

Neuartiges Kontrastmittel für die Frühdiagnose von Metastasen im Gehirn

Eine Forschungsgruppe um Leif Schröder vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) hat einen Weg gefunden, wie sich Metastasen bestimmter Krebsarten im Gehirn in Zukunft frühzeitig und mit möglichst wenig Kontrastmittel auffinden lassen. Das Team nutzt dafür ein synthetisches Molekül, mit dessen Hilfe sich die Neubildung von Blutgefäßen aufspüren und viel differenzierter darstellen lässt als mit herkömmlichen Diagnosemethoden. Die Ergebnisse wurden soeben im Fachmagazin Advanced Biosystems veröffentlicht.

Verschiedene Krebsarten – etwa Brustkrebs – können Metastasen im Gehirn bilden. Ein erstes Anzeichen für solche krankhaften Gewebsveränderungen ist eine stärkere Neubildung kleiner Blutgefäße. Herkömmliche Kontrastmittel, die bei Untersuchungen des Gehirns mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden, sind nicht geeignet, um die sich neu bildenden Zellen direkt und frühzeitig zu erkennen. „Hierfür benötigen wir ein Kontrastmittel, das die Empfindlichkeit der MRT deutlich erhöht, indem der Kontrastaufbau stark verbessert wird, und von dem wir sehr wenig brauchen“, sagt FMP-Forscher Dr. Leif Schröder.

Seine Gruppe arbeitet schon länger an neuartigen Kontrastmitteln, die künstlich magnetisiertes Xenon im Gewebe detektieren, und die bereits in geringen Mengen Signale erzeugen. Um ein Kontrastmittel zu entwickeln, das sich speziell für den Einsatz an den Gefäßzellen der sogenannten Blut-Hirn-Schranke eignet, konnte der Physiker auf Vorarbeiten seiner FMP-Kollegin Dr. Margitta Dathe zurückgreifen: Sie hatte eine ähnliche Struktur für den Wirkstofftransport zu diesen Zellen in der Innenwand der Gefäße im Gehirn entwickelt. Diese Peptid-Struktur bildet sogenannte Mizellen, Aggregate von ca. 19 Molekülen, die sich spontan zusammenbinden.

Um die Mizellen für den diagnostischen Einsatz nutzbar zu machen, ließen Schröder und sein Team sie umbauen: „Wir haben molekulare Käfige – synthetische Moleküle in Form eines hohlen Fußballs – eingefügt, in denen wir das Xenon kurzzeitig einschließen können. Pro Mizelle konnten wir also 19 Xenon-Beladungen für den Bildkontrast „anschalten“ und damit diese Art der sich im Tumor bildenden Zellen direkt visualisieren“, berichtet Leif Schröder.

Als erstes testeten er und sein Team, ob die von Margitta Dathe entwickelte und nun modifizierte Struktur erneut Mizellen bildet. „Erfreulicherweise verhielten sich die Moleküle trotz des Einbaus der Käfige gleich und formten die Mizellen aus jeweils 19 Einheiten“, so der Forscher. Damit sollten die Mizellen nun mit reichlich Xenon interagieren. Diese hohe lokale Dichte der Käfige ist Voraussetzung, damit die Zellen der Blutgefäße im MRT sichtbar gemacht werden können. In einem weiteren Schritt testeten die Forschenden, ob das Xenon auch Zugang zu den Käfigen im Innern der Moleküle hatte – auch das klappte. Schröder untersuchte nun das Verhalten der mit Xenon versehenen Mizellen in zwei Zellkulturen: zum einen in Zellen aus dem Gehirn. Dort dockten die Mizellen tatsächlich an die Blutgefäß-Zellen an und markierten diese – das neu entwickelte Kontrastmittel funktionierte. Zur Kontrolle testete Leif Schröder die Mizellen auch in Aorta-Zellen. Sie haben jedoch eine andere Struktur, weswegen die Mizellen deutlich weniger an diese Art banden.

Der Vorteil der neuen Methode: Die Streuung bösartiger Tumoren ins Gehirn ließe sich auf diese Weise frühzeitig detektieren, noch bevor eine großräumige Metastasierung eingesetzt hat. Denn Areale im Gehirn zeigen zu Beginn der Metastasenbildung eine vermehrte Gefäßbildung, die das Tumorgewebe für seine Versorgung mit Nährstoffen braucht. Diese Art der Metastasierung ist im Falle von Brustkrebs häufig mit einer schlechten Prognose verbunden. Die von Schröders und Dathes Team entwickelten Mizellen werden von den Blutgefäßen aufgenommen, der Prozess der Gefäßneubildung lässt sich über das Xenon direkt visualisieren – und zwar schon in frühem Stadium. Konventionelle Methoden zur Markierung bestimmter Zellen für die MRT sind deutlich weniger sensitiv. Ein Vergleich zeigte, dass Alternativen mit Fluor-haltigen Kontrastmitteln ca. 16.000-fach ineffizienter sind.

„Mit dem neuen Kontrastmittel könnte man zerebrale Metastasen im Frühstadium minimal-invasiv sicher detektieren. Das kann insbesondere in der Brustkrebsdiagnose entscheidende Vorteile haben, denn so lassen sich gefährliche Tumoren viel eher erkennen und die Therapie verbessern“, fasst Leif Schröder zusammen. In Zukunft wollen er und seine Gruppe Kontrastmittel auf Xenon-Basis für weitere medizinische Anwendungen nutzbar machen.

Quelle: Matthias Schnurr, Ines Volk, Heike Nikolenko, Lars Winkler, Margitta Dathe, Leif Schröder. Xenon MRI: Functionalized Lipopeptide Micelles as Highly Efficient NMR Depolarization Seed Points for Targeted Cell Labelling in Xenon MRI. Adv. Biosys. 3/2020. Doi.org/10.1002/adbi.202070034