

Magnetosomen als biologisches Modell der Eisenbindung: Messung der Relaxivität in der MRT

C. U. Herborn¹
N. Papanikolaou²
R. Reszka³
K. Grünberg⁴
D. Schüler⁴
J. F. Debatin¹

Magnetosomes as Biological Model for Iron Binding: Relaxivity Determination with MRI

Zusammenfassung

Ziel: Die Durchführung von *In-vitro*-Untersuchungen zur Charakterisierung eisenhaltiger bakterieller Partikel (Magnetosomen) als superparamagnetisches Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT). **Material und Methoden:** Unterschiedliche Konzentrationen an Magnetosomen wurden mit einem klinischen 1,5 T Ganzkörper MR-Tomographen unter Verwendung der Extremitätenspule als Signal- und Empfangsspule untersucht. Longitudinale und transversale Relaxivität (R1 und R2) von Magnetosomen wurden mittels einer inversion recovery snapshot gradient recall echo-Sequenz (IR_FLASH) mit unterschiedlichen Inversionszeiten und einer Multi-Echo Spin-Echo Sequenz bestimmt. Als Referenzmethode galten Atom-Absorptionsspektrometrie (AAS) und Elektronenmikroskopie. **Ergebnisse:** Die bei 21°C auf einem 1,5 T MR-Scanner berechneten Werte für die longitudinale und transversale Relaxivität der Magnetosomen lagen bei $R1 = 7,688 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und $R2 = 147,67 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. In sämtlichen Verdünnungen konnte eine korrespondierende Eisenkonzentration mittels AAS gemessen werden. Mit Elektronenmikroskopie wurden die Eisenpartikel bildlich dargestellt. **Schlussfolgerung:** Mit Magnetosomen steht eine neue Substanzklasse an eisenhaltigen Kontrastmitteln zur Verfügung, deren weitere Untersuchung in Zellkultur und später an Tiermodellen erfolgen soll. Magnetosomen könnten geeignet sein, als Markersubstanz, die Verteilung und genetische Expression molekularer therapeutischer Vektoren sichtbar zu machen.

Abstract

Purpose: *In vitro* characterization of iron-containing bacterial particles (magnetosomes) as superparamagnetic contrast agents for MRI. **Material and Methods:** Different concentrations of magnetosomes were examined with a 1.5 T clinical whole-body MR system at 21°C using the transit/receive extremity coil. Both longitudinal and transversal relaxivities (R1 and R2) of the magnetosomes were determined by an inversion recovery snapshot gradient recall echo (IR FLASH) with various inversion times and a multi echo spin echo sequence. Atomic absorption spectrometry (AAS) and electron microscopy were used as reference standard. **Results:** Longitudinal and transverse relaxivities of the magnetosomes were calculated to be $R1 = 7.688 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ and $R2 = 147.67 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectively. The corresponding iron concentrations were determined in all dilutions using AAS, while the magnetosomes were morphologically delineated by electron microscopy. **Conclusion:** Magnetosomes represent a new and interesting class of iron-containing contrast agents warranting further evaluation in cellular cultures and animal models. Magnetosomes may be suited for displaying the vector distribution and gene expression of new molecular therapies.

Key words

MRI · contrast agents · magnetosomes · experimental radiology

Institutsangaben

¹ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Essen

² Department of Radiology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece

³ Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin

⁴ Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie, Bremen

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christoph U. Herborn · Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Essen · Hufelandstraße 55 · 45122 Essen · Tel.: ++49/201/7231527 · Fax: ++49/201/7231526 · E-mail: christoph.herborn@uni-essen.de

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 830–834 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1438–9029

Einleitung

Die rasante Erforschung molekulargenetischer Ursachen verschiedener Erkrankungen eröffnet unbestritten große Möglichkeiten für neue diagnostische wie therapeutische Verfahren in der modernen Bildgebung [1,2]. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor weniger als zwei Jahren erlaubt bereits heute tiefe Einblicke in die molekulare Genese diverser Pathologien und wird zunehmend die Entwicklung innovativer Gentherapien vorantreiben [3,4].

Aktuell werden weltweit ca. 400 genterapeutische Studien durchgeführt, bei denen Radiologen sowohl bei der Applikation therapeutischer Vektoren als auch bei der bildlichen Dokumentation von Therapieeffekten wesentlich beteiligt sind. Zu diesem Zweck sind mehrere Verfahren entwickelt worden, welche die Darstellung von Genexpression *in vivo* ermöglichen. Neben bildgebenden Techniken, die im Wesentlichen auf die präklinische Anwendung beschränkt sind (z. B. near-infrared fluorescence, NIRF), haben sich nuklearmedizinische Verfahren genauso wie die Magnetresonanztomographie (MRT) durch eine gute Sensitivität und Spezifität bei der Detektion entsprechend markierter Proben ausgezeichnet [5,6]. Das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen sowie die komplette Vermeidung ionisierender Strahlung in Kombination mit hoher räumlicher Auflösung sowie die Möglichkeit, unterschiedliche quantitative Parameter zu evaluieren, prädisponieren die MRT für den Einsatz in der molekularen Radiologie.

Vielversprechende MRT-basierte Strategien zur Bestimmung therapeutischer Effekte auf molekularer Ebene beinhalten die Überexpression von besonderen Transferrin-Rezeptoren (ETR, engineered transferrin receptor) und die anschließende intravenöse Injektion von monokristallinen Eisenoxidpartikeln (MION, monocrySTALLINE iron oxide nanoparticles), welche zu einem sichtbaren Signalverlust im Zielgewebe führen [7]. Ein alternativer Ansatz zur Detektion genetisch veränderter Gewebe mittels MRT könnte mit bakteriellen Mikroorganismen gelingen, welche superparamagnetische Partikel exprimieren. Magnetotaktische Bakterien sind Prokaryonten, die membrangebundene Kristalle aus superparamagnetischem Magnetit (Fe_3O_4) produzieren, so genannte Magnetosomen [8]. Solche winzigen Magnetosomen führen zu einer nahezu homogenen Ausrichtung der Bakterien entlang eines magnetischen Feldes. Die Bildung von Magnetosomen ist das Ergebnis eines komplexen Biomineralisationsprozesses, der zur Anreicherung von umhüllten Mineralpartikeln in der Zelle führt [9]. Aufgrund der einzigartigen kristallinen Beschaffenheit und der herausragenden magnetischen Eigenschaften sowie der geringen Größe und guten Verteilung der Partikel ist die technologische Anwendung von Magnetosomen durchaus vorstellbar [8].

Ziel dieser *In-vitro*-Studie war die Bestimmung der magnetischen Eigenschaften von Magnetosomen in unterschiedlicher Konzentration mittels eines klinischen MR-Tomographen unter Berücksichtigung potenzieller Anwendungen als Kontrastmechanismus für die molekulare Bildgebung.

Material und Methoden

Die Magnetosomen wurden vom Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen zur Verfügung gestellt. Die Partikel wurden dort vom magnetotaktischen Bakterium *Magnetospirillum gryphiswaldense* mittels einer kombinierten Technik aus magnetischer Separation und Ultrazentrifugation isoliert, im Wesentlichen wie unter [10] beschrieben. Isolierte Magnetosomen wurden in 1,5 ml Eppendorf-Röhrchen gefüllt und auf Eis unter Argon-Belüftung versandt. Die Stock-Lösung hatte eine Eisen-Konzentration von 1,28 mg/ml (23 $\mu\text{mol/ml}$).

MR Tomographie

Die MR-Bildgebung wurde auf einem klinischen 1,5 Tesla Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) mit ultraschnellem Gradientensystem durchgeführt (40 mTm^{-1} , 200 ms Anstiegsgeschwindigkeit; 63 MHz). Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wurde eine dedizierte hochauflösende Kniegelenks-Sende-Empfangsspule für die Bildgebung benutzt. Sämtliche Proben wurden in einem wassergefüllten Plastik-Container untersucht, der zwischen zwei großen, mit je 5 Liter destilliertem Wasser gefüllten Plastikflaschen positioniert wurde, um das Signal zu erhöhen und Suszeptibilitätsartefakte aus der umgebenden Luft während der Akquisition zu verringern. Referenzproben mit absteigender Konzentration an Magnetosomen (1:50; 1:100; 1:200; 1:500; 1:1000 von der Stock-Lösung in Salzpuffer) dienten zur Optimierung der Pulssequenz und der anschließenden Berechnung von T1- und T2-Relaxationszeiten.

Eine Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Sequenz wurde mit 8 unterschiedlichen Inversionszeiten (22, 50, 150, 300, 600, 1200, 2400 und 5000 ms) akquiriert, um die T1-Relaxationszeiten der verschiedenen Magnetosomen-Suspensionen zu berechnen, wogegen eine Multi-Echo Spin-Echo-Sequenz mit 32 gleich langen Echos (initiales Echo: 7 ms, Echo spacing: 7 ms) zur Messung der T2-Relaxationszeiten benutzt wurde. Beide Sequenzen wurden mit einem Gesichtsfeld (field of view, FOV) von 200×230 mm, einer Matrix von 128×256 und einer Schichtdicke von 5 mm akquiriert. Die longitudinale Relaxivität (R1) wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{1}{T1} = \frac{1}{T1_0} + R1 * [C]$$

wobei $1/T1$ der Relaxationsrate gemessen mit der Inversion-Recovery-Turbo-FLASH-Sequenz, $1/T1_0$ der Relaxationsrate ohne Magnetosomen, R1 der longitudinalen Relaxivität und [C] der Konzentration an Magnetosomen entspricht. Die transversale Relaxivität wurde mittels der gleichen Formel (1) berechnet, nachdem T1, $T1_0$ und R1 durch T2, $T2_0$ und R2 ersetzt wurden. Die T2-Werte für die unterschiedlichen Magnetosomen-Konzentrationen wurden durch mono-exponentielles Auftragen der Signalintensitäten aus jedem der 32 Echos über die jeweiligen Echozeiten ebenfalls berechnet. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur (21°C) durchgeführt.

Spektrometrie

Die Quantifizierung der Eisen(Fe)-Konzentration jeder Magnetosomen-Suspension mit der zugeordneten Verdünnung erfolgte durch atomare Absorptionsspektrometrie (AAS) mit einem pola-

risierten Zeeman-Effekt-Graphit-Spektrophotometer (PerkinElmer Instruments, model 4100 ZL, Shelton, CT, USA.), welches mit AA WinLab Software ausgestattet war. Sämtliche Magnetosomen-Suspensionen wurden mit 65%iger Salpetersäure (HNO₃) verdünnt. Zur Fe-Messung wurde das Spektrophotometer auf eine Wellenlänge von 248,3 nm eingestellt und mittels einer eisenhaltigen Standardlösung kalibriert (1000 µg/ml; N9300126, PerkinElmer Fluid Science, Beltsville, MD, USA.). Die Qualitätskontrolle erfolgte bei jeder einzelnen Untersuchung mittels einer weiteren Standardlösung aus 21 definierten Elementen mit einer jeweiligen Konzentration von 100 µg/ml in HNO₃ (N9300281, PerkinElmer Fluid Science, Beltsville, MD, USA.).

Elektronenmikroskopie

Purifizierte Magnetosomen wurden auf Kohlenstoff-beschichteten Kupferplatten absorbiert und mit 2% (w/v) Uranylacetat dunkel gefärbt. Die Proben wurden mit einem Philips CM10 Transmissionselektronenmikroskop bei einer Beschleunigungsspannung von 100 kV betrachtet und bildlich dokumentiert. Sämtliche mikroskopische Untersuchungen wurden von demselben Autor durchgeführt (D.S.).

Ergebnisse

Magnetresonanztomographie

Die Relaxationszeiten unterschiedlicher Magnetosomen-Konzentrationen sind in Tab. 1 zusammengefasst. Bei erhöhten Konzentrationen an Magnetosomen konnten moderate T₁-verkürzende Effekte nachgewiesen werden, die sich im R1-Wert widerspiegeln, während T₂-verkürzende Effekte durch den hohen R2-Wert dargestellt wurden. Dementsprechend dienten Magnetosomen in niedriger bis mittlerer Konzentration (1:1000 – 1:100) als ein biphasischer Kontrastmechanismus, mit einem hellen Signal auf T₁-gewichteten Bildern und dunkel auf T₂-gewichteten Bildern (Abb. 1). Bei höheren Konzentrationen bedingte der zunehmende T₂-verkürzende Effekt die totale Signalauslöschung auch bei ultrakurzen TR/TE Gradienten-Echo-Sequenzen. In solch hohen Konzentrationen erscheinen Magnetosomen als ein diffus negativer Kontrastmechanismus sowohl auf T₁- als auch T₂-gewichteten Bildern. Die longitudinale und transversale Relaxivität bei 21°C und 63 MHz, berechnet als linearer Anstieg aus Formel (1), betrug R1 = 7,688 mmol⁻¹ s⁻¹ beziehungsweise R2 = 147,67 mmol⁻¹ s⁻¹.

Tab. 1 Vergleich von Eisen-Konzentrationen von fünf unterschiedlichen Magnetosomen-Verdünnungen, die mittels AAS gemessen wurden, und den korrespondierenden T₁- und T₂-Zeiten in einem klinischen 1,5 T MR-Tomographen (63 MHz, 21°C)

Verdünnung	Fe-Konz. (µmol/ml)	T ₁ (msec)	T ₂ (msec)
1: 50	0,45	32,2	15,62
1: 100	0,24	498,5	25,21
1: 200	0,16	720,3	41,48
1: 500	0,09	1199,2	85,07
1:1000	0,06	1567,7	148,02

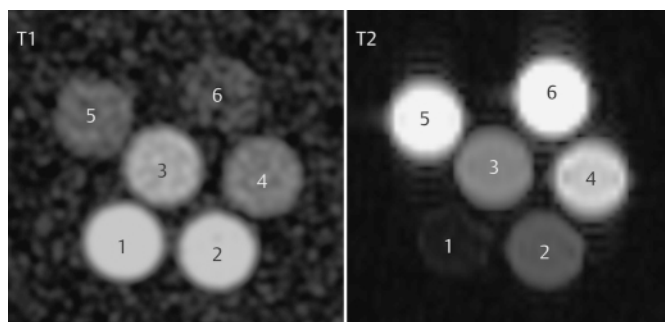


Abb. 1 Signalintensitäten von verschiedenen Magnetosomen-Konzentrationen in T₁-gewichteten und T₂-gewichteten Puls-Sequenzen. Die Proben-Nummern erklären sich wie folgt: 1 = 1:50; 2 = 1:100; 3 = 1:200; 4 = 1:500; 5 = 1:1000; 6 = Salzpuffer. Während die höchste Eisen-Konzentration in Probe „1“ zu einem kräftigen Signal in der T₁-Wichtung führt, stellt sich ein vollständiger Signalverlust derselben Probe auf der T₂-gewichteten Sequenz dar.

Spektrometrie

Die Stock-Lösung von Magnetosomen hatte eine Eisen-Konzentration von 23 µmol/ml (1,28 mg/ml). Die Ergebnisse für die verdünnten Proben sind in Tab. 1 aufgelistet.

Elektronenmikroskopie

Isolierte Magnetosomen stellten sich als kubo-oktaedrische Kristalle dar, die von einer Membran umhüllt wurden. Die Größe der einzelnen Partikel lag im Durchschnitt bei 45 nm. Gereinigte Partikel zeigten die Tendenz, sich kettenförmig auszurichten (Abb. 2).

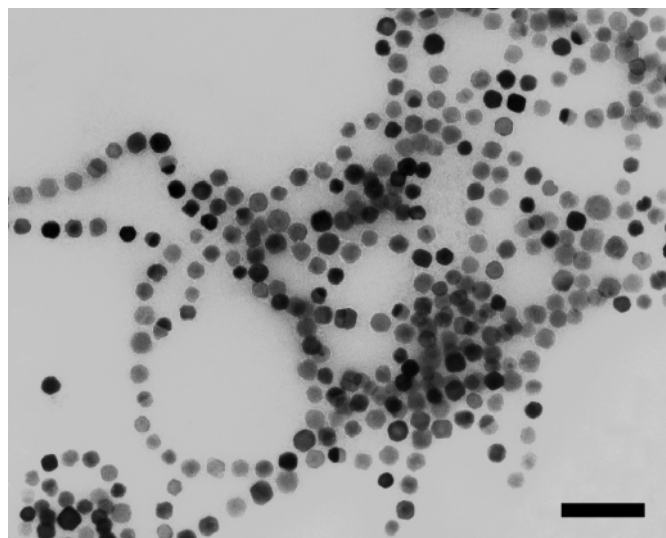


Abb. 2 Elektronenmikroskopische Aufnahme von Magnetosomen des magnetischen Bakteriums *Magnetospirillum gryphiswaldense* (Balken entspricht 200 nm).

Diskussion

Die vorliegende *In-vitro*-Studie präsentiert eine neue MR-Kontrast-verstärkende Substanz aus kleinen superparamagnetischen Partikeln, welche aus Bakterien gewonnen wurden und deren Anwendung als Marker für molekulare Bildgebung in Zu-

kunft denkbar erscheint. R1- und R2-Relaxivitäten, die bei Raumtemperatur (21°C) und 63 MHz auf einem klinischen 1.5 T Ganzkörper-MR-Tomographen bestimmt wurden, sind mit den Werten anderer Eisenpartikel zur medizinischen Bildgebung vergleichbar. Zu diesen gehören monokristalline Eisenoxid-Nanopartikel (MION) [11] genauso wie Ultrakleine Superparamagnetische Eisenoxid-Partikel (USPIO) [12]. Ausgehend von den dargestellten Ergebnissen aus Untersuchungen mittels MRT, AAS und Elektronenmikroskopie erscheint es vorstellbar, Magnetosomen langfristig als ein Eisen-basiertes Kontrastmittel zu verwenden, vergleichbar mit anderen Eisenpartikeln, die mittlerweile in großen Studien einer ausgedehnten klinischen Erprobung zugeführt worden sind [13–15].

Magnetosomen haben superparamagnetische Eigenschaften, die bereits geringe Konzentrationen in einem klinisch eingesetzten MR-Ganzkörpertomographen nachweisbar machen (Abb. 1). Diese Eigenschaften lassen mögliche Rückschlüsse auf zukünftige Anwendungen für Magnetosomen zu: Weissleder et al. konnten sowohl in Tumorzellen als auch in Makrophagen eine vergleichsweise hohe Eisenaufnahme durch Phagozytose nach Inkubation mit kleinen Eisenpartikeln nachweisen. Eine solche Aufnahme war bei 1,5 T noch bei einer geringen Anzahl von lediglich einigen 100 Zellen durch die Akquisition von T₁- und T₂-gewichteten Pulssequenzen nachweisbar [16]. Aus diesem Grund sollen sich zukünftige Untersuchungen mit Magnetosomen darauf fokussieren, solche Zellen durch Phagozytose von Magnetosomen für das MR-Experiment zu markieren. Obwohl die Möglichkeit einer konzentrationsabhängigen zellulären Toxizität von Magnetosomen berücksichtigt werden muss, erscheint dieses Problem nicht allzu gewichtig – einige superparamagnetische Partikel sind bereits bei der Darstellung markierter Zellen *in vivo* erfolgreich zum Einsatz gekommen [17].

Über die einfache Zellmarkierung durch Phagozytose hinaus haben jüngste wissenschaftliche Aktivitäten die bildliche Erfassung von Genterapien in den Mittelpunkt gerückt. Die ersten Versuche zielen dabei auf die Visualisierung der Verteilung therapeutischer Vektoren in Zielorganen, beispielsweise bösartigen Tumoren, genauso wie die Detektion und Charakterisierung lokaler Therapie-induzierter Effekte [1, 18, 19]. Zu diesem Zweck konnten bereits Liposomen mit therapeutischen Genen in Kombination mit Eisenpartikeln erfolgreich entwickelt werden. Nach genetischer Expression des Vektors sind die Eisenpartikel mittels MRT sichtbar [20]. Eine solche indirekte Methode zur Darstellung genterapeutischer Effekte stellt ein zuverlässiges und nicht-invasives Werkzeug zur Beurteilung vielversprechender therapeutischer Ansätze dar [7]. Vor dem Hintergrund ihres superparamagnetischen Verhaltens könnten auch Magnetosomen für solche Zwecke geeignet sein.

Allerdings ist das Wissen über die genetische Kodierung des Herstellungsprozesses von Magnetosomen immer noch äußerst begrenzt. Erste Versuche, die Formation von Magnetosomen molekulargenetisch zu entschlüsseln, sind bisher sowohl am Mangel an ausreichenden Mengen magnetotaktischer Bakterienstämme als auch an der ausgesprochen anspruchsvollen Technik zur Kultivierung dieser Bakterien im Labor gescheitert, um nur zwei Gründe zu nennen. Jüngste Untersuchungen weisen darauf hin, dass die genetische Grundlage für die Biomineralisation von

Magnetosomen sehr komplex ist und eine Vielzahl unterschiedlicher Gene beinhaltet, die wiederum in mehreren Genombezirken organisiert sind [10]. Der genaue Prozess der Identifizierung und Zusammenfassung der Gensequenz für Magnetosomen könnte durch ausgewählte gentechnische Manipulationen, die vor kurzem an verschiedenen magnetischen Bakterienstämmen etabliert wurden, zukünftig erleichtert werden (Schultheiss und Schüler, zur Publikation eingereicht).

Sicherlich bleibt die Wertigkeit dieser Arbeit zu großen Teilen hypothetisch. Schließlich konnten lediglich *In-vitro*-Ergebnisse präsentiert werden und Aussagen über die mögliche *In-vivo*-Toxizität sind noch nicht verfügbar. Darüber hinaus müssen Magnetosomen zur definitiven Charakterisierung weiteren Untersuchungen unterzogen werden, beispielsweise Mossbauer-Studien zur Sättigung des inneren magnetischen Feldes und Analysen mittels Röntgen-Diffraktion und Laser-Licht-Streuung. Jedoch ist die Aussicht, die Herstellung von Magnetosomen genetisch zu steuern und die Partikel somit als direkten Marker für den Nachweis von Vektordistribution und Genexpression einzusetzen, ein mehr als ausreichender Motivator zur schnellstmöglichen Durchführung dieser Arbeiten.

Die Ergebnisse dieser Studie zusammenfassend halten wir Magnetosomen für einen vielversprechenden Eisen-basierten MR-Kontrastmechanismus, der zu weiteren *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen berechtigt.

Literatur

- Bremer C, Weissleder R. In vivo imaging of gene expression. *Acad Radiol* 2001; 8: 15–23
- Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001; 219: 316–333
- Pennisi E. Human genome. Finally, the book of life and instructions for navigating it. *Science* 2000; 288: 2304–2307
- Marshall E. Human genome. Rival genome sequencers celebrate a milestone together. *Science* 2000; 288: 2294–2295
- Schellingerhout D, Bogdanov Ajr., Marecos E, Spear M, Breakefield X, Weissleder R. Mapping the in vivo distribution of herpes simplex virions. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 1543–1549
- Bogdanov Ajr, Weissleder R. The development of in vivo imaging systems to study gene expression. *Trends Biotechnol* 1998; 16: 5–10
- Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Bhorade R, Benveniste H, Chiocca EA, Basilion JP. In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nat Med* 2000; 6: 351–355
- Schuler D, Frankel RB. Bacterial magnetosomes: microbiology, biomineralization and biotechnological applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 1999; 52: 464–473
- Bazylinski DA. Synthesis of the bacterial magnetosome: the making of a magnetic personality. *Int Microbiol* 1999; 2: 71–80
- Grunberg K, Wawer C, Tebo BM, Schuler D. A large gene cluster encoding several magnetosome proteins is conserved in different species of magnetotactic bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 4573–4582
- Shen T, Weissleder R, Papisov M, Bogdanov Ajr, Brady TJ. Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): physicochemical properties. *Magn Reson Med* 1993; 29: 599–604
- Chambon C, Clement O, Le Blanche A, Schouman-Claeys E, Frija G. Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging* 1993; 11: 509–519
- Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, Hahn PF, Yantiss RK, Tempany C, Wood BJ, Mueller PR. MR lymphangiography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in patients with primary abdominal and pelvic malignancies: radiographic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 1347–1351

- ¹⁴ Laniado M, Kopp AF. [Current status of the clinical development of MR contrast media]. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997; 167: 541 – 550
- ¹⁵ Sharma R, Saini S, Ros PR, Hahn PF, Small WC, de Lange EE, Stillman AE, Edelman RR, Runge VM, Outwater EK, Morris M, Lucas M. Safety profile of ultrasmall superparamagnetic iron oxide ferumoxtran- 10: phase II clinical trial data. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 291 – 294
- ¹⁶ Weissleder R, Cheng HC, Bogdanova A, Bogdanov A Jr. Magnetically labeled cells can be detected by MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 258 – 263
- ¹⁷ Yeh TC, Zhang W, Ildstad ST, Ho C. In vivo dynamic MRI tracking of rat T-cells labeled with superparamagnetic iron-oxide particles. *Magn Reson Med* 1995; 33: 200 – 208
- ¹⁸ Bremer C, Bredow S, Mahmood U, Weissleder R, Tung CH. Optical imaging of matrix metalloproteinase-2 activity in tumors: feasibility study in a mouse model. *Radiology* 2001; 221: 523 – 529
- ¹⁹ Allport JR, Weissleder R. In vivo imaging of gene and cell therapies. *Exp Hematol* 2001; 29: 1237 – 1246
- ²⁰ Pauser S, Reszka R, Wagner S, Wolf KJ, Buhr HJ, Berger G. Liposome-encapsulated superparamagnetic iron oxide particles as markers in an MRI-guided search for tumor-specific drug carriers. *Anticancer Drug Des* 1997; 12: 125 – 135

Buchbesprechung

Handbuch der Medizinischen Informatik

T. Lehmann, E. Meyer zu Bexten

2002. 786 S., 258 Abb. 56 Tab. Geb. €49,90. München, Wien, Hanser Fachbuchverlag. ISBN 3-446-21589-1

Die Medizinische Informatik als Wissenschaft von der Informationsverarbeitung und der Gestaltung informationsverarbeitender Systeme in der Medizin und im Gesundheitswesen – so die Definition im vorliegenden Handbuch – begegnet uns mit ihren Anwendungen auch in der Radiologie heutzutage in großer Häufigkeit und Vielfalt. Es ist ein Anliegen der 47 Autoren und der zwei Herausgeber, in dieses sehr dynamische und reichlich breite Fachgebiet Übersicht und Gliederung zu bringen. So werden nach der Terminologie, den Wurzeln, der Geschichte und dem aktuellen Stand der Medizinischen Informatik als Fachgebiet die vielen ausdrücklich auf die Medizinischen Anwendungen bezogenen Facetten in einzelnen Kapiteln dargestellt: Medizinische Dokumentation, Terminologie und Linguistik, Entscheidungsfindung und Wissensbasen, Modellierung biologischer Prozesse, Medizinische Statistik, Signalverarbeitung, Bildbearbeitung, Computerunterstützte Chirurgie, Krankenhausinformationssysteme, Integration des Patienten in Informationskreisläufe, Telematik im Gesundheitswesen, Lehr und Lernsysteme, Qualitätsmanagement, Rechtliche Aspekte. Die Methodik und Struktur des Buches ist dabei ein sehr streng gegliedertes Handbuch, das in seiner Zwischenstellung zwischen Lehrbuch und Lexikon eher in die Nähe des letzteren tendiert. So kann man fast stichwortbezogen sehr konzentrierte Ausführungen zu einzelnen Themen aufsuchen und findet zumeist sehr eingehende, reichlich mit Schemata, Abbildungen und Tabellen bestückte Darlegungen,

die durch allgemeine und spezielle Literaturangaben ergänzt sind. Das Handbuch setzt – wie von den Herausgebern im Vorwort angekündigt – „Hochschulniveau“ an, und so sind die Anforderungen an Vorkenntnisse und Vertrautheit mit mathematischem Handwerkszeug gelegentlich schon Voraussetzung für das nutzbringende Studium. Sehr entgegenkommend für den Leser ist dagegen die häufig anzutreffende Praxis, möglichst deutsche Termini zu verwenden und sie mit Klammerangaben der in Fachkreisen geläufigen englischen Termini zu ergänzen. Ebenfalls sehr elementar praxisbezogen ist eine Vielzahl von Hinweisen auf aktuell gültige gesetzliche Regelungen und Normen sowie eine Reihe von Zusammenstellungen z.B. zu Institutionen des Gesundheitswesens, Krankheitsklassifikationssystemen sowie einschlägigen Ausbildungseinrichtungen, Fachgesellschaften, Fachtagungen, Fachzeitschriften und schließlich auch Internetseiten und Abkürzungen. Ohne Zweifel ist die Erstellung dieses Handbuches eine sehr verdienstvolle Tat im Sinne der aktuellen Darstellung der Medizinischen Informatik und sein Besitz quasi ein „muss“ für den auf diesem Gebiet tätigen Informatiker. Aber auch die vielen Nutzer und Mitgestalter informationstechnischer Systeme und Methoden können aus diesem Handbuch dadurch reichlich Nutzen schöpfen, dass sie schnell, gründlich und sachgerecht erfahren können, was sich z.B. hinter den Begriffen Fuzzy-Logik, Randomisierung, Wavelet-Transformation, Elektronische Patientenakte, Monte-Carlo-Simulation, Neuronale Netze, Segmentierung, Evidenzbasierte Medizin sowie den vielen, vielen, heute so oft selbstverständlich gebrauchten Abkürzungen wie DKG, KIS, CBL, ISO 9000, VR-System, TIFF, DICOM u.v.a.m. inhaltlich verbirgt.

A. Stargardt, Aachen