

#### 4.6. MR-tomographische Untersuchung an Leber, Milz und Knochenmark

Die folgenden Darstellungen sollen einen Überblick über das Signalverhalten von Leber, Milz und Knochenmark geben. Die Organe wurden zusammen mit den Lymphknoten in das Ex-vivo-Modell eingebettet und nach den gleichen Prinzipien wie die Lymphknoten ausgewertet. Zu jeder Gruppe gehören 5 Tiere, von denen die entsprechenden Organe entnommen wurden. Bei der Messung des Knochenmarks konnten zwei Tiere der Gruppe 50  $\mu\text{mol/kg}$ -24h nicht ausgewertet werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei diesen Organen ( $n \leq 5$ ) sind Unterschiede zwischen den Gruppen in weiteren Untersuchungen zu bestätigen. Verglichen wurden folgende Gruppen: Kontrolltiergruppen ('Kon Mittel', 'Kon Alt'), Kontrastmittelgruppen der Dosisfindung (25 bzw. 50  $\mu\text{mol/kg}$  24 h p.i.) und der Langzeitstudie (75  $\mu\text{mol/kg}$ , 24 Stunden, 1 Woche, 1 und 2 Monate p.i.). Bei der histologischen Untersuchung fielen keine pathologischen Veränderungen auf.

- Vergleich der relativen Signalintensitäten der Leber

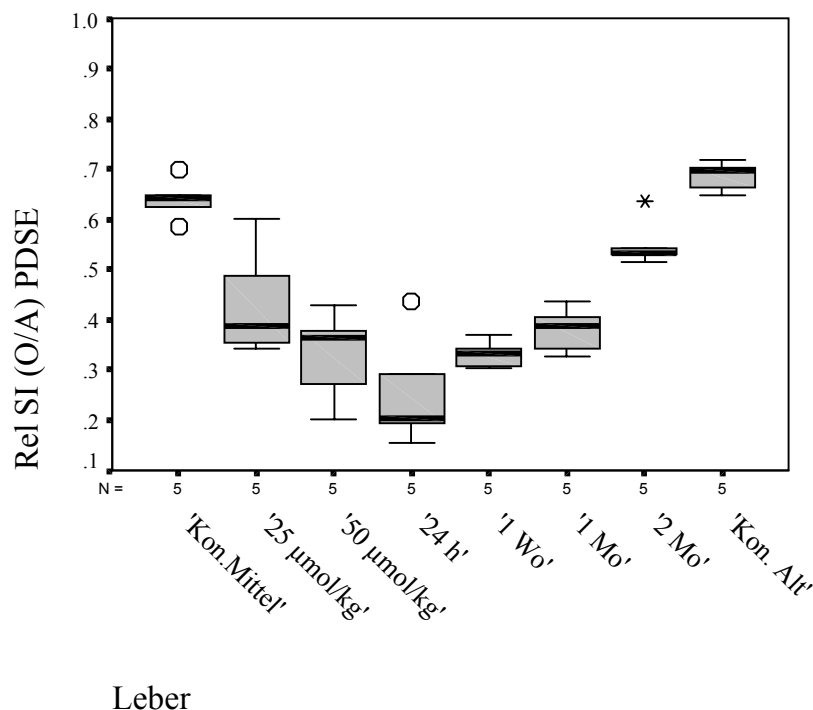
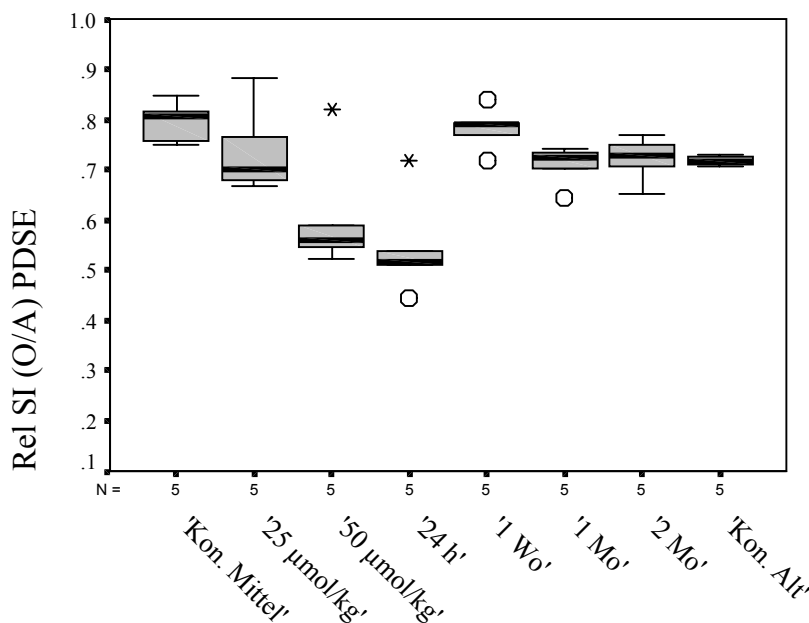


Abb. 33: Relative Signalintensitäten (SI) als Verhältnis Organ/Agar (O/A) in der  $d_w\text{SE}$ -Sequenz

Ersichtlich ist die starke, dosisabhängige Signalreduktion in der Leber (signifikant, JT). Die SI überschneiden sich bei einer Dosis von 25  $\mu\text{mol/kg}$  kaum mit denen der ‚Kon. Mittel‘, der Median der SI ist deutlich kleiner. Bei höheren Dosierungen wird die Differenz zwischen den Medianen zu den mittelalten Kontrolltieren noch größer. Bei der Dosis 75  $\mu\text{mol/kg}$  24 h p.i. ist der Median am kleinsten.

Die Mediane der SI nähern sich dann im Verlauf der Zeit (‚1 Wo‘ bis ‚2 Mo‘) wieder dem Wert der korrespondierenden Kontrollgruppe an, ohne diesen jedoch zu erreichen. Der Median der SI ist bei mittelalten kleiner als bei alten Kontrolltieren (nicht signifikant, MWU) (Abb. 33).

- Vergleich der relativen Signalintensitäten der Milz



#### Milz

Abb. 34: Relative Signalintensitäten (SI) als Verhältnis Organ/Agar (O/A) in der  $d_w\text{SE}$ -Sequenz

Bei der Milz steigt die Signalreduktion signifikant (JT) mit der höheren Dosis. Bei der Gruppe ‚25  $\mu\text{mol/kg}$ ‘ ist die Differenz zwischen den gemessenen SI und deren Median zu den Kontrolltieren ‚Kon. Mittel‘ klein. Bei den höheren Dosierungen (‚50  $\mu\text{mol/kg}$ ‘ und ‚24 h‘) ist die Differenz der Mediane zu den Kontrolltieren sehr groß, die beiden Dosierungen untereinander unterscheiden sich in ihren Medianen kaum.

Zwischen Gruppe ‚24h‘ und ‚1 Wo‘ ist der Anstieg der SI signifikant (MWU). Bei der Gruppe ‚1 Wo‘ hat der Median der SI der Milz wieder den Wert der korrespondierenden Kontrollgruppe ‚Kon. Mittel‘ erreicht (kein signifikanter Unterschied ‚Kon. Mittel‘ und ‚1 Wo‘, MWU). Zu den Zeitpunkten 1 und 2 Monate p.i. ähneln die Mediane der SI wieder dem der Kontrollgruppe ‚Kon. Alt‘ (kein signifikanter Unterschied ‚1 Mo‘ bis ‚Kon. Alt‘, KW) (Abb. 34). Der Median der rel. Signalintensitäten der alten Kontrollgruppe ist signifikant kleiner als der Median der Gruppe ‚Kon. Mittel‘ (MWU).

- Vergleich der relativen Signalintensitäten des Knochenmarks

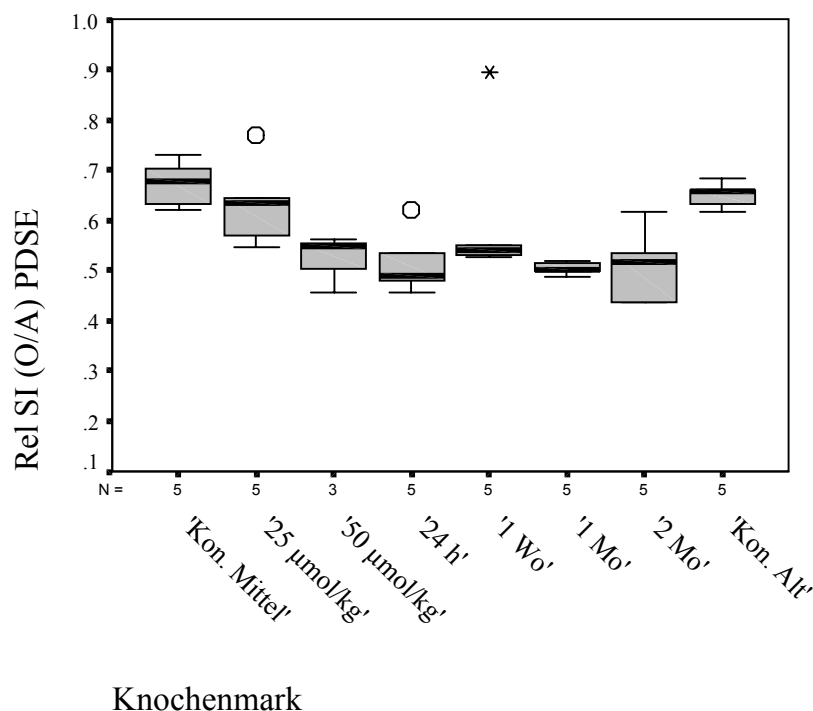


Abb. 35: Relative Signalintensitäten (SI) als Verhältnis Organ/Agar (O/A) in der  $d_w$ SE-Sequenz

Auch im Knochenmark werden die relativen Signalintensitäten mit steigender Dosis signifikant (JT) kleiner. Bei der Gruppe ‚25 µmol/kg‘ ist die Differenz zwischen dem Median der SI zu den Kontrolltieren ‚Kon. Mittel‘ gering. Bei den höheren Dosierungen (‚50 µmol/kg‘ und ‚24 h‘) ist die Differenz der Mediane zu den Kontrolltieren größer, die beiden Dosierungen unterscheiden sich in ihren Medianen wenig. Zu den folgenden Zeitpunkten verbleiben die Mediane der SI auf ähnlichen Werten wie der Median zum Zeitpunkt ‚24 h‘ (keine signifikante Veränderung ‚24 h‘ bis ‚2 Mo‘, JT), eine Annäherung an den Median der

SI der korrespondierenden Kontrollgruppe ‚Kon. Alt‘ kann nicht festgestellt werden, der Unterschied bleibt signifikant (‚2 Mo‘ zu ‚Kon. Alt‘, MWU) (Abb. 35). Der Unterschied zwischen den Kontrollgruppen ist nicht signifikant (MWU).

## 4.7. Histologische Untersuchung von Leber und Milz

Bei der Untersuchung in der HE- Färbung konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

### 4.7.1. Semiquantitative Untersuchung

Von den drei Kontrollgruppen ‚Kon. Jung‘, ‚Kon. Mittel‘ und ‚Kon. Alt‘, sowie den Kontrastmittelgruppen der Dosis von 75  $\mu\text{mol/kg}$  zu den Zeitpunkten ‚24 h‘, ‚1Woche‘, ‚1 Monat‘ und ‚2 Monate‘ p.i. wurden Leber und Milz in der Turnbull-Blau Färbung (TB-Färbung) untersucht. Das Augenmerk lag dabei auf der Menge und Art des Eisens, sowie auf Homogenität und in der Leber auf der Lokalisation des Eisens. Die Milz wurde zur Bewertung in weiße und rote Pulpa unterteilt.

- Eisenmenge in der Leber

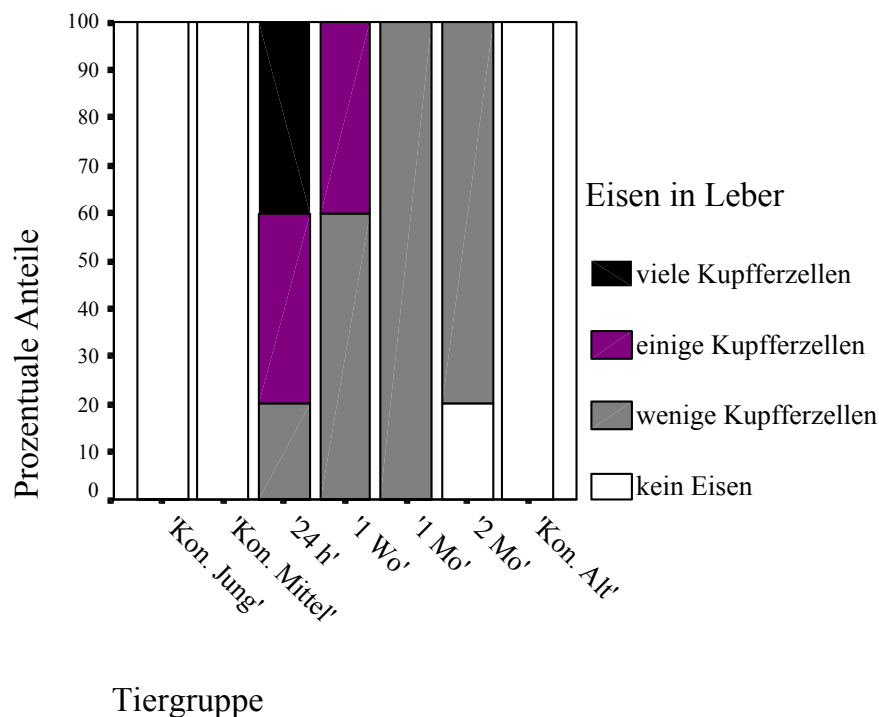


Abb. 36: Menge an Eisen in der Leber (TB-Färbung)

In den *Lebern* der Kontrolltiere ist kein Eisen nachweisbar. 24 Stunden nach Kontrastmittelapplikation steigt die Menge an Eisen auf ein Maximum an. Zu diesem Zeitpunkt ist das Eisen in 80% der Tiere homogen über die gesamte Leber verteilt. Es kommt innerhalb der Leberläppchen überwiegend um die Lebertrias vor (80%).

Nachfolgend geht die Menge an Eisen kontinuierlich zurück, während das Eisen nicht mehr nur auf die Trias beschränkt ist, sondern auch mehr peripher in den Leberläppchen vorkommt. Die Homogenität ist zum Zeitpunkt 1 Woche p.i. maximal (100%), um danach ebenfalls abzusinken (40 bzw. 20%) (Abb. 36). Die Veränderungen in der Eisenmenge zwischen den Kontrastmittelgruppen sind signifikant (MH).

- Eisenmenge in der weißen Milzpulpa

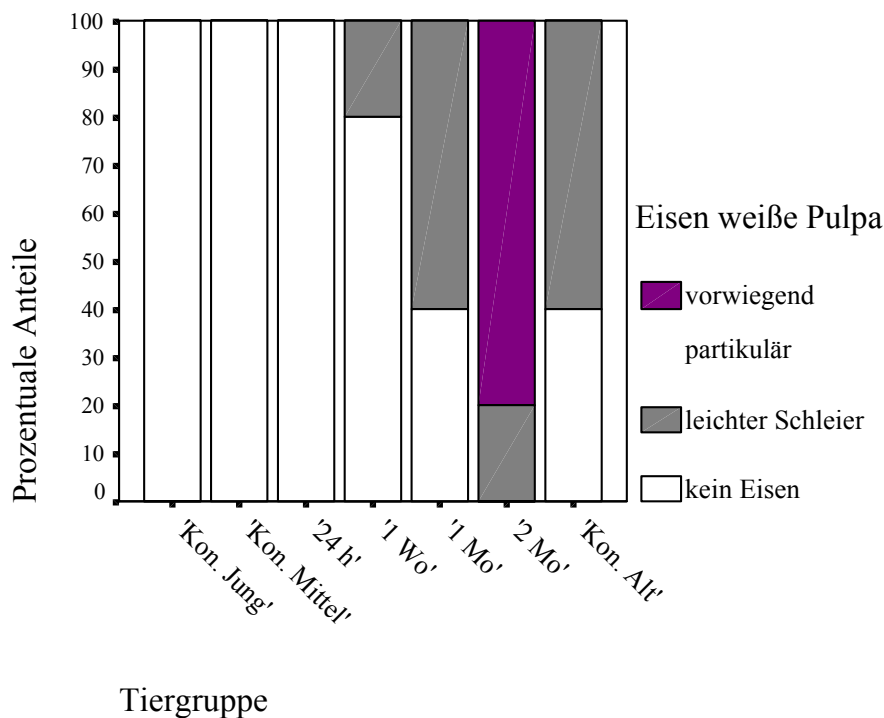


Abb. 37: Menge an Eisen in der weißen Milzpulpa (TB-Färbung)

In der *weißen Milzpulpa* ist bei den jungen und mittelalten Kontrolltieren, sowie den Kontrastmitteltieren ‚24 h‘ kein Eisen vorhanden, danach steigt die Menge bis zu ihrem Maximum zum Zeitpunkt 2 Monate p.i.. Zum Zeitpunkt 1 Monat p.i. wird die gleiche Menge an Eisen beobachtet wie bei den alten Kontrolltieren (Abb. 37). Die Veränderungen zwischen den Kontrastmittelgruppen sind signifikant (MH).

- Eisenmenge in der roten Milzpulpa

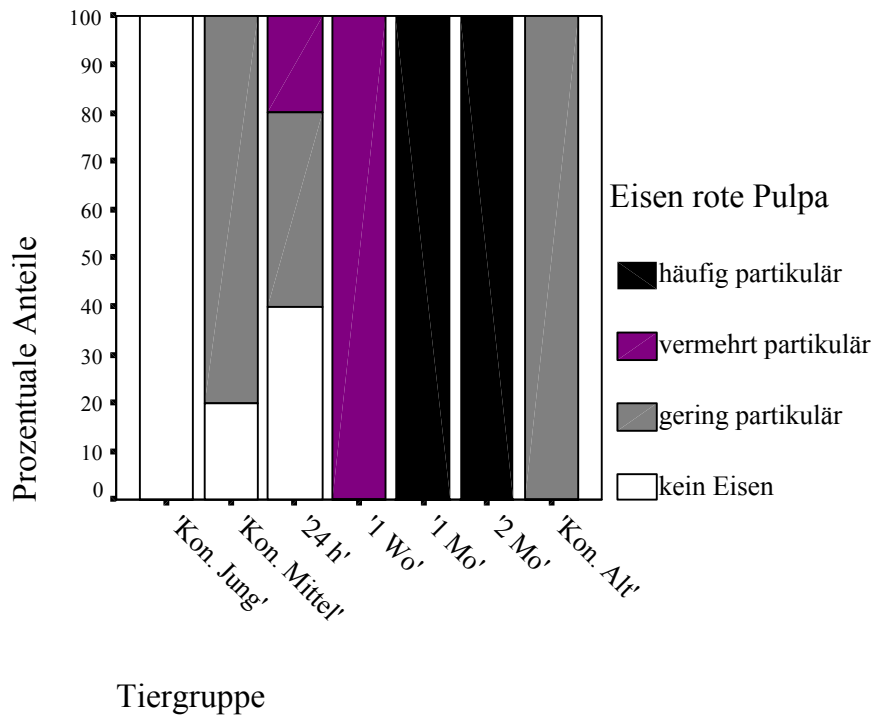


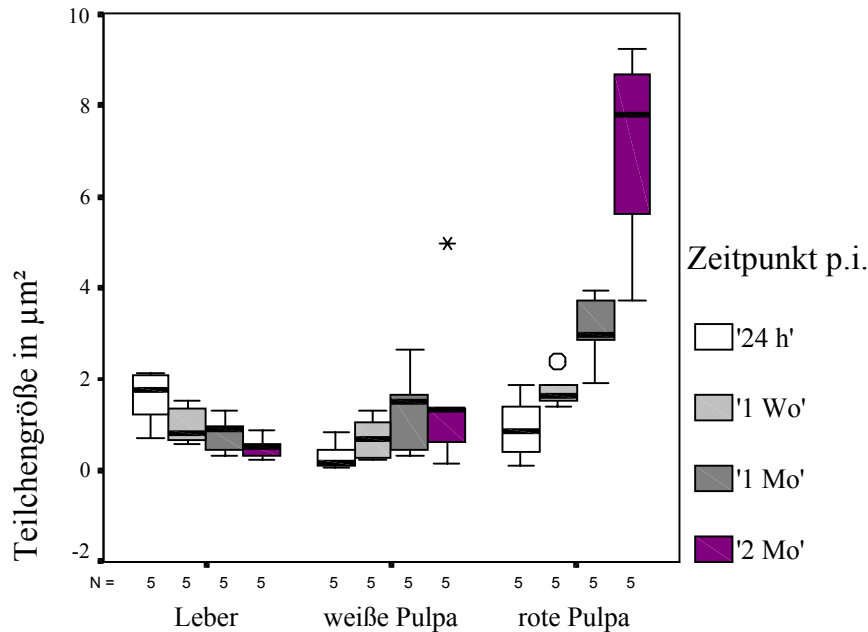
Abb. 38: Art und Menge an Eisen in der roten Milzpulpa (TB-Färbung)

In der *roten Milzpulpa* ist schon bei mittelalten Kontrolltieren deutlich mehr Eisen zu erkennen als bei jungen Kontrolltieren. Zum Zeitpunkt 24 h p.i. ist mehr Eisen als bei den mittelalten Kontrolltieren erkennbar. Zum Zeitpunkt 1 Woche p.i. steigt die Menge an Eisen deutlich an, maximale Werte sind zu den Zeitpunkten 1 Monat bzw. 2 Monate p.i. zu beobachten. Zu diesen Zeitpunkten ist die Menge auch größer als bei der Vergleichsgruppe ‚Kon. Alt‘ (Abb. 38). Die Veränderungen zwischen den Kontrastmittelgruppen sind signifikant (MH).

Mit der Menge an Eisen steigt auch die Homogenität der Verteilung in der *roten Milzpulpa*. Das Eisen ist bei den alten Tieren (‚1 Mo‘, ‚2 Mo‘, ‚Kon. Alt‘) homogen verteilt (100%). Bei den mittelalten Kontrolltieren und der Gruppe ‚1 Wo‘ ist das Eisen bei 80% der Milzen homogen verteilt, bei der Gruppe ‚24 h‘ nur bei 20%.

#### 4.7.2. Morphometrische Untersuchung

- Teilchengröße der Eisenpartikel in Leber und Milz



Leber und Milz nach Gabe von  $75 \mu\text{mol/kg}$

Abb. 39: Teilchengrößen ( $\mu\text{m}^2$ ) der Eisenpartikel in den Organen bei den Kontrastmittelgruppen (TB-Färbung)

Während die Mediane der Teilchengröße in der *Leber* signifikant (JT) kontinuierlich absinken, steigen sie in der Milz signifikant (beide Kompartimente jeweils, JT) an. In der *weißen Milzpulpa* ist der Anstieg der Mediane geringer ausgeprägt, bei der *roten Milzpulpa* ist der Anstieg der Mediane sehr deutlich (Abb. 39).

- Flächenanteil des Eisens in % und Teilchenanzahl pro  $\text{mm}^2$  in Leber und Milz

Die Beobachtungen in der morphometrischen Untersuchung der Eisenmenge bei den Kontrastmitteltieren decken sich mit denen der semiquantitativen Beurteilung (siehe 4.7.1) der Eisenmenge in den entsprechenden Organen. In der Milz nimmt die Menge an Eisen zu, während in der Leber die Eisenmenge im Zeitverlauf absinkt (Pfeile). Die Partikelanzahl pro  $\text{mm}^2$  folgt der Eisenmenge in % (Tab. 11).

Die Veränderungen zwischen den Tiergruppen bei der Eisenmenge in % und der Teilchenanzahl/  $\text{mm}^2$  sind, außer der Teilchenanzahl bei der weißen Milz, signifikant (JT).

Tab. 11: Mittelwerte mit Standardabweichungen der morphometrisch bestimmten Eisenmenge in % und Eisenpartikel/ mm<sup>2</sup> mit dem Verhalten des Merkmals im Zeitverlauf (**Pfeil**) (TB-Färbung)

<b>Organ</b>	<b>Merkmal</b>	<b>24 h p.i.</b>	<b>1 Woche p.i.</b>	<b>1 Monat p.i.</b>	<b>2 Monate p.i.</b>	
<b>Leber</b>	Fe in %	0,28 ± 0	0,095 ± 0	0,047 ± 0	0,012 ± 0	↓
	Part/mm <sup>2</sup>	160,9 ± 90,81	94,3 ± 41,28	75,0 ± 77,68	25,7 ± 21,5	↓
<b>Rote Milz</b>	Fe in %	0,11 ± 0	0,46 ± 0	2,2 ± 0,01	5,7 ± 0,03	↑
	Part/mm <sup>2</sup>	67,6 ± 98,7	254,6 ± 124,66	798,1 ± 566,1	806,4 ± 191,38	↑
<b>Weißer Milz</b>	Fe in %	0,0014 ± 0	0,0031 ± 0	0,013 ± 0	0,11 ± 0	↑
	Part/mm <sup>2</sup>	5,3 ± 4,38	4,8 ± 4,81	7,4 ± 5,62	39,5 ± 29,94	↑