

العوامل المساعدة للتباين في الرنين المغناطيسي

MR Contrast Agents

JOHANNES M. FROELICH

إن تباين الصورة في تصوير الرنين المغناطيسي الطبي ينتج من الفروق في شدة الإشارة بين نسيجين ويتحدد بعوامل ضمنية أو جوهريّة وأخرى عارضة أو غير جوهريّة. وهذه على التوالي خواص للأنسجة المختلفة وخواص لماسح الرنين المغناطيسي، وبالذات في تتابع النبضات المستخدم.

أوساط التباين للرنين المغناطيسي هي مستحضرات صيدلانية تستخدم في تصوير الرنين المغناطيسي لزيادة تحسين التباين الطبيعي وبالإضافة لذلك للحصول على معلومات ديناميكية (حركية الدواء pharmacokinetic). للوصول لهذا الهدف، فإن أوساط التباين المستخدمة للتصوير بالرنين المغناطيسي يجب أن تكون لها خواص طبيعية وكيميائية معينة وأيضاً إطار حركي دوائي مناسب.

أوساط التباين في الرنين المغناطيسي تغير أساساً في خواص التباين للأنسجة الحويّة بطريقتين:

- مباشرة عن طريق تغيير كثافة البروتونات للنسيج
 - أو غير مباشرة عن طريق تغيير المجال المغناطيسي الموضعي أو الخواص الرنينية للنسيج ومن ثم قيم الزمن الأول T1 و/ أو الزمن الثاني T2 الخاصة به.
- تتغير شدة المجال المغناطيسي الموضعي لأن الإلكترونات المغزلية المنفردة في وسط التباين تتفاعل مع نوى الهيدروجين المحيط في الماء، والدهون، أو جزيئات البروتين في

النسيج. لذلك، فإن آلية التفاعل في وسط تباين الرنين المغناطيسي تشتمل على عمليات على الغلاف الإلكتروني الخارجي وليس فقط العمليات على مستوى النوى، كما يفعل تأثير الرنين المغناطيسي. العزوم المغناطيسية للإلكترونات تكون أكبر بـ ٦٥٧ مرة من هذه التي في البروتونات. وهذا هو السبب في لماذا يكون غلاف الإلكترونات له خواص مغناطيسية أكثر بكثير من نوى الهيدروجين.

التفاعلات التي تحدث بين إلكترونات وسط التباين وبروتونات الأنسجة تشتمل على "استرخاء الكرة الداخلية inner sphere relaxation" (من خلال التفاعل مع الماء المحصور) و"استرخاء الكرة الخارجية outer sphere relaxation" (مثلاً الناشئ من انتشار الماء القريب). كل من الطريقتين تشارك بصفة أساسية في التأثير الكلي لوسط تباين الرنين المغناطيسي.

قبل أن نستمر في شرحنا لأوساط التباين، بعض المصطلحات الفنية يجب توضيحها:

- للمواد البارامغناطيسية paramagnetic لها عزم مغناطيسي (نتج من مغازل فردية) لأنها تتكون من ذرات أو جزيئات لها عزم مغناطيسي نتيجة وجود مدارات إلكترونية منفردة في الغلاف الإلكتروني الخارجي أو نوى منفردة في نواة الذرة. عندما تتعرض هذه المواد لمجال مغناطيسي خارجي، فإن معظم العزوم المغناطيسية تتحاذى مع اتجاه المجال المغناطيسي بحيث تتجمع هذه العزوم المغناطيسية مع بعضها، مما ينتج عنه زيادة موضعية في المجال المغناطيسي (تماماً مثلما مع البروتونات). وفي حالة عدم وجود مجال مغناطيسي، فإن العزوم المغناطيسية تحدث في نماذج عشوائية ولا يكون هناك مغنطة تامة. معظم الأيونات المعدنية المذبذبة (بها في ذلك الحديد في الدم) وأيضاً الشقوق (الجدور) المستقرة تكون كلها مواد بارامغناطيسية لأنها تحتوي على إلكترونات منفردة. من أمثلة ذلك، Co^{2+} ، Co^{3+} ، Fe^{2+}

Ni^{3+} و Fe^{3+} ، Gd^{3+} ، Mn^{2+} ، Mn^{3+} . ونتيجة عزمها المغناطيسي القوي (انظر ما سبق)، فإن المواد التي لها إلكترونات منفردة تكون مفضلة كوسط تباين للرنين المغناطيسي. معظم أوساط التباين المستخدمة للرنين المغناطيسي تكون أيونات مركبات معدنية (الجادولينيوم، gadolinium، المنجنيز manganese، والحديد iron).

- للمواد فائقة البارامغناطيسية superparamagnetic خواص مغناطيسية قوية. يتبع عزمها المغناطيسي المتزايد جداً (١٠ إلى ١٠٠ مرة) من ترتيب الأيونات البارامغناطيسية paramagnetic في الشبكية البلورية الصلبة، والتي تزيد من حركة إلكتروناتها المحيطة (مثلاً، أكسيد الحديد في صورة دقائق فائقة البارامغناطيسية بحجم النانو). إن أوساط التباين فائقة البارامغناطيسية تكون مواد صلبة وليس لها تأثير فقط على الزمن الأول T1 والزمن الثاني T2 ولكنها أيضاً تشوه بقوة المجال المغناطيسي (القابلية المغناطيسية).

- تتكون المواد الفرومغناطيسية ferromagnetic أيضاً من مجموعات كبيرة من الذرات التي تتشابك بقوة إلكتروناتها المنفردة عن طريق تبادل الازدواج (الحالة الصلبة). تحتفظ هذه المواد بالمغنطة حتى بعد إزالة المجال المغناطيسي الخارجي ومن ثم تصبح مغناطيساً مستديماً. أفضل مثال معروف هو الحديد (Fe).

وعلى ذلك فإن معظم المواد دايامغناطيسية diamagnetic (بالتحديد، الدايا مغناطيسية تكون موجودة مع صور أخرى من الخواص المغناطيسية في هذه المواد). عند وضع المواد الدايا مغناطيسية في مجال مغناطيسي خارجي فإنها تكتسب مغنطة عامة ضعيفة جداً في الاتجاه المعاكس (-Z)، وهذا في الغالب بسبب أن الحركة المدارية لمعظم الإلكترونات تكون عكس عقارب الساعة.

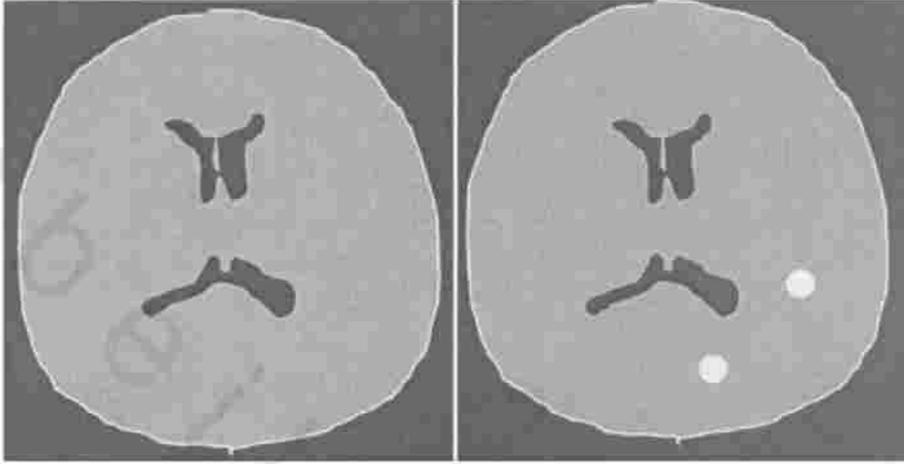
الآن يمكننا أن نسأل كيف يغير وسط التباين إشارة الرنين المغناطيسي وبذلك يحسن التباين في الصورة الناتجة.

على العكس من أوساط التباين في التصوير بالراديو، والتي يتم رؤيتها مباشرة، على صور أشعة X، فإن وسط تباين التصوير بالرنين المغناطيسي، مثل مركب الجادولينيوم، يؤثر بطريقة غير مباشرة عن طريق تغيير خواص الاسترخاء لبروتونات الهيدروجين المحيطة. في المثال الموضح في (الشكل رقم ٥٠) فإن الصورة المأخوذة بعد حقن مركب الجادولينيوم (يمين) توضح جرحين لم يمكن رؤيتهما في الصورة المكتسبة قبل استخدام وسط التباين (اليسار). وللحصول على هذا التأثير، فإن وسط التباين لابد أن يكون له خاصيتان: أولاً، لابد أن ينتشر خلال حاجز الدم- المخ، وثانياً، يجب أن يكون قادراً على التفاعل مع البروتونات الموضعية (ومن ثم ينقص من الزمن الأول T1 الخاص بهم).

العوامل المساعدة للتباين في التصوير بالرنين المغناطيسي يمكنها أن تغير صور الرنين المغناطيسي في واحدة من أربع طرق.

تغيير كثافة البروتونات أو المغازل Changing Spin or Proton Density

إن وجود وسط التباين يؤثر على كمية البروتونات الموجودة في وحدة الحجم أو الفوكسل. معظم هذه العوامل المساعدة تقلل من هذا العدد (مثلاً، مركبات شبيهة الفريون freon مثل بروميد بيرفلورو أوكسيل [PFOB] perfluoro-octyl bromide وكبريتات الباريوم، والمستحلبات الدهنية). إن نقص كثافة البروتونات الموضعي يكون مصحوباً بضعف في الإشارة، مثلاً بعد استخدام أو حقن معلق كبريتات الباريوم.



الشكل رقم (٥٠). رسم تخطيطي لـ CNC في وضع مستعرض. صورة رنين مغناطيسي قبل استعمال وسط تباين (اليسار) وبعد الحقن بـ ١,٠ mmol Gd/kg من وزن الجسم (اليمين). نلاحظ وجود جرحين في الصورة التي تم تحسين تباينها. الزيادة في الإشارة تنتج من تقصير موضعي في الزمن الأول T1 والتوزيع الخارجي لوسط التباين في المنطقتين.

تقصير زمني الاسترخاء الأول T1 والثاني T2 (الأعظم أهمية)

Shortening T1 and T2 Relaxation times (Most important)

وسط التباين للتصوير بالرنين المغناطيسي يمكن التفكير فيه على أنه محفز يعجل من استقرار البروتونات المجاورة عن طريق سحب الطاقة الزائدة (في الوزن بالزمن الأول T1) التي امتصتها البروتونات مسبقاً من نبضة الإثارة (تفاعل شبكية الغزل). الاستعادة السريعة للمغطة الطولية ينتج عنها إشارة رنين مغناطيسي قوية. العامل المحفز الذي يحسن الإشارة يسمى وسط تباين موجب. بالإضافة لذلك، فإن العزوم المغناطيسية للإلكترونات المنفردة تغير من شدة المجال المغناطيسي الموضعي، مما ينتج عنه تسريع لاستعادة الطور نتيجة تأثيرات المغزل للآخر وتحسين الاستقرار للزمن

الثاني T2. إن التركيزات العالية لوسط التباين، مثلاً في الأنبوب البولي الأسفل، ينتج عنه عدم تجانس موضعي في المجال وتقصير للزمن الثاني T2، والذي يتم ملاحظته كفقد في الإشارة خاصة في الصور الموزونة بالزمن الثاني T2.

الدلالة على الاستقرار السريع يمكن توضيحها بجلاء عن طريق مقارنة أزمنة الاستقرار في أوساط مختلفة:

- الاستقرار التلقائي في الفضاء: ١٠١٦ سنة،

- الاستقرار في محلول مائي: حوالي ١ ثانية،

- الاستقرار في وسط تباين مائي: بعض ملي ثواني.

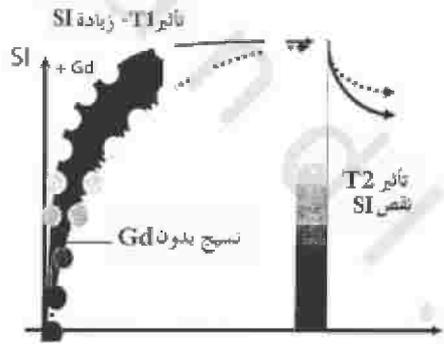
الأنسجة المريضة التي تأخذ وسط التباين تظهر تغيراً في الإشارة (إشارة أعلى تماماً في الصور الموزونة بالزمن الأول T1 وإشارة أقل في الصور الموزونة بالزمن الثاني T2 عندما يكون تركيز وسط التباين عال) بينما تبقى الأنسجة المحيطة الطبيعية والتي لا تحتوي على وسط التباين غير متأثرة. للإظهار المثالي للتأثيرات الناتجة عن دخول العامل المساعد إلى المناطق المريضة، يكون من الضروري ضبط معاملات التصوير، وبالذات الوزن (مثلاً، باستمرار الوزن بالزمن الأول T1 وزمن تكرار TR قصير عندما يعمل مركب الـ Gd) (الشكل رقم ٥١). الأعضاء من هذا النوع والمستخدم في تصوير الرنين المغناطيسي الإكلينيكي هي المركبات المعتمدة على الجادولينيوم، ومركبات المنجنيز، ومحاليل الحديد.

الاستعادة الأسرع للطور خلال عدم تجانس المجال الموضعي (تأثيرات القابلية)

Faster dephasing through local field in homogeneities (susceptibility effects)

ما يسمى بتأثيرات T2* يمكن رؤيتها باستمرار في الصور الموزونة بالزمن الثاني T2. عدم التجانس في المجال الموضعي الذي سببه العزم المغناطيسي العالي لوسط التباين يعجل من استعادة الطور للبروتونات لما بعد الاضمحلال الذاتي الحر FID العادي

ولذلك فإنه يقصر الزمن الثاني T2 أيضاً. هذه الظاهرة تسمى القابلية المغناطيسية وتحدث باستمرار في وجود شدة مجال موضعية قوية أو عند الأسطح البينية ويمكنها أن تسبب مشاكل. تكون القابلية ظاهرة كفقء ظاهر في الإشارة يرى بوضوح في الصور الموزونة بالزمن الثاني T2. العوامل المساعدة التي تنتج فقءاً في الإشارة يطلق عليها أوساط تباين سالبة. من أمثلتها دقائق أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية بحجم النانو (SPIO) التي يتم أخذها عن طريق نظام الجهاز الشبكي البطاني (RES) reticuloendothelial لأنسجة الكبد الطبيعية ويمكن لذلك أن يخدم كوسط تباين خاص بالكبد يخدم اختياريًا الإشارة من الكبد الطبيعي.



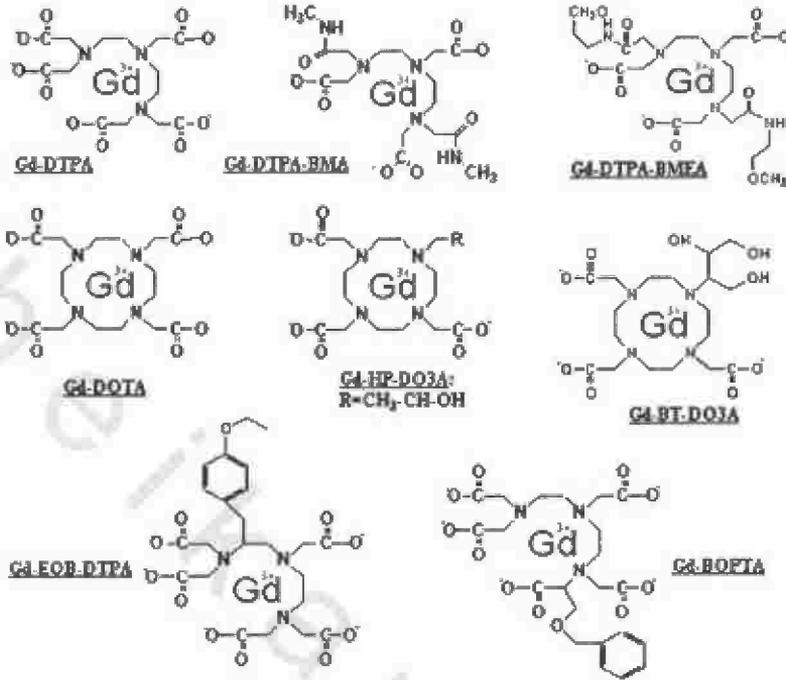
الشكل رقم (٥١). منحني استقرار الزمن لنسيج مع وبدون أخذ Gd. تأثير التقصير في الزمن الأول T1 والزيادة في شدة الإشارة SI تكون عابرة (المساحة السوداء). الزيادة في الإشارة يمكن ملاحظتها في الصور الموزونة بالزمن الأول T1 وزمن تكرار TR قصير. عند استخدام زمن تكرار TR أطول لن يكون هناك زيادة في شدة الإشارة (لا كنتيجة لزيادة تأثير الزمن الثاني T2 والذي يحدث في وجود تركيزات عالية من وسط التباين).

إزاحة تردد الرنين (Dysprosium) Shifting the Resonance Frequency

الآلية الأخرى للحدوث هي إزاحة تردد الرنين بعدة مئات من أجزاء في المليون ppm. هذا التأثير يعادل الإزاحة الكيميائية ويضعف إشارة البروتونات المقاسة. من المعروف أن المركبات المعتمدة على إزاحة تردد الرنين لها هذا التأثير ولكنها فعلياً ليس لها دور في التصوير الطبي بالرنين المغناطيسي.

(١٢, ١) التركيب الكيميائي Chemical Structure

معظم المواد البارا مغناطيسية التي يمكن استخدامها كوسط تباين تكون أيونات معدنية سامة ولها توزيع غير مرغوب فيه في الجسم. وهذا مطبق خاصة للجادولينيوم، والذي يتبع مجموعة اللانثانيد من عناصر الأرض النادرة. هذه العناصر لا يتم إدخالها للجسم في حالتها الأصلية ولكن فقط بعد أن تصبح متخالبة إلى مرتبط أو ليجند. يجب أن تكون هذه المرتبطات المستخدمة في التراكم قوية وذات ألفة (أوصلة) خاصة للمكون النشط (DTPA, DOTA, DTPA-BMA, HP-DO3A, BT-DO3A, BOPTA) (الشكل رقم ٥٢). على أية حال، كما أن ترابط المترابط يكون عملية عكسية (تفاعل اتزان بين الصور الحرة والمترتبة)، فإن جزءاً صغيراً من الذرة المركزية (في الغالب Gd) يمكن أن ينطلق من المركب. وتعتمد هذه الكمية المنطلقة على الأس الهيدروجيني pH، والحرارة، ووجود مواد تنافسية (كمثال أيونات المعادن الأخرى مثل Cu^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , $Fe^{2/3+}$) ولكنها تكون صغيرة بحيث لا يحدث تأثير سام ملموس. كحماية إضافية، فإن معظم أوساط التباين المتاحة تجارياً تحتوي على كميات زائدة من المركبات الحرة (تماماً مركبات Ca/Na) والتي تعترض فوراً أي أيونات جادولينيوم يتم تحريرها.



الشكل رقم (٥٢). التراكيب الكيميائية للمركبات المعتمدة على الجادولينيوم (التركيب الخطي: $Gd-DTPA$, $Gd-DTPA-BMA$, $Gd-DTPA-BMEA$, $Gd-DOTA$, $Gd-BOPTA$, $Gd-EOB-DTPA$, $Gd-HP-DO3A$, $Gd-BT-DO3A$). $Gd-BOPT$ and $Gd-EOB-DTPA$ لها سلسلة جانبية عجة للشحوم lipophilic مع حلقة بنزيل. هذان المركبان يرتبطان عكسياً مع البروتين. السلسلة الجانبية تكون أيضاً مسؤولة عن الأخذ النوعي لـ $hepatocytes$ والإزالة الجزئية لـ $hepatobiliary$ (المقطع ٣، ٣، ١٢). المركبات الأخرى المعتمدة على الجادولينيوم Gd تكون كواشف غير محددة يتم التخلص منها عن طريق الكلتيين.

إن سمية أيونات الجادولينيوم تنتج من أن قطرها يساوي تماماً قطر أيونات الكالسيوم. لذلك فإن أيونات الجادولينيوم يمكنها أن تعمل كخصم لأيونات الكالسيوم وتعمل على سد قنوات الكالسيوم عن طريق الارتباط بها. وقد يؤدي هذا إلى عرقلة التنفس الخلوي، وقابلية العضلات للانقباض، وتجلط الدم. بجانب الإقلال من سمية الجادولينيوم،

فإن المرتبطات تحدد التوزيع الحيوي للمركب كما يمكن التفريق بين المركبات الجزيئية الضخمة المعتمدة على الجادولينيوم والخاصة بالكبد وغير الخاصة به.

(٢، ١٢) الاسترخائية Relaxivity

الاسترخائية هي مقياس لكفاءة استرخاء عامل التباين في الرنين المغناطيسي. إنها تتغير مع تردد لارمور ودرجة الحرارة وأيضاً مع التركيز والخواص الجزيئية لتركيب وسط التباين البارامغناطيسي (مثل مقدرة الأيون المتخالب على التفاعل مع الماء، وحركة السلاسل الجانبية، والحث المغناطيسي). بسبب إلكتروناتها السبعة المنفردة، فإن الجادولينيوم ثلاثي التكافؤ (Gd^{3+}) يكون من أقوى العناصر المغناطيسية. ويتم تحديد ما يسمى بالاسترخاء الجزيئي عن طريق قياس الزمن الأول $T1$ أو الزمن الثاني $T2$ في محلول أحادي المولية والذي يمكن الحصول عليه عن طريق إذابة مول واحد من المادة في لتر واحد من الماء.

الاسترخائية: $R1=1/T1$ و $R2=1/T2$

(التركيز: ١ مول/ لتر، مقياس عند درجة حرارة ٢٠° م وتردد لارمور/ شدة مجال معينة)

كلما كانت الاسترخائية أعلى، فإن التفاعل بين وسط التباين وبروتونات الماء القريبة تكون أفضل. ويؤدي ذلك إلى استرخاء أسرع للبروتونات وزيادة في الإشارة (مثال على ذلك، في الصور الموزونة بالزمن $T1$). عندما تكون مادة لها استرخائية عالية، فإنه يكون من المعقول نظرياً تقليل الجرعة نتيجة وجود علاقة مباشرة بين جرعة وسط التباين وتأثير الاسترخاء التحسيني له. سيكون هناك في المستقبل عوامل مساعدة للتباين يمكن تطبيقها إما لتقليل جرعة الجادولينيوم (لخفض النفقات) وإما، على العكس، لزيادة الجرعة للحصول على تحسين واضح للإشارة، ومن ثم تحسين التباين والحصول على تصوير أسرع.

إن المركبات المعتمدة على الجادولينيوم غير النوعية والمتاحة حتى الآن تختلف فيما بينها في التأثير التحسيني للتباين (وبذلك يتم استخدامها عند جرعات مختلفة). معظم المركبات المتاحة تجارياً لها تركيز $٥, ٠ \text{ mol/l}$ بالمقابل لكمية من الجادولينيوم وجرعة مقدارها $٢, ٠ \text{ ml/kg}$ لكل كيلو من وزن الجسم ($= ١, ٠ \text{ mmol Gd/kg}$ من وزن الجسم).

مع وجود المستحضرات الأخيرة المعتمدة على الجادولينيوم والتطبيقات الجديدة، أصبح من الضروري الاختيار بعناية للمحلول المناسب بدلالة التفاعلات الحيوية له وتركيزه للحصول على التأثير التحسيني المطلوب للاسترخاء والغرض المقصود (الجدول رقم ٧):

الجدول رقم (٧). الاسترخائية R1 و R2 لأوساط تباين مختارة مقاسة في الماء عند شدة مجال مقدارها $١, ٠ \text{ T}$. لكلوريد الجادولينيوم استرخائية عالية جداً لكنه غير مناسب كوسط تباين لأنه عالي السمية. التراكب يقلل من كفاءة الاسترخاء لأنه يزيد المسافة بين الجادولينيوم Gd^{3+} وبروتونات الماء القريبة.

	R1	R2
GdCl_3	9.1	10.3
$\text{Gd-DTPA} = \text{Magnevist}^*$	3.4	3.8
$\text{Gd-DOTA} = \text{Dotarem}^*, \text{Artirem}^*$	3.4	4.3
$\text{Gd-DTPA-BMA} = \text{Omniscan}^*$	3.9	5.1
$\text{Gd-HP-DO3A} = \text{Prohance}^*$	3.7	4.8 (at 0.5 T)
$\text{Gd-BT-DO3A} = \text{Gadovist}^*$	3.6	4.1 (at 0.47 T)
$\text{Gd-BOPTA} = \text{Multihance}^*$	4.6	6.2
$\text{Mn-DPDP} = \text{Teslascan}^*$	2.3	4.0
$\text{Ferumoxides} = \text{Endorem}^* (\text{SPIO})$	40	160
$\text{Ferucarbotran} = \text{Resovist}^* (\text{SPIO})$	25.4	151
$\text{Ferumoxtran} = \text{Sinerem}^* (\text{USPIO})$	21.6	44.1

- في التصوير المفصلي arthrography بالرنين المغناطيسي فإن محاليل الجادولينيوم يتم استخدامها عند ١:١٠٠ حتى ١:٥٠٠، بالمقابلة مع تركيز مقداره ٥ mM Gd/l (= ٠,٠٠٥ mol/l) حتى ١١ mM Gd/l (= ٠,٠٠١ mol/l). ولقد ثبت أن ٠,٥-٢,٥ mM Gd تكون الأحسن كفاءة. الحقن داخل المفصل لمحلول غير مخفف (يحتوي ٠,٥ mol/l) من الممكن أن تسبب فقداً في الإشارة بدلا من التحسين المطلوب. على العكس من ذلك، فإن الحقن الوريدي للمحاليل المخففة المستخدمة في التصوير المفصلي قد لا تعطى إشارة كافية وتحسين تباين معقول لاكتشاف الجروح.

- الجادوفيست ١,٠ Gadovist (جادوبيوترول gadobutrol) يحتوي على ضعف الكمية من المحتويات الفعالة (واحد مول من الجادولينيوم Gd لكل لتر بدلا من التركيز العادي ٠,٥ mol/l). باستخدام هذه التركيبة، يمكن للشخص أن يقلل من الجرعة بالملي لتر أو معدل استخدامه. ولذلك، فإن الجرعة المفضلة هي ١,٠ ml/kg من وزن الجسم بدلا من الجرعة العادية ٢,٠ ml/kg من وزن الجسم. في هذه التركيبة، فإن ضعف تركيز المركبات الفعالة يكون مناسباً جداً بسبب الذوبانية العالية للجادولينيوم في الماء. يتوقع أن يوفر هذا المحلول تركيزات المرور الأولى في بعض مناطق الأوعية الدموية مثل الشرايين السطحية وعلى ذلك، وكما هو مع التركيزات العالية من أوساط التباين المعتمدة على اليود، فإنه يجب أن يؤخذ في الاعتبار الأسموزية-osmolarity واللزوجة الأعلى للمحلول.

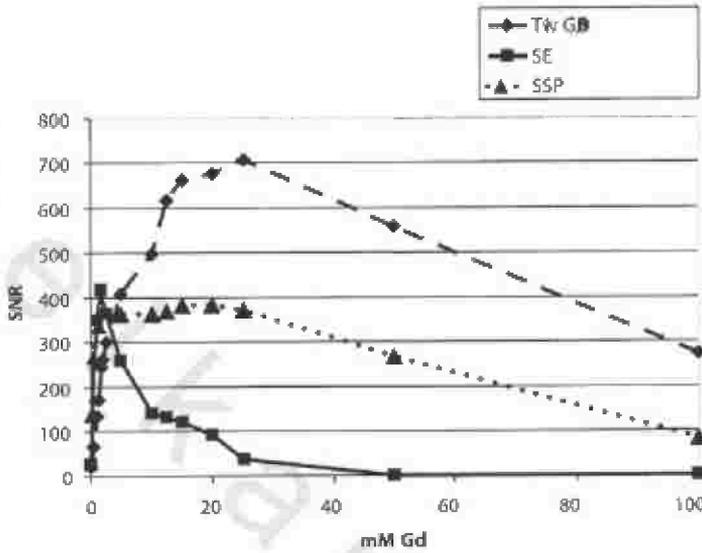
- عوامل الارتباط بالالبومين Albumin-binding agents : أوساط التباين مثل: Gd-EOB-DTPA (Multihance®- gadobenate dimeglu- mine)؛ Gd-EOB-DTPA (Primovist® -gadoxetate disodium-MS-325 EPIX (gado-، أو (marketed as a 0.25 mol/l preparation

(Vasovist – fosvesete trisodium) ترتبط عكسيا بالألبومين البشري ولذلك تكون له استرخائية عالية في الدم بالمقارنة بالماء . إن كبر حجم الجزيئات يغير من توزيع وسط التباين ويتغير التأثير التحسيني مع ألفة البروتين والتركيز الموضعي للبروتين. أما كيف يؤثر ذلك على نظام الجرعة، فهازال قيد التحديد (الشكل رقم ٥٢).

في النهاية، فإنه يجب الأخذ في الاعتبار أن كلاً من R1 و R2 من الممكن أن تؤثر في إشارة الرنين المغناطيسي.

منحنيات تأثير الجرعة لأوساط التباين في تصوير الرنين المغناطيسي تختلف عن المنحنيات الخطية لأوساط تباين أشعة X حيث إن لها قمة تبين التركيز المثالي لوسط التباين (الشكل رقم ٥٣). التركيز الذي يعطي تحسناً مثالياً يتغير مع وسط التباين للرنين المغناطيسي وتتابع النبضات المستخدم. عموماً، يمكن رؤية تأثيرات التركيزات القليلة بوضوح في الصور الموزونة بالزمن الأول T1 بينما تأثيرات الزمن الثاني T2 أو النقص في شدة الإشارة يصبح واضحاً عند التركيزات العالية. من وجهة النظر العملية، فإن ذلك يعني أنه ليس من الضروري أن أعلى تركيز أو كمية من الجادولينيوم هي التي تنتج أعلى زيادة في الإشارة ومن ثم تعطي أحسن تباين. مضاعفة الاسترخائية لا يعني مضاعفة شدة الإشارة!

التحسين الاسترخائي يتغير أيضاً مع شدة المجال ويميل للنقصان مع زيادة شدة المجال (لأن تأثير الزمن الثاني T2 يصبح أقوى) بينما نسبة التباين إلى الضوضاء عند T ٣, ٠ تكون، عامة، أكثر جودة عن التي تم الحصول عليها عند T ١, ٥ أو مجالات أقل شدة. وفوق ذلك، من المحتمل وجود تغيرات في الأنسجة تنتج من فروق في قيم الأزمنة T1 و T2 الخاصة بهم. كقاعدة، فإن المساحات ذات شدة المجال القليلة (٢, ٠ - ٦, T) تحتاج إلى جرعات عالية من وسط التباين.



الشكل رقم (٥٣). منحنيات تأثير الجرعة على نسبة الإشارة للضوضاء SNR بعد استخدام وسط تباين معتمد على الجادولينيوم Gd خارج الخلية (Gd-DOTA) لثلاث تباينات نبضات مختلفة عند ١,٥ تسلا. SE هو تتابع الصدى المغزلي، و GRE هو تتابع الصدى الانحداري، و SSFP هو تتابع الدقة بحالة الاستقرار الحرة. لاحظ الاختلاف الواضح في القمة العظمى.

(١٢,٣) الخواص الدوائية Pharmacologic Properties

الخواص الدوائية لمعامل تحسين التباين، وبالذات الحركية الدوائية، تحدد توزيعه في الجسم ومن ثم تأثيره على إشارة الرنين المغناطيسي. اعتماداً على هذه الخواص، يمكن التفريق بين أنواع مختلفة من أوساط التباين (الجدول رقم ٩).

Extracellular Contrast Agents (١, ٣, ١٢) عوامل التباين خارج الخلية

إن أوساط التباين خارج الخلية تكون ذات أوزان جزيئية منخفضة، وهي المركبات القابلة للذوبان في الماء والموزعة في الأوعية وبين الخلايا والتي تعمل عقب الحقن الوريدي. معظم أوساط تباين الرنين المغناطيسي المستخدمة هذه الأيام تتبع مجموعة مركبات الجادولينيوم ثلاثي التكافؤ (III) gadolinium (الشكل رقم ٥٢). هذه المركبات هي:

- Gd-DTPA (gadopentetate dimeglumine = Magnevist®/linear ionic complex),
- Gd-DOTA (gadoterate meglumine = Dotarem®/macrocylic ionic complex),
- Gd-DTPA-BMA (gadodiamide = Omniscan®/linear nonionic complex),
- Gd-HP-DO3A (gadoteridol = Prohance®/macrocylic nonionic complex),
- Gd-DTPA-BMEA (gadoversetamide = Optimark®/nonionic linear complex),
- Gd-BT-DO3A (gadobutrol = Gadovist®/linear nonionic complex),
- Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine = Multihance®/linear ionic complex; also used as a liver-specific agent).

استخدام جرعة قياسية في الأوعية الدموية من وسط تباين خارج الخلية يقلل من الزمن الأول T1، وينتج عنه زيادة في شدة الإشارة في الوعاء الدموي (المرور الأول، مقطع ١١، ١١) وفي الأنسجة نتيجة رش الأنسجة أو عرقلة الحاجز الشعري (المخ، العمود الفقري، العينين، والخصية). في الأحوال العادية، فإن أوساط التباين هذه لا تعبر حاجز الدم-المخ لأنها تكون محبة للماء بقوة (أي أنها تكون على ارتباط جيد بالماء). التغير الذي يحدث في توزيع وسط التباين عندما يقطع الحاجز يكون معياراً أو مقياساً مهماً للتشخيص. عموماً، فإن تأثير وسط التباين يكون مستحسنًا جدًا في الصور الموزونة بالزمن الأول T1، ويفضل مع إخماد الدهون. ويقارن هذا التأثير مع تأثير وسط التباين الذائب في الماء لأشعة X ويتميز بالانتشار السريع لوسط التباين في الأنسجة، ولذلك يعادل التركيز بين الفراغ الوريدي والفراغ المحيط بالخلية.

يتم التخلص من العوامل المساعدة للتباين خارج الخلية عن طريق البول بالترشيح السليبي أو غير الفعال. بهذه الطريقة، فإنه يتم التخلص من كل المادة بدون أن تستخدم في عملية التمثيل الغذائي. في الأحوال العادية، فإنه يتم التخلص لأكثر من 90% من الجرعة المستخدمة عن طريق الكليتين في خلال 24 ساعة. وينتج عن التركيز في الكليتين زيادة في قصر الزمن الثاني T2، والذي يمكن رؤيته كفقء في الإشارة في المسالك البولية السفلى. كمية صغيرة فقط من وسط التباين تعبر المشيمة أو تفرز في حليب الثدي. الإرشادات الحالية للجمعية الأوروبية للأشعة البولية والتناسلية (ESUR) لم تعد توصي النساء المرضعات بوقف التغذية من الثدي بعد استخدام الجادولينيوم كوسط تباين.

أوساط التباين خارج الخلية يتم استخدامها وريدياً كأقراص دوائية أو ضخ نقطي (أنظر أيضاً تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي مقطع ١١، ١) بجرعات مقدارها ١، ٣-٠، ٠ mmol/kg من وزن الجسم. جرعات أعلى تصل إلى ٥، ٠ mmol/kg من وزن الجسم تم استخدامها تتابعياً في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي. وبما أن معظم الجرعات المعدة تكون مجهزة كمحلول ٥، ٠ molar، فإن الجرعة القياسية للاستخدام

لمرة واحدة تكون $0,2 \text{ ml/kg}$ من وزن الجسم (ولكن فقط $0,1 \text{ ml/kg}$ من وزن الجسم للتركيبية $0,1 \text{ molar}$). بعض الباحثين يوصون بجرعات أعلى قليلاً للتصوير عند شدة مجال منخفضة ($> 0,5 \text{ T}$) للحصول على تحسين تباين مشابه لنظيره في ماسحات الرنين المغناطيسي ذات المجالات العالية (1.5 T إلى 3.0 T).

من وجهة النظر العملية، من المهم أن نلاحظ أن توزيع نصف العمر لحوالي $0,5 - 2 \text{ min}$ يسمح بتصوير متأخر بعد استخدام الحقن الوريدي، وهذا يكون مفيداً لتقييم علم الأمراض خارج الأوعية (مثل الأورام، والأمراض) عندما تصل كمية كافية من وسط التباين إلى الفراغ خارج الوعاء.

لا يطبق هذا في الفحوصات التي يكون فيها التقييم المتقدم لطور وعائي أو شرياني ذو أهمية (مثل الدراسات الديناميكية للكبد، والغدة النخامية، والثدي، وأعضاء أخرى).

في حالات نادرة يكون التصوير باستخدام جرعة ثلاثية من وسط التباين (0.3 mmol Gd/kg من وزن الجسم)، والتي تكون عبارة عن جرعة أحادية يعقبها جرعة ثنائية في خلال 30 دقيقة من الحقن الأول. لقد اتضح أن هذا النظام من الجرعات يحسن اكتشاف الإصابات الدماغية في حالات فردية. المكسب التشخيصي يكون ذا أهمية علاجية، على الرغم من ذلك، فقط في الحالات التي تؤدي إلى عواقب علاجية (مثال على ذلك، إصابات العمليات، وعلاج تصلب الأنسجة). اختيار آخر لتحسين تأثير وسط التباين يكون ذا طريق التصوير بتباين نقل المغنطة $\text{magnetization transfer}$ $\text{contrast (MTC) imaging}$ (المقطع ٦، ٣).

التأثيرات الجانبية التي من الممكن حدوثها بعد استخدام وسط تباين في الرنين المغناطيسي هي نفسها كما في حالة أوساط التباين اليودية غير المتأينة مع أن التفاعلات العكسية تكون أقل حدوثاً بدرجة كبيرة لأن التصوير بالرنين المغناطيسي يتطلب جرعات قليلة من وسط التباين. تأثيرات جانبية بسيطة مثل الشعور بالحرارة، والصداع، والغثيان أو دوار البحر، وردود فعل شبه حساسية على الجلد والأغشية

المخاطبة تحدث في ١-٢٪ من الحالات. بعض أوساط التباين يمكن أن تحدث أماً موضعياً وردد فعل التهايبية بما في ذلك موت موضعي للنسيج. المرضى الذين يعالجون من الربو أو أزمة أو لديهم تاريخ حساسية لوسط التباين يكونون في مخاطر عالية من ردود فعل للحساسية. حدوث صدمة بسبب وسط تباين رنين مغناطيسي يكون نادر الحدوث (حوالي ١:٥٠٠٠٠ من الحالات). هناك جدل حول سحابة مستحضرات الجادولينيوم البولية. حكايات نادرة عن تأثيرات سامة للجادولينيوم تم الإعلان عنها. عند استخدام أحجام قياسية، فإن مستحضرات الجادولينيوم تكون أقل سمية عن أوساط التباين لأشعة X ولكن هذه لم تعد الحال عند مقارنة كميات مطلقة من المواد (المولارية). كما في الحالات الأخرى من أوساط التباين، تحذير مهم يجب اعتباره عند استخدام جرعات عالية أو مع المرضى الذين يكونون في أوضاع أكثر خطورة لأن التخلص من وسط التباين يكون أبطأ بكثير في هذه الأحوال. في حالة المرضى الذين يكونون في الحالة المتأخرة من الفشل الكلوي فإن آثار الجادولينيوم غير النوعي يمكن إزالتها عن طريق تنقية الدم.

أوساط التباين خارج الخلية يمكن استخدامها كأقراص دوائية، بحيث يسمح باستخدامها في الدراسات الديناميكية بالاتصال مع تقنيات المسح السريع، مثلاً، في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي المحسنة التباين وتصوير الكبد. الصور المأخوذة بعد حوالي ٣٠ ثانية من استخدام وسط التباين تظهر التشريح الشرياني. بعد دقيقة من استخدام وسط التباين يظهر النسيج الرئوي الإسفنجي (يطلق عليها طور الوريد البابي في تصوير الكبد). يمكن تقييم توزيع وسط التباين في الفضاء خارج الخلية بعد حوالي ثلاث دقائق. يمكن اكتساب بعض صور التحسين المتأخرة لتقييم ظاهرة التخلص المحددة من وسط التباين (مثلاً التخلص منه في عضلة القلب بعد حوالي ١٠ - ٢٠ دقيقة، المقطع ٨، ١١). في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي المحسنة التباين، يمكن تقييم ديناميكية المرور الأول لوسط التباين الشرياني.

كونها محاليل معدنية ثقيلة، فإن العوامل المساعدة للتباين المعتمدة على الجادولينيوم تكون غير شفافة للراديو. على الرغم من ذلك، ونتيجة للتركيز المعدني القليل، فإن امتصاصهم للأشعة السينية يكون فقط حوالي ثلث أوساط التباين من محاليل اليود في الماء (والقيمة KV المثلث لها تكون مختلفة). العوامل المساعدة للتباين المعتمدة على الجادولينيوم يمكن استخدامها في التصوير بالراديو العادي مع المرضى الذين لديهم موانع من استخدام مركبات اليود (مثلاً أمراض نشاط الغدة الدرقية) ولكن فقط بعد وزن المزايا المتوقعة ضد الحمل الأسموزي للعامل، والشفافية المنخفضة للراديو، والخواص الصيدلانية المختلفة بالإضافة إلى السعر المرتفع.

(٢, ٣, ١٢) العوامل المساعدة للتباين داخل الأوعية أو بركة الدماء

Intravascular or Blood Pool Contrast Agents

عوامل التباين داخل الأوعية أو بركة الدم هي عبارة عن مركبات ذات وزن جزيئي عال وزمن مكوث داخل الأوعية أطول نتيجة حقيقة أنه لا يمكنها الانتشار من خلال جدران الشعيرات، أو على الأقل ببطء جداً، نتيجة حجمها الجزيئي. بعض عوامل التباين من نوع بركة الدماء يكون لها استرخائية جزيئية أعلى نتيجة أن طول السلاسل الجانبية في المرتبط تقلل من الحركة الجزيئية البراونيه Brownian، ولذلك تزيد إمكانية حصول الذرات المركزية على الماء. زمن المكوث داخل تجويف الوعاء ومن ثم نافذة التصوير تتغير مع تغير الوزن الجزيئي ومعدل التخلص من عامل التباين. ومع ذلك، فإنه عند قطع حاجز الشعيرات، فإنه يحدث تسرب لوسط تباين بركة الدماء إلى الفراغ خارج الخلية مما يوفر معلومات عن سماحية الجزء المريض أو القطع في غشاء الشعيرة (ورم، أو كدمة، أو نزيف، أو عدوى، أو تعرض لأشعة). في الفترة الأخيرة، ظهر أن أوساط تباين بركة الدماء يمكنها اكتشاف النزيف المعوي الخفي أو تحديد وتشخيص

الأنسجة التي بها إعاقة في سماحية الشعيرات مثل الأورام. وفوق ذلك فإن أوساط تباين بركة الدماء بتركيزها الثابت تقريبا داخل الأوعية (حالة الاستقرار) يتوقع منها أن تحسن من قياس الضخ الكمي كذلك. تصوير الأوعية باستخدام أوساط تباين بركة الدماء ليست مقصورة على تقييم طور الشرايين. وعلى الرغم من ذلك، فإن الأوردة المتداخلة يمكن أن تعترض التشريح الوريدي.

يمكن تمييز عوامل التباين التالية على أساس الخواص الصيدلانية الخاصة بكل منها:

- الجادولينيوم أو أكسيد الحديد micells ، أو liposomes ، أو دقائق النانو (SPIO ، أو USPIO المقطع ٥, ٣, ١٢). هذه المستحضرات لها أزمدة دورية طويلة نتيجة طبيعتها الخاصة. معظم الجرعة المستخدمة تكون غير فعالة في النظام الغشائي (reticuloendothelial system (RES). مستحضرات مختلفة من دقائق أكسيد الحديد بحجم النانو يتم تطويرها الآن. من هذه المستحضرات *Sinerem*/Combidex* and Supravist.

- العوامل الجزيئية الكبيرة macromolecular مثل الديكسترانات المعتمد على الجادولينيوم أو بولي ليسينات (Gd-) gadomelitol=Vistarem®; DTPA cascade polymer=Gadomer-17) لتخالبات الجادولينيوم الجزيئية الضخمة لها استرخائية عالية وميزة أنه يتم التخلص منها عن طريق الكليتين.

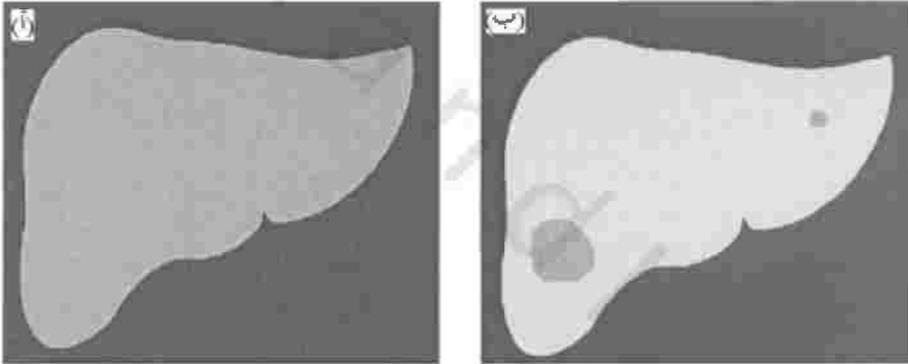
- مركبات الألبوماين المرتبطة بالجادولينيوم ذات الوزن الجزيئي المنخفض لها سلسلة جانبية محبة للدهون lipophilic (الشكل رقم ٥٢) التي تنشط الارتباط العكسي للبروتين البشري، ومن ثم تبطن الانتشار إلى خارج الأوعية.

(٣, ٣, ١٢) عوامل التباين الخاصة بالكبد

Liver Specific Contrast Agents

عوامل التباين الخاصة بالكبد يتم استخدامها داخل الوريد وتتراكم داخل خلايا الكبد السليمة من خلال مستقبل للأيونات السالبة بواسطة الالتقام الخلوي endocytosis وليس في صورة محولة أخرى أو أي أنسجة غريبة عن الكبد (الشكل رقم ٥٤). هذه العوامل محبة للدهون جداً (Gd(III) أو لمتراكبات (Mn(II)). طريق التخلص من هذه العوامل هو الطريق الصفراوي (الدوران داخل الكبد enterohepatic) والكلوي. وسط التباين الخاص بالكبد في الاستخدام العلاجي يكون Mn-DPDP (mangafodipir trispdium – Teslascan* 0.01 mol/l) يكون (solution – and 0.05 mol/l in the USA). هذا العامل يتراكم أيضاً في أعضاء أخرى مثل البنكرياس نتيجة انبعاث المنجنيز من المركب. يتراكم الـ Gd-BOPTA (Multhance*) 0.5 mol/l في النسيج الإسفنجي للرتة بعد ٣٠-٦٠ دقيقة بالتتابع لطور ابتدائي يكون بالأحرى أو على الأصح غير محدد. هذه المستحضرات تم اعتمادها لاكتشاف بؤر الكبد المريضة في بعض الأقطار. فقط ٢-٧٪ من العامل المستخدم يتم فرزه في العصارة الصفراء. إن حقيقة أن مستحضر وسط التباين يلعب دورين كعامل جادولينيوم غير محدد بالسعة التي تغير استرخائية البلازما نتيجة تركيزها المسيطر داخل الأوعية كنتيجة للارتباط العكسي للألبومين وكوسط تباين خاص بالكبد في أطوار الكبد المتتالية يفتح مجالات جديدة للتطبيقات في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي، تصوير مناطق المخ، وفي اكتشاف سرطان الثدي، وفي الأورام المنقولة للكبد. لـ Gd-EOB-DTPA (Primovist* 0.25 mol/l) أكبر معدل امتصاص نوعي مع حوالي ٥٠٪ تخلص كبدي صفراوي وتم اعتمادها مؤخراً لاكتشاف وتشخيص البؤر الكبدية المصابة في أوروبا. إنها تحسن أنسجة الكبد السليمة بعد الاستخدام بحوالي ١٠-٢٠ دقيقة. المناطق المصابة التي لا تأخذ وسط التباين تظهر تبايناً سالباً وتظهر خطوطها الخارجية كمساحات

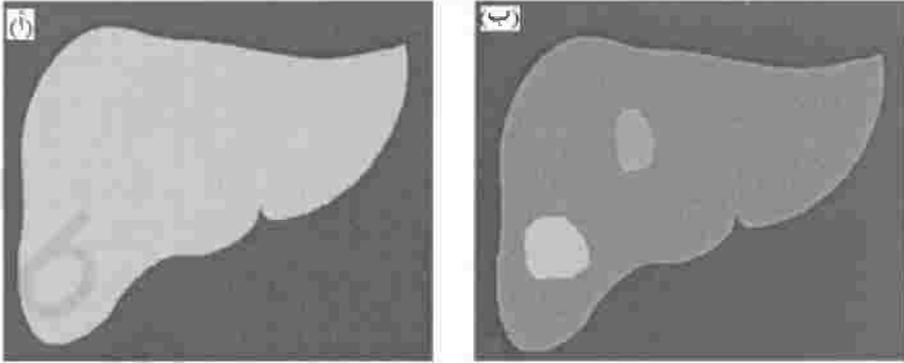
ذات شدة إشارة ضعيفة على العكس من الخلفية المضيئة من أنسجة خلايا الكبد الصحيحة في الصور الموزونة بالزمن الأول T1. فقط في حالة المرضى بعوائق في الصفراء لن يكون هناك أخذ أو استيعاب لوسط التباين في خلايا الكبد. بعيداً عن تحسين اكتشاف البؤر المريضة في الكبد، فإن هناك إمكانية لاستخدام Gd-EOB-DTPA في تصوير الـ MRCP، حيث يعطى تبايناً موجباً لقنوات الصفراء نتيجة التخلص منه عن طريق الصفراء. يوصى المصنع بمستحضر للتصوير الموحد للطور الديناميكي (أول مرور) والطور المتأخر للخلايا الكبدية على الرغم من أن هذا التطبيق يجب تحقيقه أكثر.



الشكل رقم (٤٥ أ، ب). رسم تخطيطي للكبد بدون (أ) ومع (ب) استخدام وسط تباين خاص بالكبد. أوساط تباين الكبد مثل Gd-BOPTA ، Mn-DPDP و Gd-EOB-DTPA تنتج زيادة في انتشار الـ SI في أنسجة الكبد الصحيحة في الصور الموزونة بالزمن الأول T1 (ب) بالمقارنة بالصور غير المحسنة (أ). المناطق المصابة التي ليس بها خلايا كبد سليمة مثل الـ metastases تصبح مرئية كمساحات سالبة أو ذات إشارة ضعيفة. وهذا هو السبب في أن الصور المحسنة التباين تكون صور وظيفية. العوامل المساعدة للتباين الخاصة بالكبد تحسن ليس فقط اكتشاف المناطق المصابة في الكبد ولكن أيضاً خواصها.

(٤, ٣, ١٢) عوامل تباين النظام الغشائي الشبكي RES Contrast Agents

العوامل المساعدة لتصوير الرنين المغناطيسي استهدفت النظام الغشائي الشبكي RES يتم استخدامها عن طريق الحقن الوريدي وتكون سائدة بالبكتريا بواسطة خلايا النظام الغشائي الشبكي RES، وخاصة خلايا كوفر Kupffer في الكبد، وإلى مدى أقل، في الطحال وفي نخاع العظام. العوامل المساعدة الخاصة بالنظام الغشائي الشبكي RES والمستخدمه علاجيا هي الـ ferumoxides (AMI-25/Endorem*) والـ ferucarbotran (SHU 555 A/Resovist) والـ Feridex (*). هذه العوامل ذات البارامغناطيسية الفائقة تقصر الزمن الثاني T2 بدرجة كبيرة ومن ثم تقلل من SI لأنسجة الكبد السليمة مع النظام الغشائي الشبكي RES بينما الأنسجة المتورمة بدون النظام الغشائي الشبكي RES تكتسب إشارات مضيئة (الشكل رقم ٥٥). المعدل الذي يتراكم به وسط التباين في المنطقة المريضة يمكن إظهاره تشخيصيا لتحسين المواصفات المرضية لأن الأورام الحميدة، والـ FNH، أو الـ hemangioma يكون لها أيضاً أنشطة النظام الغشائي الشبكي RES. التباين المثالي يمكن الحصول عليه عند استخدام تتابع موزون بالزمن الثاني T2 كوسيط بأزمنة تكرار TR وأزمنة صدى TE أطول والتي يجب ألا تكون زائدة الطول، بمعنى التتابع الذي له تأثير قابلية عال وبدون زمن أطول من اللازم. الزيادة في الإشارة من داخل الأوعية المصاحبة لتأثير قصر الزمن الأول T1 يمكن استخدامها تشخيصياً لتقييم الأوعية في مناطق الكبد مثل الأورام الحميدة hemangiomas.



الشكل رقم (٥٥ أ، ب): رسم تخطيطي للكبد بدون (أ) وباستخدام وسط تباين سالب للرنين المغناطيسي (SPIO) (ب) عوامل تباين الرنين المغناطيسي الموجهة لـ RES مثل SPIO تنتج انخفاضاً انتشارياً في خلايا نسيج الكبد الصحيحة SI في التتابعات الموزونة بالزمن الثاني T2 قصير (ب) بالمقارنة بالصور غير المحسنة (أ). لذلك فإن المناطق الخالية من خلايا الكابفر Kupffer مثل الكبد المحول أو المنقول تظهر بكثافة إشارة عالية (ب المنطقة اللامعة). المناطق الحميدة في الغالب تظهر نشاط RES مخفض ولذلك فإنها تظهر أكثر لمعاناً من نسيج الكبد الإسفنجي العادي ولكن أكثر إظلاماً من الصور غير المحسنة (ب المنطقة الأكثر إظلاماً). الصور المحسنة بال SPIO تعتبر صوراً وظيفية لأنها تعكس نشاط الـ RES. جزيئات الـ SPIO تحسن من اكتشاف مناطق الكبد وكذلك خواصها.

يتكون الـ Ferumoxides و ferucarbotran من دقائق النانو من أكسيد الحديد بأحجام جزيئية مختلفة والمغطاة بالديكستران dextran والكربوكسي ديكستران carboxydextran على التوالي. إنها تستخدم كأقراص أو حقن بجرعات 8-15umol من Fe/kg من وزن الجسم. نافذة التصوير المثالية لإظهار تأثير الزمن T2* تكون حوالي 15 دقيقة حتى ثماني ساعات بعد الاستخدام. هذه المركبات من أكسيد الحديد تظل مرئية في الكبد لمدة 3-7 أيام. بعدها، يدخل الحديد دورة التمثيل الغذائي العادية في الجسم. تأثير جانبي نادر الحدوث والذي لم تتضح الآلية الخاصة به وهي آلام الظهر. بعض الأشياء الجانبية الأخرى والنادرة هي ردود الفعل التي تشبه الحساسية.

(٥, ٣, ١٢) عوامل التباين الخاصة بالعقد الليمفاوية

Lymph Node Specific Contrast Agents

إن أوساط التباين الخاصة بالعقد الليمفاوية تم استخدامها تجريبياً منذ زمن قريب. إنها عبارة عن دقائق نانو من أكسيد الحديد الفائق البارامغناطيسية (AMI-*ferumoxtran, Sinerem*/Combidex* 227*) والتي يمكن استخدامها بطريقة غير مباشرة (تحت الجلد)، أو مباشرة (من خلال الغدد)، أو وريدياً. تستخدم أسماء أخرى للعوامل المساعدة لتصوير الرنين المغناطيسي للغدد وهي دقائق متناهية الصغر فائقة البارامغناطيسية من أكسيد الحديد (USPIO) أو دقائق النانو من يلورات أكسيد الحديد الأحادية (MION). بعد الحقن الوريدي، فإن هذه العوامل تبقى في الدم من ٢٤-٣٦ ساعة قبل أن تتراكم في الغدد والأوعية الليمفاوية. بما أنها تكون فائكة للخلية phagocytosed عن طريق الـ macrophages ومن ثم تصل إلى تركيز عالٍ، فإن لها تأثيراً واضحاً للتقصير في الزمن الثاني T2 والذي يقلل من إشارة الغدد الليمفاوية. العقد الليمفاوية غير المستقرة metastatic يمكن تمييزها لأنها لا تأخذ وسط التباين. مستحضرات دقائق أكسيد الحديد بحجم النانو يتم تطويرها أيضاً كوسط تباين للأوعية (عوامل بركة الدماء).

(٦, ٣, ١٢) عوامل التباين الموجهة للورم

Tumor- Targeted Contrast Agents

العوامل المساعدة لتباين تصوير الرنين المغناطيسي والموجهة لخلايا الورم تكون عبارة عن مركبات مثل الفرفرينات porphyrins والذي يتراكم في الخلايا سريعة الانقسام. آلية فهم ذلك مازالت غير واضحة. هذه العوامل المساعدة يمكن استخدامها لاكتشاف الأورام الأولية والثانوية أو الأنسجة المتضخمة وتستخدم في نفس الوقت للتصوير الديناميكي للعلاج بالليزر (PDT). للأغراض العلاجية، فإن معدن الفرفرينات porphyrins المتراكم يتم تنشيطه لتدمير الأنسجة المتورمة المحيطة

عن طريق تطبيق شعاع ذي طاقة عالية. لسوء الحظ، فإن العوامل المساعدة لتباين الورم يكون لها سمية عالية ويتم بحثها حتى الآن في الحيوانات.

(٧، ٣، ١٢) عوامل أخرى واعدة لتباين الأنسجة

Other Emerging Tissue Specific Contrast Agents

لقد تم استنباط عدد من الإستراتيجيات المختلفة لاستهداف العوامل الخاصة بالأنسجة. لا تتضمن الأهداف المحتملة فقط مضادات الأنسجة أو موقع الإستعدادية في الجزيء epitopes ولكن أيضاً الخواص الوظيفية والجينية والتي تميز الأنسجة على المستوى الجزيئي. مثل هذه الأوساط التباينية الخاصة للرنين المغناطيسي تتكون من باعث إشارة مغناطيسية أو فائقة البارامغناطيسية، فراغ الهيكل (الحيز)، ونظام الاستهداف (النسخة الفريدة للجسم المضاد، أغطية من سكريات متعددة polysaccharide، موقع تنسيق الإنزيمات). بعد التصاق العامل مع الهدف فإن الإنزيمات تطلق سراح مواقع الربط أو تغير من استرخائيتها، وذلك يمكن رؤيته على الصورة (تنشيط). آلية مشابهة تعتمد على تحديد تجلط الدم عن طريق مركب ربط بروتين الفايبرين fibrin التجريبي، EP1X 2104 R. هناك اتجاه آخر واعد وهو أن يستهدف عامل التباين مستقبلات الفولات folate. تحدد أوساط التباين هذه الحالات المرضية بهذه المستقبلات مثل المناطق التي بها حالات سرطان مبتدئ أو الأغشية المخاطية. لسوء الحظ فإن التطبيق العملي لهذه العوامل مازال محدوداً بناء على حقيقة أن كميات معقولة من هذه العوامل تكون مطلوبة للحصول على تأثير معقول في التصوير بالرنين المغناطيسي.

هناك آليات استهداف أبسط مثل وضع العامل في التمثيل الغذائي للدهون يتم استخدامها لتحديد البقع (التجمعات) الشريانية atherosclerotic plaques. أحد هذه العوامل، هو مشتق الجادولينيوم جادوفلورين، والذي يحسن من شدة الإشارة للألواح التي لها محتويات دهنية أعلى.

لقد أوضحت العديد من الدراسات أن دقائق أكسيد الحديد بحجم النانو (USPIO)، والتي تم شرحها مسبقاً للاستخدام كمعاملات بركة دماء والعقد الليمفاوية، يتم أخذها عن طريق الخلايا الملتهبة (macrophages or histiocytes, lymphocytes) ولذلك يمكن استخدامها لما يسمى التصوير الالتهابي (باستخدام التتابعات الموزونة بالزمن الأول T1 والزمن الثاني T2). هناك مجالات واعدة لتطبيق هذه الطرق وهي التحديد المبكر لرفض الأعضاء المزروعة، والاستخدام العملي للتجمعات الشريانية atherosclerotic plaques، والتمييز بين الالتهاب الكلوي الكببي glomerulonephritis الحاد والمزمن، وتمييز الأنشطة الالتهابية في بعض أنواع الأنسجة المتصلبة، والروماتيزم أو التهاب المفاصل. في كل هذه الأحوال، فإن الخلايا الملتزمة الداخلية endocytic يمكن تمييزها عن طريق التغيرات في الإشارة الخاصة بها.

في المتابعة العلاجية للخلايا الجزعية، فإن تصنيف الخلايا أو تمييزها باستخدام الـ USPIO تم استخدامه فعلاً بنجاح.

(٨, ٣, ١٢) الغازات فائقة القطبية Hyperpolarized Gases

يعتمد استخدام الغازات فائقة القطبية كعوامل تباين في التصوير بالرنين المغناطيسي على قطبية المغازل النووية. الإثارة بالليزر للغازات الحاملة تعتبر طريقة إنتاج عالية. الغازات المستخدمة لهذا الغرض في التصوير الطبي هي الهيليوم $^3\text{-helium}$ و $^{129}\text{-xenon}$ و $^{129}\text{-xenon}$ ، والتي يمكن استخدامها لتقييم التنفس الرئوي أو أي هياكل مجوفة أخرى مثل القناة الهضمية والجيوب الأنفية. ويمكن رؤية تأثيرات الغازات فائقة القطبية باستخدام تتابعات نبضية خاصة مع ترددات رنين مضبوطة وخطوات مهمة أخرى وذلك لأجل الحصول على نسبة إشارة لضوضاء SNR عالية. هذه التتابعات المثالية تعطي صوراً تشخيصية لأعضاء مثل الرئتين، والتي يكون من الصعب الحصول عليها بالرنين المغناطيسي. تعقيدات الأجهزة المطلوبة تعتبر هي السبب حتى الآن وراء إعاقة الاستخدام الموسع لهذه التقنيات.

(٩, ٣, ١٢) عوامل تباين الرنين المغناطيسي التي تؤخذ بالفم

Oral MR Contrast Agents

إن عوامل التباين المأخوذة عن طريق الفم تسهل تمييز الفراغ الفسيولوجي من الأنسجة المحيطة وفي نفس الوقت تحسن من الانتفاخ في فراغ البطن. في الوضع العلاجي أو السريري، فإن هذه الآلية تستخدم بطريقة مباشرة في التصوير المفصلي بالرنين المغناطيسي وفي تحديد القناة الهضمية. في التصوير المفصلي بالرنين المغناطيسي فإن محلولاً مخففاً من عامل معتمد على الـ Gd (Artirem* 0.0025 mol/l, Magnevist* 2.0 with 0.002 mol/l) يتم حقنه مباشرة في الفراغ الفاصل. ولذلك يتم التحديد الدقيق للسائل الكبسولي intracapsular الداخلي من الأنسجة المحيطة عن طريق إشارته عالية الشدة في الصور الموزونة بالزمن الأول T1 والفراغ الموصل يتم توسيعه بدرجة ملحوظة.

كما يتم في حالة العوامل المستخدمة في التصوير المسحي بالحاسب، فإن أوساط التباين لتصوير القناة الهضمية بالرنين المغناطيسي يمكن استخدامها عن طريق الفم أو الشرج. بالإضافة لذلك، فإن بيوتيل اسكوبولامين (Buscopan) $butyl\ scopolamine$ * أو جلايكاجون glucagon يتم إعطاؤه وريدياً لتقليل المشاكل الحركية. يتم التمييز بين العوامل التي تختلط بمحتويات الأمعاء والعوامل التي لا تختلط كعوامل سالبة وموجبة (الجدول رقم ٨).

الجدول رقم (٨). أمثلة لأنواع مختلفة من عوامل التباين للتصوير بالرنين المغناطيسي

للقناة الهضمية .

	Miscible contrast agents	Nonmiscible contrast agents
Positive contrast agents (SI increase)	Gd-DTPA (Magnevist* enteral) MnCl ₂ = Lumenhance* Ferric ammonium citrate (Ferriseltz*)	Fats Vegetable oils
Negative contrast agents (SI decrease)	Ferumoxsil (Lumirem*/ Gastromark*) Barium sulfate Alumina	Perfluorocarbons CO ₂

تضم أوساط التباين الموجبة الذاتية في الماء المركب $Gd(III)$ غير المحدد وكذلك محاليل الحديد والمنجنيز. محاليل الحديد والمنجنيز تعاني من الامتصاص الجزئي. عند تعامل القناة الهضمية لـ $Gd-DTPA$ (Mangnevist* enteral)، فإن الجادولينيوم يتم عزله بالمانيتول لأنه يكون أقل استقراراً إلى حد بعيد جداً في الوسط الحمضي. يزيد العازل من أسموزية القناة الهضمية مما ينتج عنه بذلك انتفاخ نتيجة تدفق دخول الماء مما قد يسبب إسهالاً. تمت دراسة الـ $Gd-DOTA$ راسخ الحمضية في فحوصات تجريبية بدون إضافة عازل. بعض العصائر الغنية بأيونات معدنية مثل عصير التوت تزيد أيضاً من الإشارة في تجريف القناة الهضمية.

يتكون وسط التباين السالب للقناة الهضمية ($Lumirem$) $ferumoxsil^*$ من دقائق أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية بحجم النانو والمغطاة بالسيلكون مع الكثير من المكونات الإضافية ويتم استخدامه كمعلق. الآثار الجانبية مرة أخرى تشتمل على الإسهال. تستخدم عوامل التباين هذه أساساً لقمع أو إخماد الإشارة من القناة الهضمية في الـ $MRCP$ وللمساعدة في فصل حلقات الأمعاء من الهياكل المحيطة.

إن كبريتات الباريوم والألومينا تنقص الإشارة عن طريق إذلال الماء ومن ثم بروتونات الماء. عند استخدام جرعات عالية، فإن التأثيرات المقوية للمعلق من الممكن أن تسبب امتصاصاً. يسبب البيروفلوروكربون $perfluorocarbons$ (مثل بروميد بيرفلوروأوكثيل $perfluorooctyl bromide$) أيضاً نقصاً في الإشارة عن طريق تقليل كثافة البروتونات الموضعية ولكنها أهملت نتيجة تكلفتها العالية.

غالباً يكون الماء هو أقل وسط تباين للرنين المغناطيسي في التكلفة والتي تؤخذ عن طريق الفم والتي تستخدم لتحديد الفراغ الهضمي. إن له إشارة ضعيفة في الصور الموزونة بالزمن الأول $T1$ وإشارة عالية في الصور الموزونة بالزمن الثاني $T2$. ويمكن تحسين انتفاخ الفراغ عن طريق خلط مكونات أو مواد جيلاينية (هلامية) تزيد من الضغط الأسموزي ($mannitol$, PEG مانيتول).

Outlook (١٢, ٤) التطلعات أو وجهة النظر

إن تطوير أوساط تباين جديدة للتصوير بالرنين المغناطيسي يعتبر مطلباً ملحاً من كل شركات الصيدلة والتي عليها تطوير هذه العوامل والمعاونين لهم في مجال طب الأشعة لأن عليهم مهمة إثبات الأهمية العلاجية من ناحية تحسين تباين الصورة وجودتها. من وجهة النظر العلاجية، فإن الكفاءة التشخيصية العالية لأنظمة أو طرق التصوير الحديثة يتوقع لها أن تؤدي إلى مميزات علاجية، في الحقيقة، من الصعب الحصول عليها أو تحقيقها في هذا الوسط التكنولوجي الحديث. أوساط التباين الحديثة يجب أن تربط ما بين أعلى دقة علاجية مع التكلفة المناسبة، والسماحية الجيدة، والتعامل السهل في الأوضاع السريرية أو أماكن العلاج. هذه هي التحديات التي تواجه مطوري أوساط تباين الرنين المغناطيسي الجدد.

الجدول رقم (٩). نظرة عامة على أوساط تباين الرنين المغناطيسي المستخدمة سريرياً وخواصها الأكثر أهمية.

اسم المنتج	المكونات النشطة	تركيز المركب	العنصر	الدالة	الاستقرارية الأسموزية في الماء عند 1.0 T	استقرارية الديناميكية pH7	مكونات إضافية في التركيب	ملاحظات
					osm/kg H ₂ O			
Artirem*	Same as Dotarem	Gd-DOTA 0.0925 mol/l	Gd ³⁺	Arthrography	See Dotarem	250-320		Dilute form of Dotarem*
Dotarem*	Gadoterate meglumine	Gd-DOTA 0.5 mol/l	Gd ³⁺	CNS, whole body, angiography	R1=3.4 R2=4.3	1350 10 ^{24.9} 10 ^{25.8} (pH 9-10)		Unspecific water-soluble CM
Endorem* = Feri-dex™	Ferumoxides	11.2 mg Fe/ml	FeO	Focal liver lesions	R1=40 R2=160		Citric acid, mannitol	Liver: RES-specific CM dose: 0.075 ml/kg bw=15 µmol Fe/kg bw as infusion particle diameter: 160 nm contraindicated in hemosiderosis
Gadovis*	Gadobutrol	Gd-BT-DO3A 1.0 mol/l	Gd ³⁺	Perfusion, CNS, angiography	R1=3.6 R2=5.3	1803 10 ^{24.6}	Na-Ca butrol	Unspecific water-soluble CM double concentration: 50% reduction of volume or injection rate

تابع الجدول رقم (٩).

اسم المنتج	المكونات النشطة	تركيز المركب	العنصر	الدلالة	الامتصاصية في الماء عند 1.0 T	الامتصاصية الأسموزية osm/kg H ₂ O	استقرار الفيناموية pH7	ملاحظات
Lamence	Manganese chloride tetrahydrate	MnCl ₂	Mn ²⁺	Gastrointestinal tract				Positive oral MR CM lyophilisate 40 µg Mn ²⁺ /ml dose: 900 ml with 36 mg Mn ²⁺ oral absorption (negligible amount of free Mn) approved in the US
Lumirem® = Gastro-mark™	Ferrous oxal	FeO 0.175 mg Fe/ml	FeO	Gastrointestinal tract oral, rectal		250		Negative oral MR CM 300 - 900 ml administered orally or rectally
Magnevist®	Gadopenetate dimeglumine	Gd-DTPA 0.5 mol/l	Gd ³⁺	CNS, whole body, angiography	R1=3.4 R2=3.5	1940	10 ^{12.2}	Specific: water-soluble CM DTPA
Magnevist® 2 mmol/l	Same as Magnevist	Gd-DTPA 0.002 mol/l	Gd ³⁺	Arthrography		290		Lower concentrations
Multihance®	Gadobenazet dimeglumine	Gd-BOPTA 0.5 mol/l	Gd ³⁺	Liver, CNS	R1=4.39 R1=9.7 (blood) R2=6.2	1970	10 ^{12.1} (pH 9-10)	Liver: hepatocyte-specific low albumin binding release of benzyl alcohol

كيف يعمل التصوير بالرنين المغناطيسي؟

العوامل المساعدة للتباين في الرنين المغناطيسي

اسم المنتج	المكونات النشطة	تركيز المركب	العنصر	الدالة	الاسترخائية في الماء عند 1.0 T	الاصغورية osm/kg H ₂ O	امتزاز اليونانية pH7 عدد	مكونات إضافية في التركيب	ملاحظات
Omniscan®	Gadodiamide	Gd-DTPA-BMA 0.5 mol/l	Gd ³⁺	CNS, whole body, angiography	R1=3.9 R2=5.1	790	10 ^{14.5}	5% CaNa ₂ -DTPA-BMA	Unspecific water-soluble CM
Optimark®	Gadoversetamide	Gd-DTPA-BMEA 0.5 mol/l	Gd ³⁺	CNS, liver		1110		0.05 mol/l calcium versetamide sodium, CaCl ₂	Unspecific water-soluble CM approved for single-dose administration only (USA)
Primovist®	Gadoxetate disodium	Gd-EOB-DTPA 0.25 mol/l	Gd ³⁺	Liver	R1=4.7, R2=5.1 (1.5T; water) R1=7.4 (blood plasma)	690		Galactonic acid, trisodium, trometamol	Liver, hepatocyte-specific 11% protein binding dose: 0.1 ml/kg bw caution in liver insufficiency
Prohance®	Gadoteriodol	Gd-HP-DO3A 0.5 mol/l	Gd ³⁺	CNS, whole body, angiography	R1=3.7 R2=4.8 (0.47T)	630	10 ^{12.1}	0.1% Ca-HP-DO3A	Unspecific water-soluble CM
Resovist®	Peritactin	28 mg Fe/ml	FeO	Focal liver lesions	R1=25.4 R2=151	333		Lactic acid, mannitol, NaOH	Liver, RES-specific CM dose: 0.9 ml (<60 kg), 1.4 ml (>60 kg) as a bolus particle diameter: 60 nm

تابع الجدول رقم (٩).

اسم المنتج	المكونات النشطة	تركيب المركب	العنصر	الدالة	الاستجابة في الماء عند 1.0 T	الاستموزية osm/kg H ₂ O	مستويات الفينولية pH7 عند	مكونات إضافية في التركيب	ملاحظات
Sinerem® = Combidex TM	Ferumox-tran	210 mg Fe/g lyophilisate	FeO	(Lymph node staging)	R1=25 R2=80-85 (0.47T)				Lymph nodes blood pool agent dose: 2.6 mg Fe/kg=45 µmol Fe/kg bw expected approval: 2007
Supravist®			FeO	Angiography, blood pool	R1=15.4 R2=42.9				Blood pool agent expected approval: 2008
Teslascan®	Mangafodipr trisodium	Mn-DFDP 0.01 mol/l (0.05 mol/l in the US)	Mn ²⁺	Liver	R1=2.3 R2=4.0			Vitamin C, NaCl	Liver, hepatocyte-specific CM manganese release and metabolism dose: 0.5 ml/kg bw=5 µmol/kg
Vasovist®	Gadofosveset trisodium		Gd ³⁺	Angiography	R1=19 R2=37 (blood, 1.5T) R1=5.2 R2=5.9 (1.5T)				Albumin binding High protein binding expected approval in EU: 2006 (MS-325)

كيف يعمل التصوير بالرنين المغناطيسي؟

المراجع References

- 1- Bellin M-F, Webb JAW, Der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK (2005): Safety of MR liver specific contrast media. *Eur Radiol* 15:1607–1614
- 2- Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG (eds) (1999) *Textbook of Contrast Media*. ISIS Medical Media, Oxford
- 3- Earls JP, Bluemke DA (1999) New MR imaging contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 7:255
- 4- Kirchin MA, Runge VM (2003): Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. *Top Magn Reson Imaging* 14:403–425
- 5- Reimer P, Vosshenrich R (2004): Contrast agents in MRI. Substance, effects, pharmacology and validity. *Radiologe* 44: 273–283
- 6- Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann H-J (2005): Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Investigative Radiology* 40:715-724
- 7- Runge VM (2000) Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imag* 2:205
- 8- Saeed M, Wendland MF, Higgins CB (1998) Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging. *J Magn Reson Imaging* 12:890-898
- 9- Semelka RC, Helmberger TK (2001) Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 218:27
- 10- Taupitz M, Schmitz S, Hamm B (2003): Superparamagnetic iron oxide particles: current state and future development. *RÖFO* 175:752–765
- 11- Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK (2005) The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 15:1234–1240