



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

In vivo Darstellung von Immunzellen mittels Eisenoxid-Nanopartikeln und MRT in einem Modell der Multiplen Sklerose

Autor: Klara Kirschbaum
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Platten

In Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde der Nutzen von USPION als KM in der MRT-Bildgebung für die Darstellung und Quantifizierung von Entzündungsaktivität in einem Maus-Modell der MS untersucht.

MS ist eine schwerwiegende autoimmune ZNS-Erkrankung, die mit Demyelinisierung und Neurodegeneration einhergeht. Ausgelöst durch eine fehlgeleitete, vermutlich T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber den Myelinscheiden der neuronalen Axone, kommt es zur Entzündung und Demyelinisierung der Neurone. Die weitverbreitete, bisher als Gold-Standard geltende Methode der GD-unterstützten MRT-Bildgebung beschränkt sich auf die Darstellung einer BHS-Störung als Indikator für MS Läsionen und weist hierdurch bedingt Einschränkungen hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität auf. Relevante Aspekte der Erkrankung wie Neuroinflammation und zelluläre Mediatoren werden nicht erfasst. SPION sind Nanopartikel mit superparamagnetischen Fähigkeiten, die als neuartiges KM für MRT-Untersuchungen verwendet werden. Sie reichern sich in Entzündungszellen an und eignen sich somit für die Zellverfolgung und zur Entzündungsbildgebung. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit konnte gezeigt werden, dass CLIO, ein in experimentellen Studien etabliertes SPION, sich nachweisbar in entzündlichen MS-Läsionen anreichert. Durchflusszytometrie und histochemische Untersuchungen bestätigten, dass die Aufnahme von CLIO im Wesentlichen durch Zellen der angeborenen Immunität, also Makrophagen und Mikroglia, erfolgt. B- und T-Zellen phagozytieren CLIO nicht in relevantem Maße. Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass myeloide Zellen CLIO direkt aus der Blutstrombahn aufnehmen, während Mikroglia freie CLIO phagozytieren, die im Rahmen einer BHS-Störung ins ZNS gelangen. Die Aufnahme geschieht in der akuten Phase der Erkrankung. In chronischen Läsionen ließ sich keine signifikante Akkumulation von CLIO mehr nachweisen. Die mit CLIO angereicherten MS Läsionen ließen sich mittels MRT-Untersuchung darstellen. Dabei korrelierte das gemessene MRT-Signal mit der klinischen Krankheitsaktivität der MS. In einem Vergleich mit dem etablierten GB-KM ließ sich eine Überlegenheit von CLIO hinsichtlich der Korrelation mit dem klinischen Krankheitsbild belegen. Um auch die klinische Anwendbarkeit der neuen Methode zu prüfen, führten wir einen Versuch mit dem bereits für die klinischen Anwendung zugelassenem SPION, Ferumoxylol durch. Hier ließen sich die Ergebnisse reproduzieren.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit eine Methode der nicht invasiven Entzündungsbildgebung mit USPION etabliert werden. Sie liefert wichtige Informationen hinsichtlich der Entzündungsaktivität und bietet die Möglichkeit der nicht invasiven Zellverfolgung. Ergänzend zur etablierten GB-KM basierten Bildgebung ist somit eine umfassendere Charakterisierung der MS möglich, welche Vorteile für die Diagnosestellung, Wahl der Therapie und das Therapiemonitoring mit sich bringt. Neben der MS gibt es weitere mögliche Anwendungsgebiete, wie die Entzündungsbildgebung im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen sowie die Entwicklung und Überwachung von Immuntherapien auf dem Gebiet der Onkologie.