

# MnDPDP – kontrastmedel med skyddande effekt vid akut hjärtinfarkt

Redan 1978 upptäcktes att intravenös injektion av  $MnCl_2$  förbättrade kontrasten mellan olika vävnader vid MR-undersökningar (magnetic resonance imaging). Mangandipyridoxyldifosfat (MnDPDP) är ett kontrastmedel som frisätter  $Mn^{2+}$  långsamt efter intravenös injektion.  $Mn^{2+}$ -frisättning från DPDP sker som följd av att kroppseget  $Zn^{2+}$  »knuffar undan«  $Mn^{2+}$ . Dessutom hydrolyseras fosfatgrupperna, och därmed bildas MnPLED (mangandipyridoxyletyldiamin) och ZnPLED. MnDPDP (Teslascan) är sedan 1997 godkänt som kontrastmedel vid leverundersökningar.

Det är känt att  $Mn^{2+}$  tas upp i hjärtmuskeln via  $Ca^{2+}$ -kanaler. Det upptagna  $Mn^{2+}$  ger en kraftig och långvarig (flera timmar) kontrasteffekt vid MR-undersökningar. Upptag av  $Mn^{2+}$  står i direkt proportion till hjärtmuskelns arbete. Flera experimentella studier har visat att detta kan utnyttjas för att bestämma funktionen i olika delar av hjärtat med hjälp av MRI. Områden som varit avstängda från blodförsörjning så länge att de hunnit dö tar inte upp något  $Mn^{2+}$ . Ett sådant område, med en bestående infarkt, kontrasterar tydligt mot det omgivande friska (och  $Mn^{2+}$ -innehållande) hjärtat.

Av en slump har man funnit att MnDPDP imiterade ett kroppseget enzym, nämligen mangansuperoxiddismutas (MnSOD). MnSOD inaktiverar skadliga syreradikaler. Transgena möss som saknar MnSOD (MnSOD-knockout-möss) föds med kraftiga symtom på hjärtsvikt och dör inom några få dagar. Syreradikaler kan också orsaka reperfusionsskador i hjärtat. Dessa skador uppkommer som följd av reintroduktion av blod till ett ischemiskt men fortfarande livsdugligt område av hjärtat, t ex vid reperfusion av akut hjärtinfarkt med hjälp av angioplastik eller trombolytisk behandling. Trots att betydelsen av snabb reperfusion vid akut hjärtinfarkt är odiskutabel, tycks det som om reintroduktion av blod i sig själv förvärrar skadan. Den bestående infarkten blir större än vad den skulle ha blivit om man kunnat förhindra de skadliga effekterna av reperfusionen.

Bildningen av syreradikaler ökar kraftigt under den tidiga delen av reperfusionen. Hjärtat har, i förhållande till många andra organ, relativt dåliga skyddsmekanismer mot syreradikaler. Hjärtan från transgena möss med ökad mängd MnSOD är betydligt mer motståndskraftiga mot reperfusionsskador.

**Syftet med föreliggande arbete** var att testa om MnDPDP eller dess metabolit, MnPLED, med sina MnSOD-imiterande egenskaper kan skydda hjärtat mot reperfusionsskador i le-

vande djur. Arbetet är publicerat i Acta Radiologica [1].

**Grisar sövdes**, och blodförsörjningen till ca 20 procent av hjärtat stoppades genom att den vänstra nedåtgående kransartären ockluderades. Efter 30 minuter reperfunderades det ischemiska området i 120 minuter, och storleken på infarkten bestämdes med histologisk standardmetodik. MnDPDP, MnPLED (eller en blandning av dem) eller kontrollsubstans (koksaltlösning) injicerades intravenöst 10 minuter före reperfusion. Testdosen av MnDPDP motsvarar den som används kliniskt vid leverundersökningar. I människa omvandlas ca 30 procent av det injicerade MnDPDP till MnPLED. Därför testades MnPLED i en dos som var tre gånger lägre än den för MnDPDP. MnDPDP och dess metaboliter i grisarnas blod analyserades också vid olika tidpunkter.

**Storleken på infarkten** i kontrolldjuren utgjorde  $39 \pm 6$  procent av det ockluderade området. Motsvarande storlek på infarkten var  $16 \pm 5$  procent i den MnPLED-behandlade gruppen. Effekten av MnPLED var statistiskt signifikant ( $P < 0,01$ ). I gruppen som behandlats med MnDPDP sågs ingen reduktion i infarktstorlek ( $40 \pm 7$  procent). En blandning av MnDPDP och MnPLED reducerade dock infarkten signifikant ( $10 \pm 4$  procent). Blodanalyserna visade att allt  $Mn^{2+}$  i MnDPDP snabbt byts ut mot  $Zn^{2+}$  så att inga eller obetydliga mängder MnPLED bildas. Detta skiljer sig radikalt från människa där ca 30 procent av metaboliterna utgörs av MnPLED 30 minuter efter injektion. Denna skillnad kan antyda att MnDPDP, via omvandling till MnPLED, har förmåga att också reducera reperfusionsskador i människa.

Trots att MnDPDP och dess metabolit MnPLED har visat sig effektiva i in vitro-test är det flera kriterier som skall uppfyllas för att de också skall vara verksamma in vivo. Det viktigaste kriteriet är att tillräckliga mängder av substansen når de platser där syreradikalerna bildas och/eller utövar sina skadliga effekter. Substansen måste kunna ta sig igenom cellmembran för att vara effektiv. Fettlösliga substanser tar sig generellt sett lättare igenom cellmembran än vad vattenlösliga substanser gör. MnPLED är ca 100 gånger mer fettlös än modersubstansen MnDPDP. Resultatet från denna studie visar att MnDPDP-metaboliten, MnPLED, uppfyller kriterierna för att vara verksam också under in vivo-förhållande.

Under förutsättning att MnDPDP, via biotransformation till MnPLED, också skyddar det mänskliga hjärtat mot reper-

fusionskador öppnas intressanta kliniska möjligheter. MnDPDP skulle kunna administreras samtidigt med reperfusion av akuta infarkter. Under tidig reperfusionsfas skulle MnDPDP kunna skydda hjärtat mot skadliga syreradikaler. Flera timmar senare skulle resultatet av reperfusionen kunna bedömas med hjälp av MR. Mn<sup>2+</sup>-upptag skulle då ge en god bild av vilka områden som överlevt och vilka som dött.

Hjärtinfarkt är en viktig orsak bakom utveckling av kronisk hjärtsvikt, en sjukdom som blir allt vanligare. Idag finns relativt effektiv farmakologisk terapi som kan fördröja eller till och med förhindra utveckling av kronisk hjärtsvikt. Det finns därför ett behov av att utveckla diagnostiska procedurer för tidig bedömning av infarktens utbredning. Vid en akut hjärtinfarkt skulle MR-kontrastmedlet MnDPDP också kunna erbjuda ett skydd mot reperfusionskador.

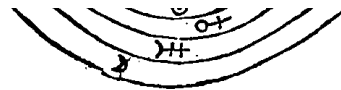
\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Hemmingsson har varit vetenskaplig rådgivare vid Nycomed AS, Oslo.

## Referens

1. Karlsson JOG, Brurok H, Eriksen M, Towart R, Toft KG, Moen O, et al. Cardioprotective effects of the MR contrast agent MnDPDP and its metabolite MnPLED upon reperfusion of the ischemic porcine myocardium. *Acta Radiologica* 2001;42:540-7.

## Hur man skriver ett vetenskapligt arbete



## – och får det publicerat!

**Läkartidningen** och **BMJ (British Medical Journal)** arrangerar tre endagskurser för medicinska skribenter, 20, 21 och 22 november 2002.

Kursen presenterar hur Du på ett effektivt sätt omsätter tankar och koncept till en välskriven uppsats – hur man organiserar och analyserar sitt material, formulerar slutsatser och inte minst hur man väljer lämplig tidskrift och korresponderar med redaktioner och redaktörer enligt »spelets regler«.

Rent praktiskt bygger kursen på att Du med utgångspunkt från ett redan insamlat material skriver ett manuskriptutkast under kursdagen. Kurserna vänder sig därför i första hand till forskarstuderande med redan färdiginsamlade men kanske oarbetade data.

Kursledare är Tim Albert, vetenskapsjournalist på BMJ. Kurserna har gått flera år i Storbritannien och rönt stor uppskattning.

**Kursavgiften** är 2500 och inkluderar frukost, lunch, kaffe och förfriskningar.

**Så här anmäler Du Dig.** Skicka in Dina fullständiga adressuppgifter, och ett kort CV (max 200 ord) till [inga-maj.lagerholm@lakartidningen.se](mailto:inga-maj.lagerholm@lakartidningen.se)

Din anmälan måste vara hos oss senast den 20 oktober.

Läkartidningen vill genom kursen stimulera intresset för att skriva vetenskap på svenska, och deltagare intresserade av att medverka som skribenter av vetenskapliga referat har företräde.

Välkommen med Din anmälan  
– antalet platser är begränsat!

**Josef Milerad**  
*docent, medicinsk chefredaktör*