

Kompleksy gadolinowe w diagnostyce magnetycznego rezonansu jądrowego

Application of gadolinium complexes in magnetic resonance imaging

Streszczenie

Kompleksy metali o właściwościach paramagnetycznych znalazły zastosowanie jako środki kontrastowe do badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MRI). Podanie preparatów kontrastujących pozwala na uzyskanie bardziej wartościowego diagnostycznie obrazu, w porównaniu do badania MRI bez środka kontrastowego, szczególnie w stanach chorobowych prowadzących do zaburzeń czynności bariery krew-mózg oraz w chorobach nowotworowych.

W niniejszej publikacji przedstawiono stosowane w diagnostyce magnetycznego rezonansu jądrowego związki kompleksowe gadolinu – pierwiastka o właściwościach paramagnetycznych.

Słowa kluczowe: związki kompleksowe gadolinu, magnetyczny rezonans jądrowy (MRI)

Summary:

Metal complexes with paramagnetic properties have been used as contrast media for magnetic resonance imaging (MRI). Administration of contrast media enables to obtain diagnostically more valuable image, compared to the MRI without contrast agent, particularly in pathological conditions leading to the dysfunction of the blood – brain barrier, and in cancers.

This paper presents gadolinium complexes clinically applied in magnetic resonance imaging (MRI).

Key words: gadolinium complexes, magnetic resonance imaging (MRI)



dr n. farm. Magdalena Markowicz-Piasecka,
asystent w Zakładzie Chemii
Farmaceutycznej, Analizy Leków
i Radiofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. Elżbieta Mikiciuk-Olasik,
kierownik Zakładu Chemii
Farmaceutycznej, Analizy Leków
i Radiofarmacji
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zatwierdzono do opublikowania: sierpień 2014 r.

Za pomocą metod współczesnej diagnostyki medycznej możliwe jest uwidocznienie i ocena zmian zachodzących w organizmie. Nowoczesna diagnostyka medyczna coraz częściej wykorzystuje nieinwazyjne techniki obrazowe, do których należy m.in. tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI). Ogromne możliwości metod diagnostyki obrazowej sprawiły, że metody te stanowią absolutną podstawę rozpoznawania wielu chorób.

Podstawą zjawiska magnetycznego rezonansu jądrowego jest zdolność niektórych jąder pierwiastków posiadających moment magnetyczny do ulegania wzbudzeniu w zewnętrznym polu magnetycznym. W badaniach biomedycznych i chemicznych istotne znaczenie mają przede wszystkim jądra wodoru ^1H .

Podczas obrazowania metodą MRI głównym źródłem sygnałów są protony cząsteczek wody zawartej w organizmie, występującej jako woda związana lub wolna. Właściwość ta wpływa na różnice w sposobie zachowania się spinów jej

protonów w polu magnetycznym, co w efekcie daje różne czasy ich relaksacji T_1 i T_2 . Relaksacja podłużna (T_1) jest procesem wywołanym oddziaływaniem wzbudzonych protonów ze zmiennymi, lokalnymi polami magnetycznymi. Natomiast relaksacja poprzeczna (T_2) związana jest z różną prędkością precesji jąder wywołaną niejednorodnością pola magnetycznego. Wartości czasów relaksacji zależą od względnej proporcji między wodą związaną i wolną. Proces chorobowy zwiększa zawartość wody w objętej nim tkance, co w konsekwencji daje dłuższe czasy T_1 i T_2 . Podstawą diagnostyki MRI stanowi fakt, iż natężenia sygnałów odbierane przez detektor są różne dla jąder wodoru pochodzących z różnych tkanek, co pozwala odróżnić komórki zdrowe i zmienione patologicznie.

W diagnostyce MRI dla uzyskania nie budzącego wątpliwości wyniku badania konieczne jest stosowanie substancji określanych mianem kontrastów. Są to substancje, które wpływają na czas re-

laksacji jąder atomów. Do substancji wykazujących takie właściwości należą związki gadolinu (III), manganu (II) oraz żelaza (II).

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnej literatury dotyczącej stosowanych w diagnostyce MRI związków kompleksowych gadolinu.

Gadolin

Gadolin został odkryty w 1880 roku przez Jeana Charlesa Galissard de Marignac. Gadolin ma liczbę atomową 64, zaś masę atomową 157,25 u. Posiada siedem izotopów trwałych: ^{152}Gd (0,2%), ^{154}Gd (2,18%), ^{155}Gd (14,8%), ^{156}Gd (20,47%), ^{157}Gd (15,65%), ^{158}Gd (24,84%), ^{160}Gd (21,28%). Jest jednym z najbardziej interesujących pierwiastków grupy lantanowców.

Gadolin znajduje się na +3 stopniu utlenienia. Elektronami walencyjnymi są elektrony $6s^2$ oraz elektron $5d^1$. Podczas tworzenia kationu następuje utrata elektronów walencyjnych i powstaje konfiguracja elektronowa z siedmioma niesparo-

wanymi elektronami: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 4f^7$. Taka struktura charakteryzuje się szczególną trwałością. Na moment magnetyczny jonów Gd^{3+} ma wpływ wypadkowy moment spinowy elektronów podpowłoki 4f. Obecność tych niesparowanych elektronów jest źródłem właściwości paramagnetycznych Gd^{3+} .

Właściwości paramagnetyczne gadolinu są szeroko opisane w literaturze naukowej. Gadolin jest silnie magnetycznym pierwiastkiem i dlatego stosowany jest w magnetycznym rezonansie jądrowym, jako środek kontrastowy. Z drugiej strony, gadolin jest silnie toksycznym pierwiastkiem. Podczas diagnostyki MRI wymagane jest podanie pacjentowi substancji z gadolinem, stąd też koordynacja jonu gadolinu musi być całkowicie wyczerpana.

Gadolin (III) najchętniej tworzy kompleksy z ligandami zawierającymi tlen, jako donator pary elektronowej. Rzadziej koordynacja zachodzi przez atom azotu. Ligandem mocno wiązany przez jony gadolinu jest cząsteczka wody, która najczęściej znajduje się w wewnętrznej sferze koordynacyjnej. Dzięki dużym rozmiarom, jony lantanowców w roztworach wodnych posiadają dużą liczbę koordynacyjną. Liczba koordynacyjna gadolinu (III) najczęściej przyjmuje wartość 9. Obecnie wszystkie kompleksy gadolinu (III), które są stosowane w diagnostyce medycznej są dziewięciokoordynacyjnymi chelatami, w których ligand zajmuje osiem miejsc a dziewiąte jest uzupełniane przez cząsteczkę wody.

Związki kompleksowe gadolinu stosowane w diagnostyce obrazowej

Środki kontrastujące zawierające gadolin należą do tzw. środków pozytywnych, czyli wzmacniających sygnał pochodzący z narządu lub tkanki, którą wypełniają. Stosowane są przede wszystkim w diagnostyce chorób ośrodkowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szewstowego, serca, wątroby, nerek, nadnerczy oraz narządu rodnege. Podstawowy podział związków kontrastujących zbudowanych na bazie gadolinu obejmuje środki zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe.

Środki cieniujące zewnątrzkomórkowe służą do badania przepływu tkankowego. Ich nazwa bierze się z mechanizmu działania – nie mają one właściwości wnikania do komórek, lecz swobodnej perfuzji (przepływu) przez narządy.

Wewnątrzkomórkowe środki kontrastowe wnikają do komórek wiążąc się z białkami. Środki te charakteryzują się swoistym powinowactwem do określonych typów komórek: wątrobowych (hepatocytów), nadnercza, tkanki guza, czy układu śródbłonkowo-siateczkowego. Środki te znajdują zastosowanie w diagnostyce guzów, zmian zapalnych i niedokrwienia a także umożliwiają określenie perfuzji tkankowej.

Pierwszym paramagnetycznym środkiem kontrastującym zastosowanym w badaniach klinicznych był gadopentonian dwumegluminy, czyli kwas gadolino-dietylotriaminopięcioletowy – $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$, preparat **Magnevist**. Jest to jonowy, pozakomórkowy związek kontrastujący, wykazujący największy moment magnetyczny wśród środków paramagnetycznych. Stosowany jest do wzmocnienia kontrastowości obrazów w badaniach MRI całego ciała, a w szczególności do uwidaczniania guzów oraz następczej diagnostyki różnicowej przy podejrzeniu oponiaka, nerwiaka osłonkowego (nerwu słuchowego), guzów naciekających (np. glejaka) i przerzutów; do uwidaczniania małych guzów oraz przy podejrzeniu nawrotu po leczeniu operacyjnym. Podanie Magnevistu pozwala uzyskać informacje o funkcji i perfuzji przeszczepionej nerki, a także przy rozróżnianiu tkanki nowotworowej od otaczającego ją obrzęku.

Kwas gadoterowy – $Gd(DOTA)$, preparat **Dotarem** jest poliazamakrocyklicznym paramagnetycznym kompleksem gadolinu, stosowanym, jako niespecyficzny, zewnątrzkomórkowy środek kontrastujący w diagnostyce MRI. Stosowany jest do określania zmian patologicznych w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego i okolicznych tkanek; zmian patologicznych w obrębie wątroby, nerek, trzustki, miednicy, płuc, serca, piersi i układu mięśniowo-szkieletowego; oraz zwężeń w tętnicach, zwłaszcza w tętnicach wieńcowych. Kompleks gadolinu

(III) z kwasem 1,4,7,10-tetraazacykloodekano-N,N',N'',N'''-tetraoctowym jest trwały termodynamicznie i kinetycznie w środowisku wodnym, dzięki czemu $Gd(DOTA)$ jest jednym z bardziej efektywnych i bezpiecznych związków kontrastujących.

Kolejnym zewnątrzkomórkowym kompleksem gadolinu jest gadodiamid – $Gd(DTPA-BMA)(H_2O)$, preparat **Omniscan**. Związek ten wykazuje niejonowy charakter, dzięki czemu nie powoduje wzrostu osmolalności krwi po podaniu dożylnym. Omniscan w porównaniu z Magnevistem charakteryzuje się mniejszą toksycznością oraz wyższą selektywnością. Wykazuje także lepsze właściwości relaksacyjne powodujące zwiększenie intensywności obserwowanego sygnału. Omniscan stosowany jest w obrazowaniu czaszki i rdzenia kręgowego oraz całego ciała w tym: obszaru głowy i szyi, przestrzeni piersiowej i serca, kończyn, brzucha i miednicy (gruczołu krokowego i pęcherza moczowego), piersi, trzustki i wątroby, nerek, układu mięśniowo-szkieletowego i naczyń krwionośnych (angiografia).

Gadoteridol jest następnym stosowanym w diagnostyce związkiem należącym do zewnątrzkomórkowych, niejonowych środków kontrastujących. Jest to kompleks gadolinu z kwasem 10-(2-hydroxypropylo)-1,4,7,10-tetraazacykloodekano-1,4,7-trioctowym – $Gd(HP-DO3A)$, preparat **ProHance**. ProHance stosowany jest w diagnostyce obrazowej mózgu, rdzenia kręgowego, kręgosłupa oraz całego ciała – wątroby, gruczołu piersiowego, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek miękkich.

Gadobutrol – $Gd(DO3A-butrol)$, preparat **Gadovist** jest obojętnym zewnątrzkomórkowym środkiem kontrastującym, stosowanym w stanach chorobowych prowadzących do zaburzeń czynności bariery krew-mózg, zaburzeń przepływu krwi w mózgu czy zwiększenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej: guzach mózgu pierwotnych i przerzutowych, chorobach zapalnych, chorobach demielinizacyjnych. Szczególnymi wskazaniami do stosowania Gadovistu w badaniach kanału kręgowego są: różnicowanie guzów wewnątrz- i zewnątrzrdzeniowych, obrazowanie części li-

tej guza, ocena rozległości guza wewnątrz rdzenia kręgowego.

Gadolinowe wewnątrzkomórkowe środki kontrastujące to związki wykazujące powinowactwo do określonych tkanek. Należy tutaj wymienić gadobenzian dimegluminy – Gd(BOPTA, preparat **MultiHance**, który łączy w sobie właściwości konwencjonalnego niespecyficznego znacznika gadolinowego z kontrastem selektywnym względem hepatocytów. Po podaniu Gd(BOPTA) krąży nie tylko w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ale jest wychwytywany przez aktywne hepatocyty i wydalanany do żółci poprzez kanalikowe transportery anionowe. Gd(BOPTA) jest wydalanany w postaci niezmienionej przez nerki i wątrobę. W badaniach prowadzonych na pacjentach z chorobami wątroby wykazano, że MultiHance ma zdolność do obrazowania zarówno naczyń wątrobowych i przestrzeni pozakomórkowej w krótkim czasie od podania, jak i prawidłowych hepatocytów w czasie późniejszym (40-120 minut od iniekcji). Badania kliniczne potwierdzają, że preparat może być stosowany w szerokiej gamie badań MRI, od angiografii po mammografię MR.

Kolejnym związkiem do selektywnej diagnostyki wątroby jest sól sodowa kwasu gadoksetowego (Gd(EOB-DTPA), preparat **Primovist**). Jest to kompleks gadolinu z etoksybenzylodietylenotriaminopięciocentanem disodowym. Preparat przeznaczony jest do wspomaganie wykrywania i rozpoznawania zmian, które mogą występować w wątrobie. Dzięki niemu można lepiej ocenić nieprawidłowe zmiany w wątrobie (ich liczbę, rozmiar oraz rozmieszczenie). Zmiany w wątrobie wykazujące brak lub małą czynność hepatocytów, takie jak torbiele, nowotwory wątroby oraz przerzuty nowotworów do wątroby wykazują brak wychwytu Gd(EOB-DTPA). Jednak zmiany patologiczne zbudowane z wysoko zróżnicowanych komórek mogą wykazywać obecność czynnych hepatocytów i charakteryzować się pewnym stopniem wzmocnienia w fazie obrazowania wątroby. Z tego powodu dla prawidłowej diagnozy wymagane są dodatkowe badania kliniczne.

Kompleksy gadolinu Gd(BOPTA) i Gd(EOB-DTPA) są transportowane do hepatocytów na drodze transportu

aktywnego, poprzez wiązanie z błonowymi, niespecyficznymi białkami transportującymi. Zwiększone stężenie bilirubiny i ferrytyny może osłabiać ich działanie kontrastujące. Po przejściu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej związki te są uwalniane do żółci w niezmienionej postaci. Z organizmu są eliminowane w równym stopniu przez wątrobę i nerki.

Gadowersetamid (preparat **OptiMARK**) stosuje się w celu uzyskania wyraźniejszego obrazu u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem nieprawidłowych struktur w ośrodkowym układzie nerwowym, rdzeniu kręgowym lub wątrobie u dorosłych chorych i u dzieci w wieku dwóch lat i starszych.

Gadofosveset (preparat **VASOVIST**) to stabilny chelat gadolinowy kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (GdDT-PA) z podstawnikiem difenylcykloheksylofosforanowym (gadofosweset trisodowy). Preparat jest stosowany u pacjentów, u których wykonywana jest angiografia metodą rezonansu magnetycznego (MRA) – badanie diagnostyczne, w którym rejestruje się obrazy przepływu krwi w organizmie. Vasovist stosuje się w celu uzyskania wyraźniejszego obrazu u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem problemów dotyczących naczyń krwionośnych w jamie brzusznej lub kończynach dolnych.

Podsumowanie

Substancje stosowane jako środki kontrastujące to w głównej mierze związki gadolinu, jednak dostępne są także związki manganu oraz żelaza. Manganowym środkiem kontrastującym wprowadzonym do klinicznej diagnostyki wątroby jest mangafodipir trisodowy Mn (PDPD – preparat **Teslascan**).

W diagnostyce MRI wątroby stosowane są także, wychwytywane przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, superparamagnetyki składające się z tlenków żelaza połączonych najczęściej z dekstranem (SPIO – *superparamagnetic iron oxide*). W zastosowaniu klinicznym dostępne są dwa preparaty z tej grupy związków: **Ferrixan** (Resovist) oraz **Ferumoxide** (Endorem).

Należy podkreślić, że wszystkie obecnie stosowane środki kontrastowe są niespecyficzne. Od lat trwają nieustanne prace w poszukiwaniu związków wykazujących swoistość względem określonych narządów.

Adres do korespondencji:
magdalena.markowicz@umed.lodz.pl

BIBLIOGRAFIA

- Runge VM, Clanton JA, Lukehart CM, Partain CL, James AE., (1983) "Paramagnetic agents for contrast enhanced NMR imaging: review." *AJR*. 141, 1209-1215.
- Caravan P., Ellison JJ., McMurry TJ., Laufer RB., (1999) „Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications.” *Chem. Rev.* 99, 2293-2352.
- de Haen C., Lorusso V., Luzzani F., (1996) "Hepatic transport of gadobenate dimeglumine in TR-rats." *Acad Radiol.* 3, S452-54.
- Kirchin MA., Pirovano G., Venetianer C., (1998) "Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA), an overview." *Invest Radiol.* 33, 798-809.
- Schuhmann GG., Schmitt WH., Press WR., Negishi C., Weinmann HJ., Speck U., (1992) „Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system.” *Radiology* 183,59-64.
- Lewin MD., Clement O., Belguise-Valladier P., Tran L., Cuendo CA., (2001), "Hepatocyte Targeting with Gd-EOB-DTPA: Potential Application for Gene Therapy." *Investigative Radiology.* 36(1), 9-14.
- Karwowski B., Witczak M., Mikiciuk-Olasik E., Studniarek M.,(2008), *Gadolinium Gd(III) complexes with derivatives of nitriloacetic acid: synthesis and biological properties*, *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 65, 535-541.
- Mikiciuk-Olasik E., Wojewoda E., Blichowski I., Witczak M., Karwowski B., Wągrowaska-Danilewicz M., Stasikowska O., (2010), *Determination of stability constants and acute toxicity of potential hepatotropic gadolinium complexes*. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67, 119-127.
- http://www.radiologia24.pl/srodki_kontrastowe_stosowane_w_rezonansie_magnetycznym.htm, stan z dnia 7.08.2014
- <http://www.takeda.com.pl/products/srodki-kontrastowe/prohance/>, stan z dnia 8.08.2014
- <http://www.urpl.gov.pl/drugs>, stan z dnia 8.08.2014 – charakterystyki produktów leczniczych: *Magnevist, Dotarem, Omniscan, ProHance, Gadovist, MultiHance, Promovist*.
- Kahakachchi Ch., Moore D., (2010), *Identification and characterization of gadolinium(III) complexes in biological tissue extracts*. *Metallomics*, 2, 490-497.