

Radiopharmazeutische Strategien und klinische Anwendungen

Diagnostik von ZNS-Erkrankungen mittels PET bzw. SPECT

FRANK RÖSCH | GERHARD GRÜNDER | MATTHIAS SCHRECKENBERGER | GERD DANNHARDT

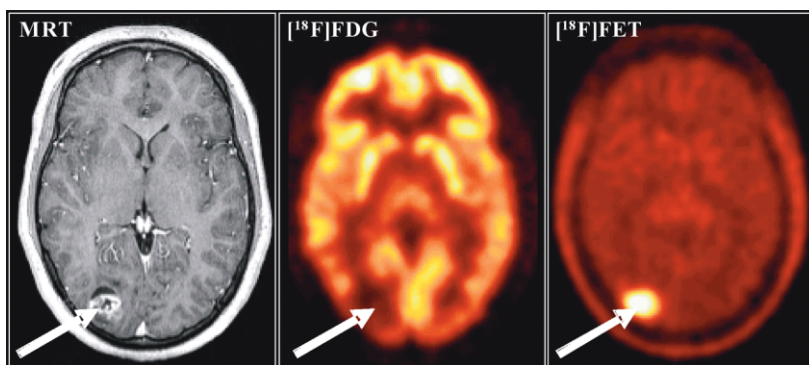


ABB. 1 Vergleich der PET-Diagnostik eines Hirntumors mit $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ und O -(2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyl}$)-L-Tyrosin ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$); niedriggradiges Gliom, rechts die morphologische Zuordnung mittels MRT

Die moderne molekulare Bildgebung führt dank der parallelen Entwicklung von Stoffwechsel-spezifischen Radiodiagnostika, von sensitiven Radioaktivitätsdetektoren, von tomographischen Techniken und von Methoden des molekularen Modellings kontinuierlich zu wichtigen Erkenntnissen zum Verständnis normaler und gestörter physiologischer und biochemischer Vorgänge.

Daraus ergeben sich Anwendungen, die im klinischen Kontext zur Diagnostik von ZNS-Erkrankungen eingesetzt werden können. Die beiden bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin, **PET** (*Positron Emission Tomography*) und **SPECT** (*Single Photon Emission Computer Tomography*), können sehr erfolgreich mit anderen etablierten nicht-invasiven Verfahren wie der CT oder MRT konkurrieren. Dabei liegt der entscheidende Vorteil dieser Emissions-tomographischen Techniken auf der an biologischen Funktionen orientierten molekularen Bildgebung. Für die PET ist darüber hinaus wichtig, dass die molekulare Bildgebung durch die Quantifizierung biochemischer Prozesse ergänzt werden kann – was zum einen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften von ganz entscheidendem Gewinn ist, zum anderen aber auf die klinische Funktionsdiagnostik ausstrahlt.

Die Anwendung der tomographischen Techniken für die Krankenversorgung beruht u.a. auf der Verfügbarkeit geeigneter radioaktiv markierter Moleküle. Deren besonderes Potenzial für *in vivo* Anwendungen resultiert speziell aus:

- der Möglichkeit zur Original- bzw. Analog-Markierung mit den Positron-Emittern ^{11}C oder ^{18}F für die PET bzw. ^{123}I oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ für die SPECT, d.h. der Synthese solcher radioaktiv markierter Moleküle, die sich in ihren chemischen bzw. pharmakologischen Eigenschaften nicht oder nur wenig von bekannten endogenen Ligandstrukturen oder exogenen Medikamenten unterscheiden, und
- dem Tracerkonzept: Die ^{11}C , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oder ^{123}I -markierten Verbindungen repräsentieren pharmakodynamisch irrelevante Stoffmengen¹. In gewisser Weise kann man die mit radioaktiv markierten Molekülen verbundene Stoffmenge als „homöopathisch“ bezeichnen. Generelles Prinzip der Anwendung radioaktiv markierter Substanzen ist damit der Einblick in das lebende biochemische System, ohne dieses zu stören oder zu beeinflussen. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung von Bindungen der markierten Substanzen an Neurotransmitter-Systemen relevant.

Radiopharmazeutische Prinzipien

Die bildhafte Darstellung der markierten Verbindungen erfolgt über die Messung ihrer Radioaktivitäts-Verteilung. Hier

¹ Beispielsweise liegen die in der PET verwendeten Mengen des D2-affinen Benzamids $[^{18}\text{F}]\text{Desmethoxyfallyprid}$ bei ca. 10 nM, wogegen die zur Behandlung schizophrener Patienten eingesetzte tägliche Dosierung des Benzamids Amisulprid (Solian®) Mengen von 0,1 bis 1 g erreicht. Dies macht einen Unterschied von 7 bis 8 Größenordnungen aus, was in etwa den Massenunterschied zwischen Mücke und Elefant (!) repräsentiert. Auch wegen dieser kleinsten Stoffmengen hat sich im angloamerikanischen Sprachgebrauch der Begriff „tracer“ oder „radiotracer“ eingebürgert, der die tatsächlich nur als „Spur“ vorhandene geringe Konzentration des markierten Moleküls ausdrückt. In der deutschen Entsprechung werden die radioaktiv markierten Verbindungen als „Radiopharmaka“ bezeichnet. Das ist weniger zutreffend, da in dieser Terminologie die Eigenschaften von Arzneimitteln subsumiert sind, die selbstverständlich immer auf die Wirkung von Stoffmengen zurückgehen. Dies trifft für die meisten der zur Untersuchung von Vorhängen im Hirn eingesetzten radioaktiv markierten Moleküle nicht zu. Angemessener wäre der Ausdruck „Radiodiagnostika“.

zu ist eine ausreichend hohe Anreicherung der markierten Verbindungen im betroffenen Gewebeareal im Vergleich zu benachbarten Geweben wichtig. Dieses *targeting* kann auf der Messung lokal veränderter physiologischer Parameter oder auf der biochemischen Bindung von Liganden an membranständige bzw. andere Proteine oder an intra- bzw. extrazelluläre Enzyme beruhen. Lokale physiologische Prozesse betreffen den regionalen zerebralen Blutfluss, die regionale zerebrale Glucoseumsatzrate und speziell bei der Tumordiagnostik den Metabolismus, wie z.B. die Proteinsyntheserate oder korrelierte Parameter. Im Kontext der Liganden-Biochemie wird die Bindung von radioaktiv markierten Liganden an Neurotransmitter-Rezeptoren oder -Transportern sowie an intrazelluläre oder intrasynaptische Enzyme analysiert. Seit kurzem können auch Existenz bzw. Ausmaß von β -Amyloid-Plaques dargestellt werden.

Lokale physiologische Prozesse

Lokale physiologische Prozesse als Folge primärer Störungen sind sekundär ein veränderter Blutfluss und ein veränderter Energieverbrauch. Auch diese Effekte sind diagnostisch relevant und können mit radioaktiv markierten Molekülen „sichtbar“ werden. Für die Messung des Blutflusses mittels SPECT stehen ^{99m}Tc -markierte Komplexliganden wie ^{99m}Tc [TcO(d,l)-HMPAO und ^{99m}Tc [TcO(l,l)-ECD zur Verfügung. Für die Messung der zerebralen Glucoseumsatzrate bieten die 2-[^{18}F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG) und PET ein exzellentes diagnostisches Potenzial. Etablierte klinische Anwendungen betreffen hier die präoperative Diagnostik bestimmter Epilepsien, die Früh- und Differenzial-Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung und der frontotemporalen Demenz sowie die Charakterisierung vitalen Tumorgewebes.

Als Indikatoren des Zellmetabolismus werden speziell im Bereich der Neuro-Onkologie zusätzlich radioaktiv markierte Aminosäuren eingesetzt. Da gesunde Hirnzellen nicht proliferieren, entsteht ein positiver Kontrast zwischen Hirntumor und gesundem Hirngewebe (Abb. 1 links). Wichtige PET-Aminosäuren sind L-[^{11}C]Methionin, 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin, O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin ([^{18}F]FET); die wichtigste SPECT-Aminosäure ist 3-[^{123}I]Iod- α -methyl-L-tyrosin. Dieser Ansatz ist in der Regel aussagefähiger als die Hirntumor-Diagnostik mit dem Glycolyse-Tracer [^{18}F]FDG. Da selbst aggressivere Hirntumore wie Gliome oder Astrocytome eine geringere Glycolyserate aufweisen als gesunde Hirnzellen, entsteht dort ein negativer Kontrast (Abb. 1 rechts).

Bindung von Radioliganden an Rezeptoren und Enzyme

Aus verschiedenen Gründen sollten die radioaktiv markierten Liganden² vor allem folgende Eigenschaften aufweisen:

- schnelle und vollständige Penetration der Blut-Hirn-Schranke,
- hoch-affine und (bezogen auf andere Rezeptoren bzw. die Subtypen der gleichen Rezeptorklasse) selektive,

idealerweise Subtyp-spezifische Bindung am biochemischen *Target*,

- niedrige unspezifische Bindung an Nicht-*Target*-Areale
- geeignete kinetische Parameter bzgl. der Gleichgewichte der Ligand-Rezeptor-Bindung, aber auch bzgl. der Verhältnisse zwischen biochemischer Aufnahme und physikalischer Halbwertszeit des verwendeten Radionuklids,
- bekannter Metabolismus und bei Bildung von Metaboliten bevorzugt solche mit geringer Affinität und Toxizität bzw. mit polaren Eigenschaften (die einen schnellen Abtransport aus dem Hirn bewirken).

Beispiel dopaminerges System

Das dopaminerge Rezeptorsystem bietet sich aus mehreren Gründen zur Illustration der Strategien der Radiopharmazie und der molekularen Bildgebung zur Erfassung normaler und gestörter Prozesse der Signaltransduktion an. Abb. 2 stellt schematisch die radiopharmazeutischen Strategien zur Messung der für die Signalübertragung relevanten Stoffwechselprozesse mit markierten Liganden dar.

Präsynaptische Neurotransmitter-Synthese: Der endogene Neurotransmitter L-Dopamin wird aus L-Tyrosin enzymatisch aufgebaut. Die Tyrosinhydroxylase hydrolysiert L-Tyrosin zum L-Dopa, die Decarboxylase AADC überführt L-Dopa in L-Dopamin. Beide Enzyme haben speziell im Striatum eine hohe Konzentration. ^{18}F -markierte Derivate des L-Tyrosins und vor allem des L-Dopa, hier speziell das 6-[^{18}F]Fluor-L-Dopa, sind gleichfalls Substrat dieser Enzyme und eignen sich daher als biochemische Mimetika [1]. Sie werden i.v. injiziert und passieren die Blut-Hirn-Schranke über spezialisierte Transportermoleküle. Bei entsprechend hoher Enzymkonzentration im Striatum wird 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa im präsynaptischen Areal decarboxyliert, wobei die ^{18}F -Markierung in das Folgemolekül übernommen wird. Über diese enzymatisch katalysierte Reaktion wird damit ein intrazellulärer, präsynaptischer Speicher-Effekt, ein *trapping*, erreicht: Als 6-[^{18}F]Fluor-L-dopamin erfolgt – gemeinsam mit dem endogenen L-Dopamin – die Speicherung in den präsynaptischen Vesikeln. Diese präsynaptische Akkumulation liefert die klinisch relevante Information³.

² Die Definition als „Liganden“ oder „Radioliganden“ entstammt der Komplexbildungschemie und reflektiert primär die Bindung eines Neurotransmitters (Ligand) am Rezeptor im Sinne einer reversiblen oder irreversiblen Ligand-Rezeptor-Komplexbildung, die sich in Form von Gleichgewichtskonstanten (hier K_d oder K_i bzw. Affinität in nM) beschreiben lässt. Dies wird im übertragenen Sinn ebenfalls für solche Moleküle (Liganden) verwendet, die nicht unmittelbar an Neurotransmitter-Rezeptoren binden, sondern mit den für die Neurotransmission maßgebenden Enzymen oder auch anderen Bindungspartner (z. B. Proteinen) reagieren.

³ Für wissenschaftliche Fragestellungen ist zusätzlich wichtig, dass 6-[^{18}F]Fluor-L-dopamin präsynaptisch weiter metabolisiert wird. Da ^{18}F -haltige Metaboliten die dopaminergen Nervenzellen per Diffusion wieder verlassen, ist die mathematische Modellierung des Tracer-Verhaltens erschwert.

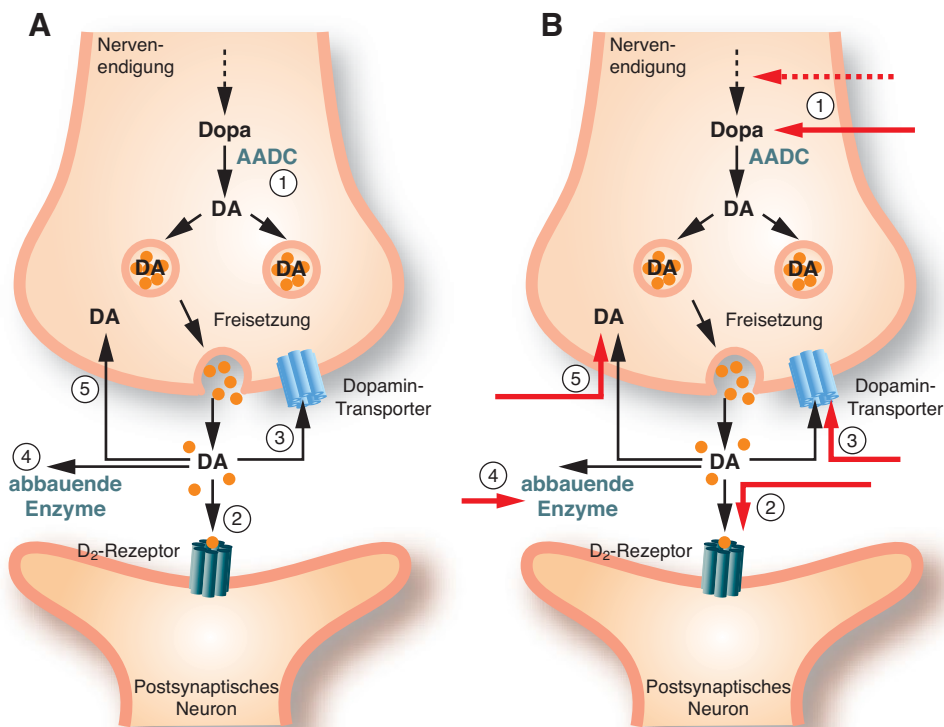


ABB. 2 Schema von prinzipiellen Prozessen der synaptischen Signalübertragung am dopaminergen System (A) und radiopharmazeutische Strategien zur Messung der für die Signalübertragung relevanten Stoffwechselprozesse im dopaminergen System (B). 1. radioaktiv markierte Vorstufen der L-Dopamin-Synthese, 2. radioaktiv markierte Dopamin-Analoga mit geeigneter Affinität zum postsynaptischen Dopaminrezeptor, 3. radioaktiv markierte Analoga mit geeigneter Affinität zum präsynaptischen Dopamintransporter, 4. radioaktiv markierte Substrate von Enzymen im synaptischen Spalt, die L-Dopamin abbauen, 5. radioaktiv markierte Moleküle, die über vesikuläre Monoamin-Transporter an präsynaptische Vesikel binden.

Neurotransmitter-Bindung am postsynaptischen Rezeptor: Das in den synaptischen Spalt ausgeschüttete Dopamin vermittelt die Signaltransduktion im dopaminergen System durch die Bindung am postsynaptischen Rezeptor. Steht ein radioaktiv markiertes Analogon des endogenen Neurotransmitters zur Verfügung, konkurrieren beide um den gleichen Rezeptor. Hohe Rezeptorverfügbarkeit – verursacht durch (i) mangelnde Konzentration des endogenen Liganden, (ii) überexprimierte Rezeptordichte, (iii) schnellen Abtransport des L-Dopamins durch präsynaptische Rückaufnahme oder (iv) intrasynaptischen enzymatischen Abbau des Neurotransmitters – erlaubt eine starke Anreicherung des Radioliganden am postsynaptischen Rezeptor. Für viele neuropsychiatrische Störungen ist vor allem der Subtyp D2 interessant. Verwendete PET-Liganden sind Butyrophenone wie 3-N-(2'-[¹⁸F]Fluorethyl)-spiperon und Benzamide wie [¹¹C]Racloprid, [¹¹C]FLB457, [¹⁸F]DMFP; SPECT-Liganden sind die Benzamide [¹²³I]IBZM und [¹²³I]Epididrid.

Neurotransmitter-Rückaufnahme am präsynaptischen Transporter: Mit Derivaten des Kokains stehen radioaktiv markierte Liganden für den dopaminergen Transporter (DAT) sowohl für die PET als auch für die SPECT zur

Verfügung, die Prozesse der Dopamin-Rückaufnahme abbilden können. Auch wenn verschiedene der verwendeten Tropane eine vergleichbare Bindungsaffinität zum serotonergen Transporter (im Mittelhirn lokalisiert) aufweisen, ist die Aktivitäts-Akkumulation im Striatum klinisch eindeutig bewertbar. Verwendete DAT-affine PET-Liganden sind N-([¹¹C]methyl)-β-CIT, [¹¹C]PE2I, N-([¹⁸F]FD)-β-CIT; SPECT-Liganden vor allem [¹²³I]FP-β-CIT (DATSCAN) und [^{99m}Tc]TRO-DAT.

Neurotransmitter-Abbau im synaptischen Spalt: Die endogenen Neurotransmitter unterliegen im synaptischen Spalt enzymatischen Abbauprozessen, beispielsweise durch die Monoamin-Oxidasen. Mit radioaktiv markierten Molekülen, die ebenfalls Substrate dieser Enzyme sind (wie [¹¹C]Deprenyl beispielsweise für die MAO-B-Oxidase), kann der Dopamin-Abbauprozess in Form der oxidativen Deaminierung *in vivo* sichtbar werden.

Vesikuläre Transporter an präsynaptischen Vesikeln: Proteine, die an präsynaptischen Vesikeln lokalisiert sind, sind Bindungsstellen von Neurotransmittern bzw. ihrer radioaktiv markierten Analoga. Ansätze der molekularen Bildgebung betreffen den vesikulären Monoamin-Transporter Typ 2 (VMAT2), darstellbar u.a. mit [¹¹C]Dihydro-tetra-benazin [2].

Andere Neurotransmittersysteme

Die für das dopaminerge System charakterisierten Ansätze sind in vielfältiger Weise auch auf andere Neurotransmittersysteme angewandt worden. Es existieren mehr als hundert radioaktiv markierte Liganden für prä- und postsynaptische Bindungsstellen vor allem für die Rezeptorsysteme GABA/Benzodiazepin, Acetylcholin (nikotinisch, muskarinisch), Serotonin, Opiat, Histamin, Adenosin, Sigma usw., bzw. für die in diesen Rezeptorsystemen relevanten Enzyme.

Klinischer Einsatz

PET und SPECT werden bei Hirnerkrankungen dank der entsprechend verfügbaren Radiodiagnostika derzeit vor allem klinisch genutzt zur Diagnostik von:

- Hirntumoren,
- neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem bei Bewegungsstörungen (wie dem Mb. Parkinson, der Multi-system-Atrophie, Dystonien, hyperkinetischen Syndromen wie beispielsweise Huntington Chorea, Ataxien und anderen neurodegenerativen Störungen) bzw. bei Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen (hier vor allem der Alzheimer-Erkrankung und

dem *Mild Cognitive Impairment* (MCI), Lewy-Körper-Demenzen, fronto-temporalen und vaskularen Demenzen, aber auch der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung),

- zerebrovaskulären Erkrankungen wie speziell der Ischämie,
- Epilepsien, speziell bezüglich der Lokalisierung epileptischer Foci, der Beurteilung der Progression epileptischer Läsionen und deren prä- und post-therapeutischen Charakterisierung, und
- psychiatrischen Erkrankungen, wie vor allem bei schizophrenen und affektiven Störungen, bei Alkohol- und anderen Substanzabhängigkeiten oder bei Persönlichkeits- bzw. Verhaltensstörungen.

Im größeren Rahmen klinisch etabliert haben sich Diagnosen von Hirntumoren, von Mb. Parkinson, Epilepsie und der Alzheimer-Demenz. Ein Überblick über die Vielfalt der mit Radiopharmaka und Emissions-tomographischen Verfahren verbundenen klinischen Diagnoseverfahren und Hirnforschungen ist hier nicht möglich. Speziell für die PET gibt das 2004 erschienene Buch von Herholz et al. [3] zu diesen Themen einen detaillierten Überblick.

Allerdings muss die hohe diagnostische Aussagekraft dieser molekularen Funktionsdiagnostik begleitet werden von der guten Verfügbarkeit der Radiodiagnostika in einem klinischen Umfeld. Insofern tragen derzeit hauptsächlich kommerziell verfügbare und arzneimittelrechtlich zugelassene SPECT-Verbindungen wie [^{123}I]IBZM, [^{123}I]DATSCAN, [^{123}I]Iomazenil sowie die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten zerebralen Blutfluss-tracer quantitativ den größten Anteil der Diagnostik von ZNS-Erkrankungen.

Besonders wegen der kurzen Halbwertszeit der wesentlichen Positronen-Emitter ^{11}C (20 min) und ^{18}F (110 min) verzeichnet die PET hier logistische Nachteile. Eine befriedigende klinische Versorgung der niedergelassenen und universitären Nuklearmedizin mit ^{11}C -markierten Radiodiagnostika ist kaum möglich. Deshalb sind ^{18}F -markierte Analoga gefragt, die wegen der längeren physikalischen Halbwertszeit des Fluor-18 besser für eine routinemäßige klinische Nutzung geeignet und evtl. auch eher kommerzialisierbar sind. Ungelöst ist jedoch bislang (bis auf die einzige Ausnahme [^{18}F]FDG) das Problem der Zulassung der entsprechenden ^{18}F -markierten Radiodiagnostika.

Morbus Parkinson

Die Parkinson-Erkrankung geht auf den Untergang dopaminergener Neurone zurück. Radioliganden, die die Synthese des Dopamins, seine Bindung an präsynaptische/vesikulär-präsynaptische Transporter oder am postsynaptischen Rezeptor darstellen, sind damit viel versprechende Radiodiagnostika. Sie erlauben dem Neurologen bereits in der Frühphase der Erkrankung, wenn die Symptomatik (noch) diskret erscheint, Aussagen über die Differenzierung des Parkinson-Syndroms von Multisystem-Atrophien, von Dystonien bei juvenilen Patienten, von Tremor-Formen bei Erwachsenen, von progressiver supranukleärer Blickparese, kortikobasaler Degeneration oder Demenz vom Lewy-Körper-Typ.

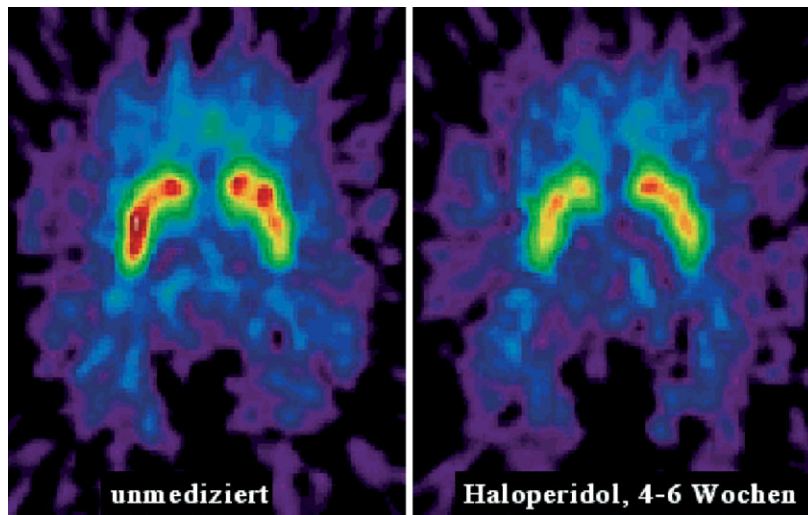


ABB. 3 Diagnostik eines Patienten mit Mb. Parkinson mit unilateral links lokalisierter Symptomatik. Minderakkumulation von 6- ^{18}F Fluor-L-dopa (links) bzw. verstärkte Bindung von ^{18}F DMFP (rechts) im rechten Striatum spiegeln zwei verschiedene biochemische Prozesse wider.

Klinisch ist die Beurteilung der präsynaptischen neuronalen Aktivität besonders interessant bei Basalganglien-Erkrankungen. Die Degeneration der nigralen Axone im Striatum ist ein Korrelat der Pathogenese der idiopathischen Parkinson-Erkrankung, welche direkt über die Veränderung der 6- ^{18}F Fluor-L-dopa-Speicherung im Putamen messbar ist. Bei typischen Parkinsonerkrankungen wird eine Minderakkumulation des Radioliganden festgestellt (Abb. 3, links). Relevant ist auch der Abgleich zu anderen Erkrankungen ähnlicher Symptomatik, wie z.B. zur Dopa-responsiven Dystonie.

Die beschriebene Parkinson-Pathologie der Minderproduktion von Dopamin führt typischerweise zu einer Verarmung des Striatums an Dopamin im synaptischen Spalt. Kompensatorisch folgt eine bessere Verfügbarkeit postsynaptisch lokalisierter D2-artiger Dopaminrezeptoren. Dies wird mit Radioliganden hoher Affinität zum D2-artigen Subtyp des Rezeptors, wie beispielsweise dem ^{18}F -markierten Benzamid DMFP [4], in Form einer starken Anreicherung im Striatum messbar (Abb. 3, rechts). Bei unbehandelten idiopathischen Erkrankungen wird eine verstärkte Bindung der D2-affinen Radioliganden im Putamen registriert. Dies ist klinisch besonders eindrucksvoll bei unilateral betonter Symptomatik durch erhöhte D2-Rezeptorbindung im Striatum der kontralateralen Seite.

DAT-Liganden finden ihren wesentlichen Einsatz bei der Bestätigung bzw. dem Ausschluss neurodegenerativer Parkinson-Syndrome im Vergleich zu einem anderweitig determinierten präsynaptischen Dopamin-Defizit. Diese für die Therapie-Wahl entscheidende Diagnostik wird inzwischen weitgehend dadurch erleichtert, dass SPECT-Liganden wie DATSCAN ([^{123}I]FP- β -CIT) kommerziell verfügbar sind. Diese Diagnostik des dopaminergen Systems auf präsynaptischer Ebene erlaubt Aussagen darüber, ob klinische

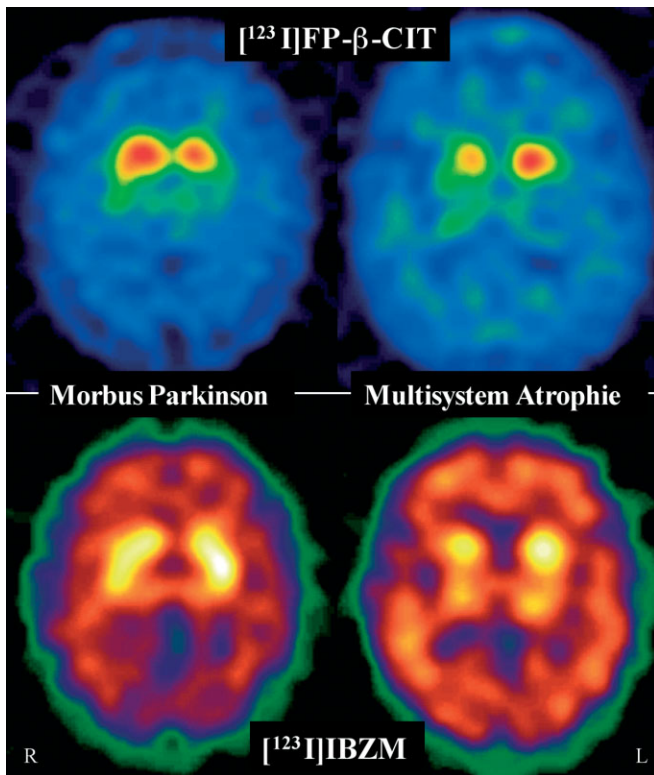


ABB. 4 Diagnostik des Mb. Parkinson mittels SPECT. Links: 48-jährige Patientin mit Mb. Parkinson. Deutliche Reduktion der $[^{123}\text{I}]\text{FP-}\beta\text{-CIT}$ -Bindung an präsynaptischen Dopamintransportern mit Betonung des Putamens als Ausdruck der Degeneration des nigrostriatalen Systems (oben). Die Bindung von IBZM an die postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren ist normal (unten). Rechts: 76-jährige Patientin mit einer Multisystematrophie. Wie links deutlich reduzierte $[^{123}\text{I}]\text{FP-}\beta\text{-CIT}$ -Bindung an den präsynaptischen Dopamintransporter im Striatum (oben) und pathologisch erniedrigte striatale IBZM-Bindung (unten) [K. Tatsch, Klinik für Nuklearmedizin, Universität München, LMU].

Symptome eines Parkinsonismus auf neurodegenerative Parkinson-Syndrome zurückzuführen sind. Abbildung 4 (links) oben zeigt den mit $[^{123}\text{I}]\text{FP-}\beta\text{-CIT}$ gewonnenen pathologischen SPECT-Befund.

Liegt ein solches neurodegeneratives Parkinson-Syndrom vor, hilft die Erhebung des postsynaptischen D2-Rezeptorstatus, um zwischen einem Morbus Parkinson (Rezeptorstatus primär intakt, IBZM-SPECT-Befund normal) und neurodegenerativen Parkinsonsyndromen zu unterscheiden, die durch einen Zelluntergang auf prä- und postsynaptischer Ebene charakterisiert sind (z.B. Multisystem-Atrophie, supranukleäre Blicklähmung, corticobasale Degeneration etc.) (Abb. 4, unten). Letztere weisen neben einem präsynaptischen Defizit dementsprechend auch einen pathologischen SPECT-Befund auf postsynaptischer Seite auf (Abb. 4, unten rechts).

Alzheimer-Erkrankung

Da die Alzheimer-Demenz (AD) die häufigste neurodegenerative Erkrankung und deren Frühdiagnostik eine zentrale gesundheitspolitische Herausforderung darstellen, ist die nicht-invasive Darstellung von Alzheimer-relevanten Stoffwechsel-Störungen ganz besonders dringend. Dies gelingt mittels PET oder SPECT derzeit über vier verschiedenen Strategien.

Zum einen ist in den histopathologisch betroffenen Arealen der regionale zerebrale Blutfluss vermindert (typischerweise im temporo-parietalen Kortex), was mit den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Komplexen HMPAO oder ECD mit SPECT diagnostiziert werden kann (Abb. 5a).

Analog hierzu findet sich zum zweiten auch ein reduzierter Glukosestoffwechsel mittels $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ (z.B. [5, 6]) in den betroffenen Regionen (Abb. 5b). Insgesamt ist aufgrund der besseren Ortsauflösung des PET die Sensitivität der PET-Untersuchung in der Diagnostik sehr früher Krankheitsstadien etwas höher.

Einen dritten indirekten Ansatz bietet die Veränderung der kortikalen Acetylcholinesterase (AChE)-Konzentration infolge der AD-typischen Degeneration cholinergischer Neuronen in den Basalganglien (speziell im Meynert'schen Nucleus basalis). Beispielsweise wird das lipophile Acetylcholin-Analogon $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ durch die AChE intrazellulär hydrolysiert und verbleibt in den entsprechenden Gehirnbereichen proportional zur AChE-Aktivität [7, 8]. Auch für klinische

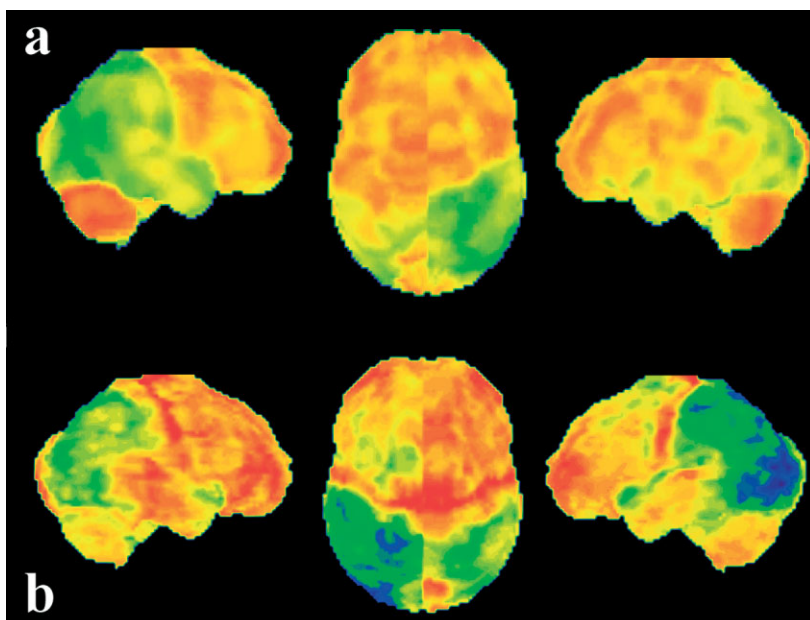


ABB. 5 Diagnostik der Alzheimer-Demenz. (a) $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{-TcO(I,I)-ECD-SPECT}$ eines Patienten mit Alzheimer-Demenz. Oberflächenprojektionen des zerebralen Blutflusses von rechts seitlich (erstes Bild), von oben (Bild in der Mitte) sowie von links seitlich (drittes Bild). Es findet sich typischerweise ein reduzierter Blutfluss (grüne Farbskalierung) im beidseitigen Parietallappen (im vorliegenden Fall deutlich rechtsbetont). (b) $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ eines Patienten mit Alzheimer-Demenz. Oberflächenprojektionen des Hirnstoffwechsels von rechts seitlich (erstes Bild), von oben (zweites Bild) sowie von links seitlich (drittes Bild). Nachweis eines reduzierten Glukosestoffwechsels (grüne und blaue Farbskalierung) im beidseitigen Parietallappen (hier etwas linksbetont).

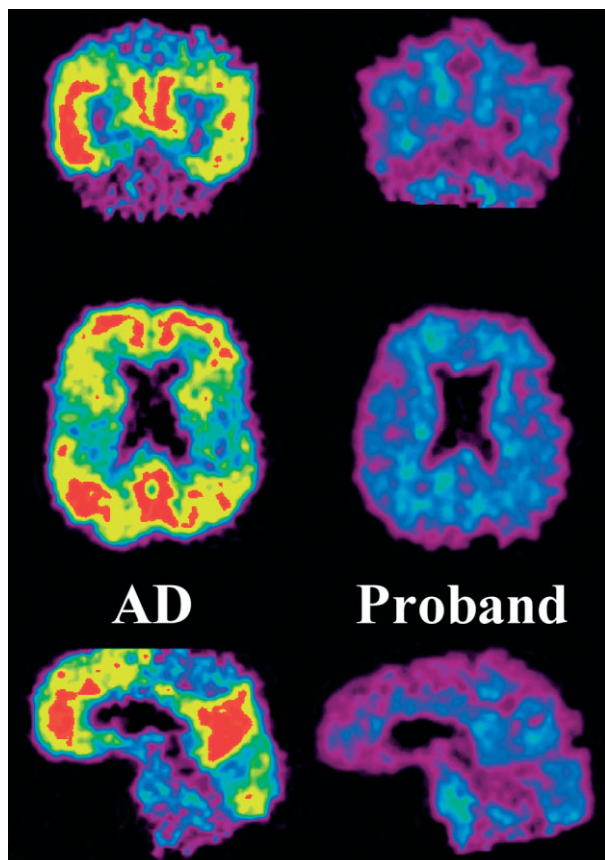


ABB. 6 [^{11}C]-6-OH-BAT-1-Bindung für AD-Patient (milder AD von MMSE 26) und gesundem Proband, je 70 Jahre alte Männer. PET-Diagnostik 40-90 min p.i. [C. Mathis, PET Amyloid Imaging Group, University of Pittsburgh].

Anwendungen eher geeignete ^{18}F -markierte Derivate wurden beschrieben [9, 10].

Schließlich zeichnet sich seit wenigen Jahren auch ein direkter Zugang zur nicht-invasiven Darstellung von AD ab: Als *Target* dient hier unmittelbar die β -Amyloid-Plaque-Ablagerung. Die Visualisierung dieser neuropathologischen Gehirnveränderung erfolgt mit aus der histologischen Charakterisierung von Plaques an Hirnschnitten bekannten niedermolekularen Verbindungen (wie z.B. Thioflavin-T), die nach Modifikation hin zu ungeladenen, lipophileren Derivaten auch nach entsprechender Radiomarkierung (speziell mit ^{11}C , ^{18}F und ^{123}I) die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Einige der markierten Moleküle haben bereits das Stadium der *in vitro* Evaluierung erfolgreich verlassen und sind an transgenen Mäusemodellen untersucht worden, wobei sich eine selektive Akkumulation der markierten Liganden an den β -Amyloid-Plaques nachweisen ließ. Abbildung 6 zeigt erste Ergebnisse von Patienten-Untersuchungen mit dem ^{11}C -markierten Thioflavin-T-Derivat [^{11}C]-6-OH-BAT-1 (PIB-1). ^{123}I -markierte Derivate für die SPECT sind ebenfalls beschrieben [11]. Charakteristisch ist die β -Amyloid-Signalverstärkung im parietalen und frontalen Kortex (transversale Schnitte) bzw. im frontalen Kortex und im posterioren

Zingulum (laterale Schnitte). Neben der klinischen AD-Diagnostik ergeben sich möglicherweise auch Ansätze zur Differenzialdiagnostik zwischen AD und MCI sowie zur Entwicklung von Therapeutika zur Verringerung der β -Amyloid-Bildung.

Epilepsie

Durch die medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva erreichen derzeit nur etwa 80 % der Epilepsiepatienten eine ausreichende Anfallsfreiheit. Für etwa 15 bis 25 % dieser pharmakorefraktären Patienten kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit operativer Entfernung des epileptogenen Focus eine deutliche Verbesserung der Anfallshäufigkeit oder sogar die Anfallsfreiheit bedeuten. Zentrale Grundlage für ein erfolgreiches epilepsiechirurgisches Ergebnis ist eine präzise präoperative Diagnostik, die neben interiktalen und iktalen EEG-Oberflächenableitungen und MRT auch eine invasive iktale EEG-Messung mittels auf die Hirnoberfläche aufgebrachtener Elektroden (Subduralelektroden) umfasst. Nur bei Übereinstimmung der mit allen Methoden ermittelten Herdbefunde ist eine ausreichende Sicherheit für einen Eingriff gegeben. An diesem Punkt setzen die Möglichkeiten einer neurofunktionellen Bildgebung mit PET und SPECT an.

In der klinischen Praxis kommen dabei derzeit der interiktalen Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mittels [^{18}F]FDG-PET sowie der iktalen Untersuchung des zerebralen Blutflusses mittels [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]TcO(d,l)-HMPAO- oder [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]TcO(l,l)-ECD-SPECT die wichtigste Bedeutung zu. So lässt sich interiktal im Bereich des epileptogenen Focus ein reduzierter Glukosemetabolismus mittels PET nachweisen (Abb. 7). Dabei geht die Ausdehnung des hypometabolen Areals über den eigentlichen Focus (z.B. eine Hippocampussklerose) hinaus und ist wahrscheinlich das Korrelat von perifokalen Inhibitionsprozessen, die einer Anfallspropagation entgegenwirken sollen. Die klinische Bedeutung der prächirurgischen PET-Messung liegt darin, dass bei Übereinstimmung von Oberflächen-EEG, MRT und PET bezüglich der Seitenlokalisation des Focus auf die Anwendung subduraler Tiefenelektroden verzichtet werden

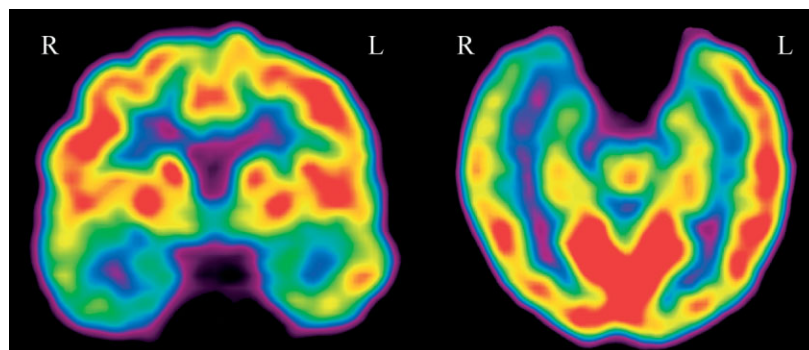


ABB. 7 Interiktale [^{18}F]FDG-PET eines Patienten mit rechtsseitiger Temporallappenepilepsie. Das linke Schnittbild zeigt eine Ansicht von vorn, das rechte von unten. Es findet sich ein reduzierter Glukosemetabolismus vor allem in den lateralen (geringer ausgeprägt auch in den mesialen) Anteilen des rechten Temporallappens.

kann, und damit dem Patienten eine erhebliche invasive Diagnostik erspart bleibt.

Im Gegensatz zum interiktalen Befund mit perifokaler Reduktion von Glukosestoffwechsel und Blutfluss findet sich iktal eine fokale Steigerung dieser Parameter im Bereich des Anfallsgenerators. Aus Praktikabilitätsgründen ist es allerdings nur sehr schwer möglich, iktale PET-Messungen durchzuführen. Dies ist aber mit SPECT-Blutflussmarkern wie [^{99m}Tc]TcO(d,l)-HMPAO oder [^{99m}Tc]TcO(d,l)-ECD gegeben, die (möglichst innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Anfallsbeginn appliziert) die erhöhte neuronale Aktivität im Fokus und perifokal nachweisen können (Abb. 8). Insgesamt ergibt sich dabei für die iktale SPECT-Untersuchung eine der interiktalen PET äquivalente Sensitivität (Temporallappenepilepsie: 75 bis 95 %).

Da zerebraler Glukosemetabolismus und Blutfluss letztlich Surrogatmarker der neuronalen Aktivität darstellen und nicht spezifisch den epileptogenen Fokus abbilden, sondern damit assoziierte neuronale Veränderungen, ist der Einsatz von spezifischeren Tracern zur unmittelbaren Detektion des Anfallsfokus wünschenswert. Hier kommt vor allem Benzodiazepin-Rezeptorliganden wie [^{11}C]Flumazenil bzw. [^{123}I]Iomazenil [12] eine prinzipielle Bedeutung zu, da sie Störungen der neuronalen Textur erfassen können. Während der SPECT-Tracer [^{123}I]Iomazenil (überwiegend aufgrund der geringeren Ortsauflösung) klinisch keine große Rolle spielt, lässt sich mit [^{11}C]Flumazenil genauer als mit [^{18}F]FDG der Anfallsgenerator lokalisieren. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C von 20 min ist jedoch die Verfügbarkeit eines Zyklotron unmittelbar am Anwendungsort erforderlich, weshalb [^{11}C]Flumazenil bislang nur in entsprechenden Zentren eingesetzt wird. Der Entwicklung und klinische Etablierung von ^{18}F -markierten Benzodiazepin-Rezeptorliganden wie [^{18}F]Fluorethyl-flumazenil [13] kommt daher eine große zukünftige Bedeutung zu.

Hirnforschung und Arzneimittel-Entwicklung

Für einige psychiatrische Erkrankungen (schizophrene und affektive Störungen, Suchterkrankungen, u.a.) konnten mit Hilfe der nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren charakteristische Veränderungen der Verfügbarkeit von Neurotransmitterrezeptoren und -transportern nachgewiesen und mit definierten Charakteristika dieser Störungen in Beziehung gesetzt werden. Hierdurch haben sich völlig neue Möglichkeiten der Einsicht in physiologische und krankhaft gestörte Hirnfunktionen eröffnet. Funktionelle bildgebende Verfahren zur Neurobiochemie haben im letzten Jahrzehnt neben molekularbiologischen Methoden den größten Erkenntnisgewinn in der Psychiatrie hervorgebracht. Während es vor wenigen Jahren z.B. noch üblich war, aus Konzentrationen von Neurohormonen auf die Funktion bestimmter, die Sekretion dieser Hormone steuernder, Nervenzellen zu folgern, so erschließt sich diese heute in einer PET-Untersuchung unmittelbar. Exemplarisch zeigt Abbildung 9 die negative Korrelation der D2-Rezeptorverfügbarkeit im Nucleus accumbens, einer zentralen

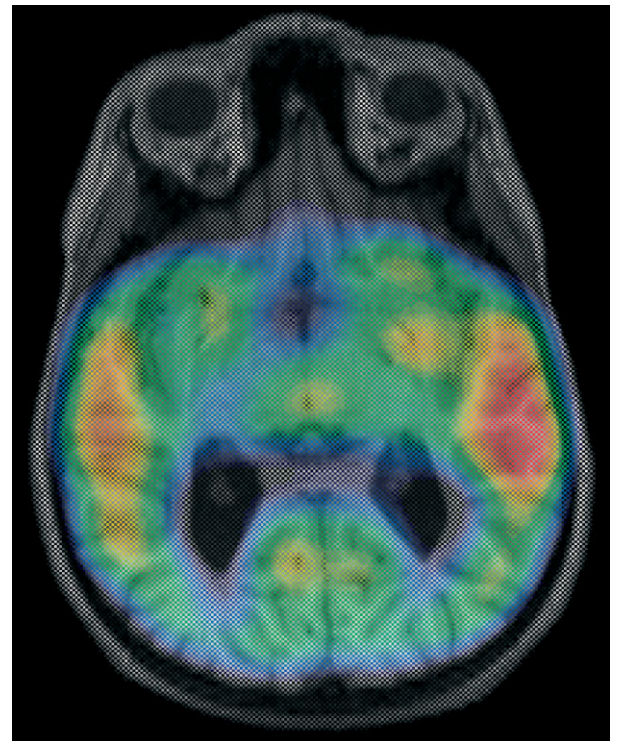


ABB. 8 Iktale [^{99m}Tc]TcO(l,l)-ECD-SPECT eines Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie. Überlagerung des SPECT-Bildes mit dem MRT des Patienten. Es findet sich im Bereich des linken Temporallappens eine deutlich fokale gesteigerte Durchblutung (rot) als Hinweis auf die Lokalisation des Anfallsgenerators.

Struktur des menschlichen Belohnungssystems, mit dem Verlangen nach Alkohol bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Entgiftung mindestens zwei Wochen abgeschlossen war [14].

Die Verknüpfung mit modernen molekulargenetischen Methoden ermöglicht heute die Zuordnung individueller Unterschiede in bestimmten Hirnleistungen zu definierten genetischen Polymorphismen. Diese Entwicklung wird weitergehen. In absehbarer Zeit wird es möglich sein, die Funktion von Genen und die Expression ihrer Produkte am lebenden Gehirn zu studieren und zu gesunder und gestörter Hirnfunktion in Beziehung zu setzen.

Dabei sind die mit bildgebenden Verfahren erhobenen Befunde bereits heute nicht nur von akademischem Interesse. Die PET erlaubt in einzigartiger Weise, die Wirkungen von Neuropsychopharmaka auf zentralnervöse Zielstrukturen zu untersuchen (Abb. 10). Einzelne Ergebnisse haben bereits Eingang in die tägliche klinische Praxis gefunden, oder sie beeinflussen in ganz erheblichem Maße die Entwicklung neuer Pharmaka. So hat die mit der PET Ende der 1980er Jahre von einer schwedischen Arbeitsgruppe [15] gemachte Beobachtung, dass schon Dosierungen von 5 bis 8 mg Haloperidol eine mehr als 80 %ige Blockade striataler Dopaminrezeptoren bewirken können, die dann mit einem erhöhten Risiko für extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen einhergeht [16], dazu geführt, dass heute er-

heblich niedrigere Dosierungen von Antipsychotika verordnet werden als noch vor 20 Jahren. Die pharmazeutische Industrie entwickelt heute kein Antipsychotikum mehr, ohne ihre neue Substanz vor dem breiteren Einsatz in klinischen Prüfungen an gesunden Probanden mittels PET charakterisiert zu haben.

Darüber hinaus werden mit Hilfe funktioneller bildgebender Verfahren Modelle für psychische Störungen entwickelt, an denen die Wirkung neuer Pharmaka überprüft werden kann.

Zusammenfassung

Radioaktiv markierte Moleküle für die nicht-invasive Darstellung biochemischer Funktionen haben seit etwa 25 Jahren beträchtlich zum Verständnis normaler und gestörter Stoffwechselfvorgänge im Hirn beigetragen. In einigen Fällen hat dies dazu geführt, dass ^{18}F -markierte PET- bzw. ^{123}I - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiodiagnostika ihren festen Platz bei der klinischen Diagnostik von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems mittels der modernen tomographischen Techniken PET bzw. SPECT gefunden haben. Dies betrifft primär den Mb. Parkinson, die Epilepsie, zunehmend die Alzheimer Demenz, aber auch Hirntumore. Diese molekulare, neurochemische Diagnostik *in vivo* wird, in Konkurrenz zu etablierten klinischen Diagnoseverfahren, ihren wichtigen Platz behaupten und zukünftig sicher ausdehnen.

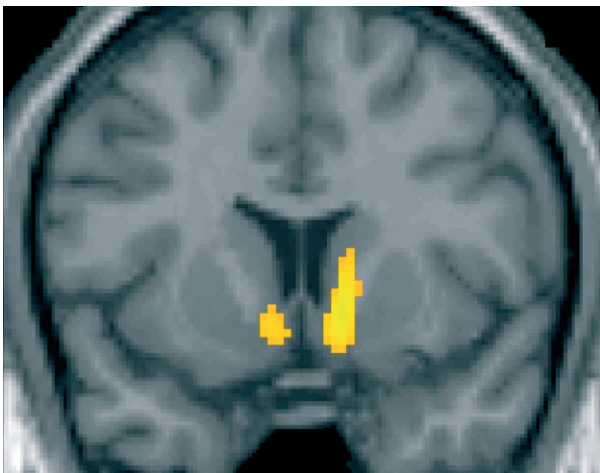


ABB. 9 Quantifizierung D2-artiger Dopaminrezeptoren mit ^{18}F DMFP bei alkoholabhängigen Patienten nach abgeschlossener Entgiftung. Die Abbildung zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen D2-Rezeptorverfügbarkeit im Nucleus accumbens und dem Verlangen nach Alkohol.

Danksagung

Dank gilt K. Tatsch, München, und C. Matthis, Pittsburgh, sowie der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Mainz für die Bereitstellung einiger PET- bzw. SPECT-Befunde.

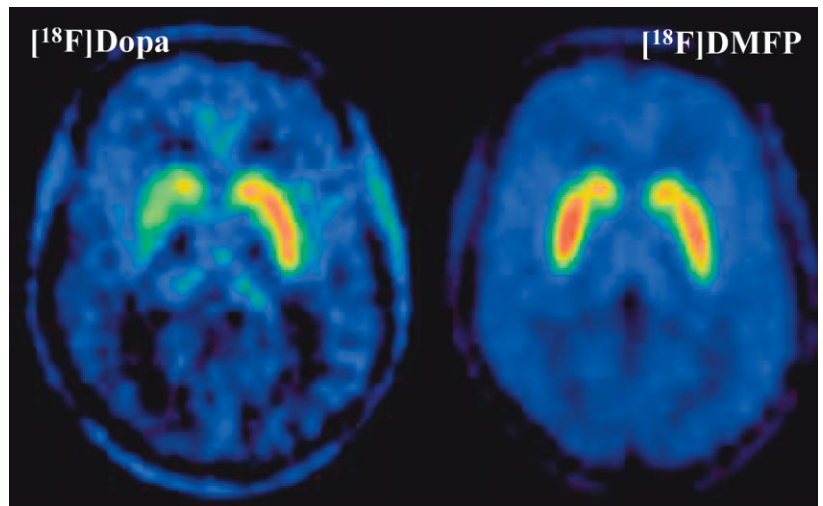


ABB. 10 Quantifizierung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus mit 6- ^{18}F Fluor-L-Dopa bei Patienten mit einer schizophrenen Störung vor und unter Behandlung mit dem Neuroleptikum Haloperidol. Die Abbildung zeigt die signifikante Abnahme des striatalen Dopamin-Metabolismus durch die antipsychotische Behandlung [16].

Zitierte Literatur

- [1] Garnett, E.S., Firnau, G., Nahmias, C.: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 305 (1983), 137-138.
- [2] Frey, K.A., Koeppe, R.A., Kilbourn, M.R.: Imaging the vesicular monoamine transporter. *Adv. Neurol.* 86 (2001), 237-47.
- [3] Herholz, K., Herscovitch, P., Heiss, W.-D.: NeuroPET: Positron Emission tomography in neuroscience and clinical neurology, Springer, Berlin, Heidelberg (2004).
- [4] Gründer, G., Siessmeier, T., Piel, M., Vernaleken, I., Buchholz, H.-G., Yun Zhou, Hiemke, Ch., Wong, D., Rösch, F., Bartenstein, P.: Quantification of D₂-like dopamine receptors in the human brain with ^{18}F desmethoxyfallypride. *J. Nucl. Med.* 44 (2003), 109-116.
- [5] Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J.C., Holthoff, V., Frolich, L., Schonknecht, P., Ito, K., Mielke, R., Kalbe, E., Zundorf, G., Delbeuck, X., Pelati, O., Anchisi, D., Fazio, F., Kerrouche, N., Desgranges, B., Eustache, F., Beuthien-Baumann, B., Menzel, C., Schroder, J., Kato, T., Arahata, Y., Henze, M., Heiss, W.D.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17 (2002), 302-3156.
- [6] Silverman, D.H., Small, G.W., Chang, C.Y., Lu, C.S., Kung De Aburto, M.A., Chen, W., Czernin, J., Rapoport, S.I., Pietrini, P., Alexander, G.E., Schapiro, M.B., Jagust, W.J., Hoffman, J.M., Welsh-Bohmer, K.A., Alavi, A., Clark, C.M., Salmon, E., de Leon, M.J., Mielke, R., Cummings, J.L., Kowell, A.P., Gambhir, S.S., Hoh, C.K., Phelps, M.E.: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 286 (2001), 2120-2127.
- [7] Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Sahara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T.: Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 349 (1997), 1805-1809.
- [8] Rinne, J.O., Kaasinen, V., Jarvenpaa, T., Nagren, K., Roivainen, A., Yu, M., Oikonen, V., Kurki, T.: Brain acetylcholinesterase activity in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74 (2003), 113-115.
- [9] Mulholland, G.K., Wieland, D.M., Kilbourn, M.R., Frey, K.A., Sherman, P.S., Carey, J.E., Kuhl, D.E.: ^{18}F fluoroethoxy-benzovesamicol, a PET radiotracer for the vesicular acetylcholine transporter and cholinergic synapses. *Synapse* 30 (1998), 263-274.

- [10] Kikuchi, T., Zhang, M.R., Ikota, N., Fukushi, K., Okamura, T., Suzuki, K., Arano, Y., Irie, T.: N-[18F] fluoroethylpiperidin-4ylmethyl acetate, a novel lipophilic acetylcholine analogue for PET measurement of brain acetylcholinesterase activity. *J. Med. Chem.* 48 (2005), 2577-2583.
- [11] Wang, Y., Klunk, W.E., Huang, G.F., Debnath, M.L., Hunag, G.-F., Holt, D.P., Shao, L., Mathis, C.A.: Development of a PET / SPECT agent for amyloid imaging in Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 24 (2004), 055-062.
- [12] Beer, H.F., Bläuenstein, P.A., Häusler, P.H., Delaloye, B., Riccabona, G., Bangerl, I., Hunkeler, W., Bonetti, E. P., Pieri, L., Richards, J. G.: In vitro and in vivo evaluation of Iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J. Nucl. Med.* 31 (1990), 1007-1014.
- [13] Gründer, G., Siessmeier, T., Lange-Asschenfeldt, C., Vernaleken, I., Buchholz, H.-G., Stoeter, P., Drzezga, A., Lüddens, H., Rösch, F., Bartenstein, P.: [¹⁸F]fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001), 1463-1470.
- [14] Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grüsser, S. M., Flor, H., Braus, D. F., Buchholz, H.-G., Gründer, G., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Rösch, F., Mann, K., Bartenstein, P.: Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am. J. Psychiatry* 161 (2004), 1783-1789.
- [15] Farde, L., Nordström, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C., Sedvall, G.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 (1992), 538-544.
- [16] Gründer, G., Vernaleken, I., Müller, M. J., Davids, E., Heydari, N., Buchholz, H.-G., Bartenstein, P., Munk, O., Stoeter, P., Wong, D. F., Gjedde, A., Cumming, P.: Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology* 28 (2003), 787-794.

Die Autoren:



Univ.-Prof. Dr. Frank Rösch; Chemiestudium an der Technischen Universität Dresden; Promotion im Bereich Radiochemie; Forschungsaufenthalt am Internationalen Kernforschungszentrum Dubna bei Moskau; Mitarbeiter am Akademieinstitut Rossendorf/Dresden mit dem Schwerpunkt „Anwendung der Radiochemie in den Lebenswissenschaften“; 1988 Habilitation an der Universität Dresden; 1991–1996 Institut für Kernchemie des Forschungszentrums Jülich; seit 1996 C4-Professor am Institut für Kernchemie der Universität Mainz.



Prof. Dr. Gerhard Gründer; Medizinstudium an der Universität Köln; Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie an der Universität Mainz; Forschungsaufenthalt als DFG-Stipendiat am Department of Radiology der Johns Hopkins University in Baltimore, USA; 2001 Habilitation für das Fach Psychiatrie an der Universität Mainz über molekulare Bildgebung mit PET und SPECT; seit 2004 C3-Professor für Experimentelle Neuropsychiatrie an der RWTH Aachen und stellvertretender Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Aachen.



Prof. Dr. Mathias Schreckenberger; Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 1991 Promotion; 1991–1999 Wissenschaftlicher Assistent an den Universitätskliniken Erlangen-Nürnberg, Mainz und Aachen in den Fachgebieten Augenheilkunde, Neurologie und Nuklearmedizin; 1999 Facharzt für Nuklearmedizin, Oberarzt an der Klinik für Nuklearmedizin der RWTH Aachen; 2000 Habilitation für das Fach Nuklearmedizin an der RWTH Aachen; seit 2000 Leitender Oberarzt an der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Mainz; seit 2003 C3-Professor für Nuklearmedizin an der Universität Mainz



Prof. Dr. Gerd Dannhardt; Chemie-Studium in Marburg, Würzburg und Regensburg; nach Diplom und Promotion in Chemie als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg; dort 1982 Habilitation für das Fach Pharmazeutische Chemie; seit 1992 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 1997-1999 Dekan des Fachbereichs Chemie und Pharmazie, Universität Mainz

Anschrift:

Prof. Dr. Frank Rösch
Institut für Kernchemie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Fritz-Strassmann-Weg 2
D-55128 Mainz
frank.roesch@uni-mainz.de