

Radiologie: zellspezifische Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie – neue Möglichkeiten in der Diagnostik

Dominik Weishaupt

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten Jahren zu einer im klinischen Alltag häufig eingesetzten und bezüglich Kosten-Nutzen-Verhältnis effizienten Methode entwickelt. Die Vorteile der MRT gegenüber anderen radiologischen Methoden sind das Fehlen von potentiell schädlichen Röntgenstrahlen, der hohe Weichteilkontrast und die Möglichkeit, eine anatomische Struktur in verschiedenen räumlichen Ebenen mit hoher Ortsauflösung darzustellen. Die herausragende Bedeutung der MRT für die Medizin wurde ja kürzlich durch die Verleihung des Nobelpreises an Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield, den Entwickler der Methode, unterstrichen.

In der MRT wird der Bildkontrast zweier Gewebe durch ihre Signaldifferenz bestimmt. Die Erfassung von Morphologie, Struktur und Veränderungen der Signaleigenschaften von pathologischem Gewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe bildet die Grundlage für die Analyse von MRT-Bildern. Oft ist die Gabe von Kontrastmitteln nötig, um einen Befund besser zu charakterisieren, und gewisse Befunde sind ohne Kontrastmittelapplikation nicht erkennbar.

Bedeutung von Kontrastmittel

Kontrastmittel sind Pharmazeutika, welche zur Verbesserung der diagnostischen Information die Signaldifferenz zwischen zwei benachbarten Geweben erhöhen. Die heute in der klinischen Routine am häufigsten verwendeten MRT-Kontrastmittel sind paramagnetische gadoliniumhaltige Verbindungen. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften gehört diese Art von Kontrastmittel zu den extrazellulären Kontrastmitteln. Extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare wasserlösliche Verbindungen, welche sich nach intravenöser Gabe im Anschluss an die vaskuläre Phase im extrazellulären Raum verteilen. Extrazelluläre Kontrastmittel sind bezüglich ihrer Aufnahme

durch das Gewebe unspezifisch, d.h., sie werden durch die Gewebepfusion oder beim Vorliegen einer unterbrochenen Kapillarschranke (Hirn, Auge, Rückenmark, Hoden) vom Interstitium des jeweiligen Gewebes aufgenommen, wo sie eine Signalverstärkung bewirken. Die Anreicherung von extrazellulärem Kontrastmittel im Interstitium selbst sowie das Muster der Kontrastmittelanreicherung helfen, krankhafte Befunde zu detektieren und zu charakterisieren.

Gewebsunspezifische versus gewebespezifische Kontrastmittel

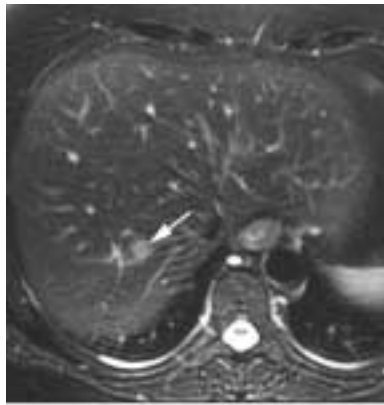
Diesen bezüglich Aufnahme in den verschiedenen Geweben unspezifischen, extrazellulären Kontrastmitteln stehen sogenannte zell- oder gewebsspezifische Kontrastmittel gegenüber. «Zell- oder gewebsspezifisch» bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Kontrastmittel nach intravenöser Gabe nur von bestimmten Zellen eines Gewebes aufgenommen wird. Typische Vertreter für diese Art von Kontrastmittel sind solche, die auf der Basis von Eisenoxidpartikeln synthetisiert sind. Eisenoxidpartikel sind superparamagnetisch, d.h., sie zeichnen sich durch einen ausgeprägten Paramagnetismus aus, welcher durch die Anordnung der paramagnetischen Ionen in einem Gitter zustandekommt. Je nach Durchmesser des Eisenoxidpartikels unterscheidet man zwischen superparamagnetischen eisenoxidhaltigen Kontrastmitteln (SPIO, small superparamagnetic iron oxide crystals, Partikelgrösse 80–150 nm) und ultrakleinen superparamagnetischen eisenoxidhaltigen Kontrastmitteln (USPIO, ultrasmall superparamagnetic iron oxide crystals; Partikelgrösse 20–40 nm). SPIO werden nach intravenöser Gabe von Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) vor allem der Leber und wenig der Milz phagozy-

Korrespondenz:
PD Dr. med. Dominik Weishaupt
Institut für Diagnostische
Radiologie
UniversitätsSpital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

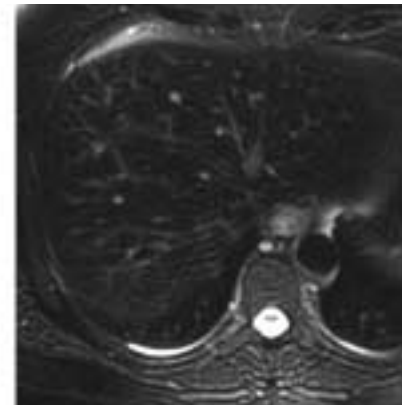
dominik.weishaupt@usz.ch

Abbildung 1.

Gewebsspezifische Charakterisierung einer sonographisch entdeckten unklaren Leberläsion in einer 36jährigen Patientin. A: Nativuntersuchung. B: Nach SPIO-Gabe zeigt die Läsion (Pfeil in A) selbst wie auch das umgebende Leberparenchym einen Signalabfall auf den T₂-gewichteten MR-Bildern. Dieser Signalabfall ist Ausdruck der Phagozytose der SPIO-Partikel sowohl durch die Kupffer-Zellen in der Läsion selbst als auch durch die Kupffer-Zellen im normalen Leberparenchym. Somit handelt es sich um eine benigne Läsion, in diesem Fall um ein Leberzelladenom.



A



B

Abbildung 2.

MR-Lymphknotendiagnostik mit intravenös applizierten USPIO bei einem Patienten mit einem malignen Melanom am linken Oberschenkel und inguinaler Lymphadenopathie unklarer Dignität. A: Nativ. B: Nach USPIO-Gabe zeigt der vergrößerte inguinale Lymphknoten (Pfeil) einen homogenen Signalabfall infolge der Phagozytose des Kontrastmittels durch die ortsständigen Makrophagen. Aufgrund dieses Kontrastmittelverhaltens ist der Lymphknoten tumorfrei, was histologisch bestätigt wurde.



A



B

tiert. Da benigne primäre Leberläsionen (kavernöses Leber-Hämangiom, Leberadenom und fokale noduläre Hyperplasie) in der Regel, wie auch das umgebende normale Leberparenchym, Kupffer-Zellen enthalten, werden Eisenoxidpartikel von normalen wie auch von benignen Lebertumoren aufgenommen. Das intrazellulär abgelagerte Eisen führt im MRT-Bild zu einem Signalabfall auf T₂- oder T₂*-gewichteten Sequenzen (Abb. 1). Da maligne Leberläsionen (primäre und sekundäre Lebertumoren) in der Regel keine funktionierenden Kupffer-Zellen besitzen, werden innerhalb der Läsion keine Eisenoxidpartikel aufgenommen und somit kommt es zu keinem Signalabfall. Aufgrund der Phagozytose-Aktivität von Kupffer-Zellen kann somit SPIO-verstärkte Leber-MRT mit einer hohen diagnostischen Sicherheit zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden. Eine Weiterentwicklung der SPIO sind die USPIO. Diese kleineren Eisenoxidpartikel werden nach intravenöser Gabe von ortsständigen und peripher zirkulierenden Makrophagen durch Phagozytose aufgenommen und führen ebenfalls zu einem Signalabfall auf T₂- oder T₂*-gewichteten MR-Bildern. Das Konzept der In-vivo-Markierung von Makrophagen mittels

USPIO, welche mittels MRT aufgrund der induzierten Signalveränderungen detektiert werden können, führt zu neuartigen diagnostischen Möglichkeiten. Eine kürzlich publizierte Studie [1] hat gezeigt, dass beim Staging des Prostatakarzinoms mittels USPIO-verstärkter MRT zuverlässig vorausgesagt werden kann, ob ein maligner Lymphknotenbefall vorliegt oder nicht. In einem benignen oder entzündlich veränderten Lymphknoten werden die Eisenoxidpartikel durch die ortsständigen Makrophagen gespeichert, während in einem malignen Lymphknoten keine Phagozytose der Eisenoxidpartikel erfolgen kann, da die Makrophagen durch die Tumorzellen verdrängt sind (Abb. 2).

Ausblick

Weitere, allerdings für die klinische Routine noch nicht verfügbare Anwendungen der Technik sind die Detektion der Makrophagen-Aktivität in vulnerablen atherosklerotischen Plaques, aktiven Herden bei multipler Sklerose, bakteriellen und immunologisch vermittelten Entzündungen oder die Bestimmung des Ausmasses der Abstoßungsreaktion von trans-

plantierten Organen, wo die Infiltration durch Makrophagen bildgebend dargestellt wird [2]. USPIO scheinen auch die Voraussetzung zu bieten, die Partikel an die Hülle von Antigenen oder Antikörpern zu binden, wobei der Gesamtdurchmesser klein genug bleibt, um ihre Extravasation durch Kapillarfenestrate oder

über interendotheliale Zwischenräume zu ermöglichen. Hieraus können sich in Zukunft Ansätze zur Rezeptor- und Antikörper-vermittelten Kontrastierung verschiedener Zielgewebe sowie zur Markierung von Zellen bei der In-vivo-Darstellung der Zellmigration entwickeln.

Literatur

1 Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Hulshagen van de Kaa C, et al. Non invasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-9.

2 Taupitz M, Schmitz S, Hamm B. Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen. *Forsch Röntgenstr* 2003;175:752-65.