

⁶⁸Ga-Schiffbasen-Myokardtracer

M. Zimny, M. Fellner, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany

Einleitung: Die KHK (koronare Herzkrankheit) bezeichnet die mit Abstand häufigste Todesursache in den Industrienationen. Dabei sorgen arteriosklerotische Ablagerungen innerhalb der Gefäßwände für eine Minderdurchblutung des Herzgewebes und eine Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung (Ischämie). Folgen sind beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt. Veränderungen der myokardialen Perfusion zeigen den Verlauf der Krankheit an und erlauben eine Risikobewertung des Patienten. Des Weiteren ist es wichtig zwischen irreversiblen Narbengewebe und reversiblen Ischämien unterscheiden zu können, damit man die Chancen und Risiken einer revaskulisierenden Intervention abschätzen kann. Ziel ist es einen lipophile, monokationische Radiotracer zu entwickeln, der eine hohe first-pass Extraktion im Herzen aufweist. Idealerweise sollte eine stabile Aufnahme von 2-3% der injizierten Dosis der Substanz in den Herzmuskel erfolgen.

Experimentaltteil:

Neun verschiedene Aldehyde wurden mit einem Amin-Grundgerüst gekoppelt und anschließend mit ⁶⁸Ga markiert. Die Markierung wurde für 10 min bei 80 °C in HEPES-Puffer durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgt über eine C-18-Kartusche.

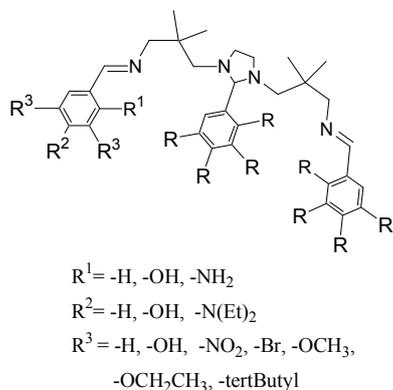


Figure 1. Darstellung von neun verschiedenen Schiffbasen

Die Lipophilie für jeden neuen Radiotracer wurde vierfach bestimmt. Dazu wurde das Kartuschen-Eluat der jeweiligen ⁶⁸Ga-Schiffbase eingengt und der Tracer mit PBS Puffer aufgenommen. Je 0,7 ml Lösung wurden in ein Reaktionsgefäß mit 0,7 ml Octanol gegeben und für 2 min geschüttelt. Anschließend wurden die Phasen mittels Zentrifuge getrennt und die Radioaktivität entsprechender Aliquots im Gamma-Counter gemessen. 0,4 ml der Octanol-lösung wurden dann wiederholt zu einem Gemisch aus 0,3 ml Octanol und 0,7 ml PBS-Puffer gegeben, erneut geschüttelt, getrennt und vermessen. Dieses Vorgehen wurde dreimal wiederholt.

Zudem wurde mittels Zellversuchen die Aufnahme der ⁶⁸Ga-Schiffbasen in Rattenherzzellen untersucht. Dazu wurden das ethanolische Kartuschen-Eluat mittels

isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und zu etwa 2 Mio. Zellen ins Medium gegeben. Ein Teil der Zellen diente als negative Vergleichsproben. Hierfür wurde das Membranpotential der Zellen mittels des Ionophors Valinomycin vorab zerstört. Dementsprechend sollte die Zellaufnahme bei diesen Proben verringert sein.

Ergebnisse: Abbildung 2 zeigt die Lipophilieunterschiede der ⁶⁸Ga-Schiffbasen-Verbindungen. Man sieht, dass sich die Lipophilie jeder Verbindung zwischen 1,4 und 2,9 befindet. Dies entspricht den zuvor festgelegten Zielvorgaben.

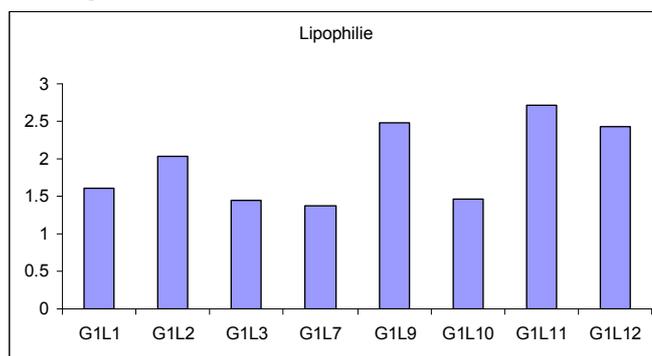
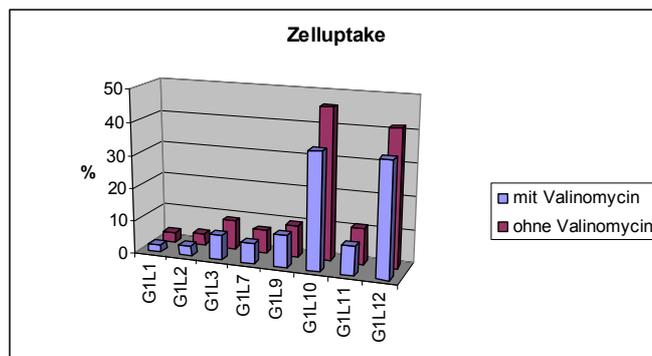


Figure 2. Lipophilie der Schiffbase-Verbindungen

Figure 3. Ergebnisse der Zellversuche der Schiffbasen-Verbindungen

In den *in vitro* Versuche mit Ratten-Myokardzellen zeigten die Verbindungen G1L10 und G1L12 die höchste



zellaufnahme.

Des Weiteren konnte die Aufnahme bei allen Verbindungen durch eine Vorbehandlung der Zellen mit dem Ionophor Valinomycin deutlich reduziert werden, so dass gezeigt werden konnte, dass es sich um einen aktive Aufnahme der neuen ⁶⁸Ga-Radiotracer durch die Myokardzellen handelt.

Ausblick

Die Verbindung G1L10 wird in *in vivo* Kleintier- μ -PET Studien eingesetzt.

References

[1] Hsiao, Mathias, Wey, Fanwick, Green, Nuclear Medicine and Biology, 36, 2009, 39-45