

Hubert Vogler:

MRT Kontrastmittel - Strukturen und Wirkungsweisen

Der eigentlich wirksame Bestandteil der MRT-Kontrastmittel sind sogenannte paramagnetische Metallionen. Diese enthalten in einer ihrer Elektronenschalen eine unterschiedliche Anzahl ungepaarter Elektronen, deren Eigenrotation (Spin) ein magnetisches Moment bewirkt, welches genau wie im Falle der Wasserstoffprotonen, vereinfacht als magnetisches Dipolfeld betrachtet werden kann. Allerdings ist dieses nahezu 1000fach stärker als das der Protonen und kann entsprechend das von den Protonen bewirkte Signal beeinflussen. Am häufigsten wird Gadolinium verwendet, ein Element der Seltenen Erden.

Um eine gute Verträglichkeit und die erwünschten pharmakokinetischen Eigenschaften zu erhalten, müssen die Metallionen in geeigneter Weise „verpackt“ werden. Grob lassen sich zwei wichtige Strukturtypen unterscheiden. (Abb. 1):

1. Metall-Komplexe, die aus Gadolinium (Gd) und einer Polyamino-carbonsäure bestehen (siehe Abbildung 1). Gd-Komplexe waren die ersten auf dem Markt verfügbaren MR-KM und stellen nach wie vor die wichtigste Gruppe der MR-Kontrastmittel. Sie können mit verschiedenen Seitengruppen versehen werden (s. Abbildung) und erhalten auf diese Weise unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften (s. unten).

2. Superparamagnetische Eisenoxid-Partikel, häufig als SPIO bezeichnet (von superparamagnetic iron oxid particle). Diese setzen sich zusammen aus einem Eisenoxidkern meist in einer Größe von ca. 5 nm, der von einer Hülle, z.B. aus

Carboxydextran, umgeben ist. Der Gesamtdurchmesser variiert mit der Art der Hülle zwischen 10 und 200 nm. MRT-Kontrastmittel auf der Basis von Eisenoxidpartikel werden derzeit nur als Leber-Kontrastmittel eingesetzt (Endorem[®], Resovist[®])

Wirkungsweise

Grundsätzlich bewirken MR-Kontrastmittel immer sowohl eine Verkürzung der T1- als auch der T2-Relaxationszeiten. Das Maß für die Wirksamkeit bezüglich der Verkürzung der Relaxationszeiten

ist die sogenannte Relaxivität (T1- bzw. T2-Relaxivität).

Eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit führt bei T1-Gewichtung zu einer Erhöhung der Signalinten-

sität, während die Verkürzung der T2-Relaxationszeit (=Dephasierung der Spins) das Signal verringert. Die Verkürzung der T2-Relaxationszeit macht sich bei Verwendung T1-gewichteter Sequenzen erst bei sehr hohen Konzentrationen bemerkbar

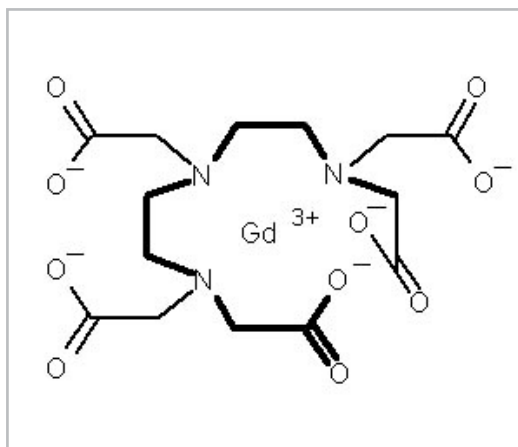
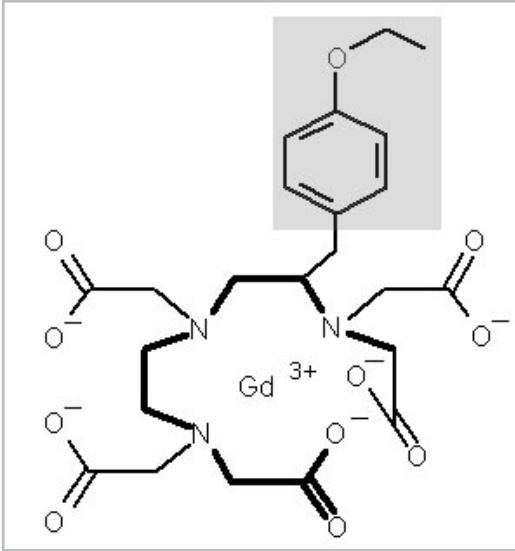
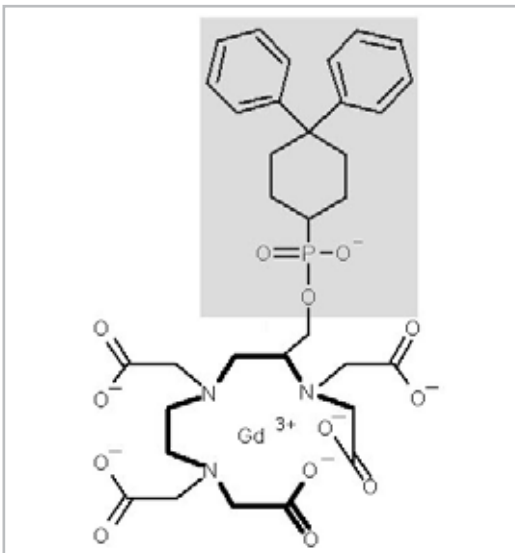


Abb. 1: Grundstruktur der Gd-Komplexe. Gadopentetsäure (Magnevist) als Prototyp der Gadoliniumkomplexe

(z.B. der Bolus bei der MR-Angiographie). Um ein maximales Signal zu erreichen, ist es dann von entscheidender Bedeutung, die Echozeit so kurz wie möglich zu halten. Die Eisenoxidpartikel haben grund-



■ Abb. 2: Gadoxetsäure (Primovist®): Die Modifikation der Grundstruktur aus Abbildung 1 mit der grau unterlegten Struktur führt zur Aufnahme in die Hepatozyten. (Leberspezifisches Kontrastmittel)



■ Abb. 3: Gadofosveset (Vasovist®): Die Modifikation der Grundstruktur aus Abbildung 1 mit der grau unterlegten Struktur führt zu einer lockeren Bindung an Plasmaalbumin. (Blood-Pool-Kontrastmittel)

sätzlich ein verhältnismäßig viel stärkeren Einfluß auf die Verkürzung der T2-Relaxationszeit als die Gd-Komplexe, weshalb sie auch

Molekulargewicht von ungefähr 600. Sie verteilen sich im interstitiellen Raum und durchdringen keine Zellmembran, weshalb sie auch

„Schwarzma-cher“ verwendet bzw. bezeichnet werden. Die Gd-Komplexe werden entsprechend „Weißmacher“ genannt.

Bei bestimmten Untersuchungen (z.B. Perfusionsimaging beim Gehirnin-farkt) können diese „Weißmacher“ aber auch als „Schwarzma-cher“ fungieren, indem bei der Passage des Kontrastmittel-Bolus stark T2-gewichtete Sequenzen verwendet werden.

Extrazelluläre MR-KM

Bei den derzeit eingesetzten extrazellulären KM handelt es sich ausschließlich um Gd-Komplexe mit einem

als extrazelluläre Kontrastmittel bezeichnet werden. Die intakte Blut-Hirn-Schranke wird von diesen Substanzen nicht durchdrungen. Aus diesem Grunde sind die Kontrastmittel bei Läsionen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke auch besonders wirkungsvoll und die entsprechenden Bilder eindrucksvoll. Auch die Blut-Plazenta-Schranke stellt für diese Substanzen ein Hindernis dar, allerdings nicht in dem Ausmaße wie die Blut-Hirn-Schranke.

Die meisten dieser Substanzen sind extrem hydrophil und werden nahezu ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Eine Ausnahme ist die Gadobensäure (Multihance), welche eine lipophile Seitengruppe enthält (ähnlich wie die Gadoxetsäure in Abb. 2), die eine geringe Aufnahme in die Hepatozyten und die Ausscheidung über die Galle (3 – 5%) bewirkt und deswegen auch zu den leberspezifischen Kontrastmitteln gerechnet werden kann (siehe unten). Die Halbwertszeit aller dieser Substanzen im Blut beträgt ca. 90 Minuten und entspricht weitgehend der renalen Ausscheidung. Dies bedeutet, dass nach 24 Stunden nahezu die gesamte Kontrastmittel-Menge ausgeschieden ist.

Die meisten dieser Substanzen werden als 0.5 molare Lösungen angeboten. Lediglich Gadobutrol (Gadovist) kann aufgrund seiner speziellen physiko-chemischen Eigenschaften als 1 molare Lösung ver-

wendet werden. Die normale Dosis bei den Gd-Komplexen beträgt 0.1 mmol/kg Körpergewicht. Dies entspricht bei einem 75 kg schweren Patienten einem Injektionsvolumen von lediglich 15 ml. In besonderen Fällen, z.B. zum Ausschluß von Metastasen, werden bis zu 0.3 mmol/kg gegeben.

Leberspezifische Kontrastmittel

Die Leber ist das Organ, das am leichtesten „anzusteuern“ ist. In seiner Funktion als Filter für die aus dem Darm kommenden Substanzen bzw. Fremdkörper (Bakterien) und als „chemische Fabrik“ des Körpers verfügt sie gleich über zwei Zelltypen, die als Ziel in Frage kommen. Dieses sind zum einen die Kupferzellen (Makrophagen) und zum anderen die Hepatozyten. Kupferzellen nehmen alle partikulären Substanzen auf und sind deshalb Ziel der superparamagnetischen Eisenoxidpartikel (Endorem[®], Resovist[®]). Diese Präparate werden im wesentlichen als Schwarzmacher verwendet.

Gadobensäure und Gadoxetsäure (Abb. 2) sind Gd-Komplexe mit leicht lipophilen Substituenten, welche ihre Aufnahme in die Hepatozyten und die Ausscheidung in die Galle bewirken. Gadobensäure wird zu 3 – 5 % über die Galle ausgeschieden und kann deshalb auch den extrazellulären Kontrastmitteln zugeordnet werden., Gadoxetsäure zu ca. 50 %. Konkurrierend werden

diese Substanzen genauso schnell wie die ausschließlich extrazellulären Kontrastmittel über die Niere ausgeschieden. Im Falle der Gadoxetsäure wird dadurch die Geschwindigkeit der Ausscheidung im Vergleich zu den reinen extrazellulären Kontrastmitteln (z.B. Gadopentetsäure) deutlich erhöht; die Halbwertszeit im Blut beträgt hier lediglich 60 Minuten.

Da pathologische Areale meist keine normalen Hepatozyten oder Kupferzellen haben, findet dort keine KM-Anreicherung statt, so dass ein entsprechend großer Kontrast zum Normalgewebe resultiert, sei es durch „Schwarzmacher“ wie den Eisenoxidpartikeln oder durch „Weißmacher“ also den Gd-Komplexen. Deswegen genügen im Vergleich zu den extrazellulären KM deutlich geringere Dosen.

Blood-Pool Kontrastmittel

Bei den Blood-Pool Kontrastmitteln handelt es sich definitionsgemäß um Substanzen, die nicht oder nur zu einem geringen Anteil den Blutraum verlassen. Das erste und bislang einzige zugelassene Präparat dieser Art ist Gadofosveset (Abb. 3). Hierbei handelt es sich um einen Gd-Komplex mit einer lipophilen Seitengruppe, die reversibel (zu ca. 80%) an Plasmaalbumin bindet. Lediglich die ungebundene Fraktion tritt im Bereich der Kapillaren in das Interstitium über bzw. kann über die Niere ausgeschieden wer-

den. Neben seiner Eigenschaft als Blood-Pool-Kontrastmittel zeichnet sich Gadofosveset durch eine sehr hohe Relaxivität aus. Aus diesem Grunde wird auch nur eine relativ geringe Dosis benötigt (0.03 mmol/kg, zum Vergleich: 0.1 mmol/kg bei den extrazellulären Kontrastmitteln). Blood-Pool-Kontrastmittel erlauben neben der „klassischen“ Darstellung der (arteriellen) Gefäße in der Bolus-Phase auch eine Gefäßdarstellung zu späteren Zeitpunkten.

Ausblick

Nicht zuletzt wegen der hohen Empfindlichkeit der MRT gegenüber Kontrastmitteln gibt es eine nahezu unüberschaubare Vielzahl von Ansätzen, die auf eine spezifische Darstellung bestimmter Gewebe, Tumore oder pathologischer Prozesse abzielen. Mit dem sogenannten Molecular Imaging werden die Versuche charakterisiert, auf molekularer Ebene bestimmte Strukturen wie Rezeptoren oder Enzyme anzusteuern, um z.B. bestimmte metabolische Vorgänge sichtbar zu machen. Inwieweit diese Ansätze jemals für den klinischen Alltag umgesetzt werden können, bleibt jedoch fraglich.

▶ Dr. rer. nat.
Hubert Vogler
Schering Deutschland GmbH
Max-Dohrn-Straße 10
D-10489 BERLIN