

Aus dem
Institut für Veterinär-Anatomie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der **Freien Universität Berlin**
und dem
Institut für Radiologie
Campus Charité Mitte
des **Universitätsklinikums der Humboldt-Universität zu Berlin**

**Magnetresonanztomographische und histologische
Untersuchungen zum biologischen und physikalischen
Verhalten eines monomer stabilisierten
superparamagnetischen Kontrastmittels für die
Magnetresonanzangiographie am Modell der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Abramjuk
geb. Pfrommer
Tierärztin aus Malsch

Berlin 2001

Journal-Nr.: 2563

Gedruckt mit Genehmigung
Des Fachbereiches Veterinärmedizin
Der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. habil M.F.G. Schmidt
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. habil R. Berg
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. habil B. Hamm

Tag der Promotion: 23.11.2001

INHALTSVERZEICHNIS

1	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	1
2	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	3
3	GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT	6
3.1	Angiographie	6
3.1.1	Historie	6
3.1.2	Angiographie in der Humanmedizin	7
3.1.2.1	Klassisch-invasive Angiographie	7
	Nebenwirkungen und Komplikationen	10
	Filmangiographie und Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	13
3.1.2.2	Magnetresonanz-Angiographie (MRA)	14
3.1.3	Klassische Angiographie in der Veterinärmedizin	15
	Pferd/Rind	15
	Kleintiere	16
3.1.4	Magnetresonanz-Angiographie in der Veterinärmedizin	17
3.2	Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie	17
3.2.1	Grundlagen	17
3.2.1.1	Voraussetzung	17
3.2.1.2	Relaxation	19
3.2.1.3	Signalintensität und Kontrast	20
3.2.1.4	Bilderstellung	21
3.2.2	Magnetresonanz-Angiographie	22
3.2.2.1	Magnetresonanz-Angiographie aufgrund von Flußphänomenen	22
	Time-of-flight MR-Angiographie	22
	Phasenkontrast MR-Angiographie	24
3.2.2.2	Sequenzen	26
	Spin-Echo-Sequenz	26
	Schnellbildverfahren	27
3.2.2.3	Kontrastmittel-unterstützte Magnetresonanz-Angiographie	28
3.3	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	29
3.3.1	Einleitung	29
3.3.2	Wirkungsmechanismen der Kontrastmittel	30
3.3.2.1	Paramagnetismus	31
3.3.2.2	Superparamagnetismus	31
3.3.3	Einteilung der MRT-Kontrastmittel	32
3.3.3.1	Spezifische Kontrastmittel	32
3.3.3.2	Unspezifische Kontrastmittel	35
3.3.3.3	Blood-pool-Kontrastmittel für die Magnetresonanz-Angiographie	37
3.4	Eisen	43
3.4.1	Stoffwechsel	43
3.4.1.1	Aufgabe und Vorkommen	43
3.4.1.2	Eisen-Haushalt	44

3.4.2	Toxizität freier Eisenionen	44
3.4.3	Toxizität und Verstoffwechslung eisenhaltiger Kontrastmittel	45
3.4.3.1	Toxizität	45
3.4.3.2	Verstoffwechslung der Magnetite	46
4	MATERIAL UND METHODEN	48
4.1	Untersuchte Tiere	48
4.1.1	Haltung der Tiere	49
4.2	Kontrastmittel	49
4.3	Versuchsablauf	50
4.3.1	Magnetresonanztomographische Angiographie an Ratten	50
4.3.1.1	Narkose	50
4.3.1.2	Kontrastmittelverabreichung	50
4.3.1.3	Untersuchungstechnik	51
	Positionierung der Ratten	51
	Wahl der Meßsequenz	51
	Auswertung der MRT-Untersuchungen	52
	Statistische Auswertung	52
4.3.2	Histologische Untersuchungen	54
4.3.2.1	Narkose und Kontrastmittelverabreichung	54
4.3.2.2	Organentnahme und histologische Aufarbeitung	54
	Auswertung der Turnbull-Blau-Färbung	55
	Auswertung der Hämatoxylin-Eosin-Färbung	56
4.3.3	Magnetresonanztomographische Messungen der Phantome	56
4.3.3.1	Aufarbeitung der Organproben für das Phantom	56
4.3.3.2	Kontrolltiere	57
4.3.3.3	Untersuchungstechnik	57
	Wahl der Meßsequenz	57
	Auswertung der MRT-Untersuchungen	58
	Statistische Auswertung	58
5	ERGEBNISSE	60
5.1	Magnetresonanztomographische Untersuchungen	60
5.1.1	Angiographiestudie	60
5.1.2	Phantome	64
5.1.2.1	Leber	64
5.1.2.2	Milz	67
5.2	Histologische Untersuchungen	71
5.2.1	Eisenlokalisation und histologisch-pathologische Beurteilung	72
5.2.1.1	Leber	72
5.2.1.2	Milz	75
5.2.1.3	Lunge	78
5.2.1.4	Niere	80
5.2.1.5	Herz	81
5.2.2	Morphometrische Bestimmung des Eisengehaltes	83
5.2.2.1	Darstellung des Eisengehaltes in der Leber	83

5.2.2.2	Darstellung des Eisengehaltes in der Milz	86
5.3	Korrelation zwischen den untersuchten Merkmalen	89
6	DISKUSSION	92
6.1	Magnetresonanztomographische Untersuchungen	94
6.1.1	Abhängigkeit der Signalgebung von der Dosis	94
6.1.2	Signalintensität von Leber und Milz im Verlauf der Zeit	95
6.1.2.1	Kontrolltiere	95
6.1.2.2	Kontrastmitteltiere	96
6.1.3	Beurteilung der Signalintensität der beiden verwendeten Sequenzen zur Veranschaulichung der Eisenanreicherung	98
6.2	Histologische Untersuchungen	100
6.2.1	Eisenanreicherung in den Organen	100
6.2.1.1	Kontrolltiere	100
6.2.1.2	Kontrastmitteltiere	101
6.2.1.3	Vergleich von Kontrolltieren und Kontrastmitteltieren	102
6.2.2	Semiquantitative und morphometrische Bestimmung des Eisengehaltes in Leber und Milz und der Zusammenhang zur Bildgebung im Magnetresonanztomographen	104
	Einfluß der Menge des Kontrastmittel-Eisens auf die Bildgebung der Milz	104
	Zusammenhang der Signalintensität und der Eisenmenge im Stoffwechselgeschehen	105
6.2.2.1	Korrelationen zwischen Magnetresonanztomographie und Histologie	110
7	ZUSAMMENFASSUNG	112
8	SUMMARY	115
9	LITERATURVERZEICHNIS	118
10	TABELLEN	134
11	DANKSAGUNG	146
12	LEBENS LAUF	147

11 Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. med. vet. R. Berg und Herrn Professor Dr. med. B. Hamm möchte ich mich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation herzlich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. vet. H. Hünigen für ihre jederzeit gewährte, immer freundliche und fachliche Unterstützung mit kompetenten Ratschlägen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hervorheben möchte ich hierbei ihre begeisterte, motivierende und mitreisende Betreuung während der gesamten Zeit, die mich optimistisch Stück für Stück meinem Ziel näher brachte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. vet. J. Schnorr und Frau Dr. med. vet. S. Wagner bedanken, die mich bei der Durchführung und Auswertung der Experimente wissenschaftlich betreut haben und mir allzeit mit ihrer Hilfe zur Seite gestanden sind. Sie haben mich in allen Fragestellungen hilfreich beraten und viele wertvolle Tips zur Bearbeitung der Thematik gegeben, ohne die diese vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Schütz und Frau Krämer danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate und ihre seelische und leibliche Aufmunterung an Tagen, an denen die histologische Aufarbeitung meiner Proben zu einer Herausforderung wurde.

Dem Institut für Radiologie der Charité, Campus Mitte des Universitätsklinikums der Humboldt-Universität zu Berlin danke ich für die Durchführung und Organisation der Meßzeiten am Magnetresonanztomographen.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. rer. nat. H. Pilgrimm der Ferrofarm GmbH für die Bereitstellung der Magnetite und der finanziellen Mittel.

Frau Dr. Arndt danke ich für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung des Datenmaterials.

Von ganzem Herzen sei hier noch mein Dank an meinen Mann Michael ausgesprochen, der mich immer in jeder Hinsicht motiviert und unterstützt hat und ohne dessen Einsatz ich weder studiert noch diese Arbeit fertig gestellt hätte.

12 Lebenslauf

Zur Person

Name Claudia Abramjuk
geb. Pfrommer
Geburtsdatum 26.08.1967
Geburtsort Malsch / Kreis Karlsruhe

Schule

1973-1977 Grundschule Haardt in Neustadt a.d. Weinstraße
1977-1979 Realschule Böbig in Neustadt a.d. Weinstraße
1979-1986 Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Neustadt a.d. Weinstraße
Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife

Beruf und Ausbildung

1986-1989 Ausbildung zur Augenoptikerin mit Abschluß Gesellenprüfung
in Neustadt a.d. Weinstraße
1989-1993 Arbeitsverhältnis als Augenoptikerin in Basel, Stuttgart und Bern

Studium

April 1993-Sept.1996 Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
Okt.1996-Aug.1997 Studium an der Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Okt.1997-Feb.1999 Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
26.03.1999 Approbation als Tierärztin

Tätigkeit nach dem Studium

seit Mai 1999 wissenschaftliche Mitarbeit in der experimentellen Radiologie,
Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte des Universitäts-
klinikums der Humboldt-Universität zu Berlin in enger
Zusammenarbeit mit der Ferropharm GmbH

Doktorandin an der Freien Universität Berlin am Institut für
Anatomie des Fachbereiches Veterinärmedizin

seit Juli 2001

wissenschaftliche Mitarbeiterin in der experimentellen Urologie,
Institut für Urologie, Campus Charité Mitte des Universitäts-
klinikums der Humboldt–Universität zu Berlin

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt wurde.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Abramjuk', written in a cursive style.

Claudia Abramjuk

Berlin, 23.11.2001