



Doctoral Thesis

## **Magnetic characterisation of iron phases in human brain tissue: Applications to epileptic and tumour tissue**

**Author(s):**

Brem, Franziska Katharina

**Publication Date:**

2006

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005273168> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 16739

**MAGNETIC CHARACTERISATION OF IRON PHASES IN HUMAN BRAIN  
TISSUE: APPLICATIONS TO EPILEPTIC AND TUMOUR TISSUE**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by  
FRANZISKA KATHARINA BREM  
Dipl. Ing. ETH (Materials Science)  
born June 29, 1977  
citizen of Rudolfstetten-Friedlisberg, AG

accepted on the recommendation of

PD. Dr. Ann M. Hirt, examiner  
Prof. Dr. Jon Dobson, co-examiner  
Prof. Dr. med. Heinz-Gregor Wieser, co-examiner  
Prof. Dr. Alan Green, co-examiner

2006

## Abstract

Interest in characterizing iron compounds in the human brain has increased as a result of advances in determining a relationship between excess iron accumulation and neurological and neurodegenerative diseases. Furthermore, abnormalities in the expressions of iron and ferritin have been observed in many types of cancer. Iron plays an important role in the brain, but it is potentially toxic if iron metabolism is disrupted. A multidisciplinary approach is required to comprehend the complex relationship between iron and disease. However, the identification and characterisation of iron compounds in human tissue is difficult because the concentrations are very low. Very sensitive magnetic methods, developed in physics and rock magnetic communities to detect magnetic phases with very low concentrations, have been adapted and applied in this work to tissues.

A combination of low-temperature and room-temperature magnetic methods has been employed to characterise iron compounds in brain tissue from patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and in different types of brain tumour tissue among which meningiomas were the prevalent available. Isothermal Remanent Magnetisation (IRM) acquisition was measured at 77 K and at room temperature (~300 K), and the Wohlfarth-ratio  $S$  was determined by progressively demagnetizing the IRM. Induced magnetisation was measured continuously at temperatures between 5 K and 300 K after (a) zero-field cooling (ZFC) and (b) cooling in a 50 mT field (FC). Hysteresis loops were measured at 5 K and at room temperature and first order reversal curves (FORC) were measured at room temperature.

Four main magnetic components can be distinguished from these measurements: (a) the diamagnetic matrix, (b) paramagnetic blood, (c) antiferromagnetic ferritin, and (d) ferrimagnetic magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) and/or maghemite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). Ferritin, the iron storage protein, has an average blocking temperature ( $T_B$ ) at 11 K and exhibits high coercivity, non-saturating hysteresis loops at 5 K. Above 22 K it shows superparamagnetic behaviour. Magnetite and/or maghemite particles in the tissues have a broad grain-size distribution. Some particle sizes are large enough to show stable single-domain behaviour at room temperature, which is recognizable from the shape of the IRM acquisition curves, the open hysteresis loops and the FORC diagrams. A significantly higher concentration of magnetically ordered magnetite and/or maghemite and a higher estimated concentration of heme-iron were found in meningioma tumour tissues. FORC diagrams on meningioma tissue further show that the stable single-domain particles are magnetostatically interacting, implying high local concentrations (clustering) of these particles in brain tumours.

To obtain a deeper insight into the magnetic properties of ferritin, the analysis was extended to commercially available horse spleen ferritin (HoSF). Modeling of the magnetic properties of horse

spleen ferritin is often based on the assumption that they derive from a single-phase core of ferrihydrite ( $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ). Hysteresis measurements indicate, however, that the ferritin cores contain at least two magnetic phases. Initial magnetisation curves measured at temperatures between 50 K and 300 K have been modeled using four methods. A model that used a sum of two Langevin functions fitted the data best. The two-phase core model consists of a core phase with a high coercivity that does not undergo saturation and a second core phase with a low coercivity and a saturation field of 300 mT. The high coercivity phase is compatible with antiferromagnetic ferrihydrite, while the low coercivity phase could be magnetite, maghemite, or a mixture of both.

For a better understanding of human brain tissue as a multi-component magnetic system, a simpler proxy is needed. The magnetic properties of a two-component system, consisting of horse spleen ferritin and magnetite nanoparticles (MNP) with an average size of 10–20 nm, have been investigated. ZFC and FC induced magnetisations show very similar results to human brain tissue after subtraction of the magnetic contributions from the diamagnetic tissue matrix and the heme-iron. Moreover, FORC diagrams of the proxy at low temperature are compatible with FORC diagrams of human brain tissue at room temperature.

The results of this study demonstrate that room-temperature and low-temperature magnetic measurements provide a useful and sensitive tool for the characterisation of magnetic iron compounds in human brain tissue. They show that meningiomas contain a higher amount of ordered iron-oxide phases than hippocampal tissue. A further conclusion is that a mixed nanoparticle system can act as a good model for human brain tissue.

## Zusammenfassung

Das Interesse, Eisenphasen im menschlichen Gehirn zu charakterisieren, ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, da ein Zusammenhang von überhöhter Eisenanreicherung im Gehirn mit neurologischen und neurodegenerativen Krankheiten nachgewiesen werden konnte. Zudem wurden in Tumorgewebe erhöhte, beziehungsweise tiefe Ferritin- und Eisenkonzentrationen beobachtet. Eisen hat eine lebensnotwendige Funktion im Gehirn, führt aber bei einer Störung des Eisenmetabolismus zu Gewebeschäden. Für die Untersuchung des komplexen Zusammenhangs zwischen Eisen im Gehirn und Hirnerkrankungen wurde in dieser Studie die medizinische Forschung durch einen physikalischen Ansatz erweitert. Aufgrund der niedrigen Konzentrationen ist der Nachweis von Eisenphasen im Hirngewebe schwierig. Für die Identifikation und Charakterisierung sind magnetische Methoden geeignet, die in den Bereichen der Physik und des Gesteinsmagnetismus entwickelt wurden.

Anhand verschiedener magnetischer Methoden wurden die Eisenphasen im Hippokampusgewebe von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (MTLE) und in Hirntumorgeweben, meist Meningeomen, in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und 2 K charakterisiert. Isothermische remanente Magnetisierungserwerbung (IRM) wurde bei 77 K und bei Raumtemperatur ( $\sim 300$  K) gemessen und das Wohlfarth-Verhältnis (S) bestimmt, wobei die IRM stufenweise entmagnetisiert wurde. Die induzierte Magnetisierung wurde zwischen 5 K und 300 K nach Kühlung im Nullfeld (ZFC) und nach Kühlung in einem Feld von 50 mT (FC) gemessen. Zusätzlich wurden Hysteresekurven bei 5 K und Raumtemperatur und so genannte „First Order Reversal Curves“ (FORC) bei Raumtemperatur analysiert.

Diese Messungen zeigen die Signale von vier magnetische Komponenten im Hirngewebe, die wie folgt unterschieden werden können: (a) Die diamagnetische Gewebematrix, (b) paramagnetisches Blut, (c) antiferromagnetisches Ferritin, und (d) ferrimagnetische Magnetit- ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) und/oder Maghemitpartikel ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). Das Eisenspeicherprotein Ferritin besitzt eine durchschnittliche Blockungstemperatur ( $T_B$ ) von 11 K und zeigt bei 5 K hochkoerzitive, nicht sättigende Hysteresen. Oberhalb von 22 K verhält es sich superparamagnetisch. Magnetit und/oder Maghemitpartikel im Hirngewebe weisen eine breite Korngrößenverteilung auf. Ein Teil des Partikelspektrums hat eine Grösse im Eindomänenbereich und zeigt bei Raumtemperatur stabile Remanenz. Solche Partikel wurden sowohl durch die Form der IRM-Erwerbungscurven, wie auch durch die offenen Hysteresen und die FORC-Diagramme nachgewiesen. In den Meningeomen wurde ein signifikant höherer Anteil an magnetisch geordnetem Magnetit und/oder Maghemit als im Hippokampusgewebe festgestellt. FORC-Diagramme von Meningeomen zeigen auch, dass die stabilen Eindomänenpartikel miteinander magnetostatisch wechselwirken, was auf erhöhte lokale Konzentrationen und eventuelle Verklumpung im Gewebe hinweist.

Um einen besseren Einblick in die magnetischen Eigenschaften von Ferritin zu gewinnen, wurden die Messungen auf kommerziell erhältliches Pferdemiczferritin (Sigma) erweitert. Die Modellierung der magnetischen Eigenschaften von Pferdemiczferritin beruhte bisher auf der Annahme, dass der Ferritinkern nur aus einer einzigen antiferromagnetischen Phase, Ferrihydrit ( $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ), besteht. Hysteresemessungen zeigen allerdings, dass der Ferritinkern mindestens zwei magnetische Phasen aufweist. Magnetisierungsneukurven zwischen 50 K und 300 K wurden mit vier verschiedenen Modellen angenähert. Die Daten wurden mit einem Modell, welches eine Summe von Langevin-Funktionen beinhaltet, am besten beschrieben. Die modellierte Zweiphasenstruktur besteht aus einer hochkoerzitiven Phase, welche nicht sättigt, und einer niedrigkoerzitiven Phase, welche ein Sättigungsfeld von 300 mT aufweist. Die hochkoerzitive Phase entspricht dem antiferromagnetischen Ferrihydrit, während die niedrigkoerzitive Phase mit Magnetit, Maghemit oder einer Mischung von beiden übereinstimmt.

Für ein besseres Verständnis von Hirngewebe als magnetisches Multikomponentensystem wurde ein Zweikomponentensystem aus Pferdemiczferritin und Magnetit-Nanopartikeln mit einem Durchmesser von 10-20 nm magnetisch untersucht. Die induzierte Magnetisierung verhält sich gleich wie die induzierte Magnetisierung von Hirngewebe nach Abzug des Beitrages der diamagnetischen Gewebematrix und des paramagnetischen Blutes. Auch die FORC-Diagramme bei tiefen Temperaturen stimmen mit denjenigen von Hirngewebe bei Raumtemperatur gut überein.

Diese Arbeit zeigt deutlich, dass magnetische Messungen einen wichtigen Beitrag zur vollständigen Charakterisierung der magnetischen Eisenphasen in menschlichem Hirngewebe leisten. Meningeome enthalten einen höheren Anteil an magnetisch geordneten Eisenoxidpartikeln als Hippokampusgewebe. Ein kontrolliertes Zweikomponentensystem aus Nanopartikeln ergab ein robustes Modell für die magnetischen Eigenschaften von menschlichem Hirngewebe. Der Vergleich der magnetischen Eigenschaften eines kontrollierten mit einem komplexen biologischen System bietet eine gute Möglichkeit für ein besseres Verständnis der Eisendynamik in lebenden Organismen.