

Vivien Toth¹, Christine Preibisch¹, Jürgen den Hollander¹, Annette Förschler¹, Hendrik Kooijman³, Florian Ringel², Claus Zimmer¹
¹ Abteilung für Neuroradiologie & ² Klinik für Neurochirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland
³ Philips, Best, The Netherlands

Einleitung:

Eine hypoxische Mikroumgebung fördert die Entwicklung und verhindert die Differenzierung und Apoptose von Tumorstammzellen in Gliomen und spielt daher eine Rolle in Progression und Therapieresistenz. MR Techniken zur Messung der Sauerstoffsättigung (1,2) könnten das diagnostische Potential der MRT deutlich erhöhen (3,4). Ein Hypoxie-Index (HI) anhand quantitativer Messungen der transversalen Relaxationszeiten T2 und T2* und des zerebralen Blutvolumens ermöglicht die weitere Charakterisierung von Gliomen.

Methoden:

Gemäß Yablonskiy & Haake (1,2) gilt für die Sauerstoffsättigung:

$$Y = 1 - q; q = \frac{R_2}{C \cdot CBV}; R_2' = \frac{1}{T_2^*} - \frac{1}{T_2}$$

CBV: zerebrales Blutvolumen; C = 4/3 · γ · π · Δχ · B₀ = 269 Hz @3T

Hypoxie Index: $HI = \frac{q}{q_{max}}; q_{max} = med(q) + 2 \cdot \sigma(q)$
 0 ≤ HI ≤ 1

Hypoxie: HI ↑ wenn R2' ↑ (T2* ↓) oder CBV ↓

Versuchspersonen

9 Patienten mit Tumoren (anaplastisches Astrozytom III°, Glioblastom mit gemischten Komponenten, Metastase, ein operiertes Glioblastom); 5 männlich, 4 weiblich, mittleres Alter 52 a.

Bildgebung:

3T Philips Achieva scanner (Philips Healthcare, Hamburg) mit 8-Kanal Empfangskopfspule. **Parameter:** 20 Schichten, Voxel 2x2x3mm³ T2*: multi-GE, 10 Echos, TE = 5-50ms; T2: GRASE, EPI Faktor 7, 6 Echos, TE = [20,120] ms; **CBV:** VASO (6): TFE: TE/TR = 4.7/10 ms, TI = 1085 ms, Aufnahme-Intervall 5 sec, Dauer 2x35sec (ohne/mit CA).

Auswertung:

- MATLAB (MathWorks, Natick, USA) und SPM8 (7)
- räumliche Koregistrierung, exponentieller Fit für T2 and T2* (Korrektur für makroskopische Magnetfeldinhomogenitäten) (8,9)
- Berechnung von CBV und HI.

Ergebnisse:

- Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen R2' und der Sauerstoffsättigung in vitro nachweisen. (s. **Abb. 1.**)
- Von 9 bisher untersuchten Tumoren zeigten 7 teilweise erhöhte HI Werte.
- In 5 Fällen entsprachen hypoxische Areale einer zentralen Tumornekrose. (s. **Abb. 2.**)
- In einem Fall befand sich die hypoxische Mikroumgebung in einem schrankengestörten Bereich.
- 3 Tumoren zeigten hypoxische Areale innerhalb eines nicht schrankengestörten soliden Tumoranteils. (s. **Abb. 3.**)
- Bei einem operierten Patienten zeigte sich ein postoperativ ischämischer Areal eindeutig als hypoxisch. (s. **Abb. 4.**)
- Hirnkerne mit Eiseneinlagerungen zeigten ebenfalls erhöhte HI Werte.

Schlussfolgerungen:

Der Hypoxie-Index ermöglicht die Visualisierung von potentiell hypoxischen Arealen im Rahmen einer klinischen MRT-Untersuchung.

Zur Validierung der Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv wird ein Vergleich der mittels HI hypoxisch erscheinenden Areale mit einer 18F-FMISO-PET-Bildgebung sowie immunohistochemischen Analysen der HIF1α-Expression in Biopsieproben angestrebt.

Kontakt: Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaningerstrasse 22, 81675 München, Deutschland.
 E-mail: vivien.toth@tum.de

Danksagung: Wir danken Joseette Höhn, Maria Becker, Felix Schambach und Andrea Staudacher für die technische Unterstützung. Diese Arbeit wurde von der DFG im Rahmen des SFB824B6 gefördert.

Ergebnisse:

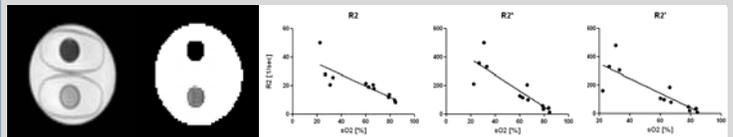


Abb. 1: T2 gewichtetes Bild und T2-Karte von venösen und O₂-gesättigten Blutproben (links). Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen R2'-Wert und Sauerstoffsättigung (Werte von Blutgasanalysen) (rechts).

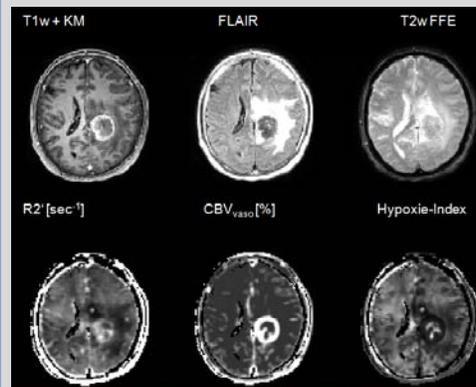


Abb. 2: Die hypoxischen Areale entsprechen einer zentralen Tumornekrose bei einem 53-jährigen männlichen Patienten mit einer Adenokarzinom-Metastase.

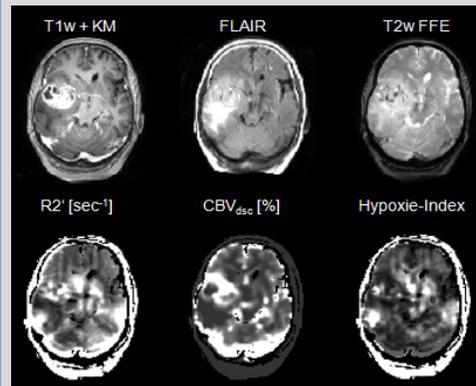


Abb. 3: Hypoxische Areale in einem nicht schrankengestörten soliden Tumoranteil bei einer 51-jährigen Patientin. Histologie: Glioblastom mit oligodendroglialen Komponenten.

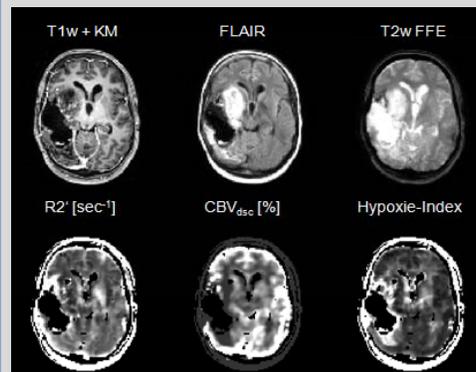


Abb. 4: Die postoperative Untersuchung einer 40-jährigen Patientin zeigt das postoperativ ischämische Areal am dorsalen Resektionsrand hypoxisch.

Referenzen: [1] Yablonskiy & Haacke. Magn Reson Med 32(6):749-63 (1994). [2] An & Lin. J Cereb Blood Flow Metab 20(8):1225-36 (2000). [3] Siemonsen et al. Radiology 248(3):979-86 (2008). [4] Heddeleston et al. Cell Cycle 8(20):3274-84 (2009). [5] Sedlacik & Reichenbach. Magn Reson Med 63:910-921 (2010). [6] Uh et al. Magn Reson Med 61(3):659-67 (2009). [7] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>. [8] Baudrexel et al. Magn Reson Med 62: 263-268 (2009). [9] Preibisch et al. Magn Reson Med 60: 908-916 (2008). [10] Den Hollander et al. Neuroradiologie up2date 2: P11 (2010).