Pathologie 2017 · 38:272–277
 DOI 10.1007/s00292-017-0306-9
 Online publiziert: 6. Juli 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Schwerpunktherausgeberin
 A.M. Müller, Bonn

C. Lackner · A. S. Knisely

Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Leberbiopsie bei Kindern und Jugendlichen

Initiale morphologische Untersuchungen bei diffusen Lebererkrankungen

Vorbemerkungen

Auch für Leberpathologen, die auf dem Gebiet kindlicher Lebererkrankungen spezialisiert sind, stellt die Interpretation der Leberhistologie von jungen Patienten (JP) oftmals eine Herausforderung dar. Vor allem zwei Aspekte können Probleme bereiten: Einerseits steht eine Fülle von ätiologischen Faktoren, die durch die laufende Charakterisierung bislang unbekannter ontogenetischer Ursachen noch verstärkt wird, einem relativ engen Spektrum morphologischer Veränderungen der Leber gegenüber. Andererseits müssen bei JP Veränderungen der Läppchenarchitektur und zytologische, histochemische sowie immunhistochemische Befunde strikt in Zusammenhang mit dem Lebensalter interpretiert werden. Morphologische Befunde müssen mit dem regelrechten Entwicklungszustand der Leber von Fetten, unreifen und termingeborenen Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen verglichen und entsprechend bewertet werden. Im Gegensatz dazu sind die Strukturen der Leber nach der zweiten Lebensdekade keinen größeren Veränderungen mehr unterworfen, sodass bei Erwachsenen das exakte Lebensalter für die histologische Beurteilung meist eine weniger wichtige Rolle spielt.

Somit ergibt sich aus der Mannigfaltigkeit der möglichen Diagnosen (von denen manche sehr selten sind) im Kontext mit der entwicklungsgeschichtlich bedingten Variabilität der histologischen Norm eine komplexe Situation, der durch enge Zusammenarbeit zwischen Klini-

kern und Pathologen und durch ein spezielles Armamentarium von histopathologischen, immunhistochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen Rechnung getragen werden muss.

Da ein Leberbiopsat eine sehr begrenzte Gewebesource darstellt, sollte ein mehrmaliges Anschneiden des Paraffinblocks wegen des Materialverlusts möglichst vermieden werden, um nach der ersten Beurteilung weitere, für spezifische Fragestellungen erforderliche Untersuchungen zu gewährleisten. Das

Ziel unseres Beitrags ist es daher, die wichtigsten, für die effiziente morphologische Beurteilung im ersten Anlauf erforderlichen histochemischen und immunhistochemischen Färbungen und den Einsatz der Elektronenmikroskopie in Bezug zu häufigeren klinischen Fragestellungen bei diffusen Lebererkrankungen zusammenzufassen. Wir sind der Meinung, dass das im Folgenden skizzierte Vorgehen von der klinischen Einschätzung der Diagnose unabhängig und der Effizienz der morphologischen Differenzialdiagnose sowie dem Auf-

Tab. 1 Histo- und immunhistochemische Untersuchungen bei der Differenzialdiagnose diffuser Lebererkrankungen

	Gefärbte Strukturen	Wichtigste differenzialdiagnostische Bedeutungen
<i>Berliner Blau</i>	Siderin	Siderosetyp
<i>Chromotrop-nilinblau</i>	Blau: Kollagen, MDK, HBsAg, AAT Rot: (Mega)mitochondrien	Leberläppchenarchitektur und Fibrosetyp; Nachweis von MDK bei Steatohepatitis, chronische Cholestase; Morbus Wilson
<i>PAS</i>	Kohlenhydrate	Ablagerungen in Hepatozyten/mesenchymalen Zellen bei Speicherkrankheiten oder hepatitischen Prozessen; Basalmembranveränderungen bei chronischen Cholangiopathien; mikrobielle Erreger
<i>D-PAS</i>	Muzin, Glykoproteine	Ablagerungen in Hepatozyten/mesenchymalen Zellen bei Speicherkrankheiten oder hepatitischen Prozessen; Basalmembranveränderungen bei chronischen Cholangiopathien; mikrobielle Erreger; Ausschluss von Glykogenablagerungen; AAT
<i>Retikulin</i>	Retikulinfasern	Läppchenarchitektur; Parenchymkollaps
<i>Rhodanin</i>	Kupfer	Chronische Cholestase; Morbus Wilson
<i>Viktoria-Blau</i>	Elastische Fasern, kupferbindendes Protein	Läppchenarchitektur; Einschätzung des Alters einer Fibrosierung; Indirekter Indikator für Kupferablagerungen bei chronischer Cholestase, Morbus Wilson

MDK Mallory-Denk-Körper, *HBsAg* „HBV surface antigen“, *AAT* α1-Antitrypsin, *PAS* Perjodsäure-Schiff-Reaktion, *D-PAS* Diastase-PAS

Abb. 1 ▲ Kleinkind mit Missbildungen und Entwicklungsverzögerung, Hepatomegalie und hohem GGT-Spiegel: **a** Ansammlungen von Makrophagen mit vakuolisiertem Zytoplasma im Portalfeld (H&E, Vergr. 1:400). **b** Die Makrophagen sind D-PAS-negativ (D-PAS-Färbung, Vergr. 1:400). **c** Bei der immunhistochemischen Untersuchung mit Antikörpern gegen CD68 ist das Zytoplasma der Makrophagen markiert, die Vakuolen sind hingegen negativ. Somit ergibt sich der Verdacht auf eine Speicherkrankheit (CD68-Immunhistochemie, Vergr. 1:400)

bau einer histopathologischen Expertise dienlich ist.

Verarbeitung des Biopsiematerials

Es wird die Gewinnung von zumindest zwei Leberbiopsaten empfohlen. Eine der Proben sollte in gepuffertem 4 %igem Formaldehyd und die zweite Probe, nach 3 h in dem hausüblichen Elektronenmikroskopiefixans, in Cacodylatpuffer gelagert und zur Untersuchung an das pathologische Institut gesandt werden. Cacodylatpuffer stoppt den Fixierungsvorgang. So behält das Gewebe genügend Elastizität, um für den Ultradünnschnitt geeignet zu sein. Das formalinfixierte Präparat wird zur Gänze in Paraffin eingebettet. Biopsieschwämmchen sollten nicht verwendet werden, da sie eine mechanische Alteration des Lebergewebes hervorrufen.

Folgende histochemische Färbungen werden zur optimalen Unterstützung der wichtigsten orientierenden differenzialdiagnostischen Überlegungen (■ **Tab. 1**) empfohlen: Hämatoxylin & Eosin (H&E), Chromotrop-Anilinblau (CAB), evtl. auch eine andere Bindegewebefärbung, Berliner Blau (BBL), Perjodsäure-Schiff-Reaktion („periodic acid-Schiff reaction“, PAS), Diastase-PAS (D-PAS), Retikulin (Gömöri), Rhodanin und Viktoria-Blau. Zusätzlich sollten zwei Schnitte mit Antikörpern gegen Keratin 7 (K7)

und Macrosialin (CD68) immunhistochemisch bearbeitet werden. Weitere 5 Schnitte bleiben ungefärbt und dienen als Reserve.

Aus der Mitte des Pufferbiopsats werden 2 etwa 1 mm große Stücke in Osmiumtetroxyd nachfixiert sowie in Harz eingebettet. Vor der elektronenmikroskopischen Untersuchung werden Semidünnschnitte azangefärbt und lichtmikroskopisch durchgesehen. Repräsentatives Material wird bei Bedarf elektronenmikroskopisch untersucht. Das restliche Material, sofern für die elektronenmikroskopische Analyse nicht weiter erforderlich, wird in Paraffin eingebettet und für die Lichtmikroskopie aufgearbeitet.

Klinische Angaben sind für differenzialdiagnostische Überlegungen wesentlich und sollten neben der Anamnese und radiologischen Befunden auch biochemische Angaben, zumindest: Gesamtbilirubin, konjugiertes Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Albumin und Gesamtglobulin, und eine klare klinische Fragestellung enthalten.

Elektronenmikroskopische Untersuchung

Obwohl klinisch-biochemische und/oder genetische Tests häufig eine Diagnose ermöglichen, gehört die Abklärung

einer Cholestase bei Neugeborenen oder einer Hepatosplenomegalie bei etwas älteren Kindern zu den häufigsten Fragestellungen einer histopathologischen Untersuchung einer diffusen Lebererkrankung. In diesen Fällen dient die Histologie zur Bestätigung oder Exklusion der klinischen Diagnose bei nicht eindeutigen klinischen Befunden. So sollte v.a. bei Verdacht auf Speicherkrankheiten, Mitochondriopathien und Formen intrahepatischer Cholestase immer Material für elektronenmikroskopische Untersuchungen bereitgestellt und archiviert werden. Aus archiviertem Material können auch nachträglich Diagnosen, z. B. nach Neubeschreibungen krankheitsverursachender genetischer Alterationen, gestellt werden [1]. Des Weiteren ergeben sich manchmal in der lichtmikroskopischen Untersuchung unvorhergesehene Befunde, die mittels Elektronenmikroskopie weiter abgeklärt werden müssen.

Morphologische Untersuchungen bei diffusen Lebererkrankungen

Abklärung einer Hepatitis

Obwohl die histologischen Kennzeichen einer Hepatitis mit den Routinefärbungen ausreichend beurteilt werden können, bieten einige weitere histochemische Färbungen nützliche Informationen. So

kann das Ausmaß des Parenchymkollaps durch die Retikulinfärbung erfasst oder die Chronizität durch den Nachweis elastischer Fasern in der Viktoria-Blau-Färbung besser evaluiert werden. Die CAB-Färbung kann bei dem Verdacht einer Steatohepatitis den Nachweis von Mallory-Denk-Körpern (MDK) wesentlich erleichtern. MDK sind blau gefärbt, ältere MDK zeigen manchmal eine teilweise rote Färbung im Zentrum der Aggregate. Auch Gallepigment ist in dieser Färbung wegen der Kontrastierung gut zu erkennen.

Abklärung einer Hepatosplenomegalie

Bei der Abklärung von fraglichen Speicherkrankheiten sind der Einsatz und die Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Untersuchung und der D-PAS-Färbung allgemein bekannt. Lichtmikroskopisch leistet die D-PAS-Färbung bei der Detektion zytoplasmatischer Ablagerungen in Leber- und Kupfer-Zellen und anderen Makrophagen wertvolle Dienste, da diese in der H&E-Histologie häufig schwer erkennbar sind. Beispielsweise sind die globulären zytoplasmatischen Inklusionen bei α 1-Antitrypsin(AAT)-Mangel D-PAS-positiv. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in den ersten 3 Lebensmonaten physiologische Kupfer- und Eisenablagerungen ebenfalls als D-PAS-positive granuläre Inklusionen im Zytoplasma auftreten und nicht mit den Ablagerungen von missgefaltetem AAT verwechselt werden sollten.

CD68 ist ein wertvoller immunhistochemischer Marker zur Detektion oder Ausschluss von zytoplasmatischen Ablagerungen in Makrophagen und spielt damit bei der Differenzialdiagnose von reaktiven Veränderungen und Speicherkrankheiten eine wichtige Rolle (**Abb. 1a–c**).

Abklärung von Veränderungen des Eisen- oder Kupferhaushaltes

Primäre Erkrankungen des Eisenstoffwechsels führen bei JP nur selten zu einer histochemisch nachweisbaren, ausgeprägteren hepatozellulären Siderose. Die Berliner-Blau-Färbung ist eine sensitive

Pathologe 2017 · 38:272–277 DOI 10.1007/s00292-017-0306-9
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

C. Lackner · A. S. Knisely

Leberbiopsie bei Kindern und Jugendlichen. Initiale morphologische Untersuchungen bei diffusen Lebererkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Häufigkeit und Art der Leberkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (jungen Patienten, JP) und bei Erwachsenen sind unterschiedlich.

Fragestellung. Die speziellen Fragestellungen bei der Befundung kindlicher Leberbiopsate erfordern häufig eine referenzpathologische Begutachtung. Um in dieser Hinsicht eine umfassende Stellungnahme zu ermöglichen, empfehlen wir als erste Schritte in der Aufarbeitung von Biopsien den Einsatz von histochemischen und immunhistochemischen Methoden und die Gewinnung von Material für die elektronenmikroskopische Untersuchung.

Methoden. Die Behandlung beim Zuschnitt und die Auswahl der morphologischen Untersuchungsmethoden werden beschrieben und in Relation zu den wichtigsten klinischen Fragestellungen bei diffusen Lebererkrankungen diskutiert.

Ergebnisse. Histochemische Färbungen (Chromotrop-Anilinblau [CAB], Berliner Blau [BBL], Perjodsäure-Schiff-Reaktion [PAS]/Diastase-PAS [D-PAS], Reticulin,

Rhodanin, Viktoria-Blau) und immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis der Expression von Keratin 7 (Cholangiozyten) und Makrosialin (Makrophagen [CD68]) sowie die Elektronenmikroskopie sind wichtige Methoden bei der histopathologischen Abklärung von ontogenetischen, Speicher- und metabolischen Erkrankungen, Hepatitis, Hepatosplenomegalie, Formen der Cholestase und portaler Hypertension.

Schlussfolgerung. Ein Spektrum histochemischer und immunhistochemischer Untersuchungen sowie die Elektronenmikroskopie sind der Genauigkeit der histopathologischen Diagnose und Differenzialdiagnose dienlich. Wir sind der Ansicht, dass diese Methoden Bestandteile der Routineaufarbeitung von Leberbiopsaten bei JP darstellen sollten.

Schlüsselwörter

Färbungen, histochemische · Immunhistochemie · Elektronenmikroskopie · Lebererkrankungen, kindliche · Histopathologie · Konsiliumsvorbereitung

Liver biopsy in children and adolescents. Preliminary morphological examinations in diffuse liver disease

Abstract

Background. Frequencies of types of liver disease differ between adults and nonadults (NA).

Objectives. The particular problems encountered in interpreting liver-biopsy findings in NA often require referral in consultation. To permit this efficiently, we recommend specific approaches to light microscopy, with special stains and immunohistochemistry, as well as to ultrastructural study.

Methods. Prosection and the choice of special stains are described, and are discussed in relation to clinical questions.

Results. Histochemical stains (chromatic aniline blue [CAB], Prussian blue [Berlin blue, BBL], periodic acid-Schiff reaction [PAS], diastase-PAS [D-PAS], reticulin, rhodanine, Victoria blue) and immunohistochemical studies to demonstrate the expression of

keratin 7 (cholangiocytes) and macrosialin (CD68; macrophages) as well as electron microscopy are important techniques in the histopathologic analysis of ontogenetic, storage, and metabolic disorders, hepatitis, hepatosplenomegaly, cholestasis, and portal hypertension.

Conclusions. Particular histochemical and immunohistochemical studies, as well as electron microscopy, are useful in optimizing histopathologic diagnosis and in differential diagnosis. We believe that these techniques should be part of routine work-up of NA liver-biopsy specimens.

Keywords

Histochemical stains · Immunohistochemistry · Electron microscopy · Pediatric liver diseases · Histopathology · Consultation

Abb. 2 ▲ Termingeborener 4 Wochen alter Säugling mit Gelbsucht und cholangiographisch bestätigter Gallengangsatresie. Eisenablagerungen in periportalen Hepatozyten (Berliner-Blau-Färbung, Vergr. 1:100)

Abb. 3 ▲ Termingeborener 4 Wochen alter Säugling: physiologische Speicherung von kupferbindendem Protein in periportalen Hepatozyten (Viktoria-Blau-Färbung, Vergr. 1:400)

Methode, um Eisenspeicherung in der Leber nachzuweisen.

Die Leber des reifen Neugeborenen ist reich an Eisen und Kupfer aus dem mütterlichen Organismus. Die Hepatozyten aller Läppchenabschnitte können histochemisch darstellbares Eisen enthalten (■ **Abb. 2**). In diesem Alter darf also Eisen nicht als Hinweis auf eine hereditäre Eisenspeicherkrankheit gewertet werden.

Dies trifft auch auf das Syndrom der sog. „neonatalen Hämochromatose“ zu, bei dem wegen einer schweren intrauterinen Leberschädigung Eisen v. a. leberextern abgelagert wird: Für diese Diagnose ist nicht das Lebereisen (das sowieso vorhanden ist), sondern Eisenablagerungen in Myokard, Pankreas usw. maßgeblich. Eisen wird bei regelrechter Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres im Organismus verteilt. Bei Säuglingen ohne Wachstumsretardation ist eine Eisenspeicherung in der Leber in der Regel nach dem 3. Lebensmonat histochemisch nicht mehr detektierbar.

In den Zellen des retikuloendothelialen Systems (mesenchymale Siderose) ist jedoch nach Bluttransfusionen und/oder hämatologischen Erkrankungen regelmäßig zu sehen. Eisenspeicherung in Makrophagen kann aber auch einen vorangegangenen Leberparenchymschaden mit Zellerfall anzeigen.

Da die Zellen der dukturellen Reaktion möglicherweise im Rahmen einer Metaplasie aus periportal

en entstehen, kann Eisen auch in den Zellen von Neocholangiolen vorhanden sein.

Auch Kupfer und kupferbindendes Protein (Metallothionein) sind in der Leber von reifen Neugeborenen bei Ausschluss einer Cholestase als physiologisch anzusehen und mittels Rhodanin- bzw. Viktoria-Blau-Färbung bis zum Ende des 3. Lebensmonats nachweisbar (■ **Abb. 3**).

Die Ablagerungen von Kupfer und kupferbindendem Protein sind üblicherweise im Vergleich zu den physiologischen Siderinablagerungen weniger reichlich. Sie sind auf die Leberzellen der periportal

en Hepatozyten ein wichtiges Indiz für eine cholangiopathische Komponente und damit ein Overlap-Syndrom sein.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Situationen kommt es bei „multidrug resistance protein 3“-defizienzassoziierter Cholangiopathie zu panlobulären hepatozellulären Ablagerungen von Kupfer [2, 3]. Konträr zum Mb Wilson bestehen aber ein stark erhöhter GGT-Spiegel und keine Verfettung von Leberzellen.

Abklärung einer Cholestase

Histologische Untersuchungen bei cholestatischen Erkrankungen erfordern die Evaluierung und Bestimmung der Anzahl der interlobulären Gallengänge. Nützliche Methoden in diesem Zusammenhang sind die D-PAS-Färbung zur Darstellung der dukturellen Basalmembran und immunhistochemische Färbungen mit Antikörpern gegen CD68 und K7 zur Detektion von Makrophagen in portalen entzündlichen Infiltraten bzw. der Darstellung der interlobulären Gallengänge und der dukturellen Reaktion. Bei chronisch-cholestatischen Situationen, die nicht notwendigerweise mit einer Bilirubinerhöhung im Blut assoziiert sein müssen, kommt es auch im Rahmen von metaplastischen Mechanismen zu aberranter Expression von „cholangiozellulärem“ K7 in periportal

termediären Typ). In unserer Erfahrung kann Cholestase in der kindlichen Leber auch mit schwacher immunhistochemisch nachweisbarer K7-Expression in zentrilobulären Hepatozyten assoziiert sein.

Anmerkungen zur Interpretation K7-positiver Zellen bei der Abklärung einer Duktopenie

Die Diagnose einer Duktopenie („paucity of interlobular bile ducts“, PIBD) sollte unserer Meinung nach bei Neugeborenen nur sehr vorsichtig und nach immunhistochemischer Untersuchung mit Antikörpern gegen K7 gestellt werden. Die Unreife des Gallengangssystems bei Neugeborenen kann mit einer Hypoplasie der kleinsten Gallengänge assoziiert sein, besonders wenn intrahepatische, intralobuläre oder hepatozelluläre Cholestase vorhanden ist und dem Wachstum der Gallengänge nötige, in der Galle enthaltene trophische Faktoren deshalb fehlen. Naturgemäß ist dies in subkapsulären Leberabschnitten, wie sie zumeist in dem Biopsat vorliegen, häufiger als in zentralen Leberabschnitten zu sehen. Die subkapsuläre Leber ist ontogenetisch jünger, sozusagen unter cholestatischen Umständen entstanden. Immunhistochemisch ist in diesen Fällen der interlobuläre Gallengang als Anlage in Form von vereinzelt K7-positiven Cholangiozyten im Portalfeld nachweisbar. Bei entsprechender Alimentation und ontogenetischer Entwicklung ist eine Ausreifung zum regelrechten interlobulären Gallengang möglich. Bei „echter“ PIBD wie bei Alagille-Syndrom fehlen interlobuläre Gallengänge jedoch in den meisten Portalfeldern und die K7-Färbung ist negativ. Rarifikation von Gallengängen und Duktopenie können sich auch erst einige Monate nach der Geburt entwickeln, wenn die postnatale Bildung und Reifung der Gallengänge unterbleibt. Zusammenfassend sollte eine Diagnose einer PIBD nur bei älteren Säuglingen oder als erworbene (sekundäre) PIBD im Rahmen einer Abstoßung oder einer Graft-vs.-host-Reaktion nach Leber- bzw. Knochenmarktransplantation unter Berücksichtigung der Ergebnisse der K7-Immunhistochemie gestellt werden.

Anmerkungen zur Abklärung einer Gallengangsatriesie

Eine möglichst frühzeitige Diagnose ist für effizientes palliatives Management einer extrahepatischen biliären Atresie (EHBA) wesentlich. Die wichtigste Aufgabe der histopathologischen Untersuchung ist es deshalb zu klären, ob die histologischen Veränderungen mit einer EBHA vereinbar und eine Cholangiographie als diagnostischer Test indiziert ist. Das wichtigste histologische Merkmal in diesem Zusammenhang ist der Nachweis eines Gallethrombus in einem interlobulären Gallengang, der im Gegensatz zu Strukturen der duktilären Reaktion innerhalb des Portalfeldes liegt und allseits von portalem Mesenchym umgeben ist. In dieser Situation sind tiefere Schnittstufen zur Erhöhung der Sensitivität der histologischen Untersuchung und die CAB-Färbung zur Identifizierung der Galle hilfreich. Falls erforderlich kann auch eine Fouchet-Färbung zum Gallenachweis eingesetzt werden.

Da eine Vielzahl von Faktoren eine Cholestase auslösen können, sollte vor der immunhistochemischen Untersuchung der Expression von Proteinen, die an der Produktion von Gallebestandteilen und deren Sekretion beteiligt sind, jedenfalls die Ergebnisse metabolischer Tests abgewartet werden.

Abklärung einer portalen Hypertension

Die Retikulinfaserfärbung kann zusätzlich zu den routinemäßig verwendeten Bindegewebefärbungen wie der CAB-Färbung verwendet werden, um die Beurteilung der Architektur des lobulären Parenchyms zu erleichtern. Bei nicht-zirrhotischer portaler Hypertension (NCPH) können Veränderungen der Architektur (z. B. sinusoidale Ektasie, irreguläre Abstände zwischen Portalfeldern und Zentralvenen, zarte perisinusoidale Fibrose, fokale Verschmälerung und/oder Verbreiterung der Leberzellplatten in der H&E- oder der CAB-Färbung) nur diskret ausgeprägt sein und leicht übersehen werden.

Fazit für die Praxis

- Die histopathologische Untersuchung von Leberbiopsaten junger Patienten trägt in vielen Fällen wesentlich zur Abklärung der Ursachen von Lebererkrankungen bei.
- Die Abklärung und der Materialverbrauch können durch ein erweitertes Spektrum an morphologischen Routineuntersuchungen effizient gesteuert werden.
- Die Gewinnung von elektronenmikroskopiefähigem Material sollte bei möglichst jeder Leberbiopsie junger Patienten angestrebt werden.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. C. Lackner
Institut für Pathologie,
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 25,
8036 Graz, Österreich
karoline.lackner@medunigraz.at

Dr. A. S. Knisely
Institut für Pathologie,
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 25,
8036 Graz, Österreich
alex.knisely@kcl.ac.uk

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Lackner und A.S. Knisely geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Kopajtic R, Murayama K, Janecke AR, et al (2016) Biallelic IARS mutations cause growth retardation with prenatal onset, intellectual

disability, muscular hypotonia, and infantile hepatopathy. *Am J Hum Genet* 99:414–422

2. Anheim M, Chamouard P, Rudolf G et al (2010) Unexpected combination of inherited chorea-acanthocytosis with MDR3 (ABCB4) defect mimicking Wilson's disease. *Clin Genet* 78:294–295
3. Boga S, Jain D, Schilsky ML (2015) Presentation of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 mimicking Wilson disease: molecular genetic diagnosis and response to treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 18:202–208

Gehirntumoren mit Zuckerlösung sichtbar machen

Wissenschaftlern im Deutschen Krebsforschungszentrum ist es in Zusammenarbeit mit Kollegen des Universitätsklinikums Heidelberg gelungen, Gehirntumoren mit einem neuen MRT-Verfahren sichtbar zu machen. Statt der üblichen Kontrastmittel, die für den Körper belastend sein können, nutzen sie eine einfache Zuckerlösung

Bei einer Magnetresonanztomographie (MRT) verbessern Kontrastmittel die bildliche Darstellung der Gewebestrukturen. Sie verstärken die Signale in den Blutgefäßen und im Raum zwischen den Zellen, gelangen jedoch nicht ins Zellinnere. Glukose hingegen wird in die Körperzellen aufgenommen und dort abgebaut. Besonders Tumorzellen metabolisieren viel Zucker, um ihren hohen Energiebedarf zu decken. Die Beobachtung der Zucker-Stoffwechselaktivität könnte daher Krebsherde oder sogar besonders aggressiv wachsende Tumoreareale identifizieren. Radiologen und Physikern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum ist diese neue Art der Bildgebung nun gelungen.

Die klassische MRT beruht auf der Messung der Signale von Protonen im Wasser. Da der Körper zu über 60 % aus Wasser besteht, entsteht so ein deutliches Bild. Um den viel geringer konzentrierten Traubenzucker sichtbar zu machen, benutzen die DKFZ-Forscher einen Hochfeld-Tomographen mit einer Magnetfeldstärke von 7 Tesla und eine spezielle Methode, um das Glukose-Signal selektiv zu verstärken. Damit lässt sich eine ausreichende Signalstärke erzielen, die es ermöglicht, die Änderungen der Zuckerkonzentration im Hirngewebe nach der Injektion von Glukoselösung sichtbar zu machen.

Das der Methode zu Grunde liegende physikalische Prinzip ist der „Magnetisierungs-transfer-Effekt“. Dieser ist seit Jahrzehnten bekannt, konnte bislang aber noch nicht für die Glukose-Bildgebung beim Menschen genutzt werden. Beim Magnetisierungstransfer wird das Signal der Glukose-Protonen auf das im MRT gemessene körpereigene Wasser übertragen. Der Effekt ist proportional zur lokalen Glukosekonzentration und bildet daher die regionale Veränderung der Zuckerkonzentration ab. Die für die Glukose-Messung benötigte Menge an Traubenzucker entspricht etwa fünf Stück Würfelzucker. Die Wissenschaftler konnten in ihrer aktuellen Arbeit sowohl die Änderung des Glukose-signals von gesunden Hirnarealen als auch die krankhafte Änderung in Hirntumoren beim Menschen beobachten.

Mit einem anderen Messverfahren, der Positronenemissionstomographie (PET), werden bereits seit Jahrzehnten der erhöhte Zuckerverbrauch in Tumoren sichtbar gemacht. Allerdings sind dazu radioaktiv markierte Zuckermoleküle notwendig. Die Glukose-MRT kommt dagegen ohne jegliche Radioaktivität und somit ohne eine Strahlenbelastung für den Patienten aus.

Die Forscher weisen darauf hin, dass noch nicht alle Fragen zur neuen Messmethode vollständig geklärt sind, so wissen sie noch nicht, wie die Anteile der gemessenen Glukose zwischen Gefäßen und Extrazellulärraum einerseits und dem Zellinneren andererseits verteilt sind. Wenn sich bestätigt, dass wesentliche Signale vom Zucker aus dem Zellinneren herrühren, würde das für die Tumor- und funktionelle MRT-Bildgebung eine wichtige Zusatzinformation bedeuten. Das könnte die Therapieplanung und das Monitoring verbessern.

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Basierend auf: Paech, Schuenke, Koehler et al (2017) T1ρ-weighted Dynamic Glucose Enhanced MRI in the Human Brain. *Radiology* DOI: 10.1148/radiol.2017162351