

## 7 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung eines neuen monomer stabilisierten superparamagnetischen Kontrastmittels für die MR-Angiographie. Mittels MRT- und histologischer Untersuchungen sollte eine Charakterisierung des Kontrastmittels VSOP-C63 am Modelltier Ratte erfolgen. Dazu wurde an insgesamt 101 Ratten die optimale Dosis und Bluthalbwertszeit sowie die Verteilung und das Abbauverhalten des Kontrastmittels im Zusammenhang mit einer histopathologischen Beurteilung bestimmt.

Die MRT-Messungen mittels einer hochaufgelösten 3-D-FLASH-Sequenz ergaben für alle an 36 Ratten getesteten Dosierungen (15, 30, 45, 60, 75 und 90  $\mu\text{mol/kg}$  Körpermasse (KM)) einen langanhaltenden intravasalen Signalanstieg, der es erlaubt, selbst kleine Gefäße 2. und 3. Ordnung abzugrenzen. Für die Bluthalbwertszeiten wurde eine Dosisabhängigkeit gefunden. Bis zu 75  $\mu\text{mol/kg}$  KM wurde ein signifikanter Unterschied im Signalanstieg zwischen den getesteten Dosierungen ermittelt. Bei einer Dosis von 90  $\mu\text{mol/kg}$  KM tritt ein Überdosierungseffekt ein, der zu den frühen Zeitpunkten den signalsteigernden Effekt überlagert. Mit einer zeitoptimierten Technik gelingt mit VSOP-C63 nach Bolusinjektion von 45  $\mu\text{mol/kg}$  eine gleichermaßen signalreiche Darstellung der Aorta wie nach Injektion von 0,2 mmol Gd/kg (Magnevist). Dies ist auf das günstige R2/R1-Verhältnis von 1,3, bei einer Feldstärke von 0,47 T, gemessen bei 37°C in 0,9% NaCl des Kontrastmittels VSOP-C63 zurückzuführen.

An 65 Ratten, davon 30 Kontrolltiere, wurde mittels MRT und histologischer Untersuchung eine unterschiedliche Eisenanreicherung des Kontrastmittels in der Leber und Milz festgestellt. Anhand der ermittelten Signalintensitäten mit einer PDSE- und T2GRE-Sequenz bei 1,5 Tesla ist ablesbar, daß VSOP-C63 bevorzugt in der Leber und zu geringeren Teilen in der Milz angereichert wird. Die maximale Eisenanreicherung nach Kontrastmittel-Applikation ist nach 24 h abgeschlossen. Daraufhin setzt die Verstoffwechslung der Partikel ein. Hierbei zeigt sich ein Unterschied zwischen der Leber und der Milz. Während in der Leber nach kontinuierlichem Abbau nach 2 Monaten immer noch, wenn auch in geringfügigen Mengen, Eisen vorhanden ist, ist in der Milz dagegen bereits nach einer Woche nach Kontrastmittel-Injektion kein Kontrastmittel-Eisen mehr nachweisbar. Zu den Zeitpunkten 1 und 2 Monate nach Kontrastmittel-Injektion setzt ein erneuter Signalverlust ein, der auf die beginnende

physiologische Eisenspeicherung zurückzuführen ist. Während bei der Untersuchung von Lebergewebe bei Ratten bis zu einer Körpermasse von 500g keine Altersabhängigkeit besteht, zeigt die Milz eine deutliche Zunahme des physiologisch gespeicherten Eisens im Altersgang. Bei den Untersuchungen der Kontrolltiere ergab sich bezüglich der Signalintensitäten der Milz eine Altersabhängigkeit. Tiere ab einer Körpermasse von 280 g, dies entspricht einem Alter von ca. 55 Tagen, weisen viel Eisen in der Milz auf. Tiere unterhalb dieser Grenze präsentieren nur ein vereinzelt bis mittleres physiologisches Eisenvorkommen. Da das körpereigene Eisen in entsprechender Menge ebenfalls eine Signalreduktion hervorruft, ist das Alter der Tiere bei dem Einsatz superparamagnetischer Kontrastmittel dringend mit zu berücksichtigen. Bei der MRT-Untersuchung von Lebergewebe dagegen muß bezüglich der Bildgebung innerhalb der bei dieser Arbeit untersuchten Lebensabschnitte (bis maximal 500 g) keine Berücksichtigung des Alters erfolgen. Sowohl in der Leber als auch in der Milz weisen beide verwendeten MR-Sequenzen die gleiche Charakteristik auf, wobei die empfindlichere T2GRE-Sequenz einen stärkeren Signalverlust aufzeichnet. Die Präzision der PDSE-Sequenz und die Empfindlichkeit der T2GRE-Sequenz ergeben zusammen eine sinnvolle Kombination zur Ermittlung des Signalverhaltens einer Kontrastmittel-Dosis über die Zeit.

Die histologischen Untersuchungen der Kontrolltiere ergaben, daß in den Lungen und in den Nieren, nicht jedoch in Leber und Herz physiologisches Eisen nachgewiesen wurde. Nach Kontrastmittel-Injektion wurden Eisenoxidpartikel in unterschiedlichem Maße von Zellen des mononukleären Phagozytosesystems aufgenommen. Am deutlichsten war dies in der Leber zu beobachten, in der besonders peripherolobulär eine Eisenaufnahme in die Kupfferschen Sternzellen stattgefunden hat. In der Milz wird nur in geringem Maße Kontrastmittel-Eisen aufgenommen, welches aber aufgrund seiner Spinell-Struktur ebenfalls einen starken Signalverlust bewirkt. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß im Laufe der Zeit mit der Verstoffwechslung des Kontrastmittel-Eisens aus der Leber und der Milz Eisen in zunehmendem Maße in anderen Organen gespeichert wird, dies trifft vor allem auf die Lunge und die Nieren, aber auch auf das Herz zu. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, daß es auch in diesen Organen mit zunehmendem Lebensalter zu einer physiologische Eisenspeicherung kommt (Casale et al., 1981; Massie et al., 1983).

Die morphometrischen Ergebnisse (Partikelanzahl, Flächenanteil und Partikelgröße) korrelieren stark positiv mit den Signalintensitäten der MRT, solange das Kontrastmitteleisen

seine Spinell-Struktur besitzt. Die Fläche der Eisenteilchen der Kontrastmitteltiere nimmt 1 und 2 Monate post injectionem zu, ohne dabei Einfluß auf die übrigen Parameter zu nehmen. Dies könnte auf einen veränderten Speichermodus im Zuge einer Umverteilung des Eisens zurückzuführen sein. So kann vermutet werden, daß einzelne phagozytierte Partikel im Laufe der Zeit zu größeren oder zu einem großen Eisenpartikel innerhalb einer Zelle verschmelzen.

Die ermittelten Ergebnisse zeigen zusammen mit der makroskopischen und histopathologischen Beurteilung, daß es sich bei dem neuen Kontrastmittel VSOP-C63 um eine gut verträgliche Substanz handelt, bei der in einer Dosis von 60 µmol Fe/kg KM mit keinerlei Nebenwirkungen gerechnet werden muß. Es bietet sich aufgrund der ausgedehnten Equilibriumphase und der exzellenten bildgebenden Eigenschaften als eine realistische Alternative zu den sich in der klinischen Routine befindlichen Kontrastmitteln für die MR-Angiographie an.