

¹⁸F-Tracer für die Alzheimer-Diagnostik mittels PET

U. Filp¹, M. Piel¹, U. Schmitt², F. Rösch¹, T. L. Ross¹

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz

Einleitung

Morbus Alzheimer ist die weltweit am häufigsten auftretende Art von Demenz. Krankheitsbeginn ist etwa ab dem 65. Lebensjahr und Schätzungen zufolge sind weltweit 24 Mio. Menschen erkrankt. Als Ursache werden extrazelluläre Amyloid-Plaques (Aβ1-42) und neurofibrilläre Tangles (hyperphosphoryliertes Tau-Protein) angenommen. Hierbei sterben Neuronen ab, die Gehirnmasse nimmt ab und die Produktionsfähigkeit von Neurotransmittern (z.B. Acetylcholin) ist verringert. Diagnostisch wird M. Alzheimer erst post-mortem durch Anfärben mit Fluoreszenz-Farbstoffen sicher bestätigt. Aus dem Fluoreszenz-Farbstoff Thioflavin T hat sich das [¹¹C]PiB (Pittsburgh Compound) entwickelt, das *in vivo* an Amyloid Plaques bindet.

Um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, benötigt man kleine lipophile Moleküle, die eine höhere Avidität und Selektivität an das Zielmolekül haben. Es gibt schon gute Erfolge mit ¹¹C-markierten Derivaten, jedoch stellt die kurze Halbwertszeit ($T_{1/2} = 20$ min) für die Routine in Kliniken ohne Zyklotron ein Problem dar. Logistisch sind ¹⁸F-Tracer einfacher zu handhaben, da sie gut transportiert werden können. Weiterentwicklungen des ¹¹C-PiB führten unter anderem zu 3'-[¹⁸F]F-PiB (Flutemetamol), das zurzeit in einer klinischen Studie Phase 2 getestet wird. Aufgrund der Strukturähnlichkeiten von ¹¹C-PiB und Stilben-Derivaten wurden weitere Systeme entwickelt. Darunter zum Beispiel BAY94-9172/AV-1 (Florbetaben) und AV-45 (Florbetapir) (Figure 1). BAY94-9172 und AV-45 befinden sich beide in klinischen Studien Phase 2 und 3 (Figure 2).^[1]

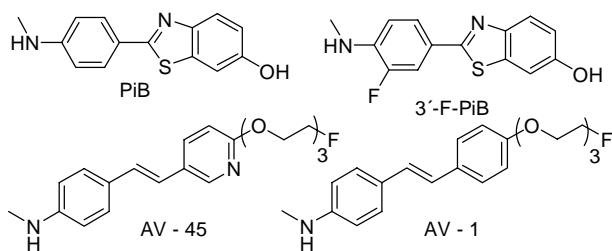


Figure 1: Leitstrukturen verschiedener Tracer für die Alzheimer Diagnostik mittels PET.

Kritisch zu betrachten ist die Entwicklungsgeschichte dieser Tracer, da sehr schnell klinische Studien durchgeführt wurden, aber der Nachweis, ob diese Tracer auch selektiv an Amyloid Plaques binden von einigen Forschern noch in Frage gestellt wird.^[2] Ziel dieser Arbeit ist es zwei bekannte Tracer (BAY94-9172 und AV-45) und noch ein weiteres neues Derivat zu synthetisieren und in Kleintier-PET-Studien zu evaluieren und zu vergleichen.

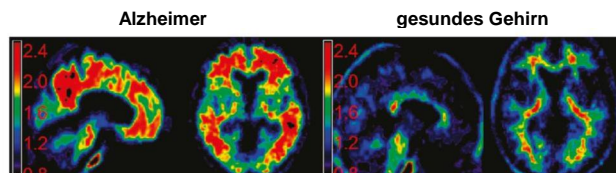


Figure 2: PET imaging of a healthy control (HC) and an AD patient with AV-45.^[2]

Experimentelles

In einer mehrstufigen Synthese wurden BAY94-9172 und AV-45 hergestellt.^[3] In der ersten Stufe wird eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in sehr guten Ausbeuten durchgeführt. An das Stilben-Derivat wird eine Triethylglykol-Einheit gekoppelt. Im Anschluss wird eine Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mit anschließender Methylierung durchgeführt. Die Schützung der Aminfunktion erfolgt mit *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc). Um eine nukleophile Radiomarkierung mit ¹⁸F-Fluorid zu ermöglichen wird die Hydroxylfunktion tosyliert. Die Synthese des neuen Derivats erfolgt analog. An BAY94-9172 wurde die Radiosynthese entwickelt und optimiert.

Ergebnisse

Die besten Markierungsausbeuten von bis zu 90% konnten in der Mikrowelle erreicht werden. Und ¹⁸F-markiertes BAY94-9172 steht für *in vivo* Kleintier-PET-Studien zur Verfügung. Die Radiosynthesebedingungen werden auf die anderen Derivate übertragen. In dieser Arbeit soll in Vergleichsstudien das Potential der einzelnen Tracer für die PET-Diagnostik von Alzheimer untersucht werden. Zusätzlich sollen weiterführende Studien helfen grundlegende Fragestellungen in der Alzheimer-Krankheit zu klären.

Acknowledgements

Wir danken der Bayer Schering Pharma AG Berlin für die Unterstützung.

References

- [1] H. F. Kung et al., J. Med. Chem., 53, 933-941 (2010).
- [2] M. C. Moghbel et al., Eur. J. Med. Mol. Imaging, 39, 202-208 (2012).
- [3] H. Wang et al., Nucl. Med. Biol., 34, 89-97 (2007).