

2 Einleitung und Problemstellung

Maligne neoplastische Erkrankungen stellen nach den Erkrankungen des Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Die geschätzte Anzahl der Neuerkrankten im Jahr 1999 betrug bei Männern 162.900 und bei Frauen 173.200. Bei Männern sind vor allem die Organe Lunge, Darm und Prostata befallen. Der Anteil der Todesfälle durch die Erkrankung dieser Organe macht 47,6 % an der gesamten Krebsmortalität aus. Bei der Frau erkrankt vor allem die Brustdrüse, Darm und Lunge. Sie tragen hier einen Anteil von 43,8 % an der Krebsmortalität (Becker und Wahrendorf, 1998).

Die entscheidende Grundlage zur Bekämpfung tumoröser Erkrankungen ist die exakte Diagnostik hinsichtlich Tumorgrading (Artdiagnostik) und Tumorstaging (Ausbreitung). Dies basiert in der Humanmedizin heute neben klinischer Untersuchung und Labordiagnostik auf dem Einsatz moderner bildgebender Techniken. Dazu zählen magnetresonanztomographische, röntgenologische, sonographische und endoskopische Untersuchungsverfahren, wobei die beiden erstgenannten in ihrer Aussagekraft durch den Einsatz von Kontrastmitteln erheblich verbessert werden können (Senn et al., 1998; Speck, 1998). Ein weiteres wichtiges Diagnostikum ist die Gewebeentnahme, deren histologische Auswertung Aufschluss über die Dignität der Neoplasie liefert. Die Biopsie liefert neben den Lymphknotenbefunden und Aussagen über mögliche Fernmetastasen die Grundlage zur Klassifizierung nach dem TNM-System der UICC, in welches prätherapeutische (klinische) und postoperative (histopathologische) Befunde einfließen (Schütte, 1998; Senn et al. 1998). In der Veterinärmedizin hat die Biopsie aufgrund ihrer Praktikabilität nach der klinischen Untersuchung den höchsten Stellenwert unter den diagnostischen Maßnahmen an Tumorpatienten. Die Entnahme von Biopsien kann eingeschränkt sein bei schlecht zugänglich lokalisierten Neoplasien, sie ist kontraindiziert bei bekannten Gerinnungsstörungen. Biopsien haftet immer die Gefahr der Streuung von Metastasen an, wenn die Läsion nicht als Ganzes entnommen wird (Ogilvie und Moore, 1995).

Bei der Behandlung von Krebserkrankungen werden zwei Ansätze verfolgt. Der erste hat die radikale Entfernung der veränderten Gewebeanteile sowie der betroffenen Lymphknoten durch operativen Eingriff zum Ziel. Damit soll zum einen der weiteren Ausbreitung des entarteten Gewebes durch Metastasierung Einhalt geboten werden. Zum anderen wird der negative Effekt auf angrenzende Organe durch die raumfordernde Wirkung der Neubildung behoben. Der zweite Ansatz der Behandlung zielt darauf ab, das Wachstum der entarteten Zellen aufzuhalten. Dies wird mit Hilfe von Radio- und medikamentöser Therapie (Chemotherapeutika, Hormone und Immunmodulatoren) routinemäßig auch nach der

operativen Entfernung durchgeführt, um möglicherweise vorher abgewanderte Metastasen zu beeinflussen. Besonders wichtig ist diese Therapieform gerade für Patienten, bei denen die operative Entfernung beispielsweise aufgrund starker Metastasierung nicht möglich ist (Anders und Häring, 1986; Brigden und Mc Kenzie, 2000; Erbar, 1994). Probleme ergeben sich bei einer medikamentösen Therapie bezüglich der optimalen Anreicherung dieser Substanzen im Zielgewebe, dies gilt vor allem für Makromoleküle.

Die Verlaufskontrolle der Radio- und Chemotherapie ist essentiell für den Erfolg der Therapie. Dabei muss möglichst frühzeitig ermittelt werden, ob die gewählte Substanz der Chemotherapie oder die Bestrahlungsmethode der Radiotherapie optimal anschlägt. Dazu stehen momentan nur längerfristige Verlaufskontrollen zur Verfügung. Entscheidend ist aber, dass die sofortige optimale Wirkung der Therapie in direktem Zusammenhang mit der Überlebensprognose des Patienten steht.

Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass der interstitielle Flüssigkeitsdruck in malignen Neoplasien gegenüber dem Normalgewebe erhöht ist. Dieses Phänomen wird auf die Besonderheiten der neovaskulären Strukturen und den mangelnden lymphatischen Abfluss von Gewebewasser zurückgeführt (Boucher et al., 1990; Baxter und Jain, 1990; Baxter und Jain, 1989). Die ermittelten Druckprofile und Strukturen des Mikromilieus verantworten die oft verminderte Anreicherung von Makromolekülen im entarteten Gewebe im Rahmen der medikamentellen Tumorthherapie (Jain und Baxter, 1988). Es konnte gezeigt werden, dass unter erfolgreicher Therapie der Druck in den Tumoren absinkt (Curti et al., 1993).

Dynamische kontrastmittelgestützte Untersuchungen verschiedener maligner Tumore in der Magnetresonanztomographie ergaben, dass sich in der Spätphase (5 – 20 min nach intravenöser Kontrastmittelapplikation) ein zunehmend breiter hypointenser Ring in der äußeren Tumorzone darstellt, während die zentralen Tumoranteile hyperintens verbleiben. Dieses Phänomen wurde als „peripheres Washout“ bezeichnet (Mahfouz et al., 1994; Sherif et al., 1997). Ein ähnliches Erscheinungsbild ist auch von Spätuntersuchungen in kontrastmittelunterstützten Computertomographie (CT) -Untersuchungen bekannt, welches hier als „peripheral low-density area“ bezeichnet wurde, wobei über die pathophysiologischen Grundlagen dieses Phänomens noch Unklarheit herrscht (Itai et al., 1986; Muramatsu et al., 1986). Das periphere Washout wird in der klinischen Routineuntersuchung im Institut für Radiologie der Charité Berlin-Mitte bei bis zu 50 % der malignen Tumoren beobachtet, wobei es bei hypervaskularisierten Tumoren häufiger vorkommt als bei hypovaskularisierten Tumoren. Es wird niemals bei gutartigen Neubildungen beobachtet (Sherif et al., 1997).

Der Vergleich der Ergebnisse von Jain und Mitarbeiter (Baxter und Jain, 1990; Baxter und Jain, 1989) bezüglich der Berechnung der intratumoralen Kinetik von Molekülen mit

verschiedenen Molekulargewichten mit denen von Mahfouz et al. (1994) und Sherif et al. (1997) beobachteten Kontrastmittelverhalten lässt die Vermutung zu, dass das periphere Kontrastmittel-Washout unmittelbare Folge des erhöhten intratumoralen interstitiellen Druckes und der daraus resultierenden zentrifugalen Gewebsflüssigkeitskonvektion ist. Somit bestünde über die dynamische Messung des peripheren Washout die Möglichkeit, indirekt die Existenz eines erhöhten intratumoralen interstitiellen Druckes nachzuweisen. Darüber hinaus könnte unter Heranziehung der von Jain und Mitarbeitern entwickelten theoretischen Modelle die Höhe des interstitiellen Druckes abgeschätzt werden. Es ergäbe sich die Möglichkeit, über die Auswertung des peripheren Washout (a) gutartige von bösartigen Neoplasien zu unterscheiden, (b) ein Maß für die Malignität eines Tumors auf nicht invasivem Wege zu erhalten und (c) einen neuen Parameter für das Ansprechen eines Tumors auf die Therapie zu etablieren.

Ziel dieser Arbeit ist die Etablierung eines Modells, an dem das periphere Washout dargestellt und weitergehend untersucht werden kann. Dazu soll im ersten Teil der Arbeit das Coloncarcinom (CC531) an WAG-Ratten mittels kontrastmittelgestützter hochaufgelöster dynamischer MRT-Messung nach intravenöser Kontrastmittelgabe am Magnetresonanztomographen untersucht werden. Es sollen zwei Kontrastmittel unterschiedlichen Molekulargewichts und somit unterschiedlichem Extravasationsverhalten verwendet werden. Dabei handelt es sich um das niedermolekulare unspezifische Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering AG Deutschland) und das Blood-Pool Kontrastmittel VSOP-C184 (Ferropharm GmbH, Deutschland). Ziel des ersten Anteils der Arbeit soll die Darstellung des peripheren Washout und die Auswertung der Messungen mit Blick auf den Vergleich der Dynamik der zwei verschiedenen Kontrastmittel sein. Im zweiten Teil der Arbeit sollen die Methoden zur Messung des interstitiellen Druckes mit der Wick-in-needle Technik am vorliegenden Tumormodell etabliert werden. Ziel ist es, die Höhe des im Modell vorherrschenden interstitiellen Flüssigkeitsdruckes determinieren und ein Druckprofil zu erstellen. Im dritten Anteil der Arbeit soll die histologische Charakterisierung des Tumorgewebes erfolgen. Ziel ist es, über die Charakterisierung der Gewebsstruktur und die Darstellung und Auswertung der mikrovaskulären Parameter (vor allem der mikrovaskulären Dichte) morphologische Korrelate zu den Ergebnissen der MRT- und Druckmessung zu finden. Im Abschluss soll ein Vergleich und eine Beurteilung der erarbeiteten Parameter bezüglich des Auftretens des peripheren Washout erfolgen.