

Norman Delbeck
Dr.med.

MR-tomographische Darstellung maligner Gliome mit superparamagnetischen monokristallinen Eisenoxidpartikeln - Experimentelle Untersuchungen an einem Tiermodell

Geboren am 22.12.1972 in Aachen
Reifeprüfung am 11.06.1992 in Essen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis WS 2000/2001
Physikum am 07.09.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mergentheim
Staatsexamen am 08.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neuroradiologie
Doktorvater: Priv.Doiz. Dr. med. Jansen

Untersucht wurde die KM-unterstützte MRT-Darstellung experimentell erzeugter C6-Gliome bei der Ratte mit den bisher ausschließlich experimentell verwandten superparamagnetischen monokristallinen Eisenoxidpartikeln **MION (DDM 43-34-104)** im Vergleich zum klinisch routinemäßig verwandten paramagnetischen **Gd-DTPA (Magnevist®)**.

Paramagnetische KM zeigen eine stark zeitabhängige, ausschließlich extrazelluläre Anreicherung in BHS-gestörten Arealen. Der intraoperative Einsatz von offenen MRT-Geräten und die inzwischen mögliche millimetergenaue Entfernung von tumorinfiltriertem Hirngewebe unter Verwendung intraoperativer Navigationssysteme erfordern aber eine **zeitlich stabile Darstellung des Tumorgewebes in der MRT**. Eine derartig zeitlich stabile Kontrastierung könnten die in Tumorzellen intrazellulär anreichernden superparamagnetischen MION leisten.

Ziel war es daher herauszufinden, inwieweit durch Anwendung superparamagnetischer KM eine bessere MRT-Darstellung der Tumorgroße bzw. Invasion von C6-Tumorzellen in peritumorales Hirnparenchym erreicht werden kann. Hierzu wurden die MRT-Bilder der Tumoren mit den makroskopischen und histomorphologischen Befunden in jeweils korrespondierenden Schnittpräparaten verglichen.

Die MRT-Darstellung nach Applikation von **Gd-DTPA** wurde in drei Dosierungen (0,1; 0,2; 0,4 mmol/kg KG) untersucht. Bei niedriger Dosierung wurde die makroskopisch im HE-Schnittpräparat demarkierbare Fläche des soliden Tumoranteils unterschätzt, und es fand sich ein schlechter Randkontrast. Mittlere und hohe Dosis zeigten in der Regel einen guten Randkontrast und eine gute Übereinstimmung mit der Randkontur des histologisch nachgewiesenen soliden Tumoranteils mit leichter Überschätzung der Tumorfläche. Deutlich von dem soliden Tumoranteil entfernte Tumorzellinfiltrate ließen sich nicht zuverlässig darstellen. Die T₁-gewichtete MRT mit MTC-Puls zeigte vor allem resultierend aus einer Signalabsenkung nicht angereicherter Areale eine verbesserte Darstellung und Detektion gering KM-anreichernder Bereiche und kleiner Partialvolumina.

Die Anreicherung **superparamagnetischer MION** im Tumor wurde in zwei Dosierungen (10 und 50 mg/kg KG) 24 h post injectionem MR-tomographisch untersucht. Sowohl bei hoher als auch bei niedriger Dosis zeigte sich eine über die im histologischen Schnittpräparat nachgewiesene Tumorgrenze hinausreichende KM-Anreicherung. In der T₁-gewichteten MRT fand sich bei allen Tieren mit niedriger Dosierung eine hyperintense Signalveränderung im

KM-angereicherten Areal. Bei hoher Dosierung fand sich hingegen ein heterogenes Signal mit Signalanhebung und –absenkung häufig in Form eines Ringenhancement.

Zur histologischen Darstellung des in den MION enthaltenen Eisens wurde eine DAB verstärkte Eisenfärbung durchgeführt. Es konnte eine unregelmäßige, interindividuell und dosisabhängig unterschiedlich ausgeprägte, intrazelluläre **Eisenanreicherung** in den Tumorzellen gefunden werden. Tendenziell ließ sich mehr Eisen in Zellen des proliferativen Randbereichs nachweisen. Das intrazelluläre Eisen zeigte eine homogene, feingranulierte Verteilung mit zusätzlich vermehrter Anreicherung in rundlichen Zellkompartimenten; der Zellkern hingegen blieb ausgespart. In Zellen des normalen gesunden peritumoralen Hirnparenchyms fand sich keine mikroskopisch erkennbare Eisenanreicherung.

Die Signalveränderung auch außerhalb histologisch nachgewiesener tumorzellreicher Areale läßt auf extrazellulär verbliebenes KM und damit auf eine im Gegensatz zu Gd-DTPA langsame Abflutung der MION schließen. Hieraus resultiert eine **Überlagerung** mit dem histologisch intrazellulär nachgewiesenen Eisen. Für die langsame Abflutung vor allem aus nicht perfundierten (Nekrose) bzw. nicht bluthirnschrankengestörten Arealen (peritumorales Hirngewebe) scheinen der im Gegensatz zu Gd-DTPA deutlich größere Partikeldurchmesser und die längere Plasmahalbwertszeit verantwortlich zu sein.

In **zukünftigen Untersuchungen** sollten Einflußfaktoren wie Partikelgröße, Oberflächenbeschaffenheit, Meßzeitpunkt, Plasmahalbwertszeit und Dosierung der MION modifiziert werden mit dem Ziel, die Abflutung des extrazellulär verbliebenen MION-Anteils zu beschleunigen um dadurch die Überlagerung intrazellulären Eisens zu minimieren. Hierdurch ist, infolge der selektiven intrazellulären Anreicherung in malignen Gliomzellen, eine deutliche Verbesserung der MRT-Diagnostik und intraoperativen Navigation gegenüber herkömmlichen KM zu erwarten.