

## 7 Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu den gestellten Fragen von Tumormorphologie, Tumorigradung und Tumorkontrolle kann die Antwort über die Kombination von Biopsie und Histologie gefunden werden. Kann der Einsatz des nicht-invasiven Verfahrens der Kernspintomographie diese Fragen ebenfalls beantworten?

Im Rahmen der durchgeführten Arbeiten hat sich gezeigt, daß das neu entwickelte und angewandte Modell ein durchaus zuverlässiges und robustes Verfahren zur Berechnung der vaskulären Parameter CBV, interstitielles Volumen, Zellvolumen und Permeabilität darstellt. Wie schon in Kapitel 4 dieser Arbeit angeregt wurde, sind viele Modelle zur Berechnung des relativen Blutvolumens bzw. der Permeabilität möglich. Dazu werden die magnetische Markierung und die Bolustrack-Methode gezählt.

Daß die Methode der magnetischen Markierung für die Beantwortung der hier wiederholten Fragestellung aufgrund eines schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses nicht anwendbar ist, wurde bereits ausgeführt. Zudem gestatten die Ergebnisse keine Schlüsse auf die Rolle der Selbstdiffusion.

Das Bolustrack-Verfahren beruht auf einer Applikation eines als Bolus verabreichten Kontrastmittels. Die Signaldetektion wird im Allgemeinen durch die Anwendung einer schnellen  $T_2^*$ -gewichteten Sequenz realisiert. Die erfaßte Signal-Zeit-Kurve wird durch das bekannte Signal-Kontrastmittel-Verhalten in einen Kontrastmittel-Zeit-Verlauf konvertiert, mit dessen Hilfe es möglich ist, oben genannte physikalische Parameter zu berechnen, die den Tumor zu charakterisieren vermögen. Die Anwendung dieser Methode ist beschränkt auf Untersuchungen von Geschwülsten mit intakter Blut-Hirn-Schranke, weil nur dann der Effekt der longitudinalen Relaxationszeit vernachlässigt werden kann. Im Fall einer Blut-Hirn-Schrankenstörung wird die  $T_1$ -Zeit signifikant verkürzt und aus der Benutzung der  $T_2^*$ -Technik resultieren erhöhte CBV-Werte (94), (95), (40). Andere Modelle vernachlässigen vollständig den Effekt der Extravasation in das interstitielle Kompartiment, was unvermeidbar zu erhöhten CBV-Werten führt und Bereiche mit unauffälligen CBV-Werten aber erhöhter Permeabilität ignoriert (8). Daher ist die Benutzung einer  $T_1$ -Technik vorteilhafter. Der aber aus jüngsten Veröffentlichungen ablesbare Drang zu immer höheren Feldstärken läßt sich durch Einsatz dieses Verfahrens nicht erklären, da mit der Feldstärke auch die Relaxationszeiten steigen. Um dennoch einen guten Kontrast zu erreichen, muß deutlich länger akquiriert werden. Doch viele hier zitierte Veröffentlichungen stellen Ergebnisse bei

Feldstärken von mehr als 4,7 T vor und müssen dabei mindestens schlechte Kontraste in Kauf nehmen, wenn sie der zeitlichen Auflösung genügen wollen. Die Folge wäre auch hier, daß neue Kontrastmittel entwickelt werden müssen, die aufgrund einer höheren Konzentration der molaren Lösung die Relaxationszeiten stärker verkürzen.

Neben der die Gefäßstruktur beschreibenden Größe des CBVs, um ein Tumorgrading durchführen zu können, werden in neuen Publikationen als Hauptkriterium für diesen Zweck die Messungen der mikrovaskulären Permeabilität herangezogen (6). Viele dieser Modelle machen Aussagen über die Permeabilität bzw. über das Permeabilitätsflächenprodukt PO. Aus der Berechnung dieses Produktes kann man aber nicht auf die Gefäßarchitektur schließen und Areale mit kleinen Gefäßen und hoher Permeabilität können mit Arealen mit wenigen großen Gefäßen und niedriger Permeabilität verwechselt werden. Zudem weisen die meisten benutzten Meßsequenzen eine viel zu geringe zeitliche Auflösung auf (mehrere Sekunden), um aufgrund der Form des Signalanstiegs korrekte Rückschlüsse auf diese vaskuläre Größe ziehen zu können (67). Das ist exakt der Grund dafür, daß in dieser Arbeit eine neue Methode etabliert wurde, bei der das Permeabilitätsflächenprodukt aufgespalten wurde. Das Aufspalten des Permeabilitätsflächenprodukts in seine Faktoren und die Einführung eines gewichteten Mittels der Gefäßradien erlaubt eindeutigere Informationen über die vaskuläre Struktur.

Die vorliegende Arbeit befaßte sich damit, alternativ zu der diagnostischen Fragestellung der Tumormorphologie, Tumorgrading und Tumorkontrolle, deren Antworten bislang in der Histologie gefunden wurden, ein ausgesuchtes Verfahren der Kernspintomographie zu benutzen und weiterzuentwickeln. Das Verfahren der Bolustrack-Methode ist diesbezüglich am erfolgversprechendsten, da es durch die Ermittlung von physikalischen Eigenschaften wie Permeabilität und Diffusion vermag, quantitative Aussagen über den Tumor zu erstellen. Zu diesem Zweck wurde ein experimentelles Tumormodell an Ratten ausgewählt, welches im Grade zunehmenden Wachstums erhöhte Vaskularisation und erhöhte Permeabilität der Blutgefäßwände aufweist.

Ein einfaches, in der Literatur beschriebenes, Modell von Weissleder wurde verwendet, um sich in die Thematik der Kernspintomographie und des Bolustrack-Verfahrens einzuarbeiten. Die ungenügende Zeitauflösung und die Annahme, daß das Signal S direkt proportional zur Relaxationszeit  $T_1$  sei und daraufhin direkt auf ein Volumen geschlossen werden könne, ergaben unbefriedigende Ergebnisse.

Weitere Untersuchungen wurden mit drei Kontrastmitteln unterschiedlicher Größe und unterschiedlichem magnetischen Verhalten durchgeführt, um die dadurch ermittelten

Ergebnisse miteinander korrelieren zu können. Dabei handelte es sich um Eisenoxidpartikel (DDM 128), welche hauptsächlich die  $T_2$ -Zeit verkürzen und um die zwei paramagnetischen Substanzen Gadomer-17 und das im klinischen Einsatz befindliche Kontrastmittel Gd-DTPA, deren Haupteffekt die Verkürzung der  $T_1$ -Zeit darstellt. Zur Signaldetektion wurden eine  $T_2^*$ -gewichtete und eine  $T_1$ -gewichtete Snapshot-FLASH-Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von einer Sekunde an einem 2,4 T Tomographen optimiert. Für die Auswertung wurde ein Modell entwickelt, welches im Gegensatz zu bisher publizierten Modellen vermag, die Permeabilität der pathologischen Blutgefäße im Tumor quantitativ zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden Informationen aus der Histologie dieses definierten experimentellen Tumors in das Modell integriert. Das in der Literatur beschriebene Permeabilitätsflächenprodukt wurde aufgespalten, indem die Oberfläche dieses Produktes durch eine die Gefäßform beschreibende Zylinderoberfläche substituiert wurde. Diese Zylinderoberfläche wurde mit einem aus der Histologie ermittelten gewichteten Mittel des Gefäßradius angegeben.

Die Auswertungen der Messungen mit dem Kontrastmittel DDM 128 ergaben Parameterbilder des zerebralen Blutvolumens. Die Berechnung der Permeabilität war aufgrund der hohen Molarmasse und der daraus resultierende Größe des Komplexes nicht möglich. Ferner genügten die berechneten Maps nicht den quantitativen Ansprüchen, da die Molarmasse, aufgrund der sich variierenden Größe der die Partikel umgebenden Hydrathülle, eine Gaußverteilung aufweist, kleinere Partikel also extravasieren könnten. Andererseits ist man aufgrund der magnetischen Eigenschaft dieses Kontrastmittels auf die Benutzung einer  $T_2^*$ -gewichteten Sequenz beschränkt, wodurch nachweislich höhere CBV-Werte berechnet wurden (94), (95), (40).

Die Beschreibung der vaskulären Parameter hängt eng mit der Partikelgröße der applizierten Kontrastmittel zusammen. Wenn die Partikel zu klein sind, ist eine Separation der einzelnen Kompartimente aufgrund der zu schnellen Extravasation, wie mittels Gd-DTPA an diesem Tumormodell gezeigt wurde, nicht möglich. Wenn die Partikel allerdings zu groß sind, können sie unter Umständen nicht extravasieren und eine trotz gestörter Blut-Hirn-Schranke mögliche Permeabilität ist nicht detektierbar. Für die quantitative Analyse von vaskulären Parametern sind Kontrastmittel von größerer Molmasse mit längerer Zirkulationszeit nützlich, um den First Pass Effekt zu minimieren. Daher werden neue Kontrastmittel für die Kernspintomographie benötigt, wie zum Beispiel die Messungen mit Gadomer-17 zeigten. Mit diesem Kontrastmittel gelang es, quantitative Parameterbilder des vaskulären Volumens, des Zellvolumens, des interstitiellen Volumens und der Permeabilität zu berechnen. Die Überprüfung dieser Berechnungen erfolgte mittels histologischer Untersuchungen. Es mußte

sich in dieser Arbeit darauf beschränkt werden, nur die Werte des CBVs mit denen der Histologie zu vergleichen, weil die Beschreibung der Permeabilität mit histologischen Möglichkeiten mit großen Schwierigkeiten und großem Aufwand verbunden ist. Die Korrelation basierte auf einer pixelweisen Auswertung der CBV-Werte einiger zufällig ausgewählter mikroskopischer Gesichtsfelder. Die schon augenscheinlich erkennbare Korrelation wurde mit dem  $\chi^2$ -Test überprüft und zeigte eine geringe Irrtumswahrscheinlichkeit.

Natürlich muß die neu erarbeitete Methode dennoch mit Vorsicht behandelt werden, denn trotz allem obliegt es dem Mediziner, die Daten zu interpretieren.

Mit geeigneten Methoden können somit Unterschiede zwischen Tumor und gesundem Hirngewebe auch im kleinen Tiermodell mit dynamischen Perfusionsmessungen nachgewiesen werden. Quantitative Informationen über die Größe des vaskulären Volumens und die Permeabilität der Blutgefäßwände eröffnen neue Möglichkeiten für diagnostische (*in vivo*-Grading) und therapeutische Zwecke (Antiangiogenetische Therapie). Das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren kann in Zukunft vielleicht sogar dem Anspruch genügen, ein Alternativverfahren zur Biopsie und Histologie darzustellen und ist in jedem Fall einer computertomographischen Untersuchung, welche mit einer hohen Strahlenexposition verbunden ist, vorzuziehen.