

Neue Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie: Projekt CONQUER

New Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: Project CONQUER

Hermann Scharfetter

Das von der Europäischen Kommission über drei Jahre finanzierte Projekt CONQUER wurde Ende August 2018 erfolgreich abgeschlossen. Das internationale Forschungsteam konnte zeigen, dass neuartige Kontrastmittel für Magnetresonanztomographie (MRT) auf Basis der quantenmechanischen Quadrupol-Relaxationsverstärkung (QRE) durch ^{209}Bi -Kerne entwickelt werden können.

MRT ist als bildgebende Diagnostikmethode aus der modernen Medizin aufgrund der ausgezeichneten Bildauflösung, der hohen Eindringtiefe und des hervorragenden Gewebekontrasts bei gleichzeitigem Verzicht auf ionisierende Strahlung nicht mehr wegzudenken. Der Bildkontrast entsteht durch gewebeabhängige Dichte und Relaxationseigenschaften der enthaltenen Protonen. Während die Methode bei der morphologischen und funktionellen Bildgebung extrem erfolgreich ist, gibt es im Bereich molekularer Bildgebung aber noch einiges an Luft nach oben. Auf molekulare Prozesse sensitive und gleichzeitig biokompatible Kontrastmittel könnten es ermöglichen, Pathologien und biologische Abläufe auf dieser Ebene abzubilden, und unzählige neue Möglichkeiten in der medizinischen Diagnostik eröffnen. Im Projekt CONQUER haben Chemiker/innen, Materialwissenschaftler/innen, biomedizinische Techniker/innen, Quantenphysiker/innen und Toxikolog/innen in einem interdisziplinären, internationalen Forschendenteam genau an dieser Idee gearbeitet.

Idee

Die Grundidee zeigt Abbildung 1: Wassermoleküle mit transversal magnetisierten Protonen (blau) nähern sich einem Quadrupol-Kern (QK), bis magnetische Dipol-Dipol-Kopplung auftritt (1). Bei langsamer Rotation des Komplexes kann ein Magnetisierungstransfer vom Proton zum QK stattfinden (2), wodurch der Protonenspin schneller als gewöhnlich relaxiert, weil die Magnetisierung über den QK an die Umgebung weitergegeben wird (3). >

The FETopen CONQUER project launched at TU Graz three years ago was successfully completed by August 31st 2018. CONQUER has shown the feasibility of a completely new mechanism for designing responsive contrast agents (CAs) for Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the context of molecular imaging. The mechanism relies on quadrupole relaxation enhancement (QRE) using Bismuth (^{209}Bi) nuclei.

Magnetic resonance imaging (MRI) has become indispensable in modern medicine. It is an extremely powerful diagnostic tool with high spatial resolution, penetration depth and superb soft tissue contrast without the use of harmful ionizing radiation. Contrast in MRI is essentially obtained through differences in local proton density and relaxation times in the tissues of interest. Though extremely successful in morphological and functional imaging, MRI still suffers from low sensitivity when addressing molecular imaging. However, the development of molecular probes responsive to various pathologies and biological processes is opening up unique possibilities for medical diagnostics, and the development of corresponding non-toxic and biocompatible relaxation enhancers is thus highly desirable for MRI. The CONQUER project was motivated with this in mind, and involved a highly interdisciplinary and international team of experts in chemical engineering, material sciences, biomedical engineering, quantum physics and toxicology. CONQUER was coordinated at TU Graz at the Institute of Medical Engineering.

Basic Idea

The basic idea is illustrated in Figure 1: Water molecules with protons in transversely magnetized state (blue) approach a quadrupolar nucleus (QN) close enough so that magnetic dipole-dipole coupling is established (1). In case of appropriately slow rotational motion of the complex, magnetization can be transferred to the QN (2) which then relaxes comparatively fast, passing the magnetization >



© Lurghammer – TU Graz

Hermann Scharfetter ist ao. Universitätsprofessor und stellvertretender Leiter des Instituts für Medizintechnik.

Hermann Scharfetter is vice head and associate professor at the Institute of Medical Engineering.

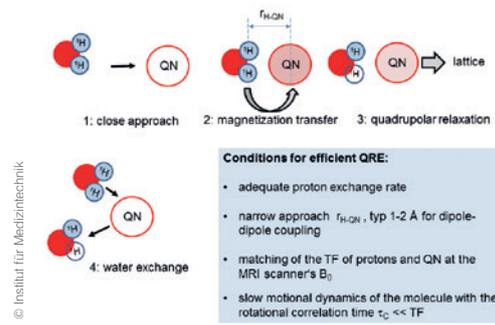


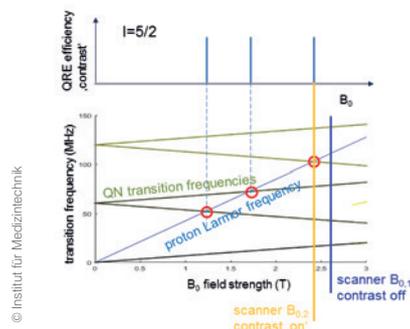
Abbildung 1:
Funktion eines auf QRE basierenden MRT-Kontrastmittels.
Figure 1:
Basic mechanism of a QRE-based contrast agent.

Bei kontinuierlichem Austausch von Wassermolekülen kann so viel Magnetisierung abgegeben werden, dass es zu einer Kontrastverstärkung im MRT-Bild kommt (4).

Ein ähnlicher Prozess ist von etablierten, paramagnetischen Kontrastmitteln bekannt, wo aber ungepaarte Elektronen statt der QK involviert sind und der Verstärkungsmechanismus im Gegensatz nicht sehr magnetfeldabhängig ist. QRE hingegen kann nur bei bestimmten Magnetfeldern B_0 auftreten, bei denen die Übergangsfrequenzen (ÜF) von Protonenspins und Kernspins übereinstimmen. In Abbildung 2 sind mehrere ÜF eines QK in Abhängigkeit von B_0 dargestellt, die sich an bestimmten Stellen mit der Protonenfrequenz kreuzen (rote Kreise). Durch Verschieben der Feldstärke des MR-Scanners von $B_{0,1}$ (blau) zu $B_{0,2}$ (orange) kann QRE eingeschaltet werden. In Abbildung 3 verschiebt sich die ÜF durch eine kleine Veränderung der chemischen Struktur des Kontrastmittels, zum Beispiel nach Bindung an ein Zielgewebe. Dadurch wandert ein Kreuzungspunkt zum B_0 des Scanners, was den Kontrast aktiviert; dies ist ein Schlüsselmechanismus für molekulare Bildgebung.

Abbildung 2:
Ein QN (hier Spin 5/2) hat mehrere TFs (grün), die von B_0 abhängen und zu Kreuzungspunkten mit der Protonen-Larmor-Frequenz (rot) führen. Die QRE-Effizienz kann hoch sein und Kontrast erzeugen. Wird das Scanner-Feld von $B_{0,1}$ (blau) zu $B_{0,2}$ (orange) verschoben, ist der QRE ein.

Figure 2:
A QN (here spin 5/2) has several TFs (green) which depend on B_0 and can lead to several matching points with the proton Larmor frequency (red), where QRE efficiency may be high and give contrast. Switching the scanner field from $B_{0,1}$ (blue) to $B_{0,2}$ (orange) activates the matching and thus QRE.



Damit die Partikel in Lösung langsam genug rotieren, müssen die QK-Moleküle auf Nanopartikel > 5 nm gebunden werden. Komplexe, in CONQUER entwickelte quantenmechanische Simulationsprogramme sagen eine theoretisch erreichbare Relaxationsverstärkung um den Faktor 5 bis 10 für eine Kontrastmittel-Konzentration von 10 mM im Vergleich

irreversibel zu der Umgebung ('lattice') (3). Wenn es eine kontinuierliche Austausch von Wassermolekülen, führt dies zu einem erheblichen Abfluss von transverser Magnetisierung von der Bulk-Wasser, was zu einer Kontrastverstärkung im MRT-Bild führt (4).

Ein ähnlicher Prozess ist von etablierten paramagnetischen Kontrastmitteln bekannt, wo aber ungepaarte Elektronen statt der QK involviert sind und der Verstärkungsmechanismus im Gegensatz nicht sehr magnetfeldabhängig ist. QRE hingegen kann nur bei bestimmten Magnetfeldern B_0 auftreten, bei denen die Übergangsfrequenzen (ÜF) von Protonenspins und Kernspins übereinstimmen. In Abbildung 2 sind mehrere ÜF eines QK in Abhängigkeit von B_0 dargestellt, die sich an bestimmten Stellen mit der Protonenfrequenz kreuzen (rote Kreise). Durch Verschieben der Feldstärke des MR-Scanners von $B_{0,1}$ (blau) zu $B_{0,2}$ (orange) kann QRE eingeschaltet werden. In Abbildung 3 verschiebt sich die ÜF durch eine kleine Veränderung der chemischen Struktur des Kontrastmittels, zum Beispiel nach Bindung an ein Zielgewebe. Dadurch wandert ein Kreuzungspunkt zum B_0 des Scanners, was den Kontrast aktiviert; dies ist ein Schlüsselmechanismus für molekulare Bildgebung.

In order to rotate slowly enough in solution, the QN core compounds must be bonded onto nanoparticles with a diameter of >5 nm. Complex quantum-mechanical simulation programs developed in CONQUER predict a theoretical relaxation enhancement of 5-10 compared to water for 10mM CA concentration after full optimization of several other parameters. These numbers make QRE indeed useful for practical applications. Thus a family of Bi-aryl compounds with several substituents was synthesised and an extremely versatile strategy for covalently bonding them onto different NPs was elaborated. Nuclear Quadrupole Spectroscopy (NQRS) revealed resonance frequencies close to target values for clinical scanners. A number of highly biocompatible functional NPs based on polysaccharide (PS), especially ethyl cellulose and Dextran, were synthesised. Then composite NPs with selected Bi compounds as well as polymer-coated Bi-Aryl nanocrystallites were produced.

Proof of concept

After comprehensive material characterisation, promising samples were investigated for QRE by Fast Field Cycling (FFC) NMR relaxometry. For testing QRE imaging, a clinical 3T MRI scanner located at TU Graz was equipped with an insert for FFC to shift B_0 away from the nominal value. With this equipment the capability of generating contrast from B_0 -dependent relaxivity has been proven for the first time at 3T.

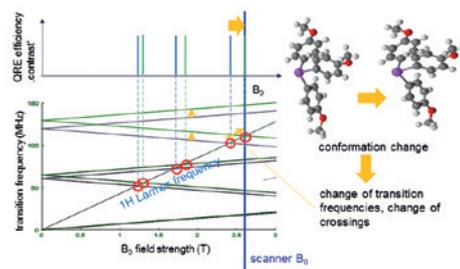
zu purem Wasser voraus, was praktische medizinische Anwendung ermöglichen würde. Eine Reihe von Bi-Aryl-Verbindungen wurde synthetisiert und eine extrem flexible Technik zur kovalenten Bindung von ^{209}Bi -Verbindungen auf Nanopartikel konnte entwickelt werden. Nuklear-Quadrupol-Resonanz-Spektroskopie hat gezeigt, dass deren ÜF sehr nahe an den Zielfrequenzen für klinische MRT-Scanner liegen. Eine Vielzahl von biokompatiblen, funktionellen Nanopartikeln basierend auf Polysacchariden wurde produziert. Daraus wurden Verbund-Nanopartikel mit ausgesuchten Bi-Verbindungen sowie polymerbeschichtete Nanokristallite hergestellt.

Proof of Concept

Nach umfangreicher Materialcharakterisierung wurden vielversprechende Proben in einem Fast-Field-Cycling(FFC)-NMR-Relaxometer untersucht. Um auch Tests an einem klinischen MR-Scanner durchzuführen, wurde außerdem ein 3T-Forschung-MR-Scanner der TU Graz mit einem Insert ausgestattet, das erlaubt, die Scanner-Feldstärke zu verschieben. Damit konnte gezeigt werden, dass Bildkontraste auf Basis feldstärkenabhängiger Relaxation um 3T möglich sind.

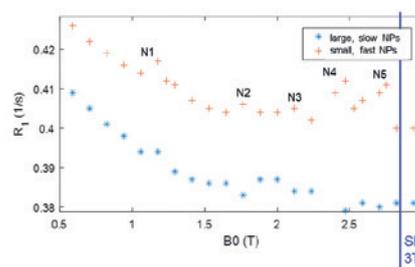
Schließlich konnte QRE erstmals in einer wässrigen Dispersion ^{209}Bi -haltiger Nanokristalle nachgewiesen werden (Abb. 4). Obwohl der Effekt noch zu schwach für die Bildgebung ist, stellt dessen Nachweis einen Durchbruch in der Kontrastmittelforschung dar und motiviert Folgeprojekte, um die Nanopartikel hinsichtlich ihrer Effizienz zu optimieren. Parameter wie Wasseraustausch, strukturelle Ordnung der QRE-Moleküle und die Quadrupol-Relaxations-Eigenschaften sind Stellgrößen, die den QRE-Effekt in die klinische Anwendung bringen könnten. In CONQUER wurden nötige Schlüsselemente wie umfangreiches Wissen, Simulationsverfahren und Synthesestrategien für Bi-Komponenten sowie Nanopartikel geschaffen. Somit ist das Fundament für die Optimierung der Relaxations-Beschleunigung gelegt.

Ein europäisches Patent wurde eingereicht, um damit ein europäisches Alleinstellungsmerkmal zu generieren. Technologieangebote für potenzielle Industriepartner wurden erstellt. Für weiterführende Informationen siehe: www.conquer.at ■



© Institut für Medizintechnik

Finally QRE could indeed be proven in liquid dispersions of the Bi-Aryl nanocrystallites (see Figure 4). Though this effect was still too small for imaging, its observation is a remarkable breakthrough beyond state of the art and motivates further projects to optimize the NPs for size, water approach and exchange rate, structural order and quadrupolar parameters to push QRE towards a clinically applicable CA. To reach maximum contrast enhancement as predicted by theory, CONQUER has provided a unique and comprehensive knowledge-base, powerful numeric models, a generic synthetic concept for the Bi-compounds and the bonding strategy as well as unique experience in the preparation of the most promising NPs.



© Institut für Medizintechnik

A patent has been submitted to the European Patent Office as an important step for the exploitation of the new technology and technology offers have been prepared to identify potential end-users, such as high-potential pharmaceutical companies. Generating and protecting the respective IP has created a unique European selling proposition. General information can be found on the Webpage <http://www.conquer.at>. ■

Abbildung 3: Ändern sich die ÜF des QRE-aktiven Moleküls, zum Beispiel durch eine leichte Veränderung der Molekülstruktur oder durch Bindung an eine andere Substanz, verändert sich auch die Lage der Kreuzungspunkte. Durch Veränderung von Violett nach Grün verschiebt sich auch der oberste, rot eingekreiste Kreuzungspunkt genau auf die Scanner-Frequenz. Somit wird erst durch eine chemische Änderung die Kontrastverstärkung aktiv.

Figure 3: The TFs of the QN change due to a subtle change of the molecular structure of the CA, e.g. after binding to a certain tissue. The uppermost matching point is shifted towards the scanner B_0 and hence switches on the contrast.

Abbildung 4: QRE-Peaks (N1–N5), beobachtet bei bestimmten Feldstärken B_0 in zwei verschiedenen Nanopartikel-Präparationen. Die großen und damit langsameren Partikel zeigen eine größere Relaxationsverstärkung. Peak N5 ist bereits recht nahe der gewünschten Feldstärke für einen klinischen 3T-MRT-Scanner (blaue, vertikale Linie).

Figure 4: QRE peaks N1 – N5 observed at distinct field strengths B_0 in two different samples of NPs. The large, slow particles show more pronounced QRE while the fast, small NPs yield significant smoothing. N5 is close to the scanner B_0 of a clinical 3T MRI system (blue line).