

Evaluierung des PET-Liganden [¹⁸F]TC07

T.Capito, V.Bockhart, V.Kramer, U.Schmitt, H.Lüddens, F.Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: γ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere und wechselwirkt mit dem GABA-Rezeptor. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des GABA_A-Rezeptor in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten im Mittelpunkt der aktuellen Forschung stehen. Die relativ hohe Häufigkeit von etwa 20% der α_5 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors im Hippocampus lässt die Vermutung zu, dass diese Untereinheit einbezogen ist in die Kontrolle von Emotionen und Ängsten, sowie in Lern- und Gedächtnisvorgängen. Dies macht sie besonders interessant im Bezug auf neue, diagnostisch und therapeutisch verwendbare Erkenntnisse über neurodegenerative Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden, wie z.B. Alzheimer und über Erkrankungen wie Autismus und posttraumatische Neurosen.

Auf Basis der bereits synthetisierten Referenzverbindungen TC07-TC12 und deren ermittelter Affinitäten soll der Ligand TC07 ¹⁸F-markiert werden. Aufgrund ihrer guten Eigenschaften wurde die Nitrofunktion als Abgangsgruppe gewählt.

Experimentell: Nachdem [¹⁸F]TC07 in eine injektionsfähige Lösung überführt werden konnte, sollte zunächst die Affinität und Selektivität dieses Liganden in Autoradiographien bestätigt werden. Dafür wurden wie auch schon in vorangegangenen Autoradiographien 14 μ m dicke, transversale Rattenhirnschnitte verwendet.

Es wurden für alle Hirnschnitte jeweils 3 nM [¹⁸F]TC07 verwendet. Die Verdrängung des Radioliganden erfolgte mit je 10 μ M des kalten TC07 (spezifische Bindung) und Zolpidem (unspezifische Bindung). Visuell ist hier keine Anreicherung in irgendeiner spezifischen Gehirnregion zu erkennen. Der Vergleich der Aktivitätsmengen in spezifischen Hirnregionen mit nachgewiesener hoher α_5 -Dichte zeigte keine spezifische Anreicherung. Grund hierfür ist die sehr hohe unspezifische Bindung des Radioliganden, die eine Auswertung der Daten nahezu unmöglich macht.

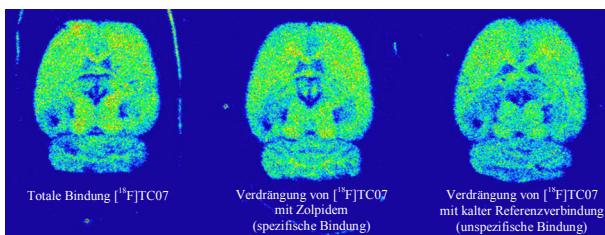


Abb. 1: Transversale Autoradiographien, A: totale Bindung, B: spezifische Bindung und C: unspezifische Bindung von je 3 nM [¹⁸F]TC07

Im Anschluß an die autoradiographischen Experimente wurden μ PET-Studien angeschlossen. Dafür wurde mit

Isofluran narkotisierten Sprague-Dawley Ratten der Radioligand [¹⁸F]TC07 appliziert. Es wurden dynamische Scans über einen Zeitraum von 60 min durchgeführt.

Während die Harderschen Drüsen gut zu erkennen sind, zeigt sich für das Gehirn keine signifikante Anreicherung des Radioliganden.

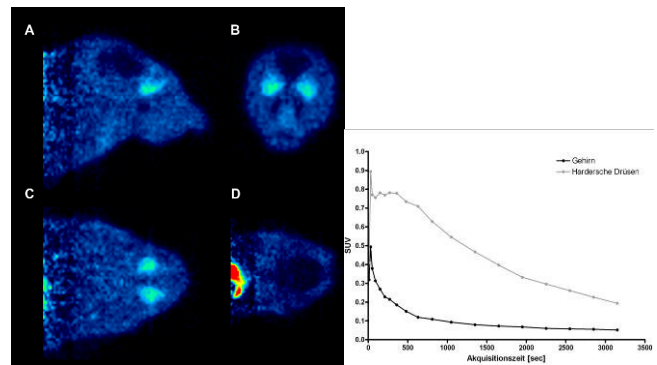


Abb. 2: Links: PET-Bilder von [¹⁸F]TC07; A sagittal, B coronal, C transversal, jeweils auf Höhe der Harderschen Drüsen und D transversal auf Höhe des Gehirnes. Rechts: Repräsentative Zeit-Aktivität-Kurve der PET-Aufnahme.

Die Resultate der aufgenommenen Zeit-Aktivitäts-Kurve zeigen im Gehirn eine maximale Aufnahme von 0,5 % der injizierten Aktivität direkt nach Injektion des Liganden. Danach erfolgt ein schnelles Auswaschen und nach etwa 17 min sind lediglich 0,1 % der injizierten Aktivität im Gehirn nachweisbar.

Ergebnisse: Die ¹⁸F-markierte Verbindung TC07 weist in Autoradiographien und Verdrängungsexperimenten einen sehr hohen Anteil an unspezifischer Bindung auf. Die durchgeführten Kleintierexperimente am μ PET zeigten, dass keine ausreichende Anreicherung des Radioligand [¹⁸F]TC07 im Gehirn erreicht wird. Ferner ist keine spezifische Bindung des Radioliganden an Regionen mit hoher GABA_A/ α_5 -Subtypverteilung nachzuweisen.

Als Ursache für die geringe Gehirnaufnahme wurde für TC07 die Eigenschaft diskutiert, als p-Gp-Substrat zu fungieren. In weiteren μ PET-Experimenten könnte zwar eine gewisse p-Gp-Affinität nachgewiesen werden, die jedoch nicht allein die geringe Hirnaufnahme erklärt. Weitere Faktoren wie der Effekte durch das Anästhetikum oder eine schnelle Metabolisierung des Liganden konnten ausgeschlossen werden. Welche anderen Faktoren noch eine Rolle spielen könnten (z.B. andere Effluxsysteme) bleibt unklar.

Basierend auf der hohen unspezifischen Bindung und der geringen Hirnanreicherung scheint TC07 kein geeigneter Ligand zur Visualisierung der GABA_A/ α_5 -Untereinheit darzustellen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch das Graduiertenkolleg 1044/1 „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen im Nervensystem“.