

Nicht-invasive MR-tomographische Lebereisenmessung bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Leukämie

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tibor Vag, Ph.D

geboren 27.11.1975 in Budapest, Ungarn

Gutachter:

1. Prof. Dr.Hans-Joachim Mentzel, Friedrich-Schiller Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. James Beck, Friedrich Schiller Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. Clemens Fitzek, Asklepios Klinik, Brandenburg an der Havel

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.01.2013

Abkürzungsverzeichnis

ALL	- Akute lymphatische Leukämie
AML	- Akute myeloische Leukämie
CI	- Confidence Interval
L/M-Quotient	- Leber/ Muskel Quotient
GRE	- Gradientenecho
KG	- Körpergewicht
MRI	- Magnetic Resonance Imaging
MRT	- Magnetresonanztomographie
RBC	- Red Blood Cells
R2*	- Relaxationszeit
ROI	- Region of Interest
SE	- Spin Echo
SF	- Serum Ferritin
SI	- Signalintensität
SNR	- Signal-to-Noise Ratio
SQUID	- Superconducting Quantum Interference Device
TE	- Time of Echo
TIL	- Transfusion Iron Load
TR	- Time of Repetition

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	Seite 5
2.	Einleitung	Seite 7
	2.1 Einführung	Seite 7
	2.2 Methoden der Eisenbestimmung	Seite 7
	2.3 Eisenbestimmung mittels MRT	Seite 9
3.	Ziel der Arbeit	Seite 10
4.	Publikation	Seite 11
5.	Diskussion	Seite 12
6.	Schlussfolgerung	Seite 16
7.	Literaturverzeichnis	Seite 17
8.	Danksagung	Seite 21
9	Ehrenwörtliche Erklärung	Seite 22
10.	Lebenslauf	Seite 23
11.	Publikationsliste	Seite 24

1. Zusammenfassung

An akuter Leukämie erkrankte Kinder erhalten zur Therapie der bestehenden chronischen Anämie multiple Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Als Folge dieser Transfusionstherapie kann sich eine Post-Transfusions siderose mit Eisenablagerungen in der Leber und Milz und später auch im Myokard sowie in den endokrinen Drüsen entwickeln, die im weiteren Verlauf zu erheblichen Beeinträchtigungen der Organfunktion führen können. Da Untersuchungen zeigten, dass das Körpereisen stark mit dem Eisengehalt der Leber korreliert, gilt die Leberbiopsie als verlässlichste Methode zur Beurteilung einer vermehrten Eisenspeicherung im gesamten Körper. Die Leberbiopsie ist dabei eine invasive Methode, die insbesondere bei Kindern vermieden werden sollte. Die Beurteilung des Eisenhaushaltes wird daher auf die Bestimmung des Serumferritin (SF)-Wertes beschränkt, allerdings können Zustände wie Entzündungen, Tumorerkrankungen oder Infektionen zu falsch erhöhten SF-Werten führen und dadurch die Aussagekraft erheblich einschränken. Als relativ neues, nicht invasives Verfahren zur Lebereisenbestimmung rückt zunehmend die Magnetresonanztomographie in den Vordergrund. Das Prinzip beruht auf paramagnetischen Eigenschaften des Eisens, die bei steigender Eisenakkumulation in der Leber zu einem Abfall des MR-Signals führen. Frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine starke Korrelation zwischen dem MR-Signalabfall und der tatsächlichen Eisenmenge in der Leber besteht.

Ziel dieser Arbeit war es, bei Kindern mit akuter Leukämie das Ausmaß der Eisenüberladung der Leber in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu ermitteln. Ferner untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Eisenüberladung der Leber und den klinischen Parametern SF sowie der Gesamtmenge des transfundierten Eisens (transfusion iron load, TIL).

Methodik: Bei 15 Kindern (Alter 1-22 Jahre, 7 weiblich und 8 männlich; mittleres Alter 9,75 Jahre) mit akuter lymphatischer (n=9) oder akuter myeloischer (n=6) Leukämie wurden insgesamt 25 Messungen in der MRT unter Verwendung von Gradientenechosequenzen (GRE-Sequenzen) bei 1,5 T durchgeführt. Zur Ermittlung des Lebereisengehaltes wurde mittels Platzierung von jeweils drei „Region-of-Interests“ (ROI) in der Leber und in der paravertebralen Muskulatur die

Signalintensität beider Strukturen ermittelt und der daraus resultierende Quotient berechnet (Leber/Muskel Signalintensitätsquotient; L/M SI Quotient). Der L/M SI Quotient wurde im Weiteren mit dem SF sowie mit TIL korreliert.

Ergebnisse: Die mittlere Gesamtmenge an transfundiertem Eisen betrug 80 mg/kg KG bei den untersuchten Kindern mit akuter Leukämie. Der mittlere L/M SI Quotient betrug 0,50 bei den Patienten im Vergleich zu 0,83 bei einer alters- und geschlechtskorrelierten Kontrollgruppe, die weder Lebererkrankungen aufwiesen noch Bluttransfusionen erhielten. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem L/M SI Quotienten und der TIL ($r=0,67$; $P=0,002$; 95% CI=-0,83 bis -0,34) sowie zwischen dem L/M SI Quotienten und dem SF ($r=-0,76$, $P<0,001$, 95% CI=-0,89 bis -0,52). **Diskussion:** Die Untersuchungen weisen darauf hin, dass mit zunehmender Anzahl von Bluttransfusionen die Leber von an akuter Leukämie erkrankten Patienten vermehrt Eisen speichert, wobei eine gute Korrelation zwischen der transfundierten Erythrozytenmenge und dem MR-tomographisch ermittelten L/M SI Quotienten besteht. Eine solche Korrelation konnte in Vorarbeiten bereits bei anderen transfusionsabhängigen Anämien wie z.B Sichelzellanämie und Thalassämie gezeigt werden.

Bei unseren Untersuchungen bestand ebenfalls eine gute Korrelation zwischen dem L/M SI Quotienten und dem SF-Wert. Frühere Arbeiten an Patienten mit anderen chronischen Anämien wie Sichelzellanämie, Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom verglichen bereits den SF-Wert mit dem L/M SI Quotienten oder mit der durch Biopsie ermittelten tatsächlichen Lebereisenmenge. Die Ergebnisse variierten je nach Untersuchung. Die Ursache dieser hohen Varianz dürfte in der bekannten Abhängigkeit des SF von Entzündungen, Infektionen und Tumoren liegen, deren Vorhandensein bzw. Ausprägung von der zugrundeliegenden Erkrankung, sowie von der Patientenpopulation (Dauer der Erkrankung, Ausprägung etc.) abhängig ist.

Schlussfolgerung: Die gute Korrelation des L/M SI Quotienten mit der TIL weist darauf hin, dass die MRT das Ausmass der Eisenüberladung der Leber verlässlich widerspiegelt. Der deutlich verminderte L/M SI Quotient bei Kindern mit akuter Leukämie wird auf eine vermehrte Eisenakkumulation in der Leber zurückgeführt, die durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten verursacht wird. Der Zusammenhang zwischen SF und dem L/M SI-Quotienten weist darauf hin, dass das SF mit der Eisenüberladung der Leber ausreichend korreliert.

2. Einleitung

2.1 Einführung

Bluttransfusionen sind ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Leukämie. Bedingt durch eine ineffektive Erythropoese und einer damit verbundenen chronischen Anämie sind die Patienten meist auf Erythrozytenkonzentrate angewiesen, um den Hämoglobinwert auf einem adäquaten Niveau zu halten. Die schwerwiegendste Komplikation der multiplen Bluttransfusionen sind jedoch eine Eisenüberladung des Körpers im Sinne einer Posttransfusions-Siderose (1,2-4-8,10,12). Das Eisen akkumuliert in Organen und führt im weiteren Verlauf teils zur erheblichen Beeinträchtigung der Organfunktion (1-8). Typischerweise sind zuerst die Leber sowie die Milz betroffen, später auch das Herz sowie die endokrinen Drüsen. Folgeerkrankungen sind Leberzirrhose, Kardiomyopathie bzw. Diabetes mellitus.

So waren bis zur Einführung der Eisenchelatherapie die Kardiomyopathie sowie die Leberzirrhose die führenden Todesursachen bei Kindern mit Thalassämie, die aufgrund ihrer chronischen Anämie dauerhaft auf Bluttransfusionen angewiesen sind (9,23). Um mögliche Folgekomplikationen einer Eisenüberladung einzuschätzen und um die Einleitung einer Eisenchelatherapie abzuwägen, ist es daher notwendig, den Körpereisengehalt so genau wie möglich zu bestimmen. Hierzu stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung.

2.2 Methoden der Eisenbestimmung

Als genaueste Methode zur Bestimmung des Körpereisengehaltes gilt die Phlebotomie mit direkter Messung des Eisens (3). Aufgrund der größeren Menge benötigten Blutes für die Untersuchung (6ml/ kg Körpergewicht) ist sie bei Patienten mit chronischer Anämie jedoch kontraindiziert. Als zuverlässigste Methode zur Abschätzung des Körper-Eisengehaltes bei Patienten mit Anämien hat sich die Bestimmung des Eisengehaltes der Leber mittels Biopsie bewährt (1-10), da beide Parameter deutlich miteinander korrelieren (3). Diese Methode hat den Vorteil, dass die Leber als eines der ersten durch Eisenakkumulation betroffenen Organe einer Parenchymschädigung frühzeitig ausgesetzt ist und diese im Rahmen der Biopsie

histologisch abgeklärt werden kann. Der Nachteil der Methode liegt im invasiven Charakter der Prozedur, so dass insbesondere bei Kindern die Leberbiopsie vermieden wird. Aber auch im Erwachsenenalter ist die Zahl der Biopsien deutlich rückläufig.

Eine weitere, nicht invasive Möglichkeit zur Lebereisenbestimmung stellt die SQUID-Biosuszeptometrie (SQUID= superconducting quantum interference device) dar. Hierbei handelt es sich um einen Magnetometer, der in der Lage ist, extrem kleine magnetische Feldstärken (bis 5×10^{-18} Tesla) zu messen. Durch Eisenablagerungen der Leber erhöht sich aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von Ferritin und Hämosiderin die Suszeptibilität der Leber, die durch den Magnetometer gemessen werden kann. Das Prinzip der Technik beruht auf zwei Supraleitern, die schwach miteinander gekoppelt sind und durch eine nicht-supraleitende Barriere getrennt sind. Eine Änderung des sehr kleinen Magnetfeldes der Leber bewirkt dabei eine Änderung der Spannung des angelegten Gleichstromes (22,27). Laut Literatur besteht eine sehr gute Korrelation mit der durch Biopsie ermittelten Lebereisenkonzentration (22). Der entscheidende Nachteil der Methode liegt in den sehr hohen Kosten dieses Tests sowie in der eingeschränkten Verfügbarkeit: Gegenwärtig gibt es in Deutschland nur ein einziges verfügbares SQUID-Gerät im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

In der klinischen Routine wird zur indirekten Abschätzung des Körper-Eisengehaltes die Bestimmung des Serum-Ferritins verwendet. Beim Ferritin handelt es sich um einen zytosolischen Proteinkomplex, der für die intrazelluläre Eisenspeicherung zuständig ist, aber auch extrazellulär im Bluserum nachweisbar ist (29). Das extrazelluläre Serum-Ferritin dient seit den 70er Jahren als Routinemarker und bietet eine preisgünstige, nicht-invasive und breit verfügbare Möglichkeit, um eine erhöhte Eisenspeicherung im Körper festzustellen. Diverse Studien haben allerdings gezeigt, dass dieser Parameter auch bei Entzündungen, Infektionen und malignen Erkrankungen erhöht ist, so dass man zumindest nicht bei allen Erkrankungen von einer ausreichenden direkten Korrelation mit dem tatsächlichen Eisengehalt des Körpers ausgehen kann (1,6,19).

2.3 Eisenbestimmung der Leber mittels MRT

Zunehmend rückt die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Lebereisenbestimmung als breit verfügbare Modalität in den Vordergrund (2,4,5,10,11,18). Das Prinzip beruht dabei auf den paramagnetischen Eigenschaften des Eisens, die bei steigender Eisenakkumulation zum Beispiel in der Leber zu einem Abfall des Signals führen. Bezüglich der Technik werden Gradienten-Echo (GRE) Sequenzen verwendet, die im Gegensatz zu Spin-Echo (SE) Sequenzen sensitiver gegenüber eiseninduzierten Feldinhomogenitäten sind (11). Generell stehen zwei Herangehensweisen zur Verfügung: Bei der ersten, indirekten Methode wird nach Bildakquisition durch Einzeichnen jeweils einer "Region-of-interest" (ROI) in die Leber sowie in die paravertebrale Muskulatur der Quotient beider Werte gebildet (L/M SI Quotient) (4,10,11). Je größer der Signalabfall in der Leber, d.h je höher der Eisengehalt der Leber, desto kleiner ist der Quotient. Hierbei ist die Wahl der Sequenzparameter "Time of Echo" (TE) und "Time of Repetition" (TR) von entscheidender Bedeutung: Wählt man im Sinne einer T2-Wichtung hohe TE und TR Zeiten, so bedeutet dies einen höheren Signalabfall des Leberparenchyms. Im Falle einer stark vermehrten Eisenspeicherung in der Leber kann dies dazu führen, dass kein ausreichendes Signal mehr zur Verfügung steht, um einen verlässlichen Quotienten zu bilden. Umgekehrt führt die Wahl von kurzen TE und TR Zeiten (T1-Wichtung) zu einem verminderten Signalabfall der Leber, dies kann insbesondere bei gering bis mäßiger Eisenüberladung des Leberparenchyms zur Einschränkung der Sensitivität führen. Um eine ausreichende Aussagekraft bei niedrigen sowie hohen Lebereisenwerten zu erreichen, tendiert man in den aktuellen Protokollen deshalb dazu, mehrere Sequenzen mit verschiedenen TE und TR Zeiten durchzuführen (11,24). Ein Beispiel dafür ist das Protokoll nach Gandon et al. (11) („Rennes-Methode“), das fünf GRE Sequenzen mit zunehmender T2*-Wichtung bei einer TR von 120ms und Flip-Winkeln sowie TE-Zeiten von 90°/4ms, 20°/4ms, 20°/9ms, 20°/4ms, 20°/14ms bzw. 20°/21ms beinhaltet. Die Methode weist bei hoher und bei niedriger Eisenüberladung der Leber eine gute Korrelation zu den bioptisch ermittelten Eisenwerten auf (11). Der Nachteil solcher Sequenzfolgen ist eine längere Akquisitionszeit, die zwar wie beim Protokoll von Gandon et al. (11) mit insgesamt 75 Sekunden im Gegensatz zu SE-Sequenzen noch als kurz zu betrachten ist, jedoch insbesondere bei unruhigen Kindern ein Problem darstellen kann.

Die zweite Möglichkeit zur Lebereisenbestimmung ist die Berechnung der T2*-Relaxationszeit (R2*) durch Messung mehrerer TE-Zeiten (2,5,20). Der Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit der Erstellung einer parametrischen Karte, bei der die Relaxationsraten im gesamten Leberanschnitt dargestellt werden. Beide Methoden werden zur Eisenbestimmung verwendet, ein Konsens darüber, welche dieser Methoden überlegen ist, wurde noch nicht erreicht.

3. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, bei Kindern mit akuter Leukämie das Ausmaß der Eisenüberladung der Leber mittels Bestimmung des L/M SI Quotienten in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu ermitteln. Zusätzlich wurde der L/M SI Quotient mit der Gesamtmenge des transfundierten Eisens korreliert, um die Verlässlichkeit der Methode zu beurteilen.

Ferner untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Eisenüberladung der Leber und den klinischen Parametern SF sowie der Gesamtmenge des transfundierten Eisens (transfusion iron load, TIL).

4. Publikation

Noninvasive measurement of liver iron concentration at MRI in children with acute leukemia: initial results

Tibor Vag, Karim Kentouche, Ines Krumbein, Jürgen R. Reichenbach, Eric Lopatta, Diane M. Renz, Martin Stenzel, James Beck, Werner A. Kaiser, Hans-Joachim Mentzel

Pediatric Radiology 2011; 41: 980-984

5. Diskussion

Studien zur Eisenmessung der Leber mittels MRT wurden bereits bei verschiedenen Patientengruppen mit transfusionsabhängigen chronischen Anämien durchgeführt (2,4,5,10,11,18,28). Dabei zeigte sich in den meisten Publikationen eine starke Korrelation zwischen dem MRT-Signalabfall und dem tatsächlichen, durch Biopsie ermittelten Lebereisengehalt (2,4,5,11,18,27). St.Pierre et al. zum Beispiel (27) ermittelten die Relaxationszeit (R^*) bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose und Thalassämie, die auf die chronische Transfusion von Erythrozytenkonzentraten angewiesen sind und wiesen eine starke Korrelation zwischen R^* und dem tatsächlichen, bioptisch ermittelten, Lebereisen auf. Gandon et al. (11) benutzten ein MRT-Protokoll mit fünf aufeinander folgenden GRE-Sequenzen mit zunehmender T2-Wichtung bei Patienten mit vermuteter Eisenüberladung der Leber. Dabei konnten sie ebenfalls eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem L/M SI Quotienten und der tatsächlichen Eisenmenge feststellen. Auch weitere MRT-Untersuchungen an Patienten mit Thalassämie (4,30), Sichelzellanämie (30) sowie an Patienten nach Stammzelltransplantation (7) zeigten eine sehr gute Korrelation zwischen beiden Parametern.

In der aktuellen Studie beurteilten wir mittels MRT das Ausmaß der Eisenspeicherung der Leber bei Kindern mit akuter Leukämie. Unseres Wissens nach hat sich noch keine Studie mit magnetresonanztomographischen Messungen des Lebereisens bei dieser Erkrankung und Altersgruppe befasst. Wir konnten zeigen, dass nach Transfusionstherapie bei Kindern mit akuter Leukämie der mittlere L/M SI Quotient im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollpopulation signifikant verringert war (0,5 vs. 0,83), entsprechend einer deutlich vermehrten Eisenspeicherung der Leber. Da wir aufgrund des invasiven Charakters der Leberbiopsie, die insbesondere bei Kindern relativ kontraindiziert ist, das Lebereisen nicht direkt messen konnten, korrelierten wir den L/M SI Quotienten mit der Gesamtmenge des transfundierten Eisens in den Erythrozytenkonzentraten (transfusion iron load, TIL) unter der Annahme, dass eine Einheit transfundiertes Erythrozytenkonzentrat 200mg Eisen enthält. Dabei zeigte sich eine gute Korrelation zwischen beiden Parametern ($r = -0,67$, $P < 0,05$, 95% CI = -0,83 bis -0,34; Abbildung

2). Die Ergebnisse weisen auf eine Eisenakkumulation der Leber hin, die mit der Menge des transfundierten Eisens in den Erythrozytenkonzentraten korreliert.

Acht MR-Messungen wurden in den ersten zehn Tagen nach Beginn der Induktionstherapie, sechs Messungen zwischen ein und fünf Monaten und 11 Messungen zwischen sechs und 13 Monaten nach Therapiebeginn durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass der L/M SI Quotient bei den innerhalb der ersten 10 Tage nach Initiierung der Induktionstherapie durchgeführten MRT-Messungen deutlich höher lag als bei den Messungen, die nach 1 bis 12 Monaten nach Therapiebeginn erfolgten. Dies entspricht einer unter Therapie zunehmenden Eisenakkumulation infolge der Transfusionsbehandlung.

Weiterhin korrelierten wir den L/M SI Quotienten mit dem SF. Viele Untersuchungen bei Patienten mit Thalassämie, Sichelzellanämie oder anderen chronischen Anämien ergaben eine gute Korrelation zwischen SF und dem bioptisch ermittelten Lebereisen (2,7,12,16,18). Alexopoulou et al. (2) zum Beispiel verglichen die SF-Werte mit den durch Biopsie gewonnenen Lebereisenwerten bei 46 Patienten mit Thalassämie und fand eine gute Korrelation zwischen beiden Parametern ($r=0,79$). Papakonstantinou et al. (25) untersuchten den Zusammenhang zwischen den bioptisch ermittelten Eisenwerten der Leber, SF, und der $R2^*$ -Relaxationszeit in der Leber-MRT bei 40 Patienten mit Thalassämie. Auch diese Arbeitsgruppe wies eine deutliche Korrelation zwischen dem tatsächlichen Lebereisengehalt und $R2^*$ ($r=0,97$) sowie zwischen dem $R2^*$ und den SF-Werten ($r=0,84$) auf. Maris et al. (18) dagegen verglichen die L/M SI Quotienten der Leber-MR Messungen von 48 Patienten mit Thalassämie mit den entsprechenden SF-Werten, auch hier konnte eine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r=0,54$).

Andere Autoren konnten jedoch keinen ausreichenden Zusammenhang herstellen. Christoforidis et al. (19) bestimmten die SF-Werte und den MRT-Signalabfall in der Leber von 30 Patienten mit Thalassämie ohne Hinweis auf einen signifikanten Zusammenhang. Allerdings wurde in dieser Arbeit ein aberrantes MRT-Protokoll mit Berechnung des Lebersignales in Relation zur umgebenden Luft anstatt zur paravertebralen Muskulatur als Referenzwert verwendet, das in der Literatur unseres Wissens nach noch nicht validiert wurde. Argyropoulou et al. (5) verglichen die SF-Werte mit der $R2^*$ Relaxationszeit der Leber bei 37 Patienten mit beta-Thalassämie und konnten keine signifikante Korrelation feststellen. Karam et al. (14) untersuchten

44 Patienten mit Sichelzellanämie, aber fanden keinen ausreichenden Zusammenhang zwischen SF-Werten und der durch Biopsie ermittelten Lebereisenmenge. Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse könnte die bekannte Abhängigkeit des SF-Wertes von verschiedenen anderen Faktoren wie Entzündung, Infektion und Tumorerkrankungen sein (6,17,19), die je nach Erkrankungsart und Patientenpopulation unterschiedlich vorherrschen und demnach die Aussagekraft des Laborparameters deutlich variiert. Bei akuter Leukämie sind durch Leukopenie rezidivierende Infektionen und Entzündungen keine Seltenheit und es ist zudem bekannt, dass leukämische Blasten SF synthetisieren können (17). Matzner et al. (19) zum Beispiel zeigten, dass das SF bei Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) während einer Blastenkrise deutlich erhöht ist.

Unsere Ergebnisse ergaben eine gute Korrelation zwischen dem L/M SI Quotienten der Leber und dem SF ($r=-0,76$; $P<0,01$; $CI=-0,83$ to $-0,34$) als Hinweis darauf, dass das SF mit der Eisenüberladung der Leber ausreichend gut korreliert und dementsprechend das SF als Routinemarkers zur Abschätzung der Eisenbelastung des Körpers bei Patienten mit akuter Leukämie herangezogen werden kann.

Unterstützt werden diese Ergebnisse von einer Arbeit von Halonen et al. (12), die SF-Werte von Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie mit dem bioptisch ermittelten Lebereisen verglichen und ebenfalls eine gute Korrelation aufzeigten. Wir konnten aufgrund der kleineren Patientenanzahl, die in diese Studie eingeschlossen wurde, keine ausreichenden statistischen Vergleiche zwischen Patienten am Anfang der Therapie und Patienten während fortgeschrittener Therapie durchführen. Daher können wir nicht ausschliessen, dass abhängig von der Therapiedauer unterschiedlich starke Zusammenhänge zwischen dem SF und dem Lebereisen bestehen. Die sollte in weiteren folgenden Studien untersucht werden.

Bezüglich des MRT-Protokolls verwendeten wir geringe TE-Werte von 4,75ms in Kombination mit einer mäßig großen Bandbreite von 280Hz. Der Vorteil dieser Konfiguration ist die Reduktion von lokalen räumlichen Distorsionsartefakten unter Beibehaltung eines ausreichend hohen Signal-zu-Rausch Verhältnisses (Signal-to-Noise ratio, SNR) bei Signalakquisitionen der Leber mit starkem T2* Abfall, d.h mit hoher Eisenlast. Initial verwendeten wir auch höhere TE-Werte von 9,55ms und 14,48ms, jedoch zeigte sich, dass bei höheren TE-Werten der Signalabfall der Leber

auch bei mäßiger Siderose zu stark ist, um ausreichend mit den SF-Werten korrelieren zu können (Ergebnisse nicht gezeigt). Wir verwendeten im Gegensatz zu verschiedenen anderen Autoren (11) kein Protokoll mit mehreren Sequenzen, sondern benutzten nur eine einzige Sequenz. Der Vorteil dieser Herangehensweise ist eine sehr kurze Untersuchungszeit, was insbesondere bei Kindern von großer Wichtigkeit ist. Nachteilig ist die verringerte Sensitivität der Sequenz bei geringem Signalabfall der Leber, d.h. bei geringerer Eisenspeicherung, so dass eine beginnende Siderose möglicherweise nicht detektiert werden kann.

Es gibt mehrere Limitationen der Arbeit: Zum einen bestand unser Patientenkohort aufgrund der strengen Einschlusskriterien lediglich aus 15 Patienten, bei denen insgesamt 25 Messungen durchgeführt wurden. Es konnten deshalb keine verlässlichen Korrelationsstudien mit Untergruppen durchgeführt werden (z.B. ALL versus AML oder Vergleich der Korrelationen mit fortschreitender Therapiedauer). Ferner führten wir aufgrund des invasiven Charakters keine Leberbiopsien durch, da dies für die Kinder eine zusätzliche hohe Belastung dargestellt hätte. Vielmehr verglichen wir den L/M SI-Quotienten mit der Gesamtmenge des transfundierten Eisens, um so indirekt die Eisenmessungen der Leber zu validieren. Ferner verließen wir uns hier auf die vorbestehende Literatur, die so gut wie ohne Ausnahme einen starken Zusammenhang zwischen dem MRT-Signalabfall und der tatsächlichen Eisenmenge aufzeigten (siehe oben). Weiterhin führten wir die Einzeichnung der ROIs in der Leber sowie in der Vertebraalmuskulatur manuell durch. Obwohl jeweils drei ROIs gemessen wurden, kann ein gewisses Maß an Intra- und Inter-Observer-Variabilität nicht ausgeschlossen werden.

6. Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde das Ausmaß der Eisenüberladung der Leber bei Kindern mit akuter Leukämie mittels MRT bestimmt. Es zeigte sich eine gute Korrelation des berechneten L/M SI Quotienten mit der TIL als Hinweis, dass die MRT das Ausmass der Eisenüberladung der Leber verlässlich widerspiegelt. Ein deutlich verminderter L/M SI Quotient wurde bei Kindern mit akuter Leukämie beobachtet, entsprechend einer vermehrten Eisenakkumulation in der Leber. Weiterhin korrelierten wir den L/M SI Quotienten mit dem SF. Auch hier fanden wir eine gute Korrelation zwischen beiden Parametern. Wir schlußfolgern, dass die Bestimmung des SF als Routinemarkers zur Abschätzung des Lebereisens und damit auch des Gesamt-Körpereisens geeignet zu sein scheint.

7. Literaturverzeichnis

1. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, Casella JF, Alvarez OA, Barredo JC, Lee MT, Iyer RV, Kutlar A, McKie KM, McKie V, Odo N, Gee B, Kwiatkowski JL, Woods GM, Coates T, Wang W, Adams RJ (2009). Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood* ;114: 4632-4638.
2. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, Seimenis I, Kattamis A, Ladis V, Efstathopoulos E, Brountzos EN, Kelekis AD, Kelekis NL (2006). R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients. *J Magn Reson Imaging* 23:163-170.
3. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G (2000). Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343: 527-31
4. Argyropoulou MI, Astrakas L (2007). MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Radiol* 37: 1191-1200
5. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC (2007). Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*; 17: 3025-3030
6. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH (2007). Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109: 4586-4588.
7. Au WY, Lam WM, Chu WC, Tam S, Wong WK, Pennell DJ, Lie AK, Liang R (2007). A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc* 39: 3369-3374.

8. Batts KP (2007). Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol* 20 Suppl: 131-39.
9. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW (1994). Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331:567-73
10. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, Tsatra I, Tsantali H, Karyda S, Dimitriadis AS, Athanassiou-Metaxa M (2006). Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:311-315
11. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y (2004). Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 363: 357-362
12. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A (2003). Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 111:91-96
13. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T (2000). Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 104: 34-39
14. Karam LK, Disco D, Jackson SM, Lewin D, McKie V, Baker RD (2008). Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. *Pediatr Blood Cancer* 50:62-65
15. Leung AWK, Chu WCW, Lam WWM, Lee V, Li CK (2009). Magnetic resonance imaging assessment of cardiac and liver iron load in transfusion dependent patients. *Pediatr Blood Cancer* 53:1054-1059
16. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores (1974). *N Engl J Med* 290:1213-1216
17. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 88:7-15

18. Maris TG, Papakonstantinou O, Chatzimanoli V, Papadakis A, Pagonidis K, Papanikolaou N, Karantanas A, Gourtsoyiannis N (2007). Myocardial and liver iron status using a fast T² quantitative MRI (T²qMRI) technique. *Magn Reson Med* 57:742-753.
19. Matzner Y, Konijn AM, Hershko C (1980). Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 9:13-22.
20. McCarville MB, Hildebrand CM, Loeffler RB (2010). Comparison of whole liver and small region of interest measurements of MRI liver R* in children with high iron overload. *Pediatr Radiol* 40: 1360-1367
21. Nielsen P, Gunther U, Durken M, Fischer R, Dullmann J (2000). Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 135:413-418
22. Nielsen P, Kordes U, Fischer R, Engelhardt R, Janka GE (2002). SQUID-Biosuszeptometrie bei Eisenüberladungskrankheiten in der Hämatologie. *Klin Pädiatr* 214: 218-222
23. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR (1994). Survival of medically treated patients with homo-zygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 331: 574-78
24. Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, van der Jagt EJ, Oudkerk M (2009). Non-invasive liver iron concentration measurement by MRI: comparison of two validated protocols. *Eur J Radiol* 71:116-121
25. Papakonstantinou OG, Maris TG, Kostaridou V, Gouliamos AD, Koutoulas GK, Kalovidouris AE, Papavassiliou GB, Kordas G, Kattamis C, Vlahos LJ (1995). Assessment of liver iron overload by T₂-quantitative magnetic resonance imaging: correlation of T₂-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. *Magn Reson Imaging* 13:967-977
26. Schwenger NF, Machann J, Haap MM, Martirosian P, Schraml C, Liebig G, Stefan N, Häring H, Claussen CD, Fritsche A, Schick F (2008). T²* relaxometry in liver, pancreas, and spleen in a healthy cohort of one hundred twenty-nine subjects-correlation with age, gender, and serum ferritin. *Invest Radiol*; 43: 854-860

27. Sheth S (2003). SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron. *Pediatr Radiol* 33: 373-377
28. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R (2005). Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 105: 855-861
29. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti SM, Torti SV (2010). Serum Ferritin: Past, Present and future *Biochim Biophys Acta* 1800:760-769
30. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD (2005). MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 106:1460-1465

8. Danksagung

An dieser Stelle gebührt Herrn Prof. Doktor Hans-Joachim Metzel mein außerordentlicher Dank für die Überlassung der Themas und die immerwährende Unterstützung auf dem Gebiet der Forschung aber auch in der klinischen Routine während meiner Tätigkeit als Assistenzarzt im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Ebenfalls herzlich danken für seine Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Doktor Werner Kaiser, der immer für mich da war.

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Dr. Karim Kentouche, Ines Krumbein, Prof. Jürgen Reichenbach, Dr. Eric Lopatta, Dr. Diane Renz, Dr. Martin Stenzel, Prof. James Beck, Prof. Werner Kaiser, Prof. Hans-Joachim Mentzel,

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

München, den 10.02.2012

10. Lebenslauf

Name: Tibor Vag

Staatsbürgerschaft: Deutsch

Geburtsdatum : 27.11.75 in Budapest, Ungarn

Akademischer

Werdegang:

1989-1995	St. Lioba Gymnasium, Bad Nauheim
1995	Abitur
1995-1996	Grundwehrdienst der Bundeswehr
1996-2002	Studium der Humanmedizin im deutschsprachigen Jahrgang der Semmelweis Universität Budapest
2002-2003	Assistenzarztstelle in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ottobeuren, Bayern
2003-2004	Einjähriger Forschungsaufenthalt am Institut Gulbenkian in Oeiras, Portugal mit dem Schwerpunkt „Angiogenese des Schilddrüsenkarzinomes“
2004-2010	Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Friedrich-Schiller Universitätsklinikum Jena
2009	Erlangung des Doctor of Philosophy (Ph.D.), Klinik für Dermatologie, Semmelweis Universität Budapest
Seit 4/2010	Assistenzarzt am Institut für Radiologie im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München

Stipendien:

2001-2002	ERASMUS-Stipendium für die Freie Universität Amsterdam
2003-2004	Stipendium der Gulbenkian-Stiftung für einen einjährigen Forschungsaufenthalt am Institut Gulbenkian, Oeiras, Portugal

- Mitgliedschaften:**
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
 - European Society of Radiology (ESR)
 - Radiological Society of North America (RSNA)

11. Publikationsliste

1. Ongrádi J, Nagy K, **Vag T**, Bánhegyi D, Miheller P, Sréter L, Horváth A. Human herpesvirus (HHV) 6A is , but HHV-6B and HHV-7 are not sexually transmitted infections (Ungarisch). Magyar Venerológiai Archivum 2000;4: 79-84.
2. **Vag T**, Sonkoly E, Kemény B, Kárpáti S, Horváth A, Ongrádi J. Studies on the novel association of human herpesvirus-7 with skin diseases (Ungarisch). Orv Hetil 2003; 144: 1623-1629.
3. **Vag T**, Sonkoly E, Ongrádi J, Kárpáti S, Horváth A. Avidity of antibodies to human herpesvirus-7 suggests primary infection in young adults with pityriasis rosea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 738-740.
4. **Vag T**, Sonkoly E, Kemény B, Kárpáti S, Horváth A, Ongrádi J. Familiar occurrence of papular purpuric “gloves and socks” syndrome with human herpesvirus 7 and human parvovirus B19 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 639-641.
5. Vieira JM, Santos SC, Espadinha C, Correia I, **Vag T**, Casalou C, Cavaco BM, Catarino AL, Dias S, Leite V. Expression of VEGF and its receptors in thyroid carcinoma of follicular origin: a potential autocrine loop. Eur J Endocrinol 2005 Nov;153:701-709.

6. **Vag T**, Pfeiderer S, Boettcher J, Wurdinger S., Gajda M., Camara O., Kaiser WA. Introducing a 10-Gauge handheld vacuum assisted breast biopsy device with self contained vacuum generating system. *Eur Radiol* 2007; 17: 3100-3002
7. Renz DM, Baltzer PA, Kullnig PE, Böttcher J, **Vag T**, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA. Clinical value of computer assisted evaluation in MR-mammography. A comparison between two systems and three observers with different level of experience. *RöFo* 2009; 180: 968-976.
8. **Vag T**, Baltzer P, Pfeiderer S, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography. *Clin Imaging* 2008; 32:438-442
9. Pauli J*, **Vag T***, Haag R, Spieles M, Wenzel M, Kaiser WA, Resch-Genger U, Hilger I. An in vitro characterization study of new near infrared dyes for molecular imaging. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 3496-3503 (* Geteilte Erstauthorenschaft)
10. Pfeiderer SO, Brunzlow H, Schulz-Wendtland R, Pamilo M, **Vag T**, Camara O, Facius M, Runnebaum I, Dean P, Kaiser WA. Two-year follow-up of stereotactically guided 9-G breast biopsy. A multicenter evaluation of a self contained vacuum assisted device. *Clin Imaging* 2009; 33:343-347.
11. Baltzer PA, Yang F, Dietzel M, Herzog A, Simon A, **Vag T**, Camara O, Gajda M, Kaiser WA. Sensitivity and specificity of unilateral edema on T2w-TSE sequences in MR-Mammography considering 974 histologically verified lesions. *Breast J* 2010; 16:233-239.
12. Baltzer PA, Freiberg C, Beger S, **Vag T**, Dietzel M, Herzog A, Gajda M, Camara C, Kaiser WA. Clinical MR-Mammography: Are computer assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach. *Acad Radiol* 2009; 16: 1070-1076.

13. **Vag T**, Bader R, Mentzel H. Epulis- eine seltene kongenitale Malformation (Case Report). RöFo 2009; 181:1185-1188.
14. **Vag T**, Schramm T, Kaiser WA, Hilger I. Proliferating and Quiescent Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs): A potential in vitro Model to Evaluate Contrast Agents for Molecular Imaging of Angiogenesis. Contrast Media and Molecular Imaging 2009; 4: 192-198.
15. Baltzer PA., Dietzel M, **Vag T**, Beger S, Freiberg C, Herzog A.B., Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Can Color-Coded Parametric Maps Improve Dynamic Enhancement Pattern Analysis in MR Mammography? Rofo 2009; 183: 441-447
16. Baltzer PA, Kaiser CG, Dietzel M, **Vag T**, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Value of ductal obstruction sign in the differentiation of benign and malignant breast lesions at MR imaging. Eur J Radiol 2010; 75:e18-21
17. Baltzer PA, **Vag T**, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Computer-Aided Interpretation of Dynamic Magnetic Resonance Imaging reflects Histopathology of Invasive Breast Cancer. Eur Radiol 2010; 20: 1563-1567
18. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Camara O, Gajda M, Kaiser WA., The Hook Sign for differential diagnosis of malignant from benign lesions in magnetic resonance mammography - Experience in a study of 1084 histologically verified cases. Acta Radiol 2010; 51: 137-143
19. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Differential diagnosis of breast lesions ≤ 5 mm. Is there a role for MRI? J Comput Assist Tomogr 2010; 43: 456-464
20. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. The adjacent vessel sign in Breast MRI – New data and subgroup analysis in 1084 histologically verified cases. Korean J Radiol 2010; 11: 178-186

21. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA.
The Necrosis Sign for differential diagnosis of malignant from benign lesions in magnetic resonance mammography - Experience in a study of 1084 histologically verified cases. *Breast J* 2010; 16: 603-608

22. Renz DM, Böttcher J, Baltzer PA, Dietzel M., **Vag T**, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA.. The contralateral synchronous breasts carcinoma: a comparison of histology, localization, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120: 449-459

23. **Vag T**, Baltzer PA, Dietzel M, Benndorf M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA.
Kinetic Characteristics of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) in Dynamic Breast MRI using Computer Assisted Analysis. *Acta Radiol* 2010; 51:955-61

24. Benndorf M, Baltzer PA, **Vag T**, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes. *Acta Radiol.* 2010; 51:715-721

25. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA.
Application of breast MRI for prediction of lymph node metastasis- systematic approach using 17 individual descriptors and a dedicated decision tree. *Acta Radiol* 2010; 51:885-894

26. Dietzel M, Baltzer PA, Dietzel A, **Vag T**, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Application of artificial neural networks for the prediction of lymph node metastases to the ipsilateral axilla- initial experience in 194 patients using magnetic resonance mammography. *Acta Radiol* 2010; 51: 851-858.

27. Dietzel M, Baltzer PA, Dietzel A, **Vag T**, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Magnetic resonance mammography of invasive lobular versus ductal carcinoma: systematic comparison of 811 patients reveals high diagnostic accuracy irrespective of typing. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 587-595.
28. **Vag T**, Baltzer PA, Dietzel M, Zoubi R, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Kinetic analysis of lesions without mass effect on breast MRI using manual and computer-assisted methods. *Eur Rad* 2011; 21: 893-898.
29. Klos K, **Vag T**, Gras F, König V, Hofmann GO, Mückley T. Distal peroneal tendon dislocation: a case report. *Foot Ankle Int* 2011; 32: 314-418
30. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Zoubi R, Gröschel T, Burmeister H, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. Potential of MR mammography to predict tumor grading of invasive breast cancer. *Röfo* 2011; 183:826-833
31. Baltzer PA, Dietzel M, **Vag T**, Burmeister H, Gajda M, Camara O, Pfeleiderer SO, Kaiser WA. Clinical MR-mammography: impact of hormonal status on background enhancement and diagnostic accuracy. *Röfo* 2011; 183: 441-447
32. **Vag T**, Kentouche K, Krumbein I, Reichenbach JR, Lopatta E, Renz DM., Stenzel M., Beck J, Kaiser WA, Mentzel HJ. Noninvasive measurement of liver iron concentration at MRI in children with acute leukemia: initial results. *Pediatr Radiol.* 2011; 41 :980-984
33. Dietzel M, Baltzer PA, **Vag T**, Gröschel T, Richter C, Burmeister H, Kaiser WA. Magnetic resonance mammography in small vs. Advanced breast lesions- systematic comparison reveals significant impact of lesion size on diagnostic accuracy in 936 histologically verified breast lesions. *Röfo* 2011; 183:126-135

