

4. Ergebnisse

4.1 Korrelation von Signal und Therapeutikumgehalt

Nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG intravenös (Gruppe 2), intraarteriell (Gruppe 5) und intraarteriell in Kombination mit dem Embolisat Spherex® (Gruppe 7) wurden die relativen Signalintensitäten von Tumor, Tumorrandgebiet und Leber zu den oben aufgeführten Zeitpunkten den 5-FU-Gehalten dieser Proben gegenübergestellt. Eine akzeptable Korrelation wurde für die Datenpaare definiert, die einen Korrelationsfaktor von $c \geq 0.8$ zeigten.

Sowohl im Tumorrandgebiet als auch im Leberbereich ergab sich zu keiner Zeit bei einer der Gruppen eine Korrelation zwischen dem relativen MR-Signal und dem 5-FU/M3-Gehalt. In Gruppe 2 konnte im Tumor ebenfalls kein Zusammenhang zwischen relativer SI und Zytostatikumgehalt ermittelt werden. Gruppe 5 erbrachte lediglich eine Korrelation zu den Zeitpunkten 60 und 240 min ($c = 0,841$ bzw. $0,925$). Hingegen wies die Gruppen 7 eine ausreichende Korrelation von relativem Signal und dem jeweiligen 5-FU-Gehalt im Tumorgewebe zu den Tötungszeitpunkten 90, 120 und 240 min auf ($c = 0,82$).

Die einzelnen Korrelationskoeffizienten bis 240 min sind in Tabelle 2 erfaßt.

Tab. 2: Korrelationskoeffizient c von 5-FU/M3-Konzentrationen und relativer SI zwischen 15 und 240 min im Tumorgewebe nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.v. (Gruppe 2), i.a. (Gruppe 5) und i.a. mit Embolisat (Gruppe 7):

Zeitpunkt	Zeit	Gruppe 2		Gruppe 5		Gruppe 7	
		c von SI _{rel} und Konzentration von		c von SI _{rel} und Konzentration von		c von SI _{rel} und Konzentration von	
		5-FU	M3	5-FU	M3	5-FU	M3
1	15 min	-0.275	0.235	0.116	0.238	0.888	0.752
2	30 min	0.112	-0.301	-0.097	0.833	0.713	0.546
3	45 min	-0.377	0.106	0.715	-0.247	0.691	0.836
4	60 min	-0.462	0.706	0.841	0.857	0.741	0.837
5	90 min	0.877	0.791	-0.347	0.063	0.816	0.965
6	120 min			0.09	0.098	0.831	0.759
7	4 h			0.925	0.636	0.876	0.664

Die Daten der Tiere mit einem akzeptablen Korrelationskoeffizient stammen aus Gruppe 7 innerhalb von 90 bis 240 min und sind in Abbildung 4 als Regressionsplot graphisch dargestellt.

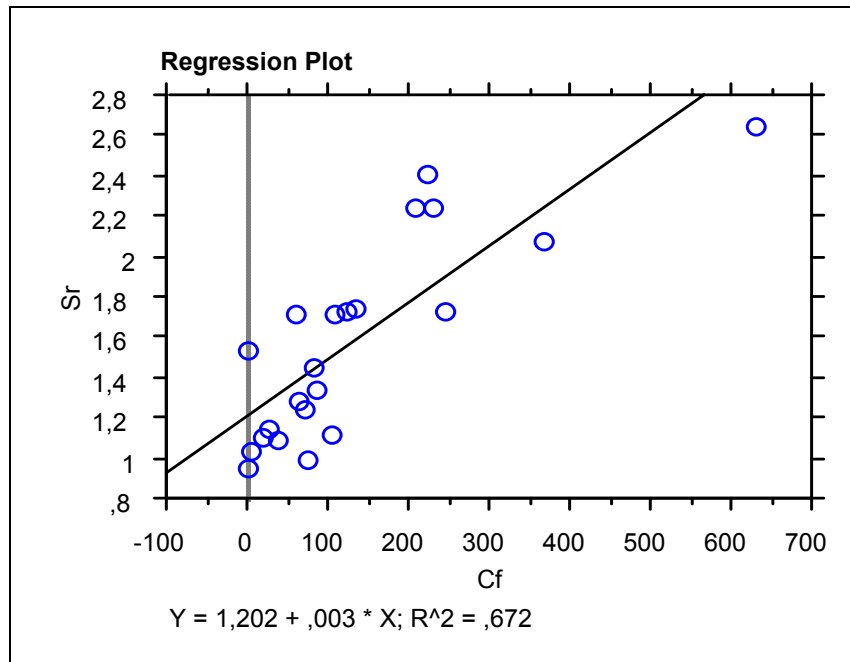


Abb. 4: Korrelation von relativem Signal (Sr) und 5-FU-Gehalt (Cf) im Tumor, Gruppe 7 (5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. mit Embolisat): Correlation coefficient $c = 0,820$ für den Zeitraum 90 bis 240 min

Abbildung 5 zeigt die Transversalschnitte von vier verschiedenen Tieren im T1-gewichteten MRT-Bild nach der Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG intraarteriell in Kombination mit einem Embolisat (Gruppe 7) als typische Beispiele für die Signal-Zytostatikakonzentrations-Korrelation in dieser Gruppe. Der Tumor ist, umgeben von Lebergewebe, jeweils im rechten oberen Quadranten dargestellt; im rechten unteren Quadranten ist teilweise Magenanschnitt zu sehen. Die Tiere befinden sich in Rückenlage. Zur besseren Abgrenzung des zur Leber hypo- bis isointensen Tumorgewebes in Abbildung 5a wurden Pfeile eingefügt. In der aus diesem Tier gewonnenen Tumorprobe wurden $6 \mu\text{g/g}$ 5-FU nachgewiesen, die relative Signalintensität betrug $SI_{\text{rel}} = 1,04$. Im Tumor in Abbildung 5b mit einer relativen Signalintensität $SI_{\text{rel}} = 1,43$ wurden $108 \mu\text{g/g}$ 5-FU ermittelt. Der Tumor stellt sich mit moderat hyperintenssem Saum, zentral ebenfalls wenig hyper- bis isointens dar. Der Tumor im Bild 5c zeigt ebenfalls ein deutliches Saumphänomen (Randenhancement), das Tumorzentrum zeigt sich inhomogen hyperintens gegenüber dem umgebendem Gewebe ($SI_{\text{rel}} = 2,2$), der 5-FU-Gehalt beträgt $148 \mu\text{g/g}$. Einen stärkeren Kontrast zwischen Tumor- und Lebergewebe zeigt Abbildung 5d mit $SI_{\text{rel}} = 2,42$ bei einer Anreicherung von $201 \mu\text{g/g}$ 5-FU im Tumorgebiet.

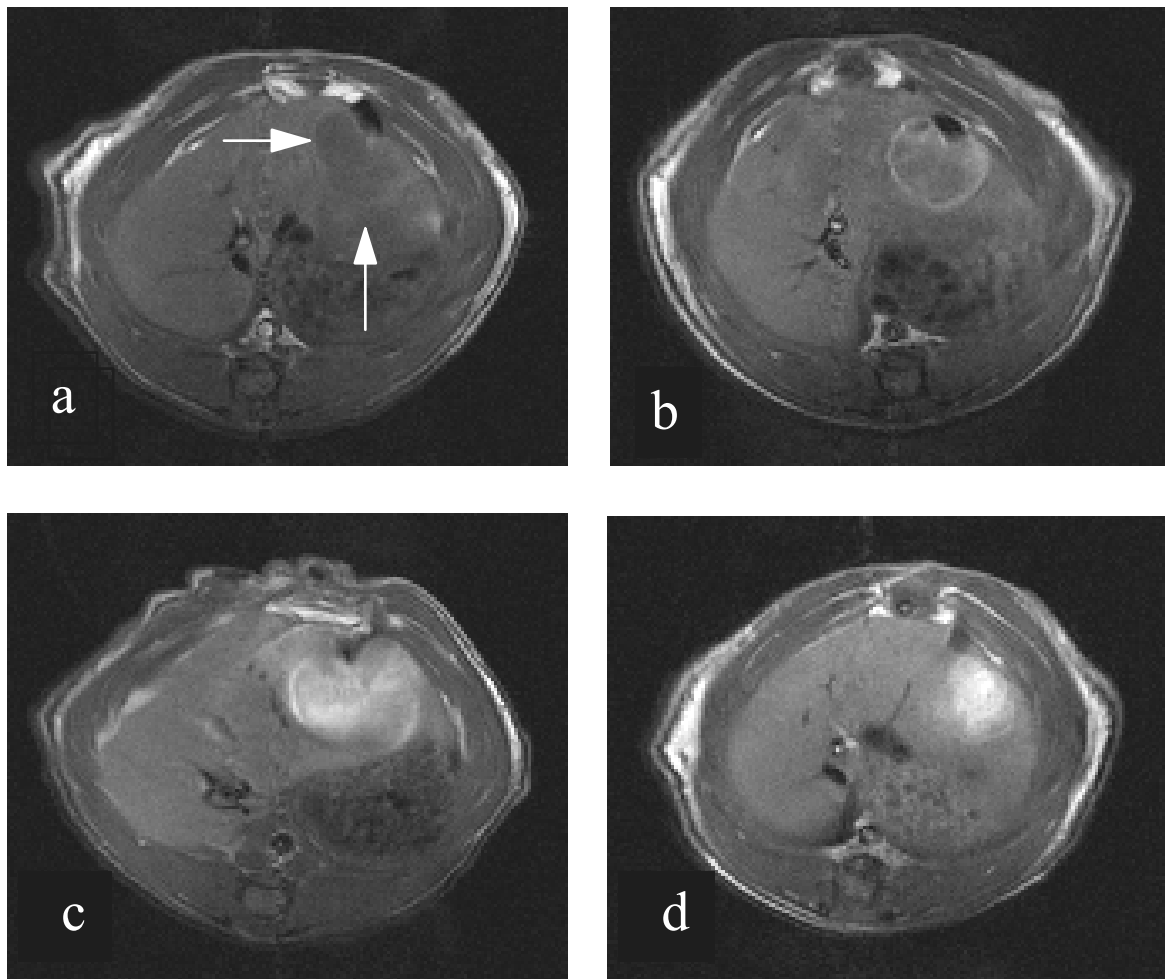


Abb. 5: T1-gewichtete MRT-Darstellung (SE 400/15) von Lebertumoren im Transversalschnitt nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. in Kombination mit Embolisat (Originalgröße): Zu den einzelnen Bildern sind jeweils der mit der HPLC ermittelte 5-FU-Gehalt pro Gramm Gewebe und die Signalintensität des Tumorgewebes aufgeführt: (a) 6 $\mu\text{g/g}$ 5-FU; $\text{SI}_{\text{rel}} = 1,04$ (b) 108 $\mu\text{g/g}$ 5-FU; $\text{SI}_{\text{rel}} = 1,43$ (c) 148 $\mu\text{g/g}$ 5-FU; $\text{SI}_{\text{rel}} = 2,2$ (d) 201 $\mu\text{g/g}$ 5-FU; $\text{SI}_{\text{rel}} = 2,42$

4.2 Untersuchung der Kontrastmittelanreicherung

4.2.1 Kontrastmitteldynamik

Die Kinetik von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppen 2, 5, 7) wurde dem Signalverhalten von Gd-SUV-PEG (Gruppen 1, 4, 6) innerhalb der verschiedenen Applikationsformen intravenös, intraarteriell und intraarteriell mit Embolisat gegenübergestellt. Das in der klinischen Routine verwendete Gd-DTPA diente mit einer Dosis von 33,3 $\mu\text{mol/kg}$, die der des in Liposomen verkapselten Kontrastmittels entsprach, als Kontrollgruppe (Gruppe 3). Den Tieren der zweiten Kontrollgruppe (Gruppe 8) wurden 250 $\mu\text{mol/kg}$ intravenös

Ergebnisse

verabreicht, eine in experimentellen Untersuchungen an Ratten wegen der höheren Blutumlaufgeschwindigkeit übliche Dosierung (Schumann-Giampieri, 1993).

In Abbildung 6 sind die Kontrastmittelverläufe aller Gruppen im Lebergewebe dargestellt. Auffällig ist der Signalanstieg der Gruppe mit reinem Gd-DTPA (Gruppe 3), der zum 15 min-Wert signifikant niedriger als die Werte der Gruppen 1, 4, 5 und 7 ist. Zu sämtlichen weiteren Zeitpunkten liegen keine signifikanten Unterschiede vor; eine Ausnahme bildet der 60 min-Wert. Hier besteht eine Differenz der Gruppe 3 zu den Gruppen 2, 4, 5 und 7 ($p < 0,05$).

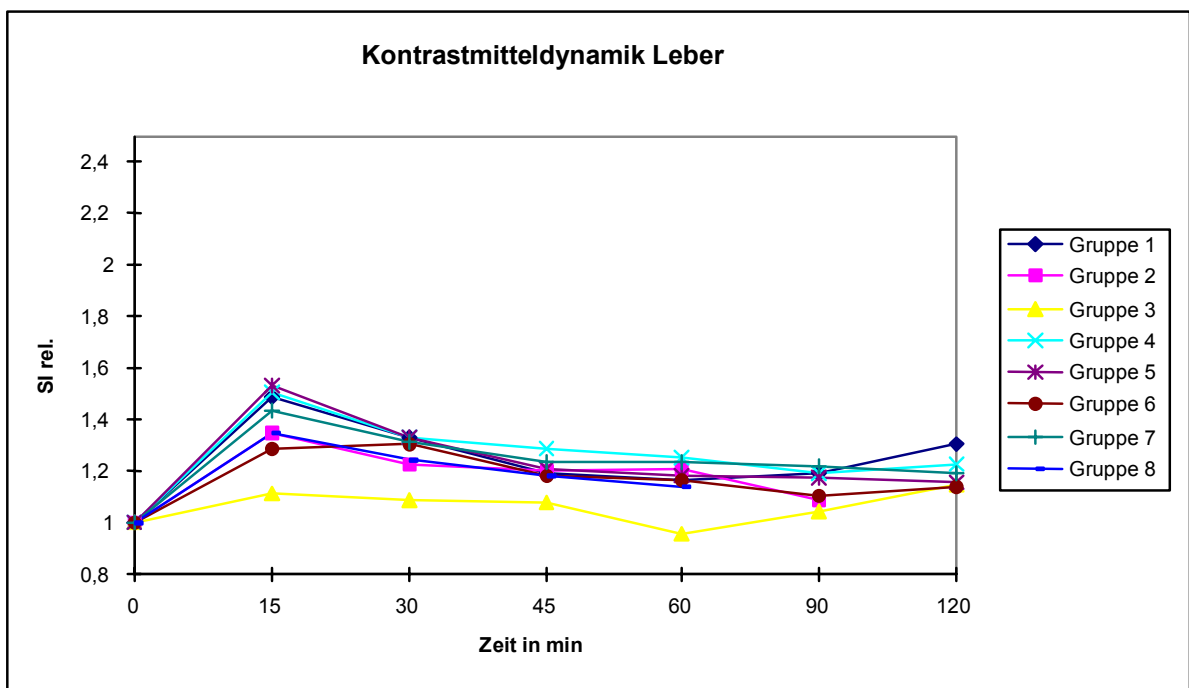


Abb. 6: Signal-Zeit-Verlauf aller Gruppen im Lebergewebe: Dargestellt ist das Enhancement (SI_{rel}) bis zum Zeitpunkt 120 min in Relation zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0). Abgesehen von den Differenzen zur (Kontroll-) Gruppe 3 (33 $\mu\text{mol/kg}$ Gd-DTPA i.v.) bestehen keine signifikanten Unterschiede in den Signalintensitäten zwischen den einzelnen Gruppen.

Dem gegenüber steht das Signal im Tumorbereich, das, um einen guten Kontrast zu erreichen, eine möglichst große Signaldifferenz zum Lebergewebe aufweisen sollte. Die Signalanstiege in den Gruppen mit intravenöser Applikation (Gruppen 1, 2, 3) zeigen im Tumorbereich, unabhängig von einer liposomalen Verkapselung, wie auch die intraarteriellen Gruppen ohne Embolisat (Gruppen 4 und 5) einen ähnlichen, relativ niedrigen Wert. Lediglich bei Applikation von 250 $\mu\text{mol/kg}$ Gd-DTPA (Gruppe 8) werden kurzfristig etwas höhere Tumorsignale gezeigt, die nicht signifikant sind. Die auffälligste Differenz findet sich in den intraarteriellen Gruppen mit Embolisat gegenüber allen anderen Gruppen ($p < 0,009$) über alle Zeitpunkte. Eine signifikante Differenz besteht zwischen den beiden intraarteriellen Gruppen mit Embolisat nur zum Zeitpunkt von 15 min (Gruppen 6 und 7).

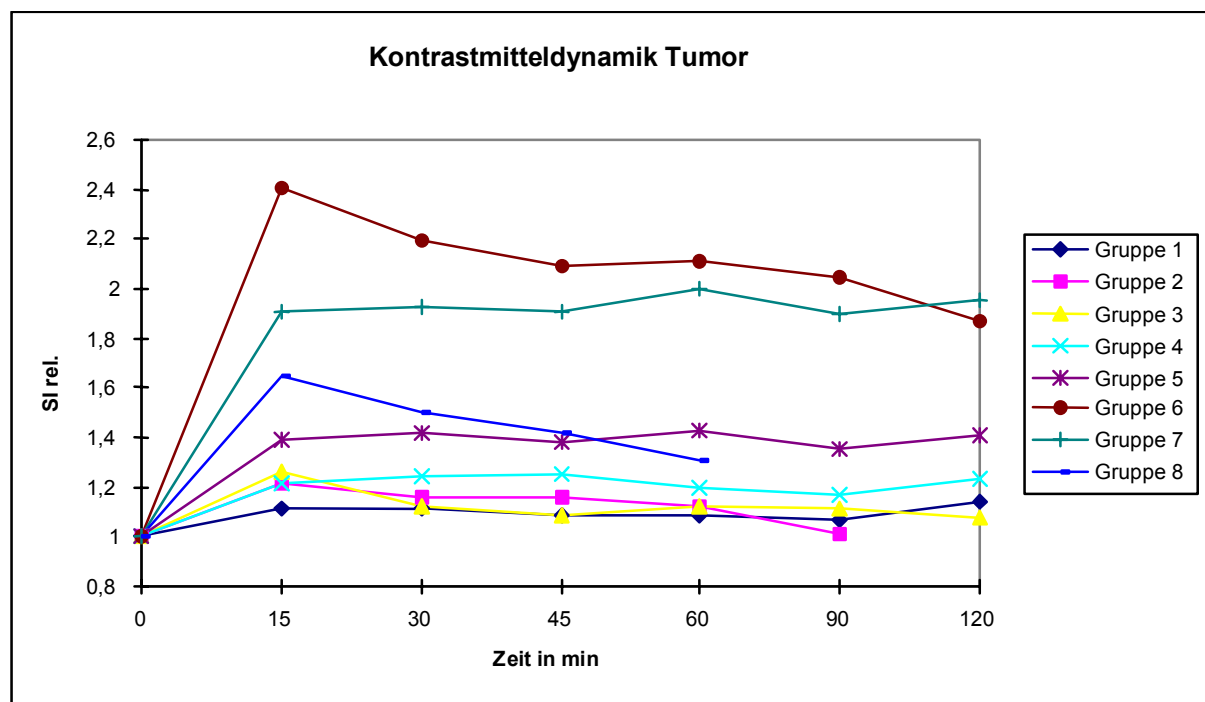


Abb. 7: Signal-Zeit-Verlauf aller Gruppen im Tumorgewebe: Dargestellt ist das Enhancement (SI_{rel}) bis zum Zeitpunkt 120 min in Relation zum Ausgangswert (Zeitpunkt 0). Die Gruppen 6 (Gd-SUV-PEG i.a. m. Embolisation) und 7 (5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. m. Embolisation) unterscheiden sich im Signalverhalten signifikant von allen anderen Gruppen. Untereinander besteht lediglich zum Zeitpunkt 15 min eine signifikante Signaldifferenz.

4.2.2 Kontrastdynamik

Das Kontrastverhalten bezieht sich auf das Signalintensitäts-Verhältnis von Läsion und umgebendem Gewebe: Je größer die Differenz der Signale benachbarter Gewebe, desto stärker ist der resultierende Kontrast ($k(Tu/Le)$) und desto besser kann man beide Strukturen voneinander abgrenzen. Bei $k(Tu/Le) \neq 1$ sind Signalunterschiede zwischen zwei Geweben meßbar. Mit $k(Tu/Le) < 1$ handelt es sich, bezogen auf das Tumorsignal, um einen Negativ-, bei $k(Tu/Le) > 1$ um einen Positivkontrast. Im ersten Fall erscheint der Tumor hypointens, im zweiten Fall hyperintens gegenüber dem Lebergewebe. Der Ausgangskontrast $k(Tu/Le)$ beträgt 0.89, der Tumor stellt sich wenig hypointens gegenüber der Leber dar.

Zum Zeitpunkt 15 min weisen die Gruppen 3, 6, 7 und 8 einen Positiv-Kontrast auf, der für die Gruppen 3 und 8 sofort wieder gegen Null geht (ab 30 min). Alle anderen Gruppen (Gruppe 1, 2, 4, 5) zeigen einen mehr oder weniger starken Negativkontrast, der mit zunehmender Zeit gegen 0 geht.

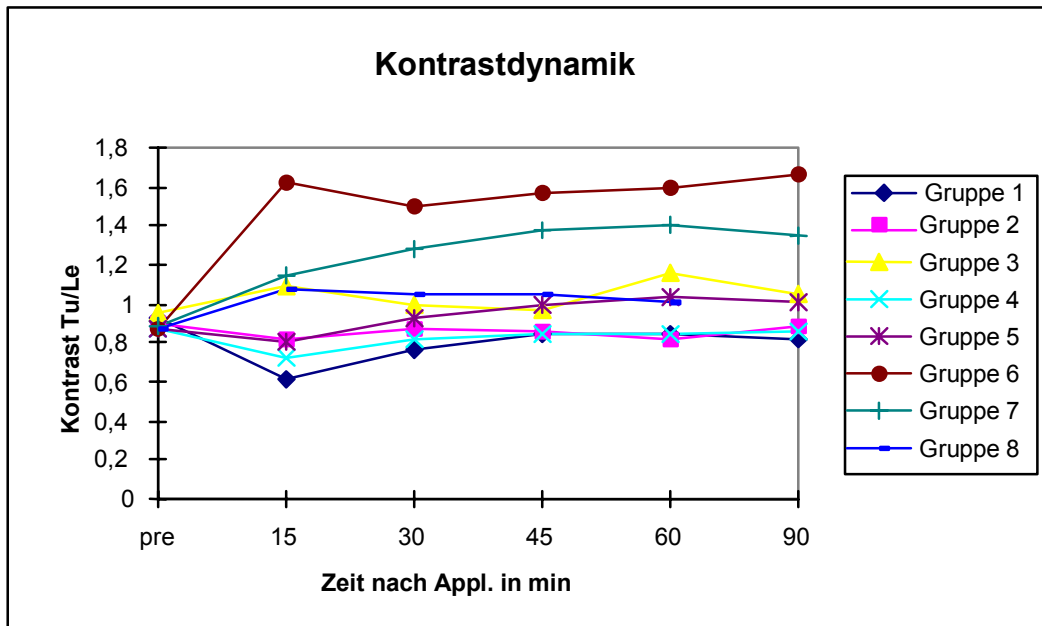


Abb. 8: Tumor-Leber-Kontrast aller Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit: Der Kontrast $k(\text{Tu}/\text{Le})$ wird stärker, je größer die Differenz zu 1 ist. Bei $k(\text{Tu}/\text{Le}) < 1$ stellt sich der Tumor hypo- (Negativ-Kontrast), bei $k(\text{Tu}/\text{Le}) > 1$ hyperintens zur Leber (Positiv-Kontrast) dar. Das mittlere Verhältnis von Tumor und Leber zueinander vor Kontrastmittelapplikation beträgt $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,895$ ($\text{sd} = 0,030$).

Die stärksten Kontrastwerte, die sich zu allen Zeitpunkten signifikant von den Kontrastwerten der anderen Gruppen unterscheiden, zeigt die intraarterielle Gruppe ohne 5-FU in Kombination mit einem Embolisat (Gruppe 6). Die intraarterielle Gruppe mit 5-FU mit Embolisat (Gruppe 7) zeigt ab dem 30 min-Wert gegenüber sämtlichen Gruppen signifikant erhöhte Kontrastwerte mit Ausnahme der Gruppen 3 und 6. Untereinander unterscheiden sich beide intraarteriellen Embolisationsgruppen statistisch abgesichert zu den Zeitpunkten 15 und 90 min, wobei Gruppe 6 (ohne 5-FU) den höheren Kontrastwert ($k(\text{Tu}/\text{Le}) = 1,62$ bzw. $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 1,66$) zu beiden Zeitpunkten aufweist.

Die beiden intraarteriellen Gruppen ohne Embolisat verhalten sich genau umgekehrt: Die Gruppe ohne 5-FU (Gruppe 4) weist zum Zeitpunkt 15 min die größere Signaldifferenz mit $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,72$ zwischen Tumor- und Lebergewebe auf, da in der zweiten intrarteriellen Gruppe ohne Embolisat (Gruppe 5) der Tumor stärker anreichert. Daher geht die Signaldifferenz und damit der Kontrast stärker gegen 0 ($k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,080$). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

In den intravenösen Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied in der Kontrastausbildung zwischen den liposomalen Gruppen mit und ohne 5-FU (Gruppe 2 bzw. 1). Es besteht ein Negativkontrast, der am stärksten zum Zeitpunkt 15 min ausgeprägt ist ($k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,81$ bzw. $0,62$).

Die Kontrollgruppen (Gruppen 3 und 8) unterscheiden sich in ihrem Kontrastverhalten, wie erwartet, trotz unterschiedlicher Gd-DTPA-Konzentrationen, kaum. Tumor und Leber

verhalten sich nach 30 min annähernd isointens zueinander. Der maximale Kontrast wird von beiden Gruppen zum Zeitpunkt 15 min mit $k(\text{Tumor/Leber}) = 1,07$ für Gruppe 3 bzw. 1,09 für Gruppe 8 erreicht.

Abbildung 9 zeigt am Beispiel der 15 und 90 min-Werte die Signaldifferenzen zwischen Tumor und Lebergewebe. Ist das Tumorgewebe signalreicher als das Lebergewebe, ist die Differenz positiv, stellt sich die Leber hyperintens gegen den Tumor dar, entsteht eine negative Differenz.

Den stärksten Positivkontrast zeigt die Gruppe mit intraarterieller Applikation von Gd-SUV-PEG in Kombination mit Embolisat (Gruppe 6), gefolgt von Gruppe 7, die zusätzlich 5-FU enthält. Das Tumorgewebe der Gruppe 6 zeigt ein um über 60 % höheres Signal als die Leber. Das Tumorgewebe der Gruppe 1 (Gd-SUV-PEG) zeigt ein um fast 40 %, bei 90 min ein ca. 18 % niedrigeres Signal als das Lebergewebe (Negativkontrast). Die Kontrastabnahme von 15 bis 90 min beträgt in allen Gruppen mindestens 50 %. Die Ausnahmen bilden die Embolisationsgruppen, hier nimmt die Signaldifferenz zu. Vor Kontrastmittelapplikation besteht zwischen Tumor und Leber ein Kontrast von $k = -0,11$.

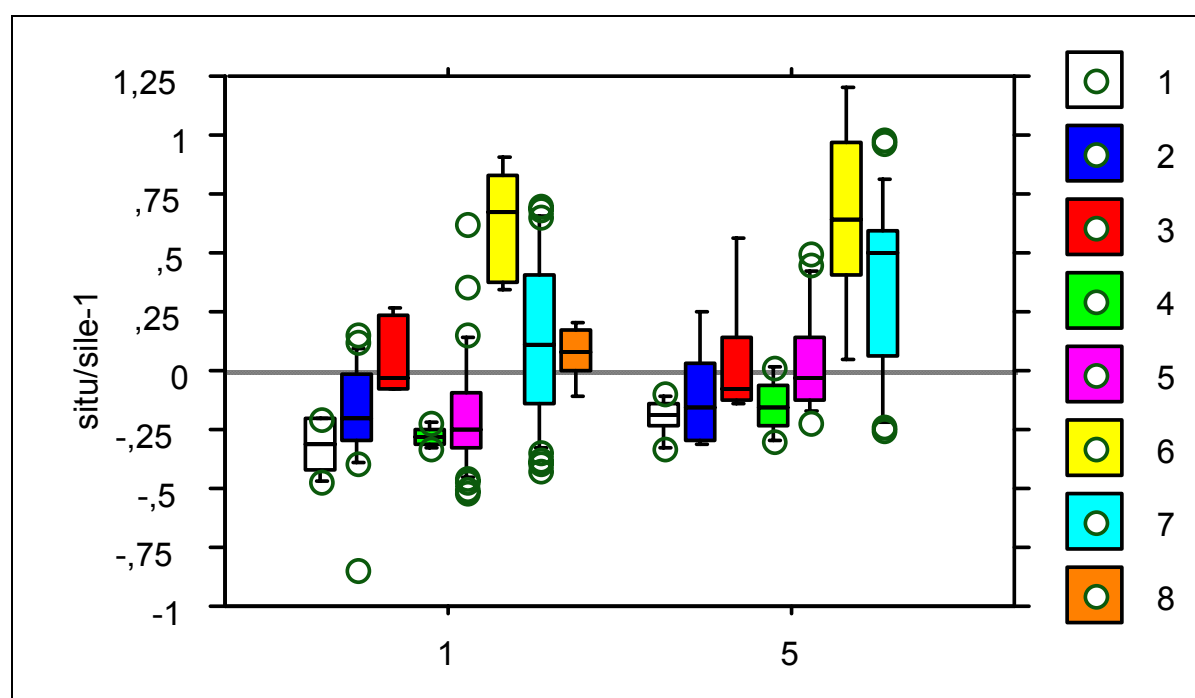


Abb. 9: Tumor-Leber-Kontrast aller Gruppen 15 (Zeitpunkt 1) bzw. 90 min (Zeitpunkt 5) nach Applikation: Die Kontrastabnahme von 15 bis 90 min beträgt in allen Gruppen mindestens 50 %. Die Ausnahmen bilden die Embolisationsgruppen (Gruppen 6 und 7), hier nimmt die Signaldifferenz mit zunehmender Zeit zu. Der stärkste Positivkontrast zum Zeitpunkt 15 min wird von Gruppe 6 (Gd-SUV-PEG i.a. m. Embolisat) mit über 60 %, der stärkste Negativkontrast von der Gruppe 1 (Gd-SUV-PEG i.v.) mit fast 40 % Signalunterschied zwischen Leber und Tumor präsentiert. Innerhalb der Box befinden sich 50 %, außerhalb des Graphs 20 % (Ausreißer) der Daten. Die Horizontale innerhalb der Box wird vom Median gebildet.

Ergebnisse

Die Abbildungen 10 bis 13 zeigen Beispiele für die Kontrastdarstellung nach Applikation von reinem Gd-DTPA intravenös (Abb. 10), Therapie-Diagnostik-Liposomen intraarteriell (Abb. 11), Therapie-Diagnostik-Liposomen intraarteriell mit Embolisat (Abb. 12) und Diagnostik-Liposomen intraarteriell mit Embolisat (Abb. 13). Das jeweils linke Bild stellt die entsprechende Nativaufnahme dar. Für eine bessere Abgrenzung gegenüber der Umgebung isointenser Läsionen sind Pfeile eingefügt worden.

Ein unregelmäßiges Enhancement läßt auf eine ungleichmäßige Kontrastmittelanreicherung schließen. Die Neoangiogenese bei Neoplasien erfolgt oft inhomogen und unvollständig, so daß zum einen schlecht vaskularisierte Gebiete entstehen (hypointense Zonen), zum anderen weisen die Kapillaren Endothelschäden auf, die ein Übertreten von Kontrastmittel in großen Mengen in den extrazellulären Raum erlauben (hyperintense Zonen) (s.a. Diskussion).

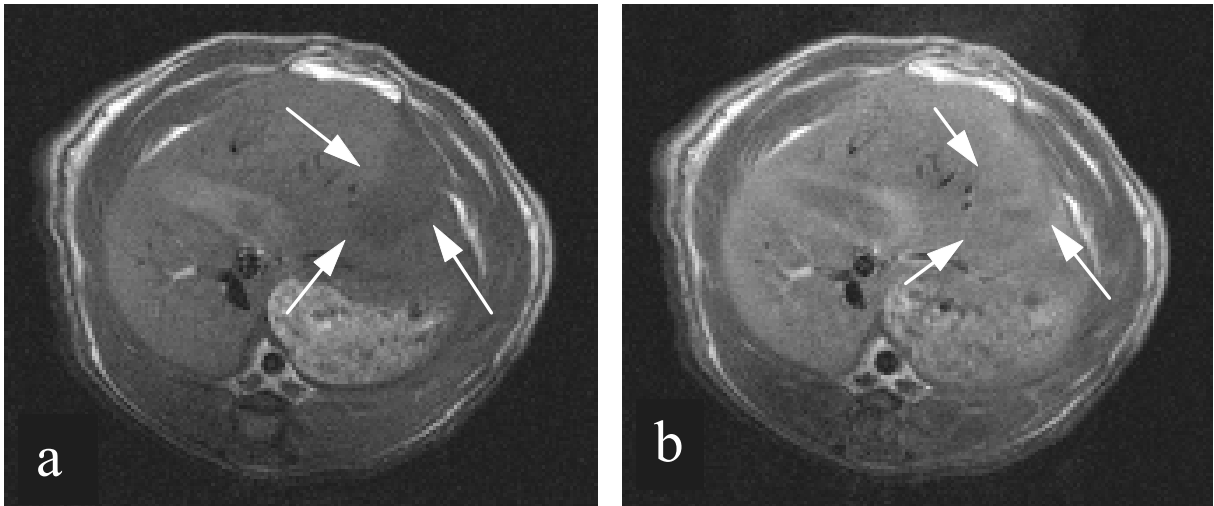


Abb. 10: T1-gewichtete MRT-Aufnahmen (SE 400/15) vor (a) und 15 min nach (b) Applikation von Gd-DTPA (250 $\mu\text{mol/kg}$) (Gruppe 8): Sowohl vor als auch nach Applikation von Kontrastmittel sind Leber und Läsion kaum voneinander abgrenzbar. Das Kontrastmittel verteilt sich homogen in beiden Kompartimenten (isointense Darstellung, $k(\text{Tu/Le}) = 1,07$).

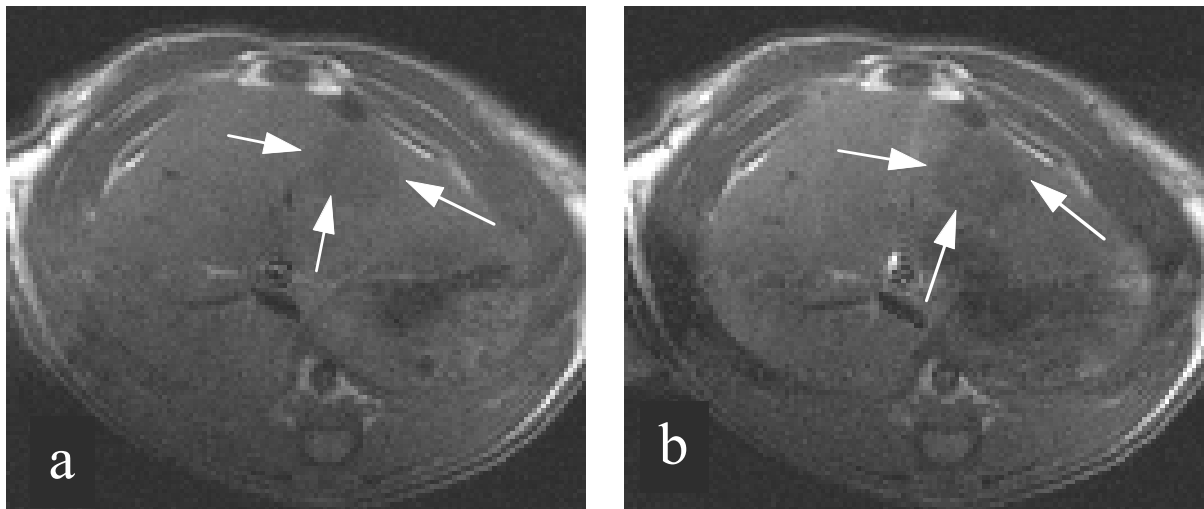


Abb. 11: T1-gewichtete MRT-Aufnahme (SE 400/15) vor (a) und nach (b) Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. (Gruppe 5): Es wurde kaum Kontrastzuwachs in Bild b verzeichnet; das Kontrastverhältnis beträgt $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,80$ (nativ: $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 0,89$). Der Tumor verhält sich hypointens gegenüber dem Lebergewebe. Die Leber zeigt einen äußerst geringen Signalanstieg gegenüber der Nativaufnahme (b).

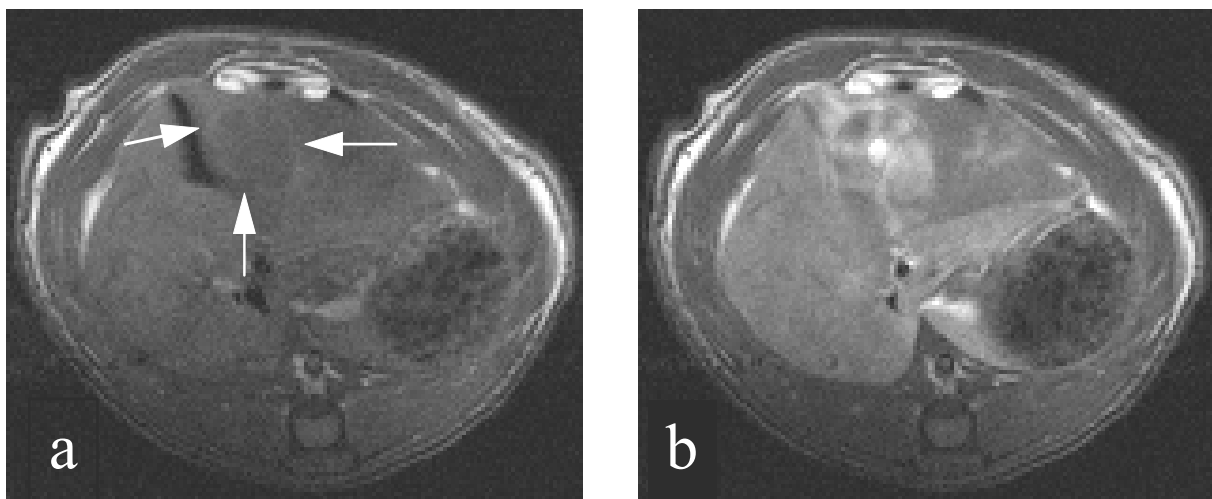


Abb. 12: T1-gewichtete MRT-Aufnahme (SE 400/15) vor (a) und nach (b) Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. mit Embolisat (Gruppe 7): Das Kontrastverhältnis nach i.a.-Gabe von Therapie-Diagnostik Liposomen mit Sperex[®] beträgt in Bild b $k(\text{Tu}/\text{Le}) = 1,25$, der Tumor reichert ungleichmäßig an, ist moderat hyperintens gegenüber seiner Umgebung und deutlich abgrenzbar.

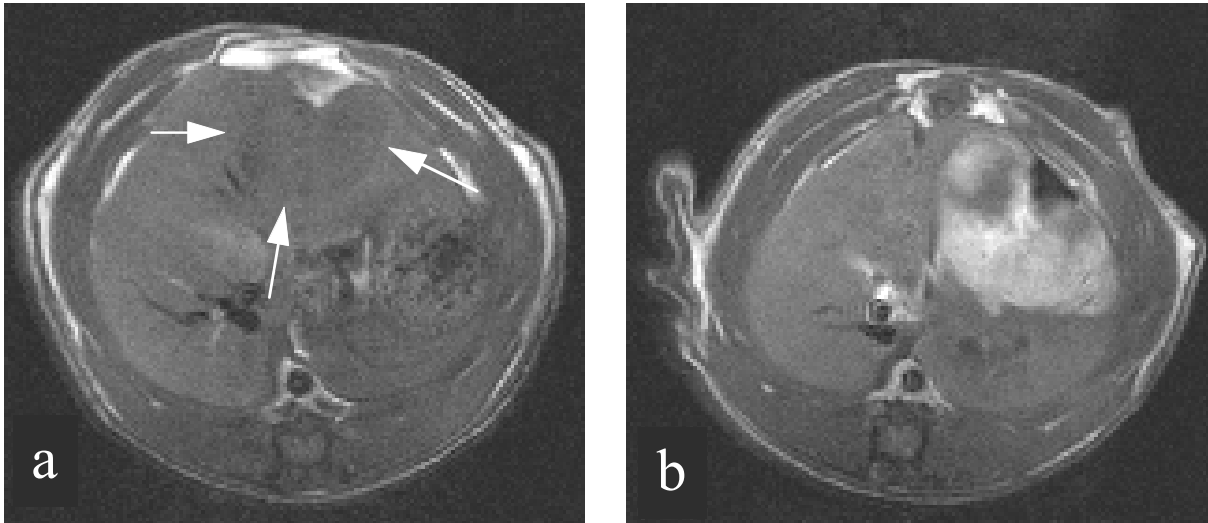


Abb. 13: T1-gewichtete MRT-Aufnahme (SE 400/15) vor (a) und 45 min nach (b) Applikation von Gd-SUV-PEG i.a. mit Embolisat (Gruppe 6): Nach i.a. Applikation der Diagnostik-Liposomen mit Sperex[®] wurde deutlich an Kontrast gewonnen (nach Kontrastmittelgabe: $k(Tu/Le) = 1,66$). Die Anreicherung ins Tumorgewebe geschieht inhomogen (s. Text).

4.3 Untersuchung des Anreicherungsverhaltens des Zytostatikums

4.3.1 Lokale und periphere 5-FU/M3-Anreicherung

Die Organanreicherungen nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG zeigten eine unerwartet hohe Varianz von 5-FU und M3 in allen untersuchten Proben. Um dennoch einen Überblick über den Anreicherungsmodus unter den Applikationsvariationen intravenös, intraarteriell und intraarteriell in Kombination mit Embolisat geben zu können, wurden die Einzeldaten der Gruppierungen zu den verschiedenen Zeitpunkten graphisch dargestellt. Die Einzelwerte sind im Anhang aufgeführt.

Erwartungsgemäß war die Anreicherung von 5-FU und die Umwandlung in M3 im Tumorgewebe in den lokoregionären Gruppen (Gruppen 5 und 7) der systemischen Applikation (Gruppe 2) überlegen. Die Spitzenwerte in der Tumoranreicherung wurden von der intraarteriellen Gruppe mit Embolisation (Gruppe 7) erreicht.

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der 5-FU/M3-Konzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die Daten der Gruppen 2 und 5 wurden ab 120 min bzw. 12 h aufgrund pharmakokinetischer Untersuchungen der Arbeitsgruppe (Berger et al., 1998) mit einem Wert von 0 angenommen.

Die Überlegenheit der lokoregionären Chemoembolisation gegenüber systemischer (Gruppe 2) und alleiniger intraarterieller Applikation (Gruppe 5) wird deutlich durch Gruppe 7 repräsentiert.

Tab. 3: Konzentrationsunterschiede von 5-FU bzw. M3 nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG intravenös, intraarteriell und intraarteriell in Kombination mit Embolisat: Vergleich der Gruppen 2, 5 bzw. 7 im Tumorgewebe bis 48 h: s = signifikant; x = nicht signifikant; - = Aussage im Tabellenkopf trifft nicht zu; * = die Gruppen 2 und 7 wurden bis zu den Zeitpunkten 90 min bzw. 8 h gemessen und für die folgenden Zeitpunkte aufgrund entsprechender Vorversuche eine Konzentration von 0 angenommen. Der therapeutische Benefit von Gruppe 7 zeigt sich in der den anderen Gruppen überlegenen Konzentration von 5-FU und M3 im Tumor.

Zeitpunkt	Zeit	Konzentrationsvergleich der Gruppen im Tumor					
		Gr.7 > Gr.5		Gr.7 > Gr.2		Gr.5 > Gr.2	
		5-FU	M3	5-FU	M3	5-FU	M3
1	15 min	s	s	s	x	x	-
2	30 min	x	x	s	x	x	x
3	45 min	s	x	s	x	x	x
4	60 min	s	s	s	s	x	x
5	90 min	s	x	s	x	x	x
6	120 min	s	s	s*	s*	x*	x*
7	4 h	s	x	s*	s*	s*	s*
8	8 h	s	s	s*	s*	x*	x*
9	12 h	s*	s*	s*	s*	-*	-*
10	24 h	s*	s*	s*	s*	-*	-*
11	48 h	s*	-*	s*	-*	-*	-*

Eine graphische Darstellung der Tumoranreicherungen von 5-FU und M3 nach intravenöser (Gruppe 2), intraarterieller (Gruppe 5) sowie intraarterieller Applikation von 5-FU-Gd-DTPA-SUV-PEG in Kombination mit einem Embolisat (Gruppe 7) zeigen die Abbildungen 14 bzw. 15. Auffallend sind die stets niedrigeren Gehalte des Zielgewebes an Zytostatikum und dessen Metaboliten M3 in Gruppe 2.

Die Belastung der Leber sowie der peripheren Organe durch 5-FU nimmt zwar mit zunehmender Tumoranreicherung zu, bleibt aber in der intraarteriellen Gruppe mit Embolisierung (Gruppe 7) im Gegensatz zur intravenösen Applikation (Gruppe 2) sowie nach intraarterieller Applikation ohne Embolisierung (Gruppe 5) ab 60 min unter dem Tumorspiegel. Bis zu diesem Zeitpunkt fällt das Pankreasgewebe durch eine hohe Zytostatikumanreicherung von 5-FU auf, die sich jedoch bei der Betrachtung der M3-Spiegel nicht bestätigt. Ab dem 60 min-Wert werden im Tumorgewebe signifikant höhere Anreicherungen gegenüber allen anderen Geweben an 5-FU erreicht. Der M3-Gehalt des Tumors wurde zu allen Zeitpunkten, abgesehen vom 90 min-Wert, überwiegend signifikant höher gemessen als in sämtlichen anderen Organproben.

Ergebnisse

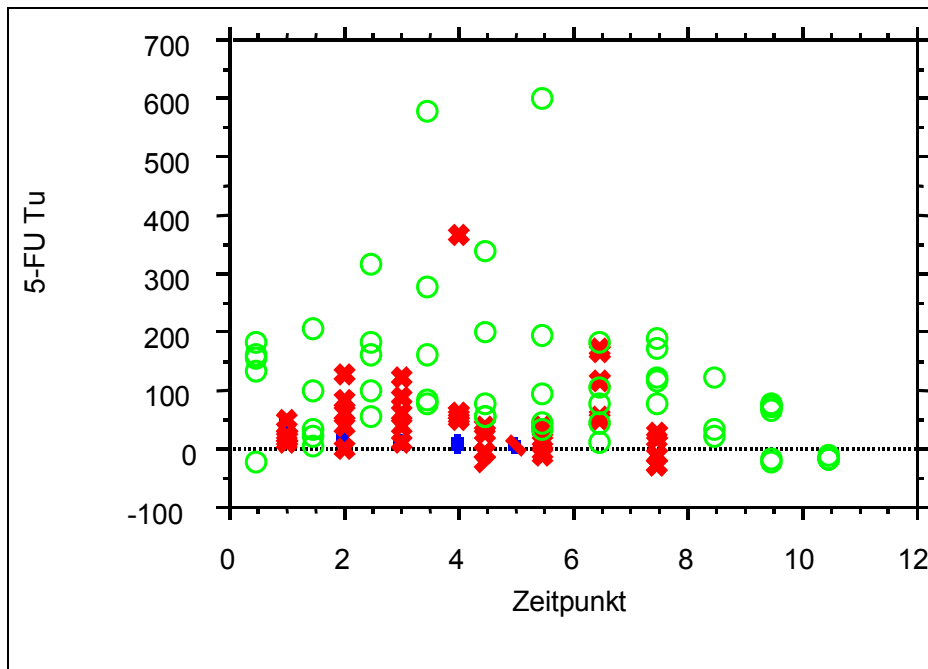


Abb.14: 5-FU-Konzentration im Tumorgewebe nach Applikation von 5-FU-Gd-DTPA-SUV-PEG i.v. (Gruppe 2) (+), i.a. (Gruppe 5) (X) und i.a. mit Embolisat (Gruppe 7) (O) von 15 min bis 48 h: Die Konzentration von 5-FU im Tumor innerhalb der Gruppe 7 erreicht die höchsten Werte im Vergleich zu den Gruppen 5 und 2.

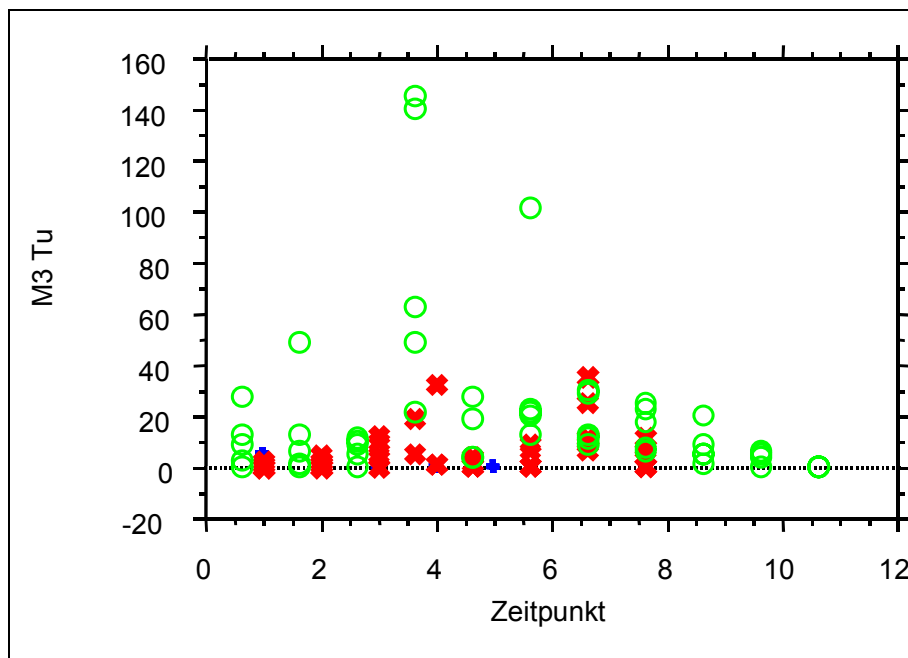


Abb.15: M3-Konzentration im Tumorgewebe nach Applikation von 5-FU-Gd-DTPA-SUV-PEG i.v. (Gruppe 2) (+), i.a. (Gruppe 5) (X) und i.a. mit Embolisat (Gruppe 7) (O) von 15 min bis 48 h: Die M3-Anreicherungen sind bei Gruppe 2 in Relation zu den beiden intraarteriellen Gruppen kaum nachweisbar.

Ergebnisse

Nach intravenöser Applikation wurden die höchsten 5-FU-Werte in der Niere erfaßt, die jedoch keinerlei Umwandlung in M3 unterlagen. Das Tumorgewebe wies sehr geringe Mengen an M3 auf, die im Magengewebe ebenso hoch lagen (Gruppe 2).

In der intraarteriellen Gruppe ohne Embolisation (Gruppe 5) wurden überwiegend hohe 5-FU-Spiegel im Pankreas, gefolgt vom Magen gefunden. Diese Verhältnisse relativieren sich bei der Betrachtung der M3-Spiegel; hier zeigte sich ab 45 min der höchste M3-Gehalt im Tumor und zwar signifikant höher als die Gehalte der peripheren Organe zu den Zeitpunkten 45 min, 60 min, 4 h und 8h.

Die für die systemische Toxizität am günstigsten ausfallenden Daten konnten in der Gruppe der lokoregionären Chemoembolisation (Gruppe 7) erfaßt werden. Sowohl auf den 5-FU- als auch auf den M3-Gehalt bezogen wurden die höchsten Werte im Gesamtorganismus im Tumor erreicht. Überwiegend signifikant höhere 5-FU-Werte liegen zwischen 45 min und 24 h, signifikant höhere M3-Werte zwischen 30 min und 12 h im Tumorgewebe gegenüber den Gehalten in den peripheren Organen vor. Die Belastung von Leber und peripheren Organen an Zytostatikum gestaltet sich damit, bezogen auf den Tumorspiegel, moderat.

Die Werte von Magen und Niere stehen in den graphischen Darstellungen stellvertretend für die systemische Belastung des Organismus unter der jeweiligen Chemotherapievariante.

Die Abbildungen 16, 17 bzw. 18 zeigen die 5-FU- (jeweils links) und M3-Gehalte (jeweils rechts) von Leber, Tumor, Magen und Niere der Gruppen 5-FU-Gd-SUV-PEG nach intravenöser (Gruppe 2) und nach intraarterieller (Gruppe 5) sowie nach intraarterieller Applikation in Kombination mit einem Embolisat (Gruppe 7). In den Darstellungen wird deutlich, daß die 5-FU/M3-Gehalte nach intravenöser Applikation verschwindend gering sind. Die Elimination von 5-FU nach intravenöser Applikation geschieht offensichtlich sehr rasch; der therapeutische Effekt ist dem der intraarteriellen Gruppen weit unterlegen. Die periphere Belastung und die Leberlast bei hoher lokoregionärer Anreicherung gestalten sich unter lokoregionärer Chemoembolisation (Gruppe 7) am günstigsten.

Auch über die Anreicherung von 5-FU im Tumorrandsaum konnte die Überlegenheit der Gruppe nach intraarterieller Applikation mit Embolisation (Gruppe 7) gegenüber der alleinigen intraarteriellen Applikation (Gruppe 5) und der intravenösen Applikation (Gruppe 2) nachgewiesen werden, die sich auf relativ hohe Werte zu den Zeiten 24 und 48 h begründet. Signifikanz besteht jedoch aufgrund der breiten Streuung nicht.

Ergebnisse

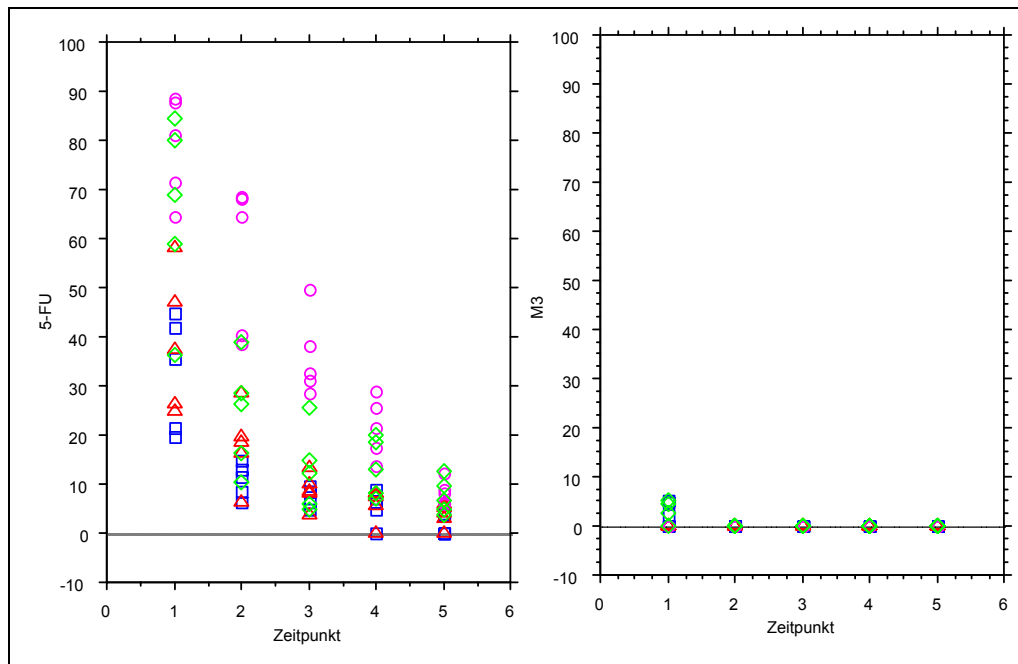


Abb.16: 5-FU- und M3-Konzentrationen in Tumor (□), Leber (△), Magen (◇) und Niere (○) nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.v. (Gruppe 2): Vor allem das Nierengewebe wies relativ hohe 5-FU-Konzentrationen auf. Eine Metabolisierung von 5-FU in M3 konnte lediglich nach 15 min in Tumor und Magen festgestellt werden.

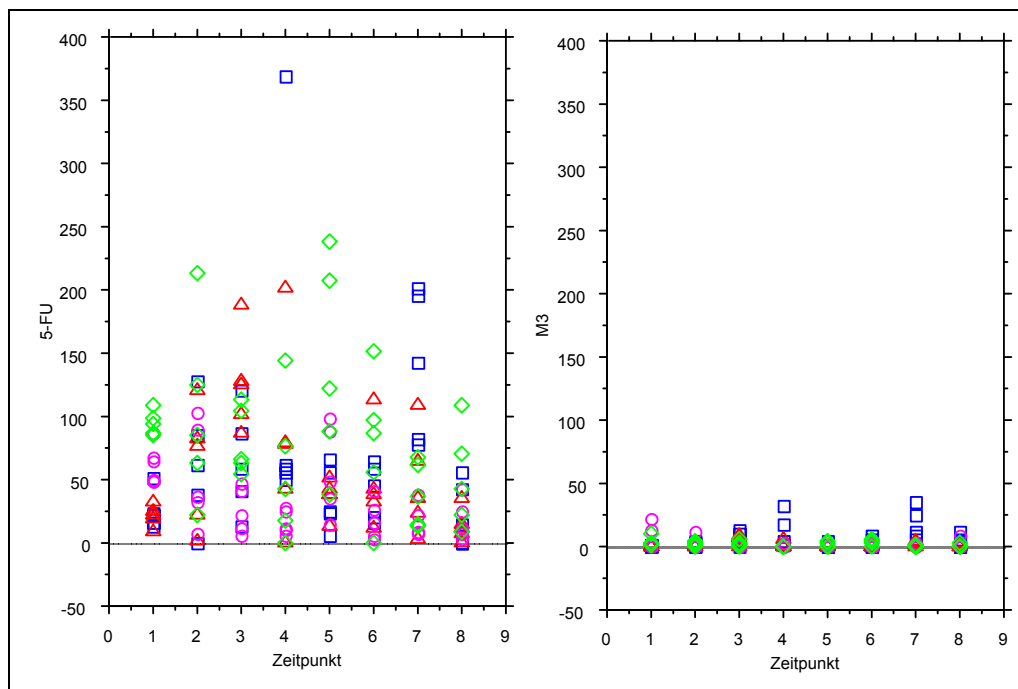


Abb.17: 5-FU- und M3-Konzentrationen in Tumor (□), Leber (△), Magen (◇) und Niere (○) nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. (Gruppe 5): Relativ hohe 5-FU-Werte wurden vor allem im Tumor- und im Magengewebe gemessen. Relevante M3-Spiegel zeigten sich nur im Tumor ab 45 min (Zeitpunkt 3).

Ergebnisse

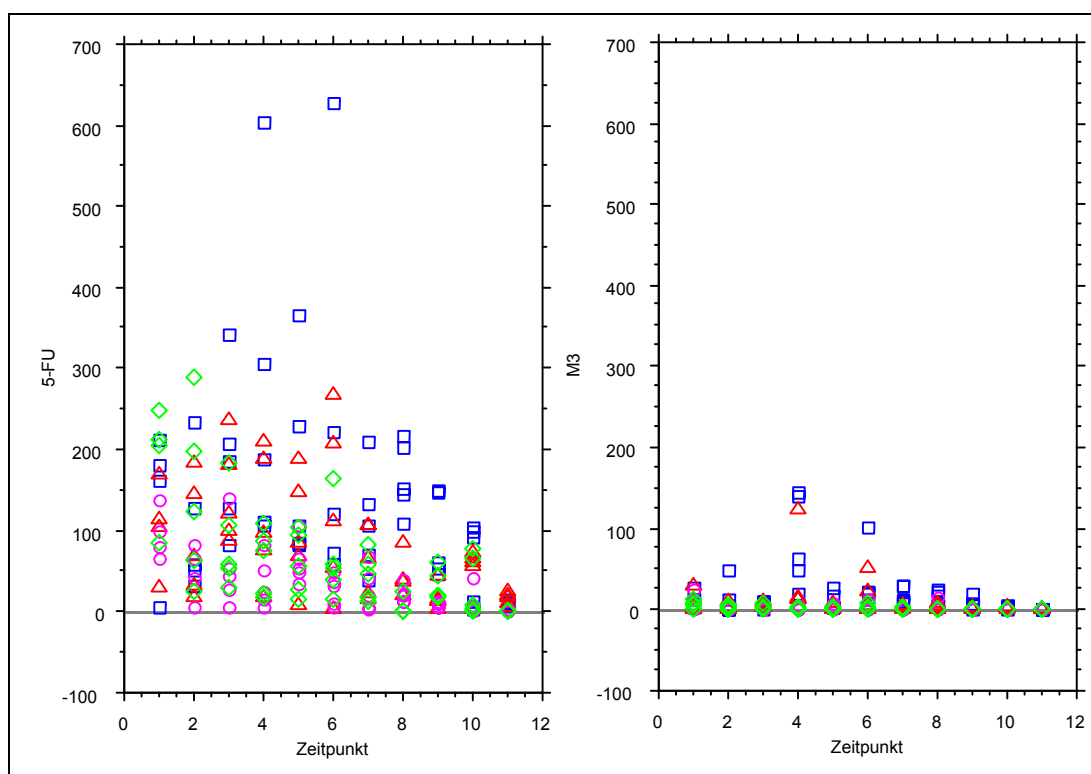


Abb.18: 5-FU- und M3-Konzentrationen in Tumor (□), Leber (△), Magen (◇) und Niere (○) nach Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG i.a. mit Embolisat (Gruppe 7): Auffällig sind die Tumorgehalte an 5-FU und M3, die deutlich über den entsprechenden Spiegeln von Leber, Magen und Milz liegen.

4.3.2 Einfluß von Gd-DTPA auf die Anreicherung von 5-FU und M3

Die Überprüfung der korrespondierenden Gruppen ohne ein gekoppeltes Kontrastmittel war nötig, um den Einfluß des Kontrastmittels auf die Höhe der Organanreicherung einschätzen zu können. Dafür wurden die Organprofile von 5-FU und M3 von Gruppen ohne gekoppeltes Gd-DTPA aus früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe herangezogen (Berger et al., 1998).

Nach Ermittlung der 5-FU- und M3-Daten wurde klar, daß ein Einfluß des Kontrastmittels vorliegen muß, da eine immense Streuung der Daten bei Kontrastmittel-Kopplung innerhalb derselben Gruppe zu gleichen Zeitpunkten festgestellt wurde.

Die Kennzeichnung der Gruppen erfolgt mit dem Zusatz "+Gd-DTPA" für die Gruppen mit Kopplung von Gd-DTPA an 5-FU-Liposomen (Therapie-Diagnostik-Liposomen), mit dem Zusatz "-Gd-DTPA" für die Gruppen ohne Kopplung von Gd-DTPA (Therapie-Liposomen). Stellvertretend für die Belastung der peripheren Organe durch das Zytostatikum und dessen Metaboliten wurden in den graphischen Darstellungen für die jeweilig dargestellte Gruppe relevant veränderte Organe gewählt; deren Kurzbezeichnung

Ergebnisse

befindet sich jeweils an der Y-Achse. Signifikant unterschiedliche Werte sind mit * in der Farbe der Gruppe mit der höheren Konzentration gekennzeichnet.

Intravenöse Gruppe:

Die 5-FU- und M3-Profile von Tumor und peripheren Organen nach intravenöser Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 2+Gd-DTPA) bzw. von 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 2-Gd-DTPA) zeigen kaum signifikante Unterschiede in der Anreicherung. Eine Ausnahme bildet die Belastung von Milz und Leber; hier waren ohne die Anwesenheit eines Kontrastmittels signifikant höhere Gehalte an 5-FU zu den Zeitpunkten 30, 45 und 60 min (Milz) bzw. 30, 45 und 90 min (Leber), verglichen mit Gruppe 2+Gd-DTPA, zu finden. Diese Verhältnisse sind in Abbildung 19 dargestellt.

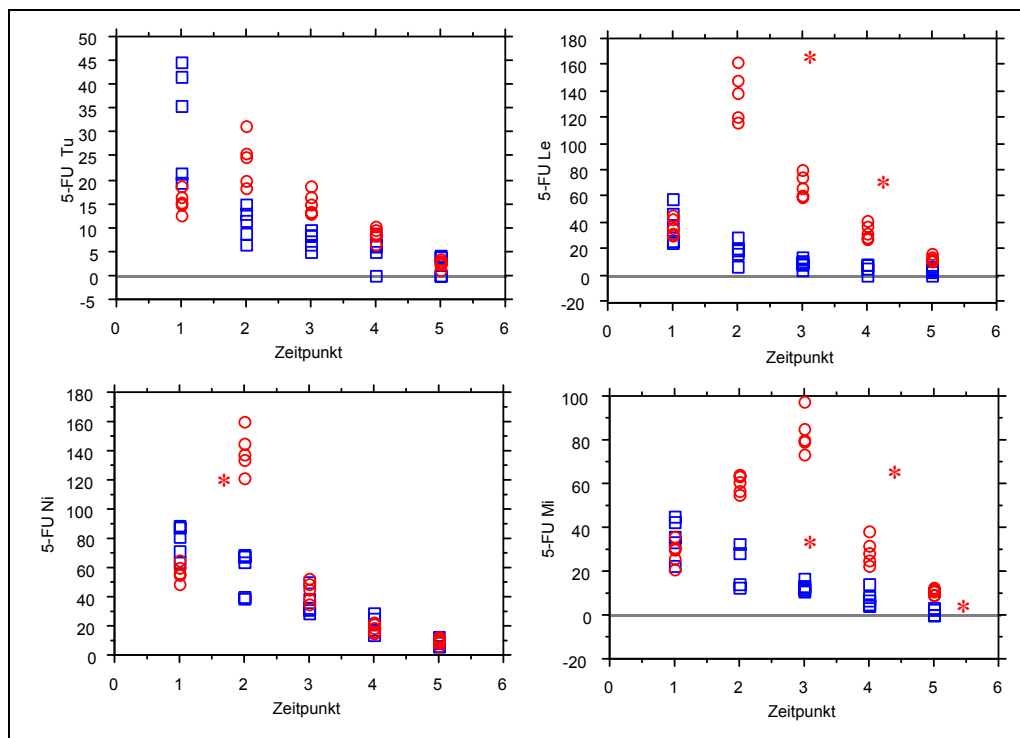


Abb. 19: 5-FU-Konzentration nach intravenöser Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 2+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 2-Gd-DTPA) (○): Die 5-FU-Spiegel von Tumor und Nieren zeigen kaum signifikante Unterschiede, Milz und Leber weisen in Gruppe 2-Gd-DTPA zum Teil signifikant höhere Werte als in Gruppe 2+Gd-DTPA auf. Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

Der M3-Spiegel der historischen Gruppe war in der Leber zu allen Zeitpunkten erhöht, in der Milz signifikant nach 45, 60 und 90 min. Bei Betrachtung der intravenösen Gruppen fällt außerdem auf, daß bei kaum einer Gruppe ohne Kontrastmittelkopplung (Gruppe 2-Gd-DTPA) eine adäquate Umwandlung von 5-FU in M3 erfolgt. Das bedeutet, daß erheblich weniger M3 in der Gruppe mit Kontrastmittel-Kopplung (Gruppe 2+Gd-DTPA) als im Pendant ohne Kontrastmittel (Gruppe 2-Gd-DTPA) gebildet wird (s. Abb. 20).

Ergebnisse

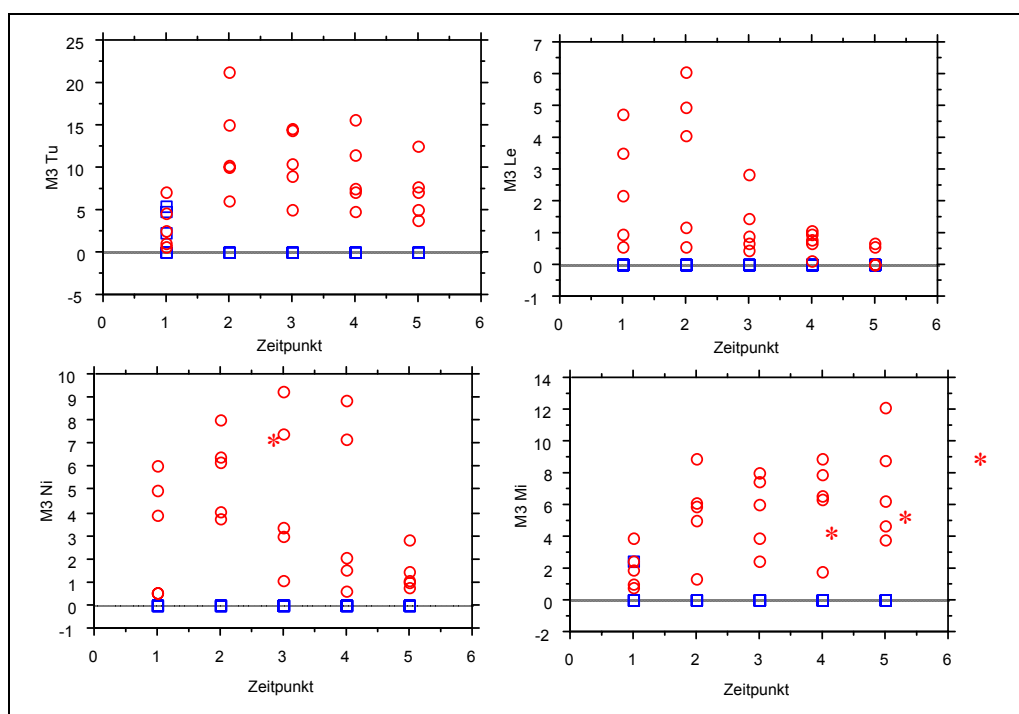


Abb. 20: M3-Konzentration nach intravenöser Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 2+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 2-Gd-DTPA) (○): Ein Vergleich der Werte beider intravenöser Gruppen zeigt, daß in der Gruppe 2+Gd-DTPA praktisch keine M3-Umwandlung abläuft. Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

Intraarterielle Gruppe:

Erhebliche Differenzen in der 5-FU-Anreicherung bestehen vor allem in den Geweben von Tumor, Magen und Pankreas, wo sich das Zytostatikum unter dem Einfluß des gekoppelten Kontrastmittels vermehrt anreichert (Abb. 21). Über die Zeit betrachtet, wiesen die Leberwerte der beiden intraarteriellen Gruppen moderate Differenzen auf. Die systemische Belastung mit 5-FU unter der intraarteriellen Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 5+Gd-DTPA) ist im Vergleich zur lokoregionären Applikation nach 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 5-Gd-DTPA) relativ hoch, da vor allem zu den späteren Zeitpunkten höhere Organkonzentrationen vorliegen. Stellvertretend für eine systemische Belastung sind in Abbildung 21 die Werte von Magen und Pankreas aufgeführt.

Ergebnisse

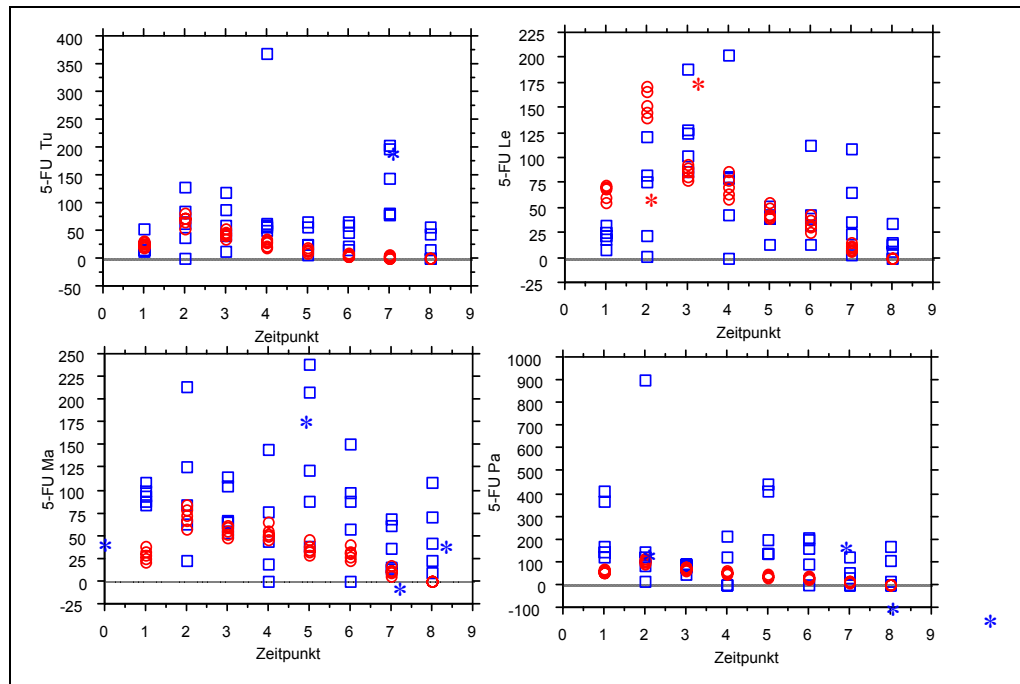


Abb. 21: 5-FU-Konzentrationen nach intraarterieller Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 5+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 5-Gd-DTPA) (○): Neben einem erhöhten 5-FU-Gehalt im Tumor, der sich jedoch nur nach 4 h (Zeitpunkt 7) als signifikant erwies, sind in Gruppe 5+Gd-DTPA im Vergleich zu Gruppe 5-Gd-DTPA vor allem Magen und Pankreas einer erhöhten Belastung durch 5-FU ausgesetzt. Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

Die periphere Belastung und die Belastung der Leber in Gruppe 5+Gd-DTPA relativierte sich im Hinblick auf den M3-Gehalt. Allerdings wurden auch im Tumorgewebe nur geringe Mengen an M3 gebildet, die jedoch nach 8 h (Zeitpunkt 7) immerhin signifikant über denen der Gruppe ohne Kontrastmittelkopplung lagen. Die systemische Toxizität unter Kontrastmittelkopplung (Gruppe 5+Gd-DTPA) liegt überwiegend unter der peripheren Belastung der Gruppe 2-Gd-DTPA durch M3. Die M3-Verteilungsverhältnisse sind in Abbildung 22 dargestellt.

Ergebnisse

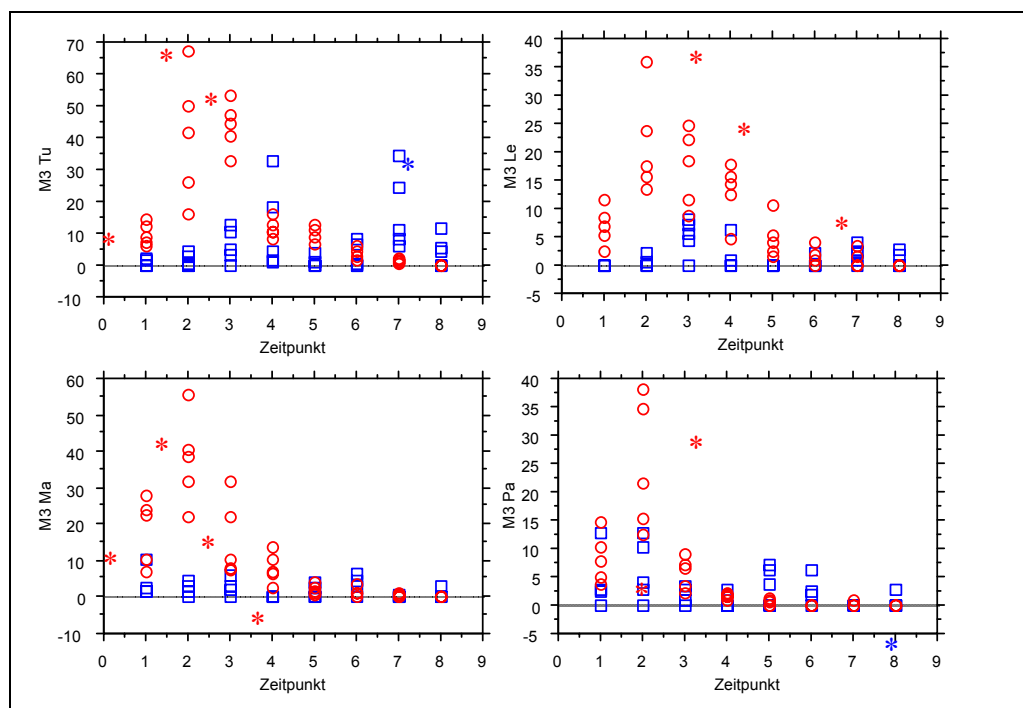


Abb. 22: M3-Konzentrationen nach intraarterieller Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 5+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 5-Gd-DTPA) (○): Die M3-Verteilung in der Gruppe mit Kopplung von Gd-DTPA (Gruppe 5+Gd-DTPA) erscheint mit zunehmender Zeit günstiger im Hinblick auf therapeutischen Nutzen und systemische Belastung verglichen mit der intraarteriellen Gruppe ohne Kontrastmittel (Gruppe 5-Gd-DTPA). Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

Intraarterielle Gruppe mit Embolisat:

Die Daten der intraarteriellen Gruppe unter Embolisation mit gekoppeltem Kontrastmittel (Gruppe 7+Gd-DTPA) zeigen im Tumor wie auch in sämtlichen anderen Organen deutliche Schwankungen, die im Gegensatz zu den sehr geringe Standardabweichungen aufweisenden historischen Daten der entsprechenden Gruppe ohne Kontrastmittel (Gruppe 7-Gd-DTPA) stehen. In den Geweben von Leber, Niere, Milz, Magen, Pankreas, Lunge und Herz sind die 5-FU-Spiegel der Gruppe 7-Gd-DTPA (ohne Kontrastmittel) zum überwiegenden Teil niedriger als die der Gruppe 7+Gd-DTPA (mit Kontrastmittel). Beispielhaft für diese Situation stehen die 5-FU-Gehalte von Tumor, Leber, Magen und Niere in Abbildung 23.

Die Betrachtung der entsprechenden M3-Gehalte (Abb. 24) zeigt die deutliche Überlegenheit der Gruppen ohne Kontrastmittelkopplung (Gruppe 7-Gd-DTPA). Bei hohem M3-Gehalt des Tumors liegen die M3-Spiegel der Leber und sämtlicher peripherer Organe niedriger. Gruppe 7+Gd-DTPA (mit Kontrastmittel) zeigt neben einem moderaten Tumorspiegel ebenfalls eine relativ geringe periphere Belastung. Dargestellt sind die Konzentrationen in Tumor, Leber, Magen und Nieren.

Ergebnisse

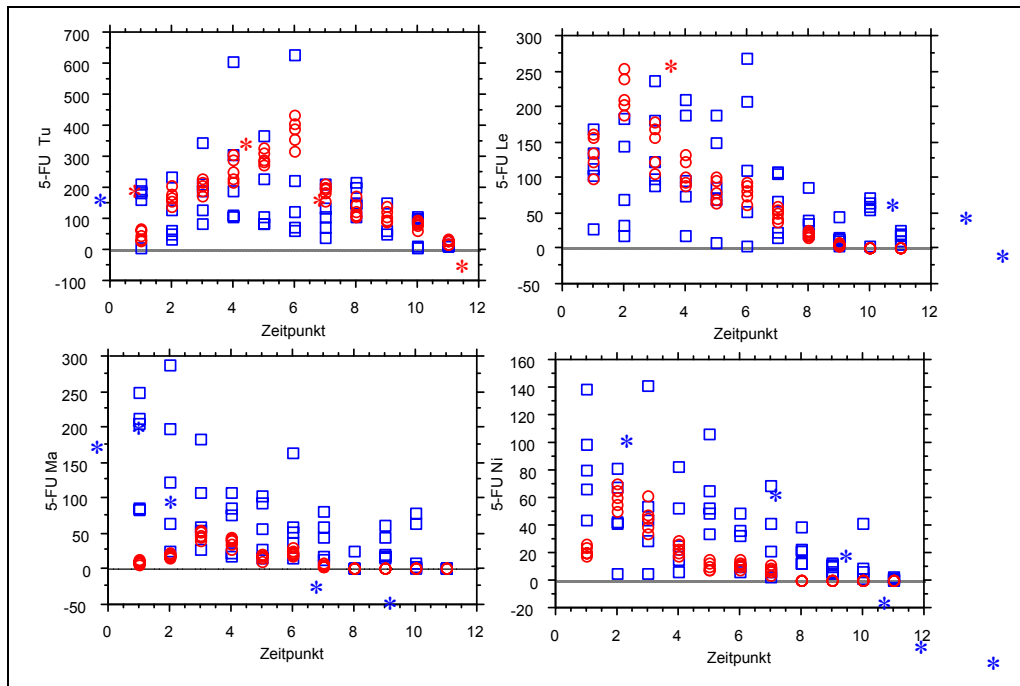


Abb. 23: 5-FU-Konzentrationen nach intraarterieller Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 7+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 7-Gd-DTPA) (○) mit Embolisat: In Gruppe 7+Gd-DTPA ist der 5-FU-Spiegel im Tumor niedriger gegenüber der Gruppe ohne Kontrastmittel (Gruppe 7-Gd-DTPA), in den übrigen Organen höher. Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

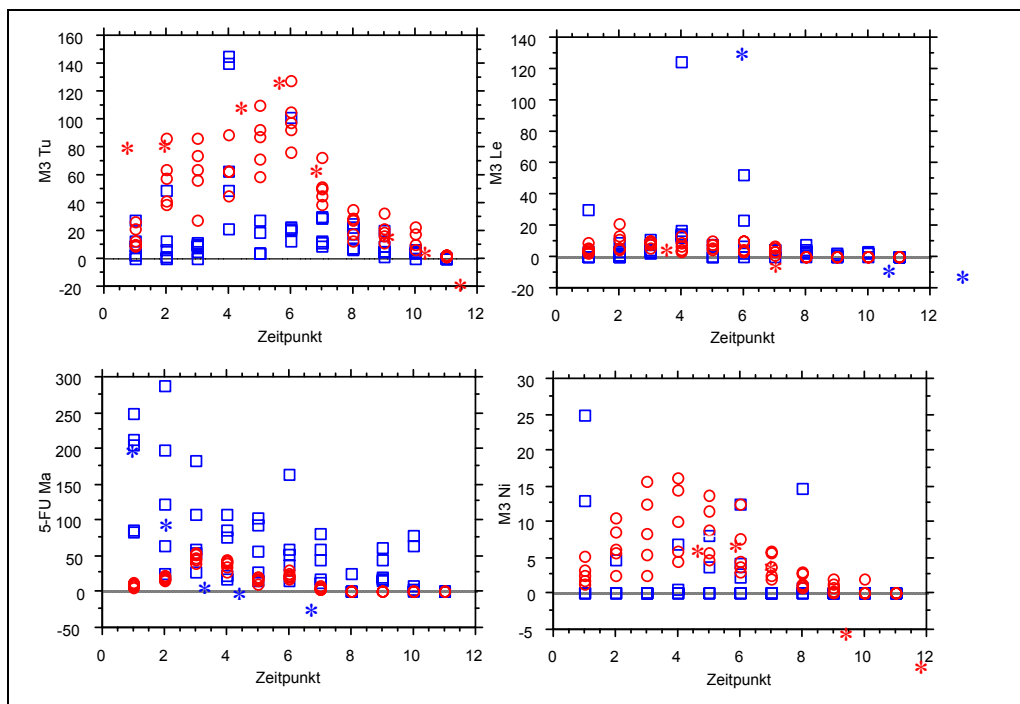


Abb. 24: M3-Konzentrationen nach intraarterieller Applikation von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Gruppe 7+Gd-DTPA) (□) bzw. 5-FU-SUV-PEG (Gruppe 7-Gd-DTPA) (○) mit Embolisat: Bei Betrachtung der M3-Werte zeigt sich deutlich der Vorteil der Gruppe 7-Gd-DTPA (ohne gekoppeltes Kontrastmittel): Ein erhöhter Spiegel im Tumor, verglichen mit Gruppe 7+Gd-DTPA, und eine relativ niedrige Belastung aller Organe. Signifikante Differenzen sind mit * gekennzeichnet.

4.4 Konzentrations-Signal-Verlauf

Zur Einschätzung von Auslöschungsphänomenen (Überwiegen der T2-Effekte) im MR-Bild bzw. maximal möglichen Signalintensitäten wurden Verdünnungsreihen bezogen auf Gd-DTPA in Aqua ad injectabilia (Wasser zu Injektionszwecken) und in heparinisiertem Blut (Abb. 25) angefertigt. Untersucht wurden Gd-DTPA-Liposomen (Gd-SUV-PEG, Probe 1), Gd-DTPA-Liposomen, die außerdem 5-FU enthielten (5-FU-Gd-SUV-PEG, Probe 2), und freies Gd-DTPA (Probe 3) unter den oben erwähnten technischen Parametern bei T1-Wichtung.

Die Konzentration von Gd-DTPA betrug 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70 und 80 $\mu\text{mol/ml}$ in je einer Verdünnungsreihe in Aqua ad injectabilia und in heparinisiertem Blut. Als Probe ohne Gd-DTPA (0 $\mu\text{mol/ml}$) diente reines Aqua ad injectabilia bzw. reines, heparinisiertes Blut.

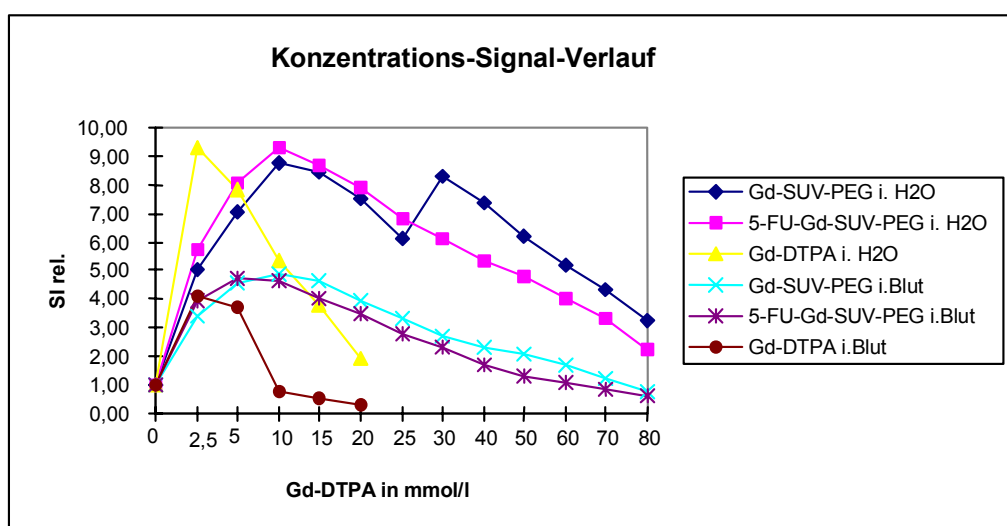


Abb. 25: Konzentrations-Signal-Verlauf von 5-FU-Gd-SUV-PEG (Probe 2), Gd-SUV-PEG (Probe 1) und Gd-DTPA (Probe 3) in Aq. ad inj. und in Blut: Alle drei Gd-DTPA-Variationen zeigten in Blut ein viel geringeres maximales relatives Signal (SI_{rel}). Für alle Gruppen lag das maximal erreichbare Signal in Blut bei der Hälfte des maximalen Signals, das in Wasser erreicht wurde.

Konzentrations-Signal-Verlauf in Blut:

Es wurde beobachtet, daß Gd-SUV-PEG, 5-FU-Gd-SUV-PEG und freies Gd-DTPA relativ rasch im Signal anstiegen. Die Probe 1 (Gd-SUV-PEG) wies ihr maximales relatives Signal ($SI_{rel}=4,86$) bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/ml}$ auf, Probe 2 (5-FU-Gd-SUV-PEG) zeigte bei einer Konzentration von 5 $\mu\text{mol/ml}$ das maximale Signal von $SI_{rel}=4,72$. Beide Liposomenformulierungen erreichten allmählich über Konzentrationen bis 80 $\mu\text{mol/ml}$ den Ausgangswert. Reines Gd-DTPA (Probe 3) zeigte sein Signalmaximum schon bei einer

Ergebnisse

Konzentration von 2,5 $\mu\text{mol/ml}$ und unterschritt verhältnismäßig rasch, bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/ml}$, seinen Ausgangswert.

Konzentrations-Signal-Verlauf in Wasser:

Gd-DTPA (Probe 3) zeigte einen sehr steilen Anstieg, der bereits bei 2,5 $\mu\text{mol/ml}$ einen maximalen Wert von $SI_{\text{rel}}=9,32$ und mit 20 $\mu\text{mol/ml}$ fast den Ausgangswert erreichte. Die Proben 1 und 2 wiesen einen maximalen Signalwert von $SI_{\text{rel}}=8,73$ für Probe 1 und von $SI_{\text{rel}}=9,32$ für Probe 2 bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/ml}$ auf. Mit zunehmender Konzentration zeigt Probe 1 einen nochmaligen Signalanstieg zwischen 25 und 50 $\mu\text{mol/ml}$, während Probe 2 einen allmählichen Signalintensitätsabfall aufwies.