



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Herstellung funktionalisierbarer Nanopartikel als duales MRT/CT-Kontrastmittel für die medizinische Bildgebung

Autor: Patrick Illert
Institut / Klinik: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. B. Wängler

In dieser Arbeit wurde ein neuartiges duales Kontrastmittel für Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) entwickelt. Das Kontrastmittel lieferte in vitro einen sehr gut sichtbaren Kontrast in CT und MRT Aufnahmen vergleichbar mit dem klinischen Standard.

Das CT Kontrastmittel besteht aus Polymernanopartikeln, 2-Methacryloyloxyethyl(2,3,5- triiodbenzoat) (MAOETIB) wurde als Monomer verwendet. Die polyMAOETIB Nanopartikel wurden mit Mikroemulsionspolymerisation synthetisiert. Die Partikelgröße war durch die Variation der Reaktionsparameter in einem Bereich von 30 - 930 nm einstellbar und die Partikel waren in ihrer Größe einheitlich. Die Ergebnisse waren reproduzierbar. Der Polymerisationsprozess wurde unter Variation der Reaktionsparameter evaluiert und der Einfluss der Tensidart, der Tensidmenge, der Initiatormenge, der Durchmischung der Komponenten und der Reaktionstemperatur wurden untersucht. Zur Charakterisierung wurde die Partikelgröße nach der Polymerisation mit dynamischer Lichtstreuung (DLS) bestimmt.

Als MRT Kontrastmittel wurden superparamagnetische Eisenoxid (Fe_3O_4) Nanopartikel ($d = 7 \text{ nm}$) zur Verkürzung der T_2 Relaxationszeit synthetisiert. Die Eisenoxidnanopartikel wurden über eine basische Fällungsreaktion aus Eisen(II)- und Eisen (III)-Salzen synthetisiert und nach der Reaktion mit Natriumoleat stabilisiert. Der Fällungsprozess wurde durch die Variation der Reaktionsparameter und über die Bestimmung der Partikelgröße nach der Reaktion mit DLS charakterisiert. Durch Variation der Eduktkonzentration, der Stabilisatormenge und der Rührerdrehzahl konnten Fe_3O_4 Nanopartikel reproduzierbar in einem Größenbereich von 7 - 350 nm hergestellt werden.

Um ein duales Kontrastmittel für CT und MRT aus den beiden einzelnen Kontrastmitteln zu erhalten wurden die 7 nm großen Fe_3O_4 Partikel nach der Herstellung im nächsten Prozessschritt während der Mikroemulsionspolymerisation von polyMAOETIB umschlossen und in die Polymerpartikel eingekapselt ($\text{Fe}_3\text{O}_4@MAOETIB$). Die Partikelgröße wurde mit DLS bestimmt und war in einem Bereich von 50 - 250 nm durch die Variation der Reaktionsparameter des Polymerisationsprozesses sehr gut einstellbar. Die Ergebnisse waren reproduzierbar. Nach der Herstellung wurden die Komposit Nanopartikel in einem Aufbereitungsprozess gereinigt um ein biokompatibles duales Kontrastmittel für medizinische Zwecke zu erhalten. Zur weiteren Charakterisierung der Partikelgröße, Reinheit und Zusammensetzung der $\text{Fe}_3\text{O}_4@MAOETIB$ Nanopartikel wurden die Partikel unter einem Atomic Force Mikroskop und Transmissionselektronenmikroskop bildlich dargestellt.

Für die CT und MRT Aufnahmen wurden die Kontrastmittelkonzentration und Zusammensetzung variiert und sowohl der Kontrast für jedes einzelne Bildgebungsverfahren, als auch das CT/MRT-Kontrastverhältnis war in einem großen Bereich einstellbar.

Zur Herstellung eines Templates zur Funktionalisierung des dualen Kontrastmittels für eine gezielte biomedizinische Anwendung wurde dem Reaktionsgemisch vor der Polymerisation ein Co-Monomer zugesetzt. Die copolymerisierten $\text{Fe}_3\text{O}_4@MAOETIB$ Nanopartikel erlaubten die Funktionalisierung der Partikeloberfläche mit bioaktiven Substanzen. Das Co-Polymer wurde mit Hilfe eines Fluorophors und mit Fluoreszenzspektroskopie auf der Partikeloberfläche nachgewiesen. Die Partikel wurden in weiteren Versuchen mit dem Somatostatin Analogon Cystein-Tyr³-Octreotate funktionalisiert und auf eine spezifische Aufnahme durch Somatostatin-Rezeptor positive AR42J Tumor Zellen getestet.