Modell etabliert werden, mit dem die Wirkung radiochirurgischer Bestrahlungen auf gesundes Hirngewebe der Ratte untersucht werden kann. Die

Bestrahlung mit den sehr kleinen Volumina konnte mit einer hohen räumlichen Genauigkeit appliziert werden. Dies konnte sowohl mit der MRT - Untersuchung als auch mit Hilfe des für die histologische Auswertung verwendeten Lokalisierungssystems bestätigt werden.

Die ersten, mittels T1 - gewichteten Bilder nach Kontrastmittelgabe darstellbaren Veränderungen in der MRT traten nach 160 Tagen in der Gruppe auf, die mit 100 Gy und dem 3 mm Kollimator bestrahlt wurde. Innerhalb eines Jahres nach Bestrahlung waren diese Veränderungen bei allen Tieren, die mit 100 Gy bestrahlt wurden, sowohl in der 2 mm- als auch 3 mm Kollimatorgruppe sichtbar. Erst nach 18 Monaten waren in anderen Gruppen Strahlenspätveränderungen darstellbar. Bei der histologischen Auswertung wiesen alle Tiere, die eine Kontrastmittelanreicherung in der MRT zeigten, eine Kolliquationsnekrose auf. Auch bei Tieren, die nach 9 Monaten keine Veränderungen in der MRT zeigten, konnten mit histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen Strahlenspätveränderungen festgestellt werden.

Die erstmals bei radiogenen Läsionen angewandten funktionellen MRT - Untersuchungen wiesen eine gute Korrelation mit den neuropathologischen Befunden auf.

Immunhistochemische Darstellung der Endothelien mit Hilfe eines spezifischen Antikörpers gegen Fibronectin konnte die Mitbeteiligung der Gefäße bei den radiogenen Läsionen klar verdeutlichen. Dieses Ergebnis ist mit den Resultaten der histologischen- und der MRT - Untersuchung übereinstimmend. Die radiogene Störung der Blut-Hirn-Schranke konnte mit FITC gekoppelten Dextranen fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden. Als direkte Konsequenz ergibt sich, daß bei einer radiogenen Schädigung der Blut - Hirn - Schranke makromolekulare Substanzen in das Interstitium übertreten.

Mit der Mikroangiographie war der Gefäßbaum und die pathophysiologischen Veränderungen der Gefäße gut darstellbar.

Es konnte mit Hilfe der Autoradiographie gezeigt werden, daß es erst mit dem radiogen induzierten Zusammenbrechen der Blut - Hirn - Schranke zu einer deutlichen Perfusionsminderung im strahlengeschädigten Gewebe kommt. Dabei zeigte das die Läsion umgebende, nur teilweise geschädigte Gewebe eine Hyperperfusion. Auch mit der funktionellen MRT konnte dieses Ergebnis bestätigt werden.

Erstmals konnte mit diesem Tiermodell eine stereotaktisch geführte, radiochirurgische Bestrahlung des Rattenhirns entwickelt und etabliert werden. Auf der Basis dieser Ergebnisse kann die Ratte als Tiermodell für die Optimierung der perkutanen stereotaktischen Bestrahlung eingesetzt werden. Im Vergleich mit anderen Studien, die Strahlenspätveränderungen untersuchen, zeichnet sich diese Arbeit durch den langen Beobachtungszeitraum und die präzise Ap-

plikation der Bestrahlung aus. Mit dieser Arbeit konnte deutlich gezeigt werden, daß der Zeitfaktor eine ähnlich große Rolle wie Dosis - Volumeneffekte bei der Entstehung von Strahlenspätveränderungen spielt. Bei der Entstehung der Strahlenspätwirkungen stehen neben zellulären Veränderungen vor allem vaskuläre Störungen im Vordergrund. Dabei konnte mit diesem Experiment die Störung der Blut - Hirn - Schranke nach Bestrahlung näher charakterisiert werden und darüber hinaus wurde gezeigt, daß mit histologischen, immunhistochemischen und mikroangiographischen Methoden die Bedeutung vaskulärer Veränderungen nach Bestrahlung eindeutig dargestellt werden kann. Die verwendeten konventionellen und funktionellen MRT - Techniken stellen sehr sensitive und spezifische in vivo Methoden für die Darstellung von Strahlenspätveränderungen nach Einzeitbestrahlung mit Photonen am Rattenhirn dar. Die höhere Sensitivität der funktionellen Methoden gegenüber den rein morphologischen MRT - Untersuchungen läßt sich damit begründen, daß die funktionellen Veränderungen den morphologischen Veränderungen zeitlich vorausgehen.

Auf der Basis dieser Arbeit wurden weitere Studien mit dem beschriebenen Tiermodell definiert. In diesen Studien sollen die Interaktionen zwischen Chemotherapie und Radioonkologie oder die Wirkung von Photonen - oder Protonenbestrahlung auf implantierte Tumoren untersucht werden.