

## Innovative Kontrastmittel für den medizinischen Durchblick

### *Innovative Contrast Media for Medical Imaging Techniques*

Annemarie Happe

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Kontrastmittel liefern zusätzliche funktionelle Informationen, der Informationsgehalt in Bezug auf molekulare Unterschiede bei verschiedenen Erkrankungen ist aber relativ unspezifisch. Biomedizinische Techniker/innen, Quantenphysiker/innen und Chemiker/innen wollen dieses Problem beheben: mithilfe eines Kontrastmittelkonzepts, das auf einem quantenmechanischen Effekt basiert.

Wollte ein Arzt früher feststellen, ob sein Patient z. B. die „Zuckerkrankheit“ hatte, kostete er dessen Urin. Mit dem heutigen Wissen über Krankheitsursachen hat sich auch die Diagnostik grundlegend verändert und ist um ein Vielfaches genauer geworden. Neben Laboruntersuchungen gehören nichtinvasive bildgebende Verfahren wie CT und MRT zur Routine. Aber auch diese Verfahren stoßen an ihre Grenzen – besonders, wenn es darum geht, molekulare und metabolische Veränderungen im Zusammenhang z. B. mit Krebs,

Magnetic resonance imaging (MRI) has meanwhile become indispensable to everyday clinical activities. Contrast media provide additional functional information, but the informational content with respect to molecular differences in various illnesses is relatively non-specific. Bio-medical engineers, quantum physicists and chemists want to remedy this problem by using the concept of a contrast-medium based on an effect from quantum mechanics.

If in former times a doctor wanted to know if his patient had diabetes, he tasted his urine. With our modern knowledge of the causes of disease, diagnostics have changed fundamentally and become much more exact. Apart from laboratory tests, non-invasive imaging techniques, such as CT and MRI, have become routine. But according to Hermann Scharfetter from the Institute of Medical Engineering at Graz University of Technology even these techniques come up against their limits – especially when it comes to visualising molecular and metabolic changes in the context of cancer, Alzheimer's and heart disease at high resolution and sensitivity.

**Abbildung 1:**  
Ein Forschertrio der TU Graz lässt mit einem Konzept für völlig neue Kontrastmittel aufhorchen: Stefan Spirk, Andreas Petrovic und Hermann Scharfetter (v. l. n. r.) vor dem Forschungs-MR-Tomografen.

*Figure 1:*  
A research trio from Graz University of Technology attracts attention with a concept for completely new contrast media. Stefan Spirk, Andreas Petrovic and Hermann Scharfetter (from left to right) in front of the research MRI scanner.

**Visionary approach, international team**

With a visionary approach from Graz which falls back on the quantum mechanical effect of so-called quadrupole relaxation, even more differentiated images of the body's interior will be made in the future. Decision-makers of the European science funding programme FET Open recognised that the idea of Scharfetter and his colleagues Andreas Petrovic and Stefan Spirk bore in itself potential for an important innovation. They are funding the Graz researchers and their



Alzheimer und Herzerkrankungen mit hoher Auflösung und Sensitivität sichtbar zu machen, schildert Hermann Scharfetter vom Institut für Medizintechnik der TU Graz.

### Visionärer Ansatz, internationales Team

Mit einem visionären Ansatz aus Graz, der auf den quantenmechanischen Effekt der sogenannten Quadrupolrelaxation zurückgreift, sollen künftig noch differenziertere Bilder aus dem Körperinneren angefertigt werden. Entscheidungsträger/innen des europäischen Wissenschaftsförderprogramms FET Open haben erkannt, dass diese Idee von Scharfetter und seinen Kollegen Andreas Petrovic und Stefan Spirk das Potenzial zu einer bedeutenden Innovation in sich trägt: Sie fördern die Grazer Forscher und ihre internationalen Kooperationspartner/innen bis Ende 2018 mit rund 2,5 Mio. Euro. Neben den Mitarbeitern der TU Graz zählen eine polnische Quantenphysikerin, ein schwedischer Quantenchemiker, eine slowenische Materialwissenschaftlerin sowie eine Grazer Toxikologin zum Projektteam.

„Generell wollen wir krankhafte Veränderungen auf zellulärer Ebene und molekulare Signaturen von Krankheiten in vivo sichtbar machen und charakterisieren können“, erläutert der Grazer biomedizinische Techniker. Er setzt sein Fachwissen für Anwendungen zum sogenannten „Molecular Imaging“ (MI) und für die Theranostik ein, die mithilfe von bildgebenden Verfahren u. a. darüber Auskunft geben kann, ob das Therapeutikum auch korrekt am Zielort angekommen ist.

Die MRT als bildgebendes Verfahren bietet eine hohe Auflösung und einen hervorragenden Kontrast in der anatomischen Darstellung und kommt ohne schädigende ionisierende Strahlung aus. Mit ihr können hoch aufgelöste Schnittbilder des Körperinneren erstellt werden. Diese wie auch andere Werkzeuge der klinischen Bildgebung seien jedoch noch weit davon entfernt, methodisch und technisch abgeschlossen zu sein, ist der Forscher überzeugt. Die MRT arbeitet mit einem starken Magnetfeld und hochfrequenten elektromagnetischen Feldern. Damit werden die magnetischen Kernmomente von im menschlichen Gewebe reichlich vorhandenen Wasserstoffatomen für kurze Zeit aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt. Dieses bei der sogenannten Resonanzfrequenz >

*international cooperation partners to the tune of 2.5 million euros up to the end of 2018. Apart from staff at Graz University of Technology, members of the project team include a Polish quantum physicist, a Swedish quantum chemist, a Slovenian materials scientist and a Graz toxicologist.*

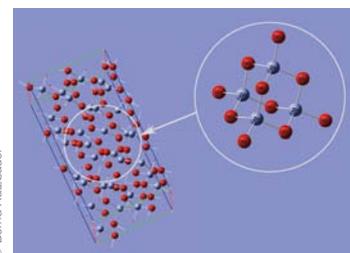
*“In general we want to make pathological changes at a cellular level and molecular signatures of illnesses visible in vivo,” explained the Graz biomedical engineer. He utilises his specialist knowledge for applications in so-called molecular imaging (MI) and theranostics which, with assistance from imaging techniques, among other things, can give information as to whether the therapeutic agent has arrived at the right destination.*

*The MRI imaging technique provides high resolution and excellent contrast in anatomical representation and works without damaging ionising radiation. It enables high-resolution sectional images of the body’s interior to be made. The researcher is convinced that the development of this and other tools of clinical imaging techniques are still a long way from being technically and systematically perfected.*

*MRI works using a strong magnetic field and high-frequency electromagnetic fields. The nuclear magnetic moments of the hydrogen atoms that are found in abundance in human tissue are temporarily put out of equilibrium. This phenomenon, which occurs at the so-called resonance frequency, gives an insight into the composition and structure of tissues because the nuclei return to their original state at different speeds depending on the tissue. These differences described through the so-called relaxation times form the most important contrast mechanism of MRI.*

### Quadrupole resonance for enhancing signals

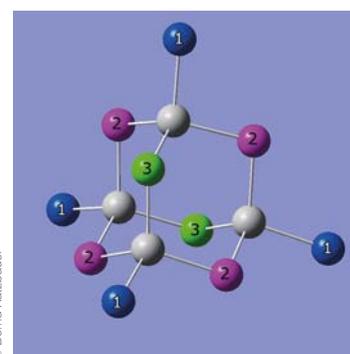
*Contrast media can alter relaxation times through their magnetic characteristics and thus increase the explanatory power of the images. “We assume that considerably more processes can be visualised using our concept than with previous substances,” says Scharfetter. According to the Graz researcher’s theory, an extremely versatile contrast mechanism could be created with the help of so-called cross relaxation, which occurs in the presence of nuclei with a so-called electrical quadrupole moment and characteristic quadrupole resonance frequencies. If hydrogen nuclei enter into >*



© Bernd Katzbauer

**Abbildung 2:**  
Ein größerer Ausschnitt aus einem Kristall der Referenzsubstanz Zinkbromid ( $ZnBr_2$ ), die allerdings nicht für Kontrastmittel geeignet ist. Der gezoomte Bereich zeigt die Lage der Zink (Zn)-Atome und Brom (Br)-Atome.

**Figure 2:**  
A large section of a crystal of the reference substance  $ZnBr_2$ , which, however, is not suitable as a contrast medium. The magnified area shows the position of the Zn and Br atoms.



© Bernd Katzbauer

**Abbildung 3:**  
Kristallausschnitt mit drei verschiedenen eingefärbten Gruppen von Br-Atomen, die jeweils etwas andere Bindungsverhältnisse und daher etwas andere Quadrupolresonanzfrequenzen haben.

**Figure 3:**  
Section of a crystal with three different coloured groups of Br atoms, each with slightly different bonding properties and thus slightly different quadrupole frequencies.

auftretende Phänomen gibt Einblick in Aufbau und Struktur der Gewebe, denn die Kerne kehren je nach Gewebe verschieden schnell in ihre Ausgangslage zurück. Diese durch Relaxationszeiten beschriebenen Unterschiede bilden den wichtigsten Kontrastmechanismus für MRT.

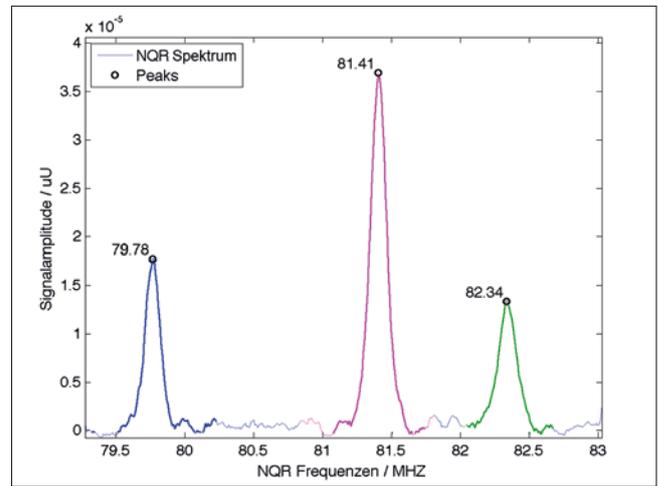
### Quadrupolresonanz zur Signalverstärkung

Kontrastmittel können aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften die Relaxationszeit verändern und damit die Aussagekraft der Bilder erhöhen. „Wir gehen davon aus, dass sich mit unserem Konzept deutlich mehr Prozesse abbilden lassen als mit bisherigen Substanzen“, so Scharfetter. Nach der Theorie der Grazer Forscher könnte mithilfe sogenannter Kreuzrelaxation, die bei der Anwesenheit von Kernen mit einem sogenannten elektrischen Quadrupolmoment und charakteristischen Quadrupolresonanzfrequenzen möglich wird, ein äußerst vielseitiger Kontrastmechanismus entstehen. Treten nämlich Wasserstoffkerne in Resonanz zu den Quadrupolkernen, so beschleunigt dies ihre Relaxation, was wiederum zu einer Kontrastverstärkung führt. Der Effekt tritt allerdings nur auf, wenn die Resonanzfrequenzen der beiden Kerne gleich sind. Eine große Herausforderung wird es daher sein, die chemischen Verbindungen der Quadrupolkerne so zu designen, dass ihre Resonanzfrequenzen in der Nähe der Zielfrequenz für klinische MR-Tomografie liegen.

### Smart und sensitiv

„Unsere Idee bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Entwicklung hochspezifischer, ‚smarter‘ Kontrastmittel“, betont Scharfetter. Das Schöne an der Quadrupolfrequenz sei, dass sie durch Veränderungen des Magnetfeldes, aber auch durch chemische Bindungen, die das elektrische Feld rund um den Quadrupolkern beeinflussen, verschoben wird. „Mit dem Magnetfeld kann man so den Effekt z. B. ein- und ausschalten. Ändert die chemische Umgebung – wie z. B. der pH-Wert – die Elektronenverteilung um den Kern, so ändert sich die Kreuzrelaxation. Damit haben wir einen Schlüssel in der Hand, um auf chemische Bindungen sensibel zu werden“, erklärt der Grazer Forscher. „Wir konzentrieren uns dabei auf metallische Quadrupolkerne mit geeigneten Resonanzfrequenzen“, schildert Scharfetter den aktuellen Stand.

Die Arbeit der nächsten Jahre umfasst das Design von quantenmechanischen und -chemischen Modellen, die simulationsgestützte Synthese der Kernkomponenten und der sie tragenden Nanopartikel, die für die Einstellung der Effizienz des Effektes wichtig sind, sowie ihre detaillierte Charakterisierung bis hin zur Erprobung des gesamten Komplexes an Zellkulturen im 3-Tesla-Hochfeld-MR-Tomografen der TU Graz. „Das alles erfordert exzellente wissenschaftliche Fachkompetenz in Bereichen der Quantenphysik, Chemie, des Biomedical Engineering bis hin zur Toxikologie und ist nur im interdisziplinären Team, wie wir es hier bilden konnten, möglich“, betont der Projektleiter. ■



© Bernd Katzbauer

**Abbildung 4:**

**Quadrupolresonanz-Spektrum von Br mit den drei unterschiedlichen Peaks in den entsprechenden Farben. Die Kunst beim Kontrastmittel-Design besteht darin, die Bindungsverhältnisse so zu tunen, dass die Frequenzen die richtigen für 3-Tesla-Bildgebung sind.**

**Figure 4:**

**Quadrupole resonance spectrum of Br with three different peaks in different colours. The art of designing contrast media consists of tuning the bonding properties in such a way that the frequencies are exactly right for 3-Tesla imaging.**

resonance with the quadrupole nuclei, this accelerates their relaxation, which in turn leads to an enhancement of the contrast. The effect only occurs, however, when the resonance frequencies of both nuclei are the same. Designing the chemical bonds of the quadrupole nuclei so that their resonance frequencies lie in the range of the target frequency for clinical MRI will be a huge challenge.

### Smart and sensitive

“Our idea offers numerous possibilities to develop highly specific, smarter contrast media,” emphasises Scharfetter. The great thing about the quadrupole frequency is that it is shifted by alterations in the magnetic field and also by chemical bonds which influence the electrical field around the quadrupole nuclei. “You can thus switch the effect on or off by means of the magnetic field. If the chemical environment – such as, for instance, the pH value – changes the distribution of the electrons around the nuclei, the cross relaxation also changes. We thus have a key to enable us to become sensitive to chemical bonding,” says the Graz researcher. “We’re concentrating on metallic quadrupole nuclei with suitable resonance frequencies,” explains Scharfetter about the current progress.

The work of the next few years comprises the design of quantum mechanical and quantum chemical models, the simulation-aided synthesis of nuclear components and the nanoparticles that carry them, which are important for the adjustment of the efficiency of the effect, and their detailed characterisation including testing the whole complex on cell cultures in the 3-Tesla high-field MRI scanner of Graz University of Technology. “All this requires excellent scientific competence in the fields of quantum physics, chemistry, biomedical engineering and toxicology and is only possible in an interdisciplinary team like the one we’ve been able to put together here,” stressed the project leader. ■