

# UNTERSUCHUNGEN ZUR BILDlichen DARSTELLUNG DES NMDA-REZEPTORS MITTELS PET UND DEM RADIOLIGANDEN [<sup>11</sup>C]DDIC5

A. Bauman<sup>1</sup>, C. Solbach<sup>3</sup>, S. Höhnemann<sup>1</sup>, M. Jansen<sup>5</sup>, B. Pichler<sup>4</sup>, G. Dannhardt<sup>2</sup>, H.-J. Machulla<sup>3</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz  
<sup>2</sup>Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Staudingerweg 5, 55128 Mainz  
<sup>3</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Sektion Radiopharmazie, Röntgenweg 15, 72076 Tübingen  
<sup>4</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Labor für klinische und präklinische Bildgebung, Röntgenweg 15, 72076 Tübingen  
<sup>5</sup>Department of Physiology & Biophysics, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, USA

Erste  $\mu$ -PET-Experimente mit dem Radioliganden [<sup>18</sup>F]DDIC1 deuteten auf eine Hirngängigkeit der radioaktiven Verbindung und eine Anreicherung in diskreten Arealen des Gehirns hin [1]. Wegen des Fehlens einer ausgereiften Auswertesoftware und da nur Daten aus der Kopffregion des Versuchstieres gesammelt werden konnten, sind die erhaltenen Bilder jedoch nur bedingt geeignet, um anatomische Strukturen zuzuordnen und eine Aussage über Metabolisierungspfade zu treffen.

Die Klärung dieser offenen Fragen sollte daher eine Durchführung des Experiments an einem  $\mu$ -PET-Scanner der Firma Siemens ( $\mu$ -PET Focus 120) erbringen. Der Scanner besteht aus 4 Ringen, die jeweils 42 Detektorblöcke beherbergen und Ganzkörperaufnahmen mit einer Ortsauflösungen von ca. 1,5 mm ermöglichen.

Die Darstellung des Radioliganden [<sup>11</sup>C]DDIC5 wurde unter den analogen Synthesebedingungen, wie im Fall der <sup>18</sup>F-fluorierten Verbindung [<sup>18</sup>F]DDIC1 realisiert [2]. Allerdings wurde unter Verwendung von NaOH als Base neben einem unbekanntem Nebenprodukt nur eine geringe Menge des gewünschten Produktes identifiziert. Wurde stattdessen NaOEt als Base verwendet, konnte dieses Nebenprodukt nahezu vollständig unterdrückt werden. Unter optimierten Bedingungen ([<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I, 3 mg/mL MV-DDIC1, DMSO, 100 °C, 1,9 Äquiv. NaOEt, 2,5 min Reaktionsdauer, 30 min Verseifung) wurden auf diese Weise für tierexperimentelle Studien 134 MBq [<sup>11</sup>C]DDIC5 in einer radiochemischen Ausbeute von 6 %, nach einer Gesamtsynthesezeit von ca. 85 min, erhalten.

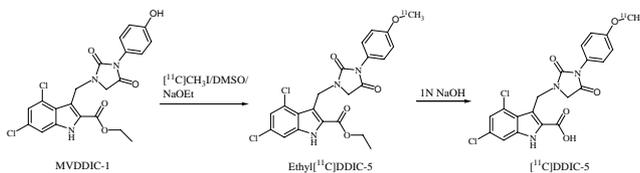


Abb. 1: Radioaktive Markierung von MVDDIC-1 im System <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I/DMSO, 100 °C

Für die Durchführung des Experiments wurde eine gesunde männliche Maus (30 g) mit Isofluran über ein Beatmungsgerät anästhesiert und 31 MBq [<sup>11</sup>C]DDIC5 in 50  $\mu$ L isotonischer Kochsalzlösung i.v. über die Schwanzvene injiziert.

Aus den erhaltenen Bilddaten (Abb. 2) kann geschlossen werden, dass trotz sehr guter *in vitro*-Parameter [2, 3], keine ausreichende *in vivo*-Akkumulation des markierten Liganden vorliegt. Die Ursache dafür kann in einer unzureichenden Penetration der Blut-Hirn-Schranke begründet sein.

Dafür verantwortlich könnte die polare Carbonsäurefunktion der Leitstruktur sein, welche für eine Wechselwirkung am Rezeptor notwendig, jedoch für eine optimale Hirngängigkeit ungünstig ist. Nahezu die gesamte Radioaktivität wurde in der Leber, dem Metabolisierungsorgan für lipophile Verbindungen, vorgefunden. Ein Teil der Aktivität wurde unter anderem in den Hader'schen Drüsen festgestellt, die sich hinter den Augen befinden und in die auch andere radioaktiv markierte Verbindungen anreichern (z.B. [<sup>18</sup>F]FDG).

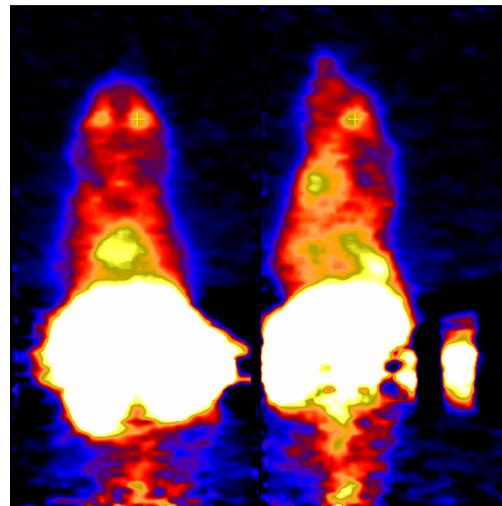


Abb. 2: Koronare und sagittale Darstellung der rekonstruierten Schnittbilder von [<sup>11</sup>C]DDIC5

Eine Verbesserung der Passage der Blut-Hirn-Schranke könnte eventuell durch Verwendung der ethylestergeschützten Vorstufe Ethyl[<sup>11</sup>C]DDIC5 bzw. Ethyl[<sup>18</sup>F]DDIC1 als „Pro Drug“ erzielt werden. Zur Umwandlung in die aktive, verseifte Form ist dann jedoch eine ausreichend hohe Konzentration an Ethylester-spaltenden Enzymen im Gehirn notwendig..

1. Bauman, A. et al.; Statusreport IAK PET, 2005
2. Bauman, A. et al.; Statusreport IAK PET, 2004
3. Bauman, A. et al.; Statusreport IAK PET, 2003