

Ortsaufgelöste Messung und Modellierung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke

Huber W.¹, Kopitzki K.^{1,2}, Timmer J.¹, Warnke P.C.²

¹Freiburger Zentrum für Datenanalyse und Modellbildung

²Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie, Neurozentrum, 79106 Freiburg

Einleitung Wesentlich für den Transport eines wasserlöslichen Medikamentes in ein krankhaft verändertes Areal des Gehirns ist die Funktion der Blut-Hirn-Schranke. Sie unterbindet im normalen Gehirn den Übertritt wasserlöslicher Substanzen aus dem Blut in das Gewebe, zeigt in pathologisch veränderten Arealen jedoch häufig eine regional unterschiedlich erhöhte Permeabilität. Es ist daher wünschenswert, den Transport von Molekülen aus dem Blut in das Gehirn und das regionale Verteilungsvolumen der Substanz am individuellen Patienten zu bestimmen, um so die medikamentöse Therapie exakt zu steuern und das Maß an Nebenwirkungen gering zu halten. Dies trifft insbesondere für maligne Hirntumoren zu, bei denen zur Zeit keine kurativ wirksame Therapie möglich ist. Im folgenden wird ein Verfahren beschrieben, das *in vivo* unter Benutzung bildgebender Verfahren die quantitative Beschreibung der Transportprozesse erlaubt.

Methode Zur Untersuchung des Transports wasserlöslicher jodierter Moleküle (Meglumine Iothalamat, Johexol, Jopamidol) im normalen Gehirn und an Hirntumoren eignet sich aufgrund der linearen Darstellung der Markerkonzentration bei gleichzeitig sehr guter räumlicher Auflösung besonders die Computertomographie. Die Pharmakokinetik läßt sich in jedem Voxel separat durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben [1].

$$\frac{\partial}{\partial t} A_e(x, t) = k_1(x) C_p(t) - k_2(x) A_e(x, t) \quad (1)$$

$$A_m(x, t) = A_e(x, t) + V_p(x) C_p(t) \quad (2)$$

Hierbei bedeutet:

- $A_m(x, t)$: Gesamte Markerkonzentration im Voxel x zur Zeit t .
- $A_e(x, t)$: Extrazellulärer Anteil von $A_m(x, t)$.
- $C_p(t)$: Markerkonzentration im Plasma. Auf der betrachteten Zeitskala ist $C_p(t)$ an jedem Ort x gleich.
- $V_p(x)$: Plasmamenge (ml/g) im Voxel x .
- $k_1(x)$: Blut-Gewebe-Transferrate (ml g⁻¹ min⁻¹).
- $k_2(x)$: Gewebe-Blut-Transferrate (min⁻¹).

Zur Erhebung des Meßdatensatzes wird der Patient im Computertomographen stereotaktisch so positioniert, daß die aufgenommenen Querschnitte den Tumor an seiner maximalen Ausdehnung durchschneiden. Die Markersubstanz wird intravenös für 5 Minuten konstant mit einer Infusionspumpe infundiert.

Während dieser Zeit werden 12-15 CT-Bilder aufgenommen. Weitere 12 Bilder werden in den darauffolgenden 25 Minuten erfaßt. Diese Bilddaten sind die Meßwerte für $A_m(x, t)$. Zusätzlich werden unmittelbar vor und ca. 15 Minuten nach der Infusion venöse Blutproben entnommen.

Der erste Schritt bei der Auswertung besteht in der Bestimmung der Plasmakonzentration $C_p(t)$. Zunächst werden interaktiv im CT-Bild Voxel ausgewählt, die große Blutgefäße enthalten, für die der Term $V_p(x) C_p(t)$ in (1) dominiert. Für jedes dieser Voxel wird das vaskuläre Volumen durch

$$\hat{V}(x) = \frac{A_m(x, t_2) - A_m(x, t_1)}{C_p(t_2) - C_p(t_1)}$$

geschätzt. Hierbei sind t_1 und t_2 die Zeiten der venösen Blutentnahmen und $C_p(t_1)$ und $C_p(t_2)$ die aus den Blutproben ermittelten Plasmakonzentrationen. Mit Hilfe von $\hat{V}(x)$ wird nun durch Mitteln über alle N selektierten Voxel eine Schätzung von $C_p(t)$ für *alle* interessierenden Zeiten erstellt [2],

$$\hat{C}_p(t) = \frac{1}{N} \sum_x \frac{A_m(x, t)}{\hat{V}(x)}.$$

Grundlage der Bestimmung der ortsabhängigen Parameter k_1 , k_2 und V_p ist die Auflösung der Gleichungen (1) und (2) nach A_m ,

$$A_m(t) = V_p C_p(t) + k_1 \int_0^t e^{k_2(\tau-t)} C_p(\tau) d\tau. \quad (3)$$

Die drei Parameter werden nacheinander in jedem der 512 x 512 Voxel separat mit Hilfe eines schnellen und robusten "Least-Squares"-Verfahrens geschätzt. Damit benötigt der gesamte Fit auf einer einfachen Workstation ohne weitere menschliche Interaktion nur wenige Sekunden. Im Vergleich zu üblichen Fitalgorithmen wurden folgende Erweiterungen eingeführt:

1. Bevor das volle Zwei-Kompartiment-Modell (3) an die Daten angepaßt wird, werden die Daten auf das Vorliegen häufig vorkommender, einfacherer Spezialfälle statistisch getestet. Zunächst wird also auf Verträglichkeit mit der Hypothese $V_p = k_1 = k_2 = 0$ getestet. In diesem Fall enthält das betrachtete Voxel gar keine Blutgefäße. Anderenfalls werden die Daten auf $k_1 = k_2 = 0$ getestet, wobei $V_p > 0$ durch eine eindimensionale lineare Regression bestimmt wird. Liegt dieser Fall vor, so befindet sich in dem Voxel zwar Blutplasma, es diffundiert aber nicht in den extrazellulären Raum. Nur wenn auch diese Annahme nicht

(3) betrachtet.

2. Die Parameter, die linear in die Modellgleichungen eingehen werden gesondert von denen, die nichtlinear eingehen, behandelt. Dadurch reduziert sich die Rechenzeit erheblich. Im Falle der Gleichung (3) hängt A_m nur von k_2 in nichtlinearer Weise ab, während k_1 und V_p linear eingehen. Für festgehaltenes k_2 kann der Least-Squares-Schätzer einfach durch eine zweidimensionale lineare Regression mit den Nebenbedingungen $k_1 \geq 0$, $V_p \geq 0$ gebildet werden. Die Minimierung der Fehlerfunktion bezüglich k_2 ist dann effektiv ein eindimensionales Problem, und der *global* beste Fit innerhalb des für k_2 physiologisch sinnvollen Parameterbereichs wird mit wenig Rechenzeit sicher gefunden.

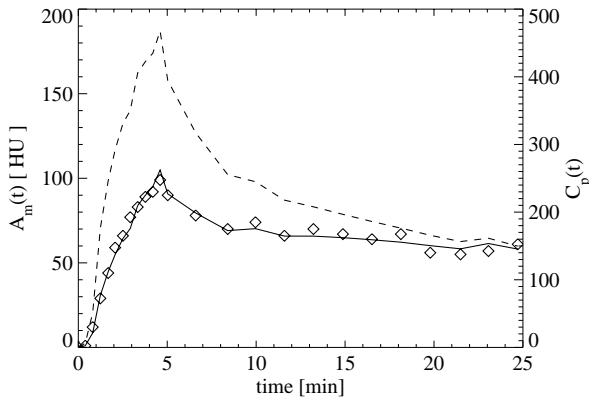


Abbildung 1: *Gestrichene Linie: Plasmakonzentration C_p . Raute: Gemessene Konzentrationskurve A_m innerhalb eines Tumors. Durchgezogene Linie: Fit für A_m mit $k_1 = 17.1 \mu\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$, $k_2 = 0.054 \text{ min}^{-1}$, $V_p = 0.157 \text{ ml g}^{-1}$.*

Ergebnisse Zunächst erfolgte die experimentelle Evaluation der beschriebenen Methodik in viral induzierten Gliomen. Hierbei hat sich gezeigt, daß die Tumoren in sich sehr heterogen aufgebaut sind, so daß Areale mit intakter Blut-Hirn-Schranke mit solchen abwechseln, in denen eine bis zu 100fach höhere Permeabilität gefunden wurde. Innerhalb der Tumorentitäten gab es bezüglich der Transportrate k_1 erhebliche Unterschiede um einen Faktor bis zu 30.

In einer prospektiven Untersuchung mit inzwischen über 50 Patienten mit Glioblastomen wurden die Parameter k_1 , k_2 und V_p gemessen und mit der regionalen Tumordurchblutung korreliert. Hierbei zeigte sich, daß für die Mehrzahl der Tumoren eine erhebliche und die therapeutische Effizienz stark einschränkende Permeabilitätsbarriere besteht und daß die Permeabilität eines individuellen Tumors nicht mit seiner Durchblutung korreliert.

In einem weiteren therapie-orientierten Ansatz wurde bei Kindern mit Medulloblastomen der Einfluß der kapillaren Permeabilität auf den Transport von extrem wasserlöslichen Substanzen (Methotrexat) und das therapeutische Ansprechen untersucht. Auch hier-

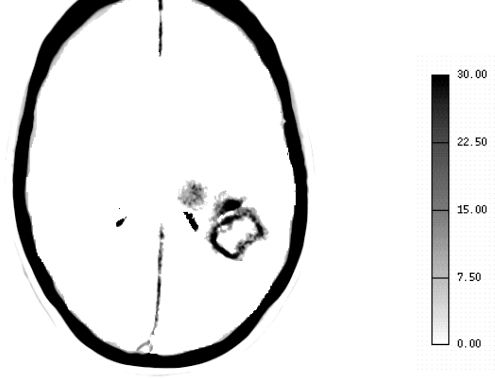


Abbildung 2: *Darstellung der aus der CT-Serie ermittelten Blut-Gewebe-Transferraten k_1 als Graustufenbild. Der Schädelknochen ist zur besseren Orientierung schwarz eingefärbt.*

bei fand sich eine deutliche Korrelation, denn für Methotrexat ist die Permeabilität der limitierende Schritt zur Anreicherung des Medikaments im Tumorgewebe.

Diskussion Die Methodik erlaubt es, Hirntumoren vor jedweder Therapie biologisch und pharmakokinetisch zu charakterisieren, um dann eine der individuellen Tumorphysiologie angepaßte Therapie durchzuführen. Darüberhinaus können mit der quantitativen Messung der oben genannten Variablen auch Therapie-Effekte direkt, objektiv und reproduzierbar überprüft werden. Da alle modernen Ansätze zur Therapie von hirneigenen Tumoren, aber auch entzündlichen Erkrankungen des ZNS pharmakologisch-biologischer Natur sind, kommt der Tumorphysiologie und -pharmakokinetik eine entscheidende Rolle zu. Dies gilt insbesondere für die Gentherapie, bei der das Verbringen des therapeutischen Agens in die Randzone des Tumors zur Zeit das entscheidende pharmakokinetische Problem darstellt. Eine entsprechend der *in vivo* quantifizierten Tumorphysiologie ausgerichtete biologische Therapie von Hirntumoren bildet daher einen rationalen Ansatz zur Verbesserung der zur Zeit bescheidenen therapeutischen Möglichkeiten.

Literatur

- [1] D.R. Groothuis et. al.; Ann. Neurology **30**, 581 (1991).
- [2] G.D. Lapin et. al.; J. Computer Assisted Tomography **17**, 108 (1993).
- [3] P.C. Warnke et. al.; J. Neuro. Oncol **25**, 29 (1995).
- [4] P.C. Warnke et. al.; J. Cereb. Blood Flow Metab. **1**, 135 (1995).