

Aus dem Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich
und dem C. u. O. Vogt-Institut für Hirnforschung, Universitätsklinikum Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. K. Zilles

**Evaluierung neuer ^{18}F -markierter Aminosäuren im Rattengliom-Modell mittels
Doppeltracerautoradiografie**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Michael Jarosch

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Langen

Korreferent: Prof. Dr. Seitz

Danksagung

Zu großem Dank bin ich Herrn Professor Dr. med. Karl-Josef Langen verpflichtet, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung diese Arbeit entstand. Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Markus Cremer und Frau Sabine Wilms für die Unterstützung und die Hilfe bei den Tierexperimenten, bei der Durchführung der Autoradiografien sowie bei der Färbung der mikroskopischen Präparate.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. K. Hamacher für die Entwicklung sowie Frau B. Palm und Frau E. Wabbals für technische Hilfe bei der Synthese der für diese Studie erforderlichen Radiopharmaka. Herrn H. Mühlensiepen gebührt Dank für die Vorbereitungen der Tierversuchsanträge und organisatorische Hilfe, Herrn K.-H. Beyer für die Hilfe bei der Digitalisierung der mikroskopischen Präparate, Herrn N. Hartwigsen danke ich für die Hilfe bei der Versuchstiovorbereitung, Herrn Dr. F. Schneeweiss und Frau E. Schneider danke ich für die Bereitstellung der Gliomzellen für die Tumorimplantationen. Herrn Professor Dr. med. K. Zilles und seinen Mitarbeitern danke ich für die Mithilfe bei den histologischen Färbungen, die hilfreichen Anregungen bei der Auswertung der Versuchsergebnisse und schließlich für die Möglichkeit, diese Studie am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich durchführen zu können.

Meiner geduldigen Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	6
2. Zielsetzung	12
3. Material und Methoden	13
3.1 Grundlagen der Autoradiografie	13
3.2 Radiopharmaka	15
3.2.1 O-(2-[¹⁸ F]Fluorethyl)-Tyrosin (FET)	15
3.2.2 2-[¹⁸ F]Fluor-L-Tyrosin (FTyr)	17
3.2.3 cis/trans-4-[¹⁸ F]Fluor-Prolin (cis/trans-FPro)	19
3.2.4 ³ H-L-Methionin/ ³ H-L-Prolin	21
3.3 Versuchstiere	22
3.4 Tumorzellen	22
3.5 Tierexperimente	24
3.5.1 Stereotaktische Tumorimplantation	24
3.5.2 Tracerinjektion	25
3.5.3 Autoradiografische Untersuchungen	26
3.5.4 Histologische Färbungen	26
3.6 Datenauswertung	27
4. Ergebnisse	
4.1 Anreicherung von FET und FTyr im Vergleich zu MET	29
4.2 Anreicherung von cis- und trans-FPro im Vergleich zu MET und ³ H-L-Prolin	33
5. Diskussion	37
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung

Bösartige Neubildungen des Nervensystems haben eine Inzidenz von 5 - 6 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr. Zerebrale Gliome sind neben den Meningeomen die am häufigsten vorkommenden primären Hirntumore. Die konventionelle Therapie von bösartigen Gliomen bei Erwachsenen besteht in der chirurgischen Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Die Behandlungserfolge sind gemessen an Überlebenszeit und Lebensqualität bisher insgesamt unbefriedigend (Kleihues et al. 2002).

Für die Diagnose und Differentialdiagnose hirneigener Tumoren sind bildgebende Verfahren wie die Röntgen-Computer-Tomografie (CT) und insbesondere die Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert (DeAngelis 2001). Lokalisation, Binnenstruktur und der Nachweis von Störungen der Blut-Hirn-Schranke charakterisieren die meisten Tumoren gut. Hierbei zeigen in der MRT die T2-gewichteten Sequenzen die größte Ausdehnung des Tumors, wobei in dieser Darstellung eine sichere Differenzierung zwischen dem Tumor selbst und seinem Begleitödem nicht immer möglich ist. Die T1-Wichtung wird verwendet, um die Beziehung des Tumors zu der normalen Hirnanatomie darzustellen und um nach Kontrastmittelgabe den eigentlichen Tumor gegen Begleitreaktionen (Ödem) besser abgrenzen zu können. Dabei werden Limitierungen der Methode bei solchen Tumoren erreicht, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Posttherapeutisch kann es außerdem durch radiogene Veränderung peritumoralen Hirngewebes zu einer pathologischen Kontrastmittelaufnahme kommen, deren Unterscheidung von einem Tumorrezidiv schwierig sein kann (Byrne 1994, Leeds et al. 1994, Nelson 1999, Jansen et al. 2000). Trotz weiterer Verbesserungen in der Auflösung und Kontrastierung von CT und MRT ist es also auch mit diesen morphologisch orientierten, hochauflösenden Verfahren bis heute oft schwierig, die genaue Ausdehnung von cerebralen Gliomen und vor allem deren biologische Aktivität zu erfassen.

In den letzten 20 Jahren hat sich die Untersuchung des Glukosestoffwechsels mit ¹⁸F-Fluor-Deoxyglukose (FDG) und der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) als aussagekräftiges Verfahren zur Beurteilung von cerebralen Gliomen erwiesen. Die FDG-Anreicherung korreliert mit dem Malignitätsgrad und der Prognose der Tumore, kann Regionen

mit entdifferenzierten Tumoranteilen für die gezielte Biopsie-Entnahme identifizieren und ermöglicht eine relativ zuverlässige Unterscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose (Coleman et al. 1991, Herholz et al. 1992, Goldman et al. 1997, Barker et al. 1997). Auch kann die FDG-PET im Rahmen des Follow-up eine Entdifferenzierung von niedriggradigen Gliomen frühzeitig erfassen und den Zeitpunkt für den Einsatz aggressiver Therapien determinieren (De Witte et al. 1996). Ein Problem der PET-Diagnostik mit FDG ist allerdings der ebenfalls hohe Glukosestoffwechsel im normalen Hirngewebe. Eine Abgrenzung des Tumors vom gesunden Hirngewebe ist deshalb mit der FDG-PET häufig schwierig, ohne zusätzliche Information aus CT und MRT ist die Beurteilung z.B. kleiner kortexnaher Tumore eingeschränkt.

Neben FDG wurden für die Diagnostik von Tumoren auch frühzeitig radioaktiv markierte Aminosäuren angewendet (Hubner et al. 1982). Das Potential radioaktiv markierter Aminosäuren wurde erstmalig in einem Fallbericht deutlich, der 1983 von Bergström und Mitarbeitern publiziert wurde. Ein Patient mit einem Glioblastom, bei dem eine PET Untersuchung mit [^{11}C]-L-Methionin (^{11}C -MET) und [^{11}C]-Glukose sowie eine CT vor und nach Gabe von Kontrastmittel durchgeführt worden war, verstarb wenige Tage nach den Untersuchungen an seinem Tumorleiden. Der direkte Vergleich der bildgebenden Verfahren mit dem pathologischen Befund ergab eine genaue Übereinstimmung der histologischen Tumorausdehnung mit der ^{11}C -MET-Anreicherung, während die anderen Verfahren die reale Tumorausdehnung erheblich unterschätzten. Daraufhin untersuchte die Arbeitsgruppe bei einer größeren Anzahl von Patienten die Tumorausdehnung anhand stereotaktischer Serienbiopsien im Vergleich zu CT, MR und der ^{11}C -MET-PET (Moskin et al. 1987, 1989, Tovi et al. 1990) und kam schließlich zu dem Ergebnis, dass die PET-Untersuchung mit ^{11}C -MET das zuverlässigste Verfahren ist, um die Tumorausdehnung von cerebralen Gliomen zu erfassen. Die Diskrepanz zwischen der Tumorausdehnung in den PET-Studien mit ^{11}C -MET einerseits und CT bzw. MR andererseits wurde inzwischen durch eine Reihe von Studien bestätigt (Derlon et al. 1989, Ogawa et al. 1993 und 1996, Kaschten et al. 1998).

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Untersuchung mit ^{11}C -MET neben FDG-PET ebenfalls geeignet ist, in Gliomen die Regionen mit den stärksten anaplastischen Veränderungen zur Planung der Biopsie zu identifizieren (Goldmann et al. 1997). Da ^{11}C -MET sich auch in der Mehrzahl von niedriggradigen Gliomen anreichert, erwies sich das Verfahren

als hilfreich, um niedriggradige Gliome von nicht neoplastischen Läsionen zu differenzieren (Herholz et al. 1998). Dabei konnte auch ein Zusammenhang zwischen der ^{11}C -MET-Anreicherung und der Prognose von cerebralen Gliomen nachgewiesen werden (Kaschten et al. 1998). Patienten mit einem hohen Tumor/Hirn-Quotienten in der ^{11}C -MET-PET-Untersuchung wiesen eine deutlich kürzere Überlebenszeit auf als Patienten mit niedrigen Tumor/Hirn-Quotienten.

Zur Beurteilung von therapeutischen Effekten scheint die ^{11}C -MET-PET Untersuchung der FDG-PET überlegen zu sein. Eine Vergleichsstudie zwischen FDG-PET und ^{11}C -MET-PET unter Brachytherapie mit ^{125}I -Seeds bei niedriggradigen Gliomen zeigte, dass die Stoffwechselabnahme in den Tumoren mit ^{11}C -MET nachgewiesen werden konnte, während die FDG-Anreicherung in den Tumoren während der Behandlung keine Veränderung aufwies (Würker et al. 1996). Inzwischen wird die Untersuchung der Tumorausdehnung mit ^{11}C -MET-PET mit cerebralen Aktivierungsstudien kombiniert, um die Operationsplanung zu optimieren (Nariai et al. 1997).

Während zunächst angenommen wurde, dass die gesteigerte Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren durch eine vermehrte Proteinsynthese bedingt ist, gibt es inzwischen zahlreiche Hinweise, die auf Veränderungen des Aminosäuretransports als entscheidenden Mechanismus hindeuten. So zeigten PET Untersuchungen mit [^{11}C]-L-Methionin und dem nicht verstoffwechselbaren Enantiomer [^{11}C]-D-Methionin bei Gliom-Patienten vergleichbare Tumor/Hirn Quotienten (Schober et al. 1987, Bergström et al. 1987). Eine Studie mit der Aminosäure 2- ^{18}F Fluor-L-Tyrosin bei 14 Patienten mit Gliomen ergab, daß die vermehrte Aufnahme in den Tumoren durch einen gesteigerten Transport des Tracers bedingt war, während die intrazelluläre Bindung bei Gliomen im Vergleich zum gesunden Hirngewebe unverändert bzw. zum Teil sogar erniedrigt war (Wienhard et al. 1991). Untersuchungen mit der Aminosäure 3- ^{123}I Iod- α -Methyl-L-Tyrosin (IMT), die für Untersuchungen mittels Single-Photon-Emission-Computer-Tomografie (SPECT) eingesetzt und nicht in die cerebralen Proteine eingebaut wird (Langen et al. 1990, 1991, 2002, Kawai et al. 1991), zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Untersuchungen mit der MET-PET (Langen et al. 1997, 1998). In einer tierexperimentellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Aufnahme von ^{11}C -MET in Tumoren und im Gehirn durch Hemmung der Proteinsynthese nicht beeinträchtigt wurde

(Ishiwata et al. 1993). Diese Daten deuten darauf hin, dass Transportphänomene für die vermehrte Aufnahme von großen neutralen Aminosäuren in Hirntumoren von entscheidender Bedeutung sind, und die Proteininkorporation somit keine notwendige Voraussetzung für den Einsatz einer radioaktiv markierten Aminosäure in der Diagnostik von cerebralen Gliomen darstellt.

Fast alle klinischen Aminosäure-PET-Studien wurden mit ^{11}C -markierten Aminosäuren, insbesondere mit ^{11}C -MET durchgeführt (Vaalburg et al. 1992). Die Anwendung der ^{11}C -markierten Aminosäuren ist jedoch aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min) nur in den wenigen PET-Zentren möglich, die über ein Zyklotron und eine radiochemische Abteilung verfügen. Obwohl die PET in Deutschland inzwischen in zahlreichen Universitäts-Kliniken und Arztpraxen zur Verfügung steht, ist die Anwendung radioaktiv markierter Aminosäuren deshalb limitiert. Einen Ausweg bietet hier die Entwicklung von ^{18}F -markierten Aminosäuren ($T_{1/2} = 109$ min), die wie FDG in zentralen Einrichtungen synthetisiert und dann zu den umliegenden PET-Zentren transportiert werden können (Satelliten-Konzept). Vor 15 Jahren wurden bereits die ^{18}F -markierten Aminosäuren 2- ^{18}F Fluor-L-Tyrosin und 4- ^{18}F Fluor-L-Phenylalanin entwickelt (Lemaire et al. 1987, Bodsch et al. 1988, Coenen et al. 1988, 1989, 1993). Diese beiden fluorierten Aminosäuren konnten jedoch aufgrund der ineffizienten Syntheseverfahren bisher nicht in ausreichenden Mengen hergestellt werden, um eine breitere klinische Anwendung im Satellitenkonzept zu ermöglichen.

In den letzten Jahren ist es im Forschungszentrum Jülich gelungen, ^{18}F -markierte Aminosäuren zu entwickeln, die in ausreichenden Mengen für ein Satelliten-Konzept produziert werden können. Hierbei handelt es sich z. B. um O-(2- ^{18}F Fluorethyl)-L-Tyrosin (Dittmar 1996, Wester et al. 1996, Wester et al. 1999, Hamacher et al. 2002) und 4- ^{18}F Fluor-L-Prolin (Hamacher et al. 1999).

4- ^{18}F Fluor-L-Prolin zeigte in Osteosarkomen, Colon- und Mammakarzinomen bei der Maus eine vermehrte Anreicherung. Eine Proteininkorporation konnte für das cis-Isomer des 4- ^{18}F Fluor-L-Prolin (cis-FPro) nachgewiesen werden während beim trans-Isomer (trans-FPro) kein Einbau in die Proteine erfolgte. Aufgrund der sehr langsamen Proteininkorporation beruhte die vermehrte Tumoranreicherung beider Stereoisomere innerhalb der Messzeiten im wesentlichen auf Transportprozessen (Wester et al. 1999). Eine Pilotstudie mit cis- ^{18}F -Prolin

(cis-FPro) bei Patienten mit Nierentumoren zeigte allerdings keine vermehrte Aufnahme in den Tumoren, während FDG teilweise eine Anreicherung zeigte (Langen et al. 2001). Die Aminosäure Prolin wird fast ausschließlich über den A-Aminosäure-Transporter aufgenommen. Eine Induktion dieses Transportsystems durch Onkogene und maligne Transformation ist seit längerem bekannt (Saier et al. 1988, Kilberg et al. 1993). Im Rattengliom-Modell zeigte α -Aminobuttersäure (AIB), welche ebenfalls ausschließlich über den A-Aminosäure-Transporter aufgenommen wird, eine Anreicherung im vitalen Tumorgewebe, während nekrotische Areale die Aminosäure - im Gegensatz zur Desoxyglukose - nicht anreicherten (Uehara et al 1997). Für cis-FPro konnte ein Transport über den A-Aminosäure-Transporter bei F98-Gliomzellen ähnlich wie für das Muttersubstrat L-Prolin nachgewiesen werden (Langen et al. 2002). Somit könnte cis-FPro als Tracer zur Differenzierung zwischen Rezidiven und Radionekrosen von Bedeutung sein.

Eine erste PET Studie mit O-(2-[18 F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) zeigte eine Anreicherung in einem cerebralen Gliom bei nur geringer Anreicherung im normalen Hirngewebe (Wester et al. 1999). Des weiteren konnte in einer Pilotstudie eine gute Korrelation der Tumor/Hirn-Quotienten von FET-PET und MET-PET festgestellt werden (Weber et al. 2000). Die D- und L-Stereoisomere der Aminosäure weisen im Tierexperiment eine deutlich unterschiedliche Anreicherung auf, sodass von einem spezifischen Aufnahmemechanismus ausgegangen werden kann (Heiss et al. 1999). Intrazellulär wird FET an Kompartimente der Zelle gebunden, eine Inkorporation in die Proteine wurde jedoch nicht nachgewiesen. Die genauen Akkumulationsmechanismen konnten noch nicht geklärt werden. Bei Transportuntersuchungen an F98-Gliomzellen in vitro zeigte FET nahezu identische Transporteigenschaften wie MET, d.h. einen Na^+ -unabhängigen Transport über den L-Aminosäuretransporter sowie einen Na^+ -abhängigen Transport über den B^{0+} -Aminosäuretransporter (Langen et al. 2003). Die experimentellen Befunde sprechen damit für eine Äquivalenz dieser Tracer bei der klinischen Anwendung.

Insgesamt ist die wissenschaftliche Bewertung der genannten Aminosäuren noch sehr lückenhaft. Vergleiche zu Standard-Tracern wie MET oder ^3H -L-Prolin im Tiermodell liegen bisher nicht vor.

In der vorliegende Arbeit wird die Aufnahme, Verteilung und das Kontrastverhalten der neuen ^{18}F -markierten Aminosäuretracer cis-FPro, trans-FPro, und FET in Rattengliomen näher untersucht. Weiterhin wurde die Aminosäure 2- ^{18}F Fluor-L-Tyrosin (FTyr) mit in die Bewertung aufgenommen. Diese ^{18}F -markierte Aminosäure weist im Gegensatz zu FET eine Proteininkorporation auf, kann jedoch noch nicht mit ausreichender Effizienz für die klinische Routine hergestellt werde. Als Referenz-Tracer für die Tyrosin-Derivate wurden ^3H -markiertes Methionin eingesetzt, da für diese Aminosäure, wie oben ausgeführt, umfangreiche klinische Erfahrungen vorliegen, und der Vergleich mit MET für die klinische Praxis von großer Relevanz ist. Für die Prolin-Derivate erfolgte der Vergleich unmittelbar mit dem ^3H -markierten Muttersubstrat L-Prolin. Mit den durchgeführten Untersuchungen sollen weitere experimentelle Grundlagen für die klinische Einführung dieser neuen Tracer erarbeitet werden.

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung der cerebralen und tumoralen Anreicherung der neuen [^{18}F]-markierten Aminosäuren

- O-(2[^{18}F]Fluorethyl)-Tyrosin
- 2-[^{18}F]Fluor-L-Tyrosin
- cis-4-[^{18}F]Fluor-Prolin
- trans-4-[^{18}F]Fluor-Prolin

Die Bewertung erfolgte im F98-Rattengliom-Modell mittels Doppeltracer-Autoradiografie. Als Referenzverfahren diente die autoradiografische Darstellung der Verteilung von ^3H -L-Methionin und ^3H -L-Prolin sowie die histologische Bewertung anhand Silbermissl- und Cresylechtviolett-Färbung der Gewebsschnitte

Der Vergleich der Anreicherung der verschiedenen Tracer erfolgte hinsichtlich der Aspekte:

1. Tumor-Hirn-Quotienten
2. intracerebrale und –tumorale Tracerverteilung
3. Darstellung der Tumorausdehnung und –form

Dies erfolgt unter der Intention, für die oben genannten neuen Aminosäuretracer weitere experimentelle Grundlagen für ihre Anwendbarkeit in der PET-Diagnostik für Gliom-Patienten zu erarbeiten.

3. Material und Methoden

3.1 Grundlagen der Autoradiografie

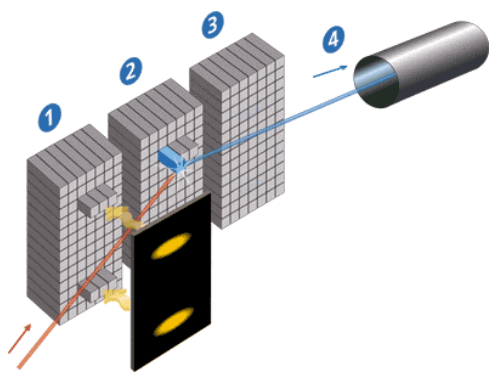
Die Autoradiografie ist ein fotografisches Verfahren zum Nachweis von Radioaktivität in biologischen Proben oder Objekten, die radioaktive Substanzen enthalten oder in denen Radionuklide durch Kernreaktionen entstanden sind.

Das sich nach Entwicklung der fotografischen Schicht ergebende Schwärzungsbild (Autoradiogramm) spiegelt die Häufigkeit und lokale Verteilung der radioaktiven Atome in der Probe wider. Zur Untersuchung von Geweben nach Speicherung eines für das zu untersuchende Gewebe selektiven Radionuklids werden dünne Gewebeschnitte in direkten Kontakt mit einer fotografischen Schicht gebracht. Es entsteht ein exaktes Abbild der lokalen Häufigkeitsverteilung des Radionuklids, mit Hilfe derer funktionelle histologische Aussagen gemacht werden können. Dabei kann die Speicherung des Radionuklids in der Probe in-vitro oder ex-vivo erfolgt sein. Bei der in-vitro Autoradiografie wird der radioaktive Tracer auf den Gewebeschnitt aufgebracht und dieser behandelte Schnitt wird dann exponiert. Beim Verfahren der ex-vivo Autoradiografie, das in dieser Studie angewandt wurde, wird dem lebenden Versuchstier zunächst ein radioaktiver Tracer gespritzt. Nach der Verteilung des Tracers im Körper wird das Tier getötet und das zu untersuchende Gewebe entnommen. Die daraus gewonnenen Gewebeschnitte werden dann unbehandelt exponiert.

Es gibt zwei autoradiografische Verfahren, um Radioaktivität in Gewebeschnitten nachzuweisen. Bei der Filmautoradiografie werden die Gewebeschnitte auf konventionelle Filme oder Filmemulsionen gelegt und müssen oft monatelang exponiert werden. Als Tracer werden dabei meist β -Strahler verwendet, da diese im Vergleich zu γ -Strahlern eine höhere Interaktionsmöglichkeit mit dem Film und damit auch eine höhere Auflösung haben.

Seit 1988 wird zunehmend eine neuere Methode der Autoradiografie eingesetzt, bei der sogenannte Phosphor-Imaging-Platten verwandt werden (auch Radioluminografie genannt). Bei diesem Verfahren liegen schon nach Stunden Resultate vor. Weitere Merkmale der Phosphor-Imaging-Platten sind neben der hohen Empfindlichkeit und dem hohen Dynamikbereich eine hervorragende Linearität (Kanekal et al. 1995) und die Wiederverwendbarkeit. Sie setzen sich

zusammen aus flexiblem Kunststoffmaterial, in das eine Vielzahl von Phosphor-Imager-Kristallen (Durchmesser ca. 5 μm) eingebettet ist. Diese bestehen aus lichtstimulierbarem kristallinem BaFBr:Eu²⁺ (Bariumfluorobromid mit einem Strang bivalentem Europium als Lumineszenz-Zentrum). Durch Anregung mit der einfallenden Strahlung, die aus der zu untersuchenden Probe emittiert wird, wird ein Teil des bivalenten Europiums (Eu²⁺) zu trivalentem Eu³⁺ oxidiert. Dieses Eu³⁺ befindet sich in einem metastabilen Elektronenanregungszustand.



1. Anregung der Moleküle durch ionisierende Strahlung : $\text{Eu}^{2+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$
2. Anregung durch HeNe-Laser: Aussendung von blauem Licht
3. Reduktion von Eu^{3+} zu Eu^{2+}
4. Registrieren des emittierten blauen Lichts

Abbildung 1: Prinzip der Phosphor-Imaging-Platte

Durch erneute Anregung beim Auslesen der Imaging-Platte mit einem Helium-Neon-Laser der Wellenlänge 633nm (im sog. BAS 5000 BioImage Analyzer, Raytest-Fuji,

Straubenhardt, Germany) wird aus dem Eu^{3+} wieder Eu^{2+} , wobei Photonen der Wellenlänge 390 nm emittiert wird. Dieses blaue Licht werden über einen fiberoptischen Lichtleiter aufgefangen, mittels eines Photomultipliers verstärkt und im Analyzer in quantitative Informationen umgewandelt. Die so quantifizierte Photonendichte kann

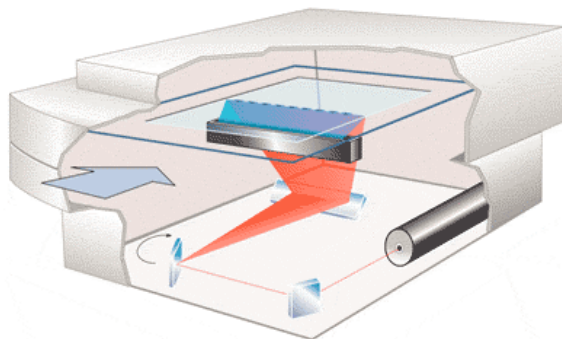


Abbildung 2: Der Plattenauslesemechanismus des BAS 5000 Gerätes

nun mit spezieller Software (TINA 2.10g) ausgewertet werden. Die Auflösung der Platten ist dabei abhängig vom Plattenlesesystem. Bei dem hier verwendeten BAS 5000-Analyzer beträgt die Auflösung 50 μm .

Je nach eingesetztem radioaktivem Tracer können die Platten mit oder ohne Plastikfolien-Abdeckung verwendet werden. Bei der gleichzeitigen Verwendung von zwei unterschiedlichen radioaktiven Tracern im Rahmen der Doppeltracer-Autoradiografie kann die Plastikfolie z.B. die niederenergetische β -Strahlung von ^3H abschirmen und ermöglicht somit eine selektive Darstellung eines zweiten hochenergetischen β -Strahlers oder eines γ -Strahlers.

3.2 Radiopharmaka

3.2.1 O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-Tyrosin (FET)

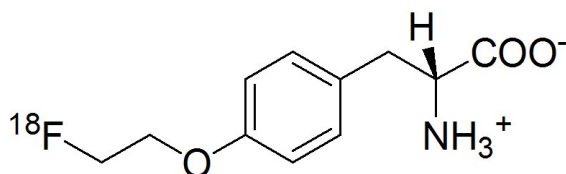


Abbildung 3: Strukturformel von O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-Tyrosin (FET)

Die Synthese des ^{18}F -markierten Tyrosinderivates, O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET), konnte bisher nur in einer wenig effizienten zweistufigen Markierungssynthese hergestellt werden (Wester et al. 1999). Im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich wurde eine Einzelschrittssynthese entwickelt, die eine schnellere Synthese dieses Radiodiagnostikums ermöglicht und lediglich eine einstufige chromatografische Trennung erfordert (Hamacher et al. 2002). Die chirale Analyse der entschützten Aminosäure zeigte jedoch, dass die Entschützung des Intermediates zu einer Racemisierung des gewünschten L-FET führte. Basierend auf einem geschützten O-(Tosyloxyethyl)-Tyrosinderivat gelang es schließlich, L-FET in hoher radiochemischer Ausbeute (ca. 40 %) zu synthetisieren. Die

radiochemische Reinheit des Produkts war $> 98 \%$ und die spezifische Radioaktivität > 20 TBq/mmol. Der Tracer wurde in eine Phosphatpuffer Lösung mit einem pH Wert von 6,5 – 8 appliziert.

Eine Stunde nach intravenöser Applikation beim Menschen zeigt FET die höchsten Aktivitätskonzentrationen im harnableitenden System. 22 % des Tracers werden innerhalb von 5 Stunden ausgeschieden (ca. 5,3 % der injizierten Dosis pro Stunde). Alle übrigen Organe zeigen nur eine moderate FET Anreicherung (SUV < 1.6).



Abbildung 4: Ganzkörperverteilung von FET beim Menschen 1 h nach i.v. Injektion

Die Analysen des menschliche Plasmas zeigten, dass bis 2 Stunden nach Injektion mehr als 90 % der im Blut nachweisbaren Radioaktivität intaktem FET entsprechen, d.h. es findet nur eine geringe Metabolisierung des Tracers statt. Dies wird auch durch die Beobachtung bestätigt, dass im Skelettsystem keine Anreicherung festzustellen ist, wie dies bei einer signifikanten Freisetzung von $[^{18}\text{F}]$ Fluorid zur erwarten wäre. Des weiteren zeigt sich keine vermehrte Anreicherung des Tracers im hepatobiliären Systems und in der Bauspeicheldrüse. Dies

bestätigt, dass der Tracer auch beim Menschen nicht in die Proteine inkorporiert wird. Die Strahlenbelastung bei einer PET Untersuchung mit FET beim Menschen bei einer Radioaktivitätsdosis von 370 MBq FET beträgt 6.1 mSv (16.5 μ Sv/MBq). Dies entspricht einer bei radiologischen Untersuchungen (z.B. CT) oder nuklearmedizinischen Untersuchungen (z. B. Skelettszintigrafie) üblichen Strahlenbelastung (Pauleit et al. 2003).

3.2.2 2-[¹⁸F]Fluor-L-Tyrosin (FTyr)

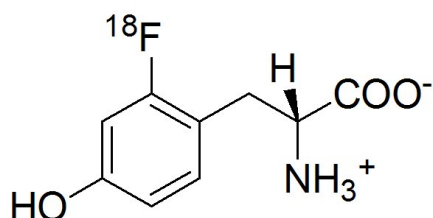


Abbildung 5: Strukturformel von 2-[¹⁸F]Fluor-L-Tyrosin (FTyr)

2-[¹⁸F]Fluortyrosin wurde mit Hilfe neuer Thialkylzinnerivate als Vorläufer und eines neuentwickelten [¹⁸F]F₂/¹⁸O₂-Targets über elektrophile Demetallierung hergestellt.

Bei dem Syntheseverfahren wurde mittels eines neuentwickelten Äthylesters des N,O-di-Boc-2-trimethylstannyl-L-Tyrosin eine spezifische Aktivität von > 70 GBq/mmol erreicht (Hess et al. 2002). Nach Entschützung unter sauren Bedingungen, der Fixierung an eine solide Phase und nachfolgender Aufreinigung mit RP-HPLC konnte das enantiomerenreine Produkt mit einer radiochemischen Ausbeute von 40 % gewonnen werden. Die radiochemische Reinheit des Produkts lag bei > 98 % und der Tracer wurde ebenfalls in einer Phosphatpuffer Lösung mit einem pH Wert von 6,5 – 8 appliziert.

Im Gegensatz zu FET wird FTyr im menschlichen Körper metabolisiert. Analysen des menschlichen Plasmas zeigten, dass eine Stunde nach der intravenösen Applikation nur noch 50 % der messbaren Radioaktivität aus intaktem FTyr bestand. Zwei Stunden nach Tracer

Applikation betrug der Anteil der Metaboliten an der Plasmaradioaktivität über 90 % (Wienhard et al. 1991). Daten zur Ganzkörperdosimetrie wurden bisher nur anhand von Verteilungsstudien bei Nagetieren ermittelt. Danach beträgt die Strahlenbelastung (effektive Dosis) nach intravenöser Applikation von 370 MBq FTyr 18 mSv.

Daten zur Ganzkörperverteilung, die im Rahmen einer Studie zur Diagnostik von peripheren Tumoren publiziert wurden, lassen eine hohe Akkumulation des FTyr in der Bauchspeicheldrüse und in der Leber erkennen (Hustinx et al. 2003). Dies bestätigt die experimentellen Beobachtungen, dass der Tracer in die Proteine eingebaut wird (Coenen et al. 1989).



Abbildung 6: Ganzkörperverteilung von FTyr beim Menschen 1 h nach i.v. Injektion
(aus Hustinx et al. 2003)

Weiterhin lässt sich in der Ganzkörperverteilung von FTyr eine Anreicherung im Bereich des Skelettsystems erkennen (s. Abb. 6). Dies entspricht jedoch am ehesten einer Anreicherung

im Bereich der Knochenmarks, da die langen Röhrenknochen nicht dargestellt werden (Hustinx et al. 2003). Somit findet bei FTyr offensichtlich keine signifikante Freisetzung von [^{18}F]Fluorid statt, wie dies bei Nagetieren beobachtet wurde (Coenen et al. 1989).

3.2.3 cis/trans-4- ^{18}F Fluor-Prolin (cis/trans-FPro)

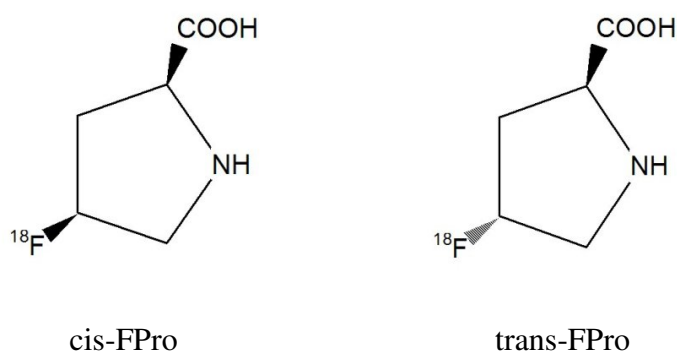


Abbildung 7: Strukturformel von cis/trans-4- ^{18}F Fluor-Prolin (cis/trans-FPro)

Die beiden diastereomeren 4- ^{18}F Fluorproline, cis- und trans-4- ^{18}F FPro, wurden mittels einer nukleophilen Synthese hergestellt. Ausgehend von (2S,4R)- sowie (2S,4S)-N-Boc-4-(tosyloxy)-prolinmethylester konnten die 4- ^{18}F Fluorproline durch Phasentransferkatalysierte trägerarme nukleophile ^{18}F -Fluorierung in hoher radiochemischer Ausbeute (ca. 35 %) synthetisiert werden (Hamacher et al. 1999). Die radiochemische Reinheit des Produkts betrug > 98 % und die spezifische Radioaktivität > 20 TBq/mmol. Der Tracer wurde in einer Phosphatpuffer Lösung mit einem pH Wert von 6,5 – 8 appliziert.

Die Ganzkörperverteilung von cis-FPro wurde bereits in einer Studie an Patienten näher untersucht (Börner et al. 2001). Innerhalb von 5 Stunden wurden 12 –19 % des Tracer über den Urin ausgeschieden. Es zeigte sich eine hohe Akkumulation des Tracer im renalen Cortex und eine leichte Mehranreicherung in der Bauspeicheldrüse. Alle übrigen Organe zeigen nur eine geringfügige cis-FPro Anreicherung. Im Skelettsystem wurde keine vermehrte

Traceranreicherung beobachtet, was eine signifikante Defluorierung des Tracers bis 3 Stunden nach Injektion ebenfalls ausschließt. Die Strahlenbelastung bei einer PET Untersuchung mit cis-FPro beim Menschen bei einer Radioaktivitätsdosis von 370 MBq cis-FPro beträgt 6.0 mSv (effektive Dosis).

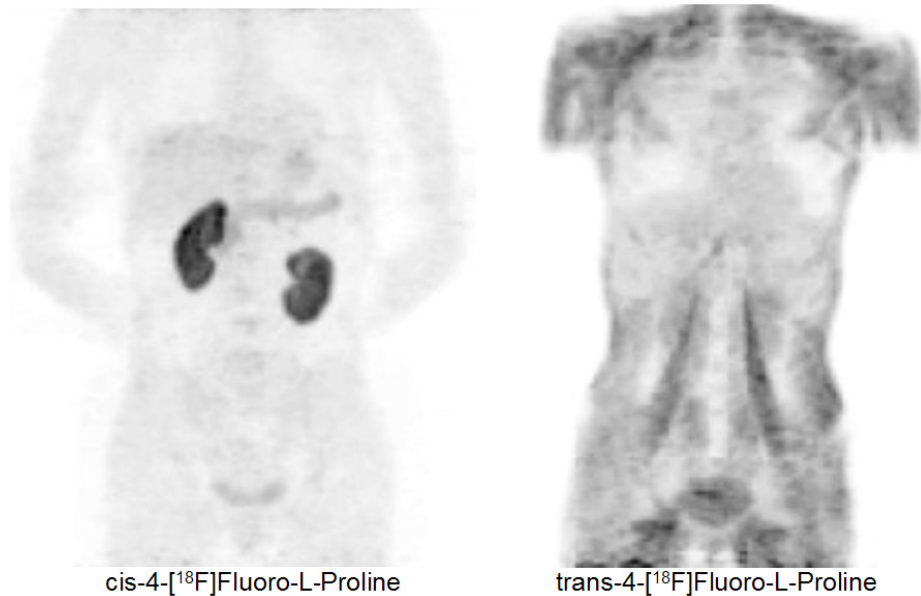


Abbildung 8: Ganzkörperverteilung von cis-FPro und trans-FPro beim Menschen 1 h nach i.v. Injektion
(aus Langen et al. 2002)

Für trans-FPro sind noch keine Daten zur Ganzkörperverteilung und Strahlenbelastung beim Menschen publiziert. Im Rahmen einer Pilotstudie wurde bei einem Ganzkörperscan mit trans-FPro eine Radioaktivitätsverteilung beobachtet, die vom cis-FPro erheblich abwich (Langen et al. 2002). So zeigte sich bei trans-FPro im Gegensatz zu cis-FPro eine vermehrte Anreicherung in der Muskulatur, während im renalen Cortex und in der Bauspeicheldrüse keine Retention beobachtet wurde. Dieses Ergebnis bestätigt aber, dass erhebliche Unterschiede in der physiologischen Akzeptanz der beiden Diastereoisomere bestehen. Cis-FPro wird im Gegensatz zu trans-FPro in die Proteine inkorporiert (Wester et a. 1999) und über das Aminosäure-A-System transportiert (Langen et al. 2002).

3.2.3 ^3H -L-Methionin / ^3H -L-Prolin



Abbildung 9: Strukturformel von ^3H -methyl-L-Methionin und ^3H -L-Prolin

^3H -methyl-L-Methionin (MET) wurde kommerziell von der Firma Biotrend Chemicals GmbH, Köln, mit einer spezifischen Radioaktivität von 1.1 – 2.6 TBq/mmol bezogen.

^3H -L-Prolin wurde von der Firma Amersham Buchler Braunschweig, geliefert. Die spezifische Radioaktivität betrug 3.7 TBq/mmol.

3.3 Versuchstiere

Für die Tierversuchsreihen wurden männliche, ca. 230 – 330 g schwere Fischer-Ratten vom Typ CDF (F344), eines geeigneten Inzuchtstammes zur Transplantation von F98-Gliomzellen, verwendet. Die Tiere waren 3 – 5 Monate alt, das Hirngewicht der Tiere betrug zwischen 2,0 und 2,3 Gramm. Sie wurden von der Charles River GmbH (Sulzfeld) kommerziell bezogen und im Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich in Makrolon-T4-Käfigen in klimatisierten Räumen unter Simulation zirkadianer Lichtverhältnisse gehalten. Die Haltung erfolgte in Gruppen zu 3 – 4 Tieren bei Rattenspezialfutter (Rattensalleindiät, Firma Ssniff GmbH) und Wasser ad libitum. Bis zur Durchführung der Experimente wurden durch Fachtierpflegekräfte regelmäßig Verhaltenskontrollen durchgeführt, insbesondere nach erfolgter Tumorzellimplantation.

3.4 Tumorzellen

Die F98 Rattengliomzellen wurden vom Institut Anatomie I der Universität Köln zur Verfügung gestellt. Diese Zelllinie ist sowohl für in vitro als auch für in vivo Studien an implantierten Rattengliomen geeignet. Ihr refraktäres Verhalten gegenüber den meisten therapeutischen Maßnahmen, ihr extrem invasives Wachstumsverhalten und ihre hohe Letalität bei geringsten Inoculationsmengen (< 10 Zellen!) machen sie zu einem geeigneten Testmedium für neue diagnostische (und therapeutische) Verfahren. (Bilzer et al. 1991, Barth et al. 1998). Die immunhistochemischen und morphologischen Kriterien dieser Zelllinie wurden bereits im Detail beschrieben (Ko et al. 1980). Die biologischen Eigenschaften sind menschlichen Glioblastomen ähnlich. Der transplantierte Tumor zeigt ein infiltratives Wachstum im Gehirn und ist bei syngeneten Ratten nur schwach immunogen.

Die F98 Gliomzellen wurden als Monolayer in DME Medium (Dulbecco's modified Eagle's medium) unter Zusetzung von 3.7 g/L NaHCO₃, 4.5 g/L D-Glucose, 1.028 g/L N-Acetyl-L-Alanyl-L-Glutamine enthaltendem 10% inaktivierten fetalen Kälberserum, 100 U/mL Penicillin und 100 µg/mL Streptomycin (Biochrom AG, Berlin, Germany) gezüchtet.

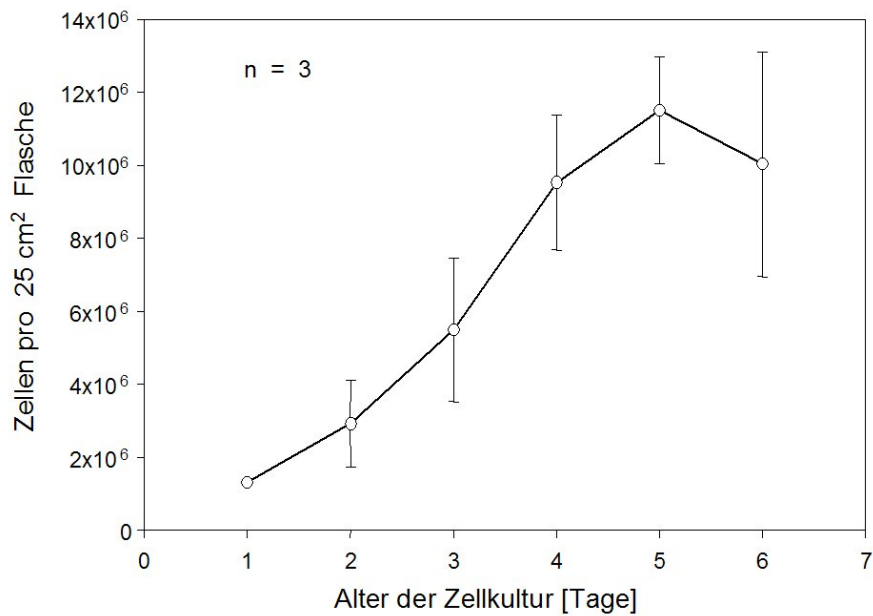


Abbildung 10: Wachstumskurve von F98-Gliomzellen in vitro

Die Wachstumskurve der Zelllinie ist in Abbildung 10 dargestellt. Die fertigen Zellkulturen wurden bei 37 °C, hoher Luftfeuchtigkeit, 5% CO₂ und 95% Luft in einem Inkubator verwahrt (IR 1500 Automatic CO₂ Incubator, Flow Laboratories, Meckenheim, Germany). Vor der Implantation erfolgte eine Ablösung der Monolayer Kulturen (0.05% Trypsin / 0.02% EDTA Lösung in Phosphatpuffer; Biochrom AG, Berlin, Germany) und Resuspendierung der Zellen in 10 mL Lösung. Nach der Zentrifugation (300 x g, 5 min) wurde die Zelldichte der Suspension bestimmt (Coulter Z2, Beckman, Krefeld, Germany). Anschließend wurden die für die Implantation benötigte Proben mit 10⁵ - 10⁶ Zellen in 5 µl hergestellt.

3.5 Tierexperimente

3.5.1 Stereotaktische Tumorumplantation

Für alle Tierexperimente lag eine Genehmigung der Bezirksregierung Köln vor (Nr. 23.203.2 KFA 6/98). Die Ratten wurden zunächst durch Isofluraninhalation (2 – 5 %) sediert und mittels einer intramuskulären Injektion von Ketamin (100 mg/kg) und Xylazine (10 mg/kg) in den M. quadrizeps anästhesiert und in einem atraumatischen stereotaktischen Kopfhalter fixiert (Föhr Medical Instruments, Seeheim). Die Haare auf dem Schädel der Ratte wurden mit einer Schere so weit wie möglich entfernt. Zur Implantation der Tumorzellen erfolgte zunächst unter sterilen Bedingungen eine Längsinzision der Kopfschwarte (Länge ca. 10 mm) und Freilegung der Schädelkalotte. Etwa 2 mm posterior und 4 mm lateral des Bregmas wurde mit einem Mikrobohrer ein 0,9 mm großes Bohrloch in der Schädelkalotte angelegt. Mit einer 10 µl Spritze wurden 5 µl der F98-Gliomzellsuspension (10^5 - 10^6 Zellen) in einer Tiefe von 7 mm unterhalb der Dura wie in Abbildung 11 dargestellt vorsichtig in das Zentrum des Nucleus caudatus eingebracht.

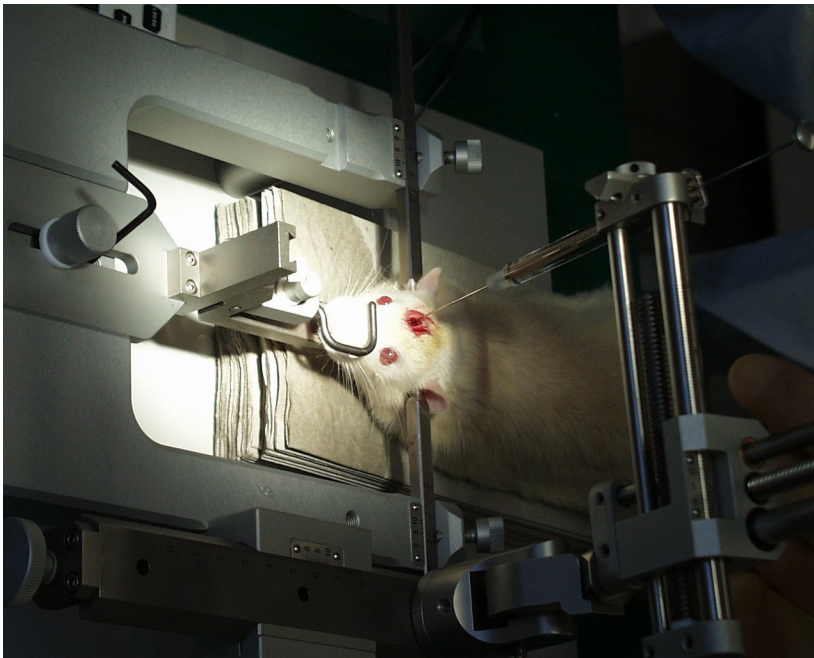


Abbildung 11: Implantation der Tumorzellen

Anschließend wurde die Wunde mit einer Naht verschlossen. In der Regel zeigten die Tiere ab dem 4. bis 5. Tag nach Implantation eine zunehmende Lethargie und Lichtscheu, gelegentlich auch Aggressivität sowie abnehmende Fellpflege, was auf ein erfolgreiches Tumorwachstum hindeutete. Die Tumore erreichten nach einer Woche eine Größe von 2-4 mm.

3.5.2 Tracerinjektion

Die tumortragenden Ratten wurden nach 6 – 8 Tagen erneut, wie oben beschrieben, narkotisiert und anästhesiert. Anschließend wurde bei den Tieren eine Vena jugularis freipräpariert. Die Tiere erhielten dann einmalig eine i.v. Injektion der markierten Aminosäuren in die freipräparierte Vene. Die dabei verwendeten markierten Verbindungen wurden in physiologischer Kochsalzlösung mit maximal 5% Ethanol als Lösungsvermittler gelöst, und appliziert. Die Mengen der applizierten markierten Substanzen betragen weniger als 3 µg/kg, um das physiologische Gleichgewicht nicht zu stören, die injizierten Volumina betragen maximal 500 µl. Die applizierten Aktivitäten betragen bei den ¹⁸F-Tracern 1200-3000 µCi pro Tier, bei ³H L-Methionin bzw. ³H L-Prolin 100-350 µCi. Die Mengen applizierten radioaktiv markierten Aminosäuren verteilten sich bei den unterschiedlichen Gruppen wie folgt:

- 50 MBq FET und 10 MBq MET (n = 13)
- 50 MBq FTyr und 10 MBq MET (n = 8)
- 80 MBq Cis FPro und 10 MBq ³H L-Methionin (n = 7)
- 80 MBq Cis FPro und 15 MBq ³H L-Prolin (n = 4)
- 80 MBq trans-FPro und 15 MBq ³H L-Prolin (n = 10)
- 80 MBq trans-FPro und 10 MBq ³H L-Methionin (n = 1)

60 Minuten nach der Tracerinjektion wurden die Tiere getötet, die Gehirne entfernt und sofort nach Entnahme in flüssigem Isopentan (-50° C) tiefgefroren. Der Zeitpunkt von 60 Minuten nach Injektion wurde gewählt, da bei Ratten nachgewiesen wurde, dass die Aufnahme von cis- und trans-FPro sowie von FET und FTyr im Gehirn nach ca. 15 Minuten einen Maximalwert erreicht und danach relativ konstant bleibt (Wester et al. 1999a, 1999b, Wienhard

et al. 1991). Die tiefgefrorenen Gehirne wurden mittels eines Kryostatmikrotoms (CM 3050, Leica) in 7 µm dicke coronale Sektionen geschnitten.

3.5.3 Autoradiografische Untersuchungen

Die Koronalschnitte der tumortragenden Gehirne wurden auf Phosphor-Imagerplatten exponiert. Die erste Exposition zur Erfassung der Verteilung der ^{18}F -Tracer begann innerhalb von vier Stunden nach Tracerinjektion. Diese Exposition erfolgte auf Phosphor-Imagerplatten, deren Oberfläche für die β^- -Partikel des ^3H undurchdringbar waren (BAS-SR 2025, Raytest-Fuji, Straubenhardt, Germany). Nach Zerfall der ^{18}F -Aktivität (frühestens nach 10 Halbwertszeiten) wurden die Hirnschnitte erneut auf ^3H -sensitiven Phosphor-Imagerplatten exponiert (BAS-TR 2025, Raytest-Fuji, Straubenhardt, Germany), um die Verteilung der ^3H -Radioaktivität zu messen.

Die Imager-Platten wurden anschließend mit einem hochsensitiven Phosphor-Imager eingescannt (BAS 5000 BioImage Analyzer, Raytest-Fuji, Straubenhardt, Germany). Zusammen mit den Hirnschnitten wurden Standards in verschiedenen Tracerkonzentrationen von ^3H und ^{18}F parallel exponiert. Um Standards für das kurzlebige ^{18}F zu erzeugen, wurde Rindercortexgewebe (Gemisch aus weißer und grauer Substanz) homogenisiert und mit verschiedenen genau berechneten Konzentrationen des jeweiligen ^{18}F -Tracers gemischt. Die Proben wurden tiefgefroren, mit dem Kryostatmikrotom ebenfalls in 7 µm dicke Schnitte geschnitten und zusammen mit den Hirnschnitten exponiert. Bei der ^3H -Exposition wurden kommerzielle Standards verwendet (Microscapes, Amersham Pharmacia Biotech group, Buckinghamshire, England).

3.5.4 Histologische Färbungen

Im Anschluss an die Exposition auf den Phosphor-Imagerplatten wurden die Gewebsschnitte entweder mit Cresylechtviolett oder mit einer Silbernißl-Färbung gefärbt. Diese Färbemethoden führen zu einer intensiven Anfärbung der Nißlsubstanz und der Nukleoli und sind sehr gut geeignet, die mikroskopische Tumorausdehnung zu beurteilen. Die histologische Tumorausdehnung wurde visuell mit der Ausdehnung auf den Autoradiogrammen verglichen.

3.6 Datenauswertung

Mittels der Software des Geräteherstellers wurden quantitative Autoradiogramme generiert (Nano-Curie/mg Nassgewicht des Gewebes) in Bezugnahme auf die Radioaktivitätskonzentration in den Standards. Die Autoradiogramme wurden mit Regions of Interest (ROI) belegt, die jeweils auf einem soliden Anteil des Tumors und einer korrespondierenden Region gleicher Größe über normalem Gewebe platziert wurden.

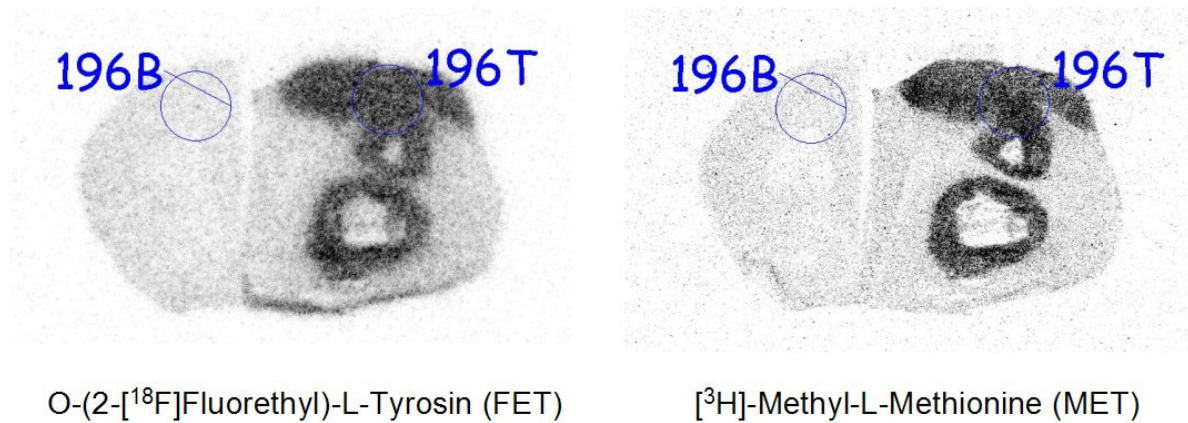


Abbildung 12: Auswertung der Autoradiogramme mit identischen zirkulären Regions of Interest

Zur Quantifizierung der Traceraufnahme wurden der sog. Standardized Uptake Value (SUV) berechnet, indem die Radioaktivitäts-Konzentration im Gewebe auf die injizierte Dosis und das Körpergewicht normalisiert wurde.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Gewebskonzentration (nCi/g)}}{\text{Injizierte Dosis (mCi/Körpergewicht(g))}}$$

Anschließend wurden aus den SUV-Werten der Radioaktivitäts-Konzentration im Gewebe die Tumor/Hirn-Quotienten berechnet. Für den Vergleich der Tumor/Hirn-Quotienten zwischen den verschiedenen Tracern wurden identische Regions of Interest auf den Autoradiogrammen der verschiedenen Tracer verwendet. Die Ergebnisse für die einzelnen Tracer sind in den Tabellen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Als statistische Methoden zur Auswertung der Daten wurde der t-Test für Gruppenvergleiche und Pearson's Korrelations-Koeffizient verwendet. Wahrscheinlichkeitswerte unter 0,05 wurden als signifikant bewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Anreicherung von FET und FTyr im Vergleich zu MET

Die Ergebnisse der SUVs und der Tumor/Hirn-Quotienten für FET, FTyr und MET sind in Tab. 1 dargestellt.

Tabelle 1:

Ratte Nr.	FET			FTyr			³ H-L-Methionin		
	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn
1	2,05	0,43	4,74				6,70	1,82	3,67
2	3,14	0,53	5,91				7,30	1,03	7,07
3	3,76	0,76	4,94				8,73	1,65	5,29
4	5,57	1,29	4,30				11,74	1,33	8,81
5	4,18	0,58	7,22				12,72	1,37	9,32
6	2,61	0,31	8,34				12,91	1,11	11,66
7	2,04	0,46	4,48				6,23	1,07	5,81
8	2,55	0,51	5,01				6,63	1,14	5,82
9	2,48	0,67	3,71				6,74	1,32	5,12
10	2,06	0,52	3,98				7,02	1,19	5,9
11	2,47	0,48	5,15				7,65	1,10	6,98
12	2,42	0,42	5,82				11,71	1,81	6,47
13	1,67	0,35	4,81				6,08	0,86	7,04
14				3,37	1,13	2,99	11,32	5,43	2,09
15				2,67	0,97	2,74	14,72	5,76	2,56
16				2,72	0,60	4,56	11,33	3,53	3,21
17				2,47	0,66	3,74	11,59	4,23	2,74
18				2,74	0,74	3,69	10,85	2,40	4,52
19				3,36	0,95	3,53	29,15	7,63	3,82
20				3,40	0,76	4,47	28,97	4,69	6,17
21				2,62	0,58	4,50	30,94	4,43	6,99
Mean	2,85	0,56	5,26	2,92	0,80	3,78	12,43	2,61	5,76
± SD	± 1,08	± 0,25	± 1,30	± 0,39	± 0,20	± 0,68	± 7,67	± 1,97	± 2,38

MET wies in den F98 Gliomen mit einem SUV von $12,43 \pm 7,67$ (n=21) eine signifikant höhere Anreicherung auf als FET (SUV: $2,85 \pm 1,08$; n=13) und FTyr (SUV: $2,92 \pm 0,39$; n=8 ; $p < 0,001$ versus MET). Ebenso verhielt sich die Aufnahme im normalen Hirngewebe. Hier betrug der mittlere SUV von MET: $2,61 \pm 1,97$ gegenüber $0,56 \pm 0,25$ bei FET und $0,80 \pm 0,20$ bei FTyr.

Der mittlere Wert der Tumor/Hirn-Quotienten betrug $5,76 \pm 2,38$ für Methionin (n = 21) $5,26 \pm 1,3$ für FET (n = 13 , nicht signifikant gegenüber Methionin) und $3,78 \pm 0,68$ für FTyr (n = 8 , $p < 0,05$ im Vergleich zu MET, nicht signifikant im Vergleich zu FET). Es konnte eine signifikante Korrelation der Tumor/Hirn-Quotienten zwischen der MET-Anreicherung und der FET-Anreicherung festgestellt werden ($r = 0,76$, n = 13 , $p < 0,01$, Abbildung 13).

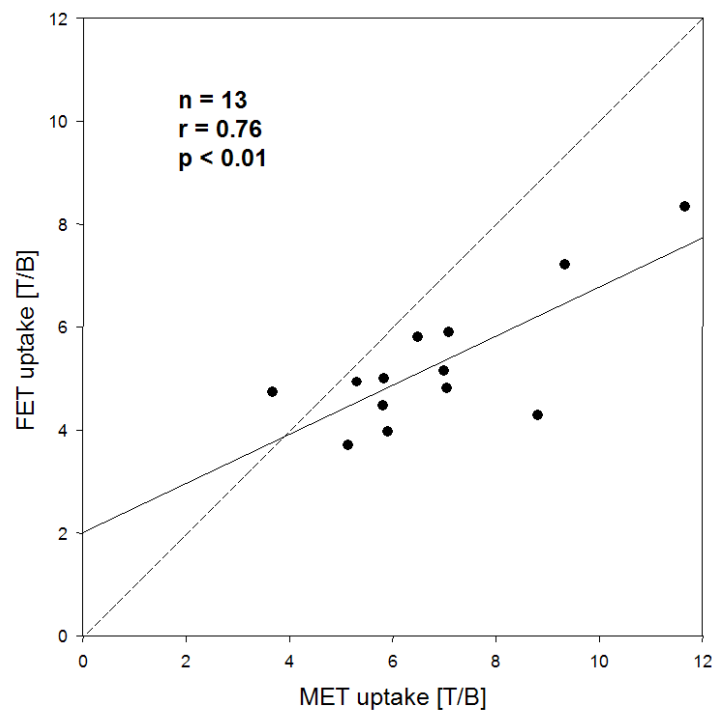


Abbildung 13: Korrelation der Tumor/Hirnquotienten von FET und MET

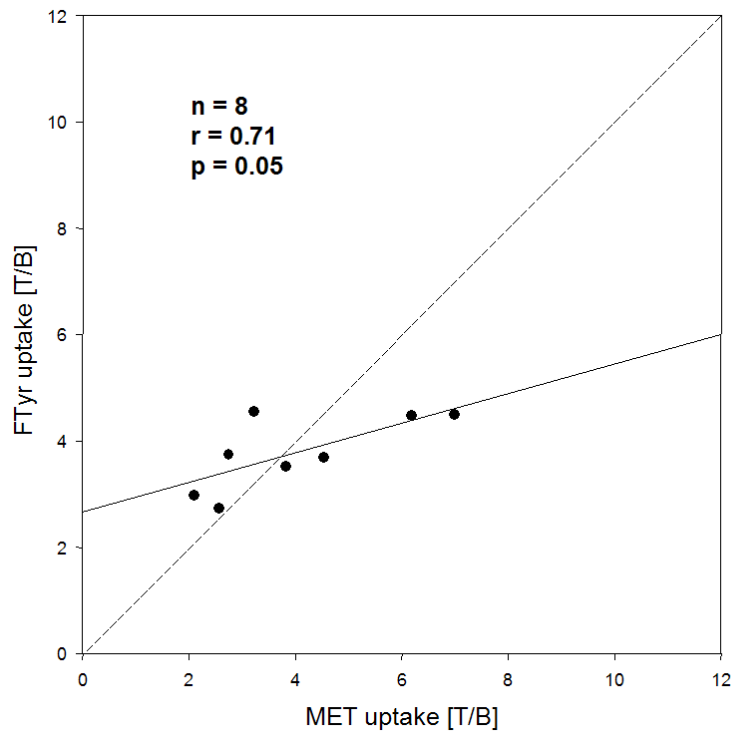


Abbildung 14: Korrelation der Tumor/Hirn-Quotienten von FTyr und MET

Hingegen zeigte sich bei den Tumor/Hirn-Quotienten der MET-Anreicherung und der FTyr-Anreicherung nur eine schwache Korrelation ($r = 0,71$, $n = 8$, $p = 0,05$, Abbildung 14). Im Vergleich zu den Tumor/Hirn-Quotienten von Methionin zeigten die Tumor/Hirn-Quotienten der beiden Fluor-Tyrosine eine Abweichung von einer 1:1-Korrelation, d.h. geringere Tumor/Hirn-Quotienten für FET und FTyr als für Methionin bei einem Tyrosin-Uptake-Quotienten von über 3.

Die visuelle Bewertung der Autoradiogramme zeigte keinen Unterschied im Muster der intratumoralen Verteilung bei den drei Tracern; und die Ausdehnung des Tumors in den Autoradiogrammen war identisch mit der Ausdehnung des Tumors in der histologischen Färbung. Ein Beispiel eines Vergleichs eines Autoradiogrammes von Methionin, FET und der histologischen Färbung mit Cresylechtviolett ist in Abbildung 15 dargestellt. Abbildung 16 vergleicht die Autoradiogramme von Methionin und Fluor-Tyrosin mit der histologischen Färbung.

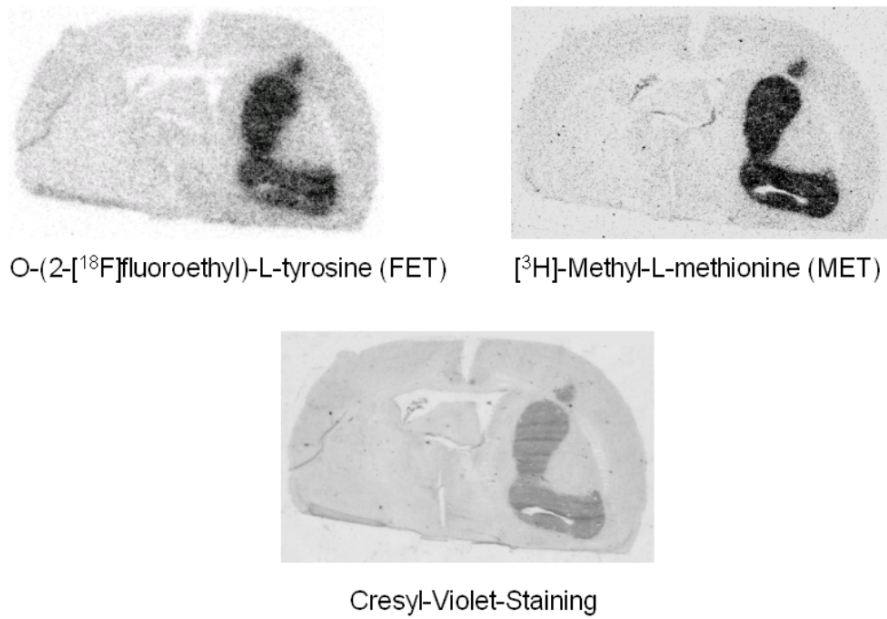


Abbildung 15: Vergleich der Autoradiogramme von FET und MET mit der histologischen Färbung

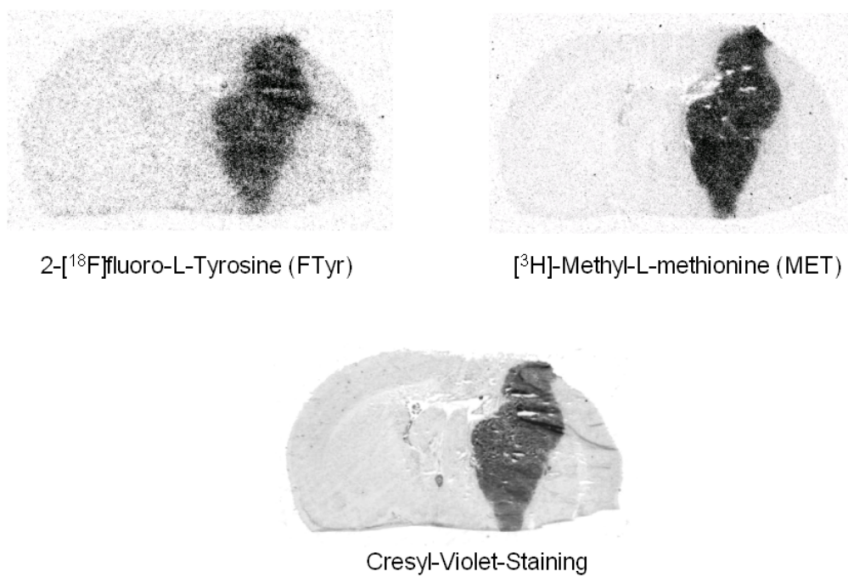


Abbildung 16: Vergleich der Autoradiogramme von FTyr und MET mit der histologischen Färbung

4.2 Ergebnisse der Anreicherung cis-FPro und trans-FPro im Vergleich zu MET und ³H-L- Prolin

Alle F98-Gliome zeigten eine erhöhte Aufnahme von cis-FPro, trans-FPro, ³H-L-Prolin und ³H-L-Methionin. Die SUV-Werte der Traceraufnahme von cis/trans-FPro, ³H-L-Prolin und MET in F98-Gliomen und im normalen Hirngewebe sowie die Tumor/Hirn-Quotienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2:

Ratte Nr.	Cis-FPro			Trans-FPro			³ H-L-Methionin			³ H-L-Prolin		
	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn	Tumor [SUV]	Hirn [SUV]	Tumor / Hirn
1	1,63	0,07	24,9				5,53	1,75	3,2			
2	1,67	0,31	5,3				6,57	2,39	2,7			
3	0,45	0,03	18,0				8,63	3,59	2,4			
4	3,62	0,13	29,0				5,96	1,18	5,1			
5	4,12	0,16	25,9				1,92	0,52	3,7			
6	1,04	0,05	21,2				8,23	1,71	4,8			
7	1,12	0,05	22,5				6,26	1,67	3,7			
8	4,07	0,07	56,4							7,99	0,29	27,4
9	3,06	0,06	50,0							6,89	0,24	28,3
10	2,21	0,06	38,6							6,74	0,21	31,7
11	2,04	0,06	32,5							5,71	0,34	16,7
12				1,97	0,19	10,5				6,61	0,93	7,1
13				3,29	0,17	19,2				5,27	0,19	27,9
14				1,11	0,07	15,4	6,84	2,14	3,2			
15				1,68	0,10	17,5				4,17	0,16	26,5
16				2,71	0,12	23,1				5,77	0,48	12,0
17				3,04	0,09	32,5				7,90	0,34	23,1
18				1,51	0,07	22,5				8,87	0,41	21,7
19				2,03	0,05	38,6				6,36	0,31	20,4
20				2,38	0,08	29,9				10,19	0,28	36,4
21				2,73	0,09	29,5				9,96	0,26	38,9
Mean	2,28	0,10	29,5	2,25	0,10	23,9	6,24	1,87	3,6	7,11	0,34	24,5
± SD	±1,27	±0,08	±14,5	±0,70	± 0,04	± 8,66	±2,05	±0,90	±0,95	±1,80	±0,20	±9,1

Die SUV Werte von Cis-FPro und trans-FPro und ^3H -Prolin im normalen Hirngewebe waren sehr niedrig ($0,10 \pm 0,08$, $n = 11$; $0,10 \pm 0,04$, $n = 10$; $0,34 \pm 0,20$, $n = 13$). Dies deutet darauf hin, dass diese Tracer nicht in der Lage sind, die intakte Blut/Hirn-Schranke zu durchdringen. Im Gegensatz dazu zeigte MET, welches über die Blut/Hirn-Schranke transportiert wird, signifikant höhere SUV-Werte im normalen Hirngewebe (SUV: $1,87 \pm 0,90$, $n = 8$). Aufgrund der niedrigen Aufnahme im normalen Hirngewebe waren die Tumor/Hirn-Quotienten für cis-FPro, trans-FPro und ^3H -L-Prolin signifikant höher ($29,5 \pm 14,5$, $n = 11$; $23,9 \pm 8,66$, $n = 10$; $24,5 \pm 9,1$, $n = 13$) als für MET ($3,6 \pm 0,95$; $n = 8$, $p < 0,001$). Die SUVs von Cis-FPro in F98-Gliomen war signifikant niedriger als die von MET und ^3H -L-Prolin ($2,28 \pm 1,27$, $n = 11$; $2,25 \pm 0,70$, $n = 10$; $6,24 \pm 2,05$, $n = 8$; $7,11 \pm 1,80$, $n = 13$; $p < 0,001$). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den SUVs von cis-FPro, trans-FPro, ^3H -Prolin und MET in den Tumoren oder zwischen den Tumor/Hirn-Quotienten der vier Tracer gefunden werden.

Die visuelle Bewertung der Autoradiogramme zeigte, dass die Ausdehnung der Tumormarkierung von ^3H -Prolin und MET in allen Fällen mit der histologischen Färbung identisch war. Im Gegensatz dazu zeigte cis-FPro in 5/11 Tieren und trans-FPro in 5/10 Tieren eine diffuse Traceraufnahme in der Penumbra der Tumore. Bei einigen Tieren zeigten diese Regionen mikroskopisch eine verminderte Zelldichte und Ödeme. In den anderen Fälle konnte kein histopathologisches Korrelat festgestellt werden. Ein Beispiel des Vergleiches zwischen den Autoradiogrammen von cis-FPro, ^3H -Prolin und der histologischen Färbung ist in Abbildung 17 dargestellt. Neben einer hohen Traceranreicherung im Tumor findet sich eine intensive Anfärbung im Plexus chorioideus (cp). Weiterhin zeigt sich eine diffuse Aufnahme von Cis-FPro in einem Bereich mit verminderter Zelldichte im Sinne einer Ödemzone (Pfeil). Tumorzellen ließen sich in dieser Region mikroskopisch nicht identifizieren. In der Abbildung 18 sind die Autoradiogramme von cis-FPro zu MET und der histologischen Färbung verglichen. In beiden Fällen fand sich eine diffuse Aufnahme von cis-FPro außerhalb der soliden Tumormasse. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen entsprechende Beispiele für den Vergleich von trans-FPro, ^3H -Prolin bzw. MET und der histologischen Färbung.

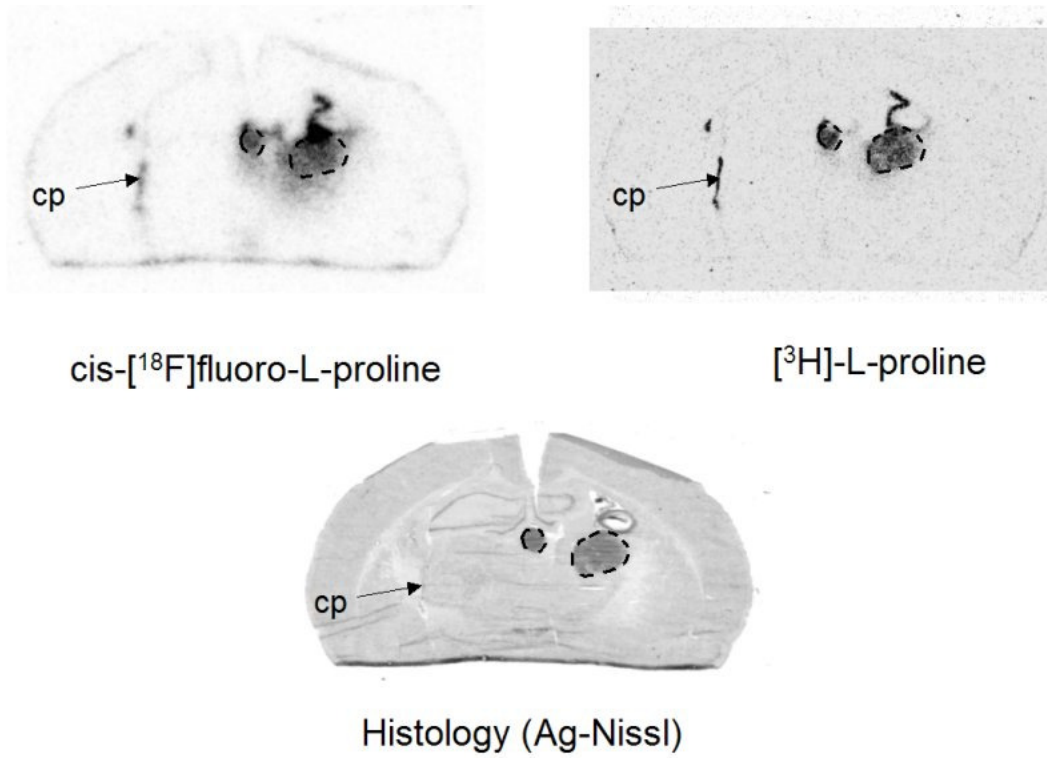


Abbildung 17: Vergleich der Autoradiogramme von Cis-FPro und MET mit der histologischen Färbung

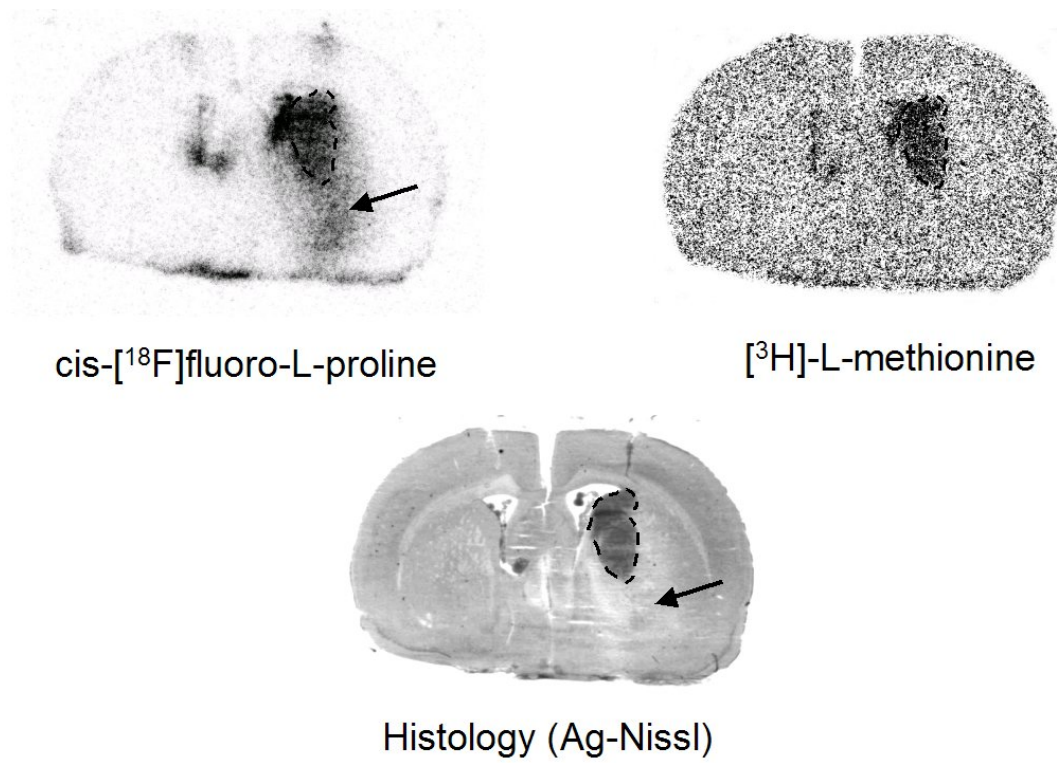


Abbildung 18: Vergleich der Autoradiogramme von Cis-FPro und MET mit der histologischen Färbung

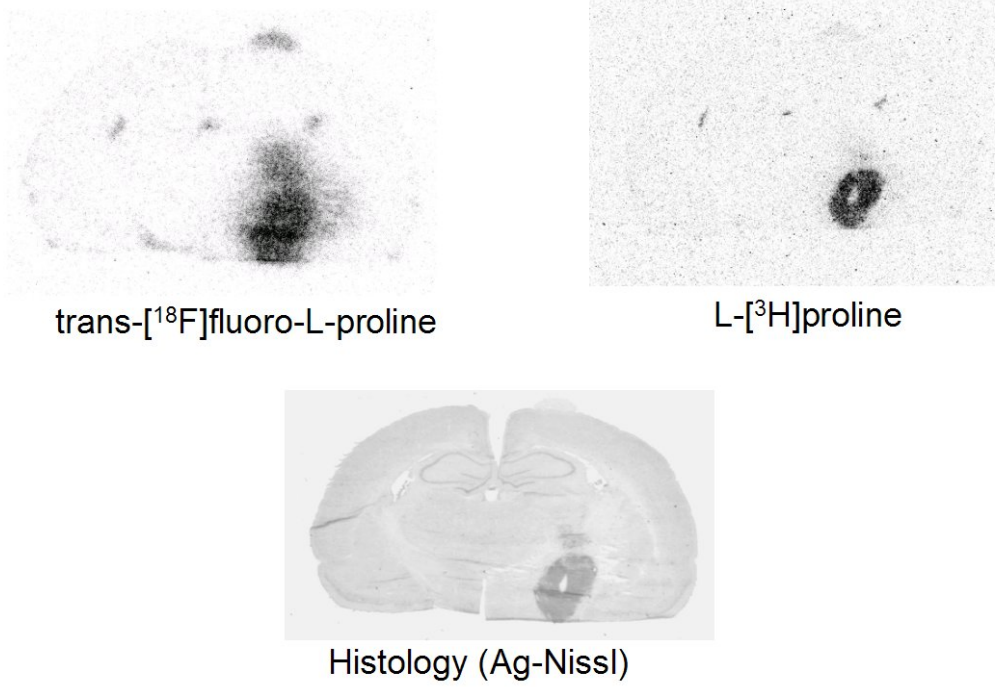


Abbildung 19: Vergleich der Autoradiogramme von trans-FPro und [3H]-L-Prolin mit der histologischen Färbung

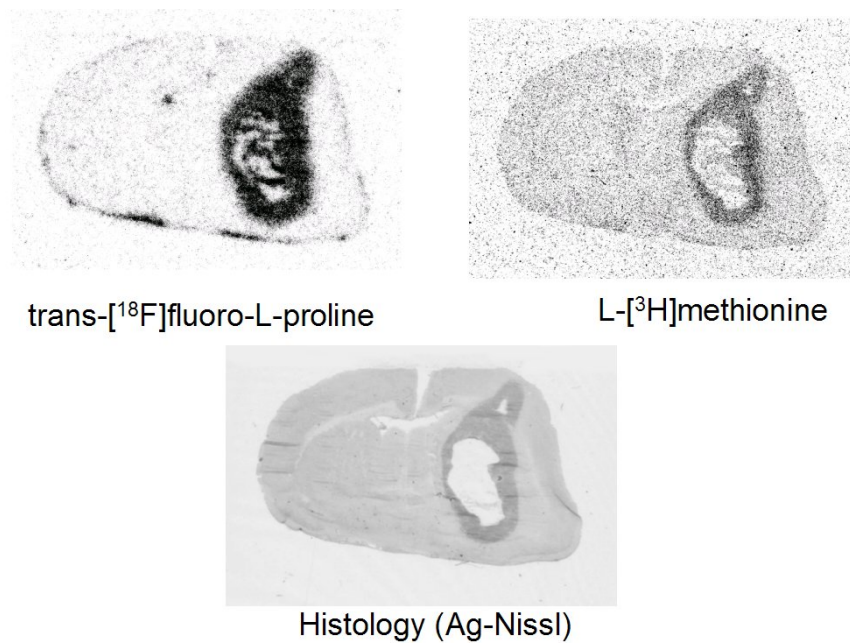


Abbildung 20: Vergleich der Autoradiogramme von trans-FPro und MET mit der histologischen Färbung

5 Diskussion

Die PET Untersuchung mit radioaktiv markierten Aminosäuren hat sich als eine wertvolle diagnostische Methode erwiesen, um die Ausdehnung der soliden Tumormasse von cerebralen Gliomen zu erfassen (Mosskin et al. 1989, Langen et al. 1999, Jansen et al. 2000, Jager et al. 2001). Im CT und MR werden bei Gliomen häufig unspezifische Strukturveränderungen beobachtet, die von Tumorgewebe nicht eindeutig differenziert werden können (Byrne 1994, Leeds et al. 1994, Nelson 1999, Jansen et al. 2000). Im Vergleich zu den bisher erforschten ^{11}C -markierten Aminosäuren (20 Minuten Halbwertszeit) haben ^{18}F -markierte Aminosäuren deutliche logistische Vorteile aufgrund der längeren Halbwertszeit des ^{18}F (109 Minuten) (Lavermann et al. 2002). Insofern stellt die präklinische Bewertung von neuen ^{18}F -markierten Aminosäuren einen wichtigen Schritt für die Etablierung von Aminosäure-PET Untersuchungen in der klinischen Praxis dar.

Vergleich FET und MET

Im ersten Teil dieser Studie wurde die Darstellung von F98-Rattengliomen mit der Aminosäure FET im Vergleich zu MET bewertet. FET kann aufgrund einer sehr effizienten Synthesemethode in großer Menge hergestellt werden und ist für die Anwendung im Satellitenkonzept hervorragend geeignet (Hamacher et al. 2002). Wie andere Tyrosin-Derivate und MET wird FET über die intakte Blut/Hirn-Schranke transportiert. Deshalb ist FET in der Lage, auch in Tumoranteilen zu akkumulieren, die keine vermehrte Anreicherung von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln in der CT Untersuchung bzw. von paramagnetischen Kontrastmitteln in der MRT aufweisen d.h. nach radiologischen Kriterien eine intakte Blut/Hirn-Schranke besitzen. Insbesondere bei der Diagnostik von niedriggradigen Gliomen erlangt dies Bedeutung, da bei diesen Tumoren in der Regel noch keine Störung der Blut/Hirn-Schranke zu beobachten ist. Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen mittels Doppeltracerautoradiografie konnten nachweisen, dass die Darstellung der Tumorausdehnung mit FET und die intratumorale Tracerverteilung im ^{18}F -Rattengliom sich nicht von der Darstellung mit dem etablierten Referenz-Tracer MET unterscheidet. Des

weiteren lagen die Werte für die Tumor/Hirn-Quotienten von FET und MET in der gleichen Größenordnung und wiesen eine signifikante Korrelation auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstützen somit die Hypothese, dass PET-Studien mit FET vergleichbare diagnostische Informationen erzielen können, wie dies für die Aminosäure MET in zahlreichen Publikationen nachgewiesen wurde. Eine signifikante Korrelation der Tumor/Hirn-Quotienten konnte auch in einer ersten Vergleichsstudie mit FET und MET bei Patienten mit Hirntumoren beobachtet werden (Weber et al. 2000). Die SUV-Werte von FET und MET lagen bei den untersuchten menschlichen Gliomen in der gleichen Größenordnung, wenn auch auf deutlich niedrigerem Niveau als in dem in unserer Studie verwendeten hochaggressiven F98-Rattengliommodell.

Da das F98-Rattengliommodell in seinem Wachstumsverhalten eher dem menschlichen Glioblastoma multiforme - also einem hochgradigen Gliom - entspricht, kann die Frage der Darstellung von Tumoranteilen mit intakter Blut/Hirn-Schranke, wie dies bei niedriggradigen Gliomen häufig beobachtet wird, durch die Experimente nicht sicher beantwortet werden. Diesbezüglich wurde auf der Basis der in dieser Studie erzielten vielversprechenden experimentellen Ergebnisse im Institut für Medizin in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eine prospektive klinische Studie begonnen, bei der die Ausdehnung von cerebralen Gliomen in der FET-PET mit der Bildgebung in der MRT bei Patienten mit cerebralen Gliomen verglichen wird. In der MRT werden hier einerseits T1 gewichtete Bilder vor und nach Gabe des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA verwendet, die in der Lage sind, die Regionen mit einer gestörten Blut/Hirn-Schranke zu identifizieren, andererseits T2 gewichtete Bilder (FLAIR Sequenz), die strukturelle Veränderungen mit hoher Sensitivität nachweisen. Die Bilddaten von PET und MRT werden mit einer speziellen Software (MPI-Tool) überlagert und die Tumoranteile, die eine Übereinstimmung bzw. eine Diskrepanz zwischen den bildgebenden Verfahren erkennen lassen, von einem radiologisch und nuklearmedizinisch erfahrenen Arzt definiert. Anschließend werden im Rahmen der Vorbereitung des operativen Eingriffs aus mehreren Regionen unter Anwendung eines modernen Neuronavigationssystems gezielt Gewebeproben entnommen und histopathologisch untersucht, sofern dies medizinisch ohne zusätzliches Risiko vertretbar ist. Die ersten Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die FET-PET eine wesentliche spezifischere Aussage zur Ausdehnung der soliden Tumormasse liefert als die

MRT (Pauleit et al. 2002, Messing-Jünger et al. 2002). So zeigten Tumorareale, die im FET-PET und in der MRT differente Veränderungen aufwiesen, mit FET-PET in 6 von 7 Fällen eine korrektes Ergebnis, während die MRT nur in 1 von 6 Fällen die richtige Diagnose aufwies. Ein Beispiel aus dieser Studie ist in Abbildung 21 dargestellt.

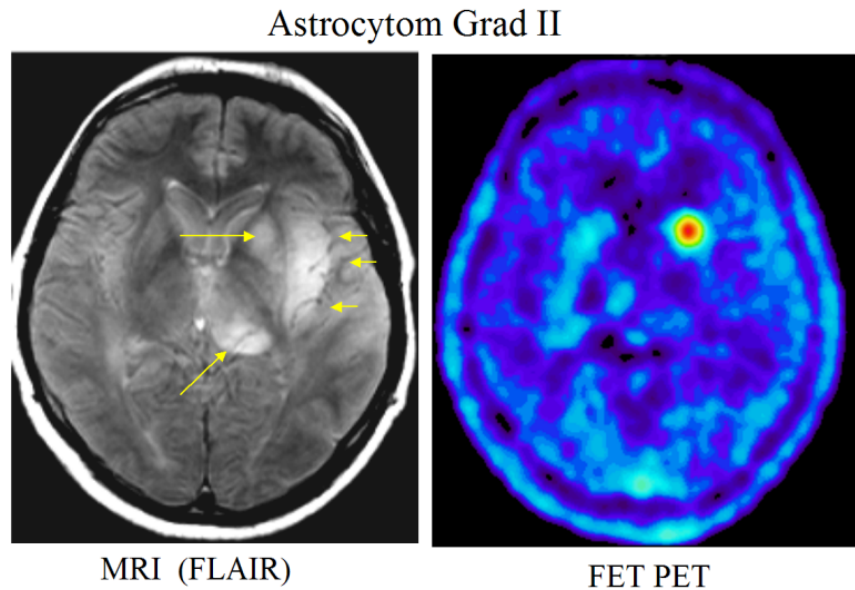


Abbildung 21: Vergleich von MRT und FET-PET bei einem Patienten mit einem Astrocytom Grad III

Bei diesem Patienten zeigte die T2-gewichtete MRT Aufnahme (FLAIR) pathologische Veränderungen im Bereich des gesamten Striatum und im Thalamus, so dass sich der hochgradige Verdacht auf einen Hirntumor ergab. Die FET-PET identifizierte eine massiv gesteigerte Aminosäureaufnahme im Nucleus caudatus. In dieser Region konnte bioptisch ein Astrocytom Grad III gesichert werden. Eine Biopsie in den übrigen Arealen, die zum Teil eine stärkere Signalveränderungen in der MRT aufwiesen, hätte nach den bisherigen Erfahrungen ein negatives Ergebnis ergeben und somit nicht zu Klärung der Diagnose beigetragen.

Weitere Hinweise auf günstige Eigenschaften für die Tumordiagnostik mit FET ergeben sich durch jüngste Studien, die das Anreicherungsverhalten von FET in inflammatorischen Prozessen näher untersucht haben (Kaim et al. 2002, Rau et al. 2002). Diese Studien konnten

nachweisen, dass FET im Gegensatz zu MET und FDG in nicht-neoplastischen inflammatorischen Zellen nur eine geringe Aufnahme aufweist und damit offensichtlich eine höhere Spezifität für den Nachweis von Tumorzellen besitzt als FDG und MET.

Vergleich FTyr und MET

Die Aminosäure FTyr wurde bereits 1989 entwickelt (Coenen et al. 1989) und stellt damit eine der ersten ^{18}F -markierten Aminosäuren dar, die in der PET-Diagnostik Verwendung finden konnten (Wienhard et al. 1990). Die Tatsache, dass diese radioaktiv markierte Aminosäure bis heute keine weitere Verbreitung erfahren hat, liegt in dem Syntheseverfahren begründet, welches auf einer elektrophilen Substitution beruht. Dieses Verfahren ist mit einer deutlich geringeren radiochemischen Ausbeute verbunden, als die bei der FET Herstellung verwendete Verfahren mittels nukleophiler Substitution (Hamacher et al 2002).

Im Gegensatz zu FET wird FTyr in die cerebralen Proteine inkorporiert, was zumindest theoretisch eine bessere Eignung für die Diagnostik suggeriert (Coenen et al 1989). Untersuchungen an F98-Rattengliomzellen in-vitro ergaben nach 2ständiger Inkubationszeit einen Einbau des Tracers von ca. 16 % in die Proteine (Langen et al. 2003). Eine frühere PET-Studie bei Patienten mit cerebralen Gliomen legt jedoch nahe, dass für die vermehrte Traceranreicherung von FTyr in menschlichen Tumoren eher ein gesteigerter Transport als eine Proteininkorporation ausschlaggebend ist (Wienhard et al. 1990). So zeigte die kinetische Analyse der FTyr-Anreicherung in menschlichen Gliomen eine erhöhte Geschwindigkeitskonstante für den Tracereinfluss K_1 , während die Geschwindigkeitskonstante K_3 , die den Einbau in das metabolische Kompartiment beschreibt, nicht verändert war oder bei den Gliomen im Vergleich zum normalen Hirngewebe sogar erniedrigt war (Wienhard et al 1990).

Der Vergleich der autoradiographischen Untersuchungen mit der Aminosäure FTyr und MET zeigte ähnlich wie beim FET eine Übereinstimmung der Ausdehnung der

Traceranreicherung und der intratumorale Tracerverteilung sowie eine Übereinstimmung mit der histologischen Ausdehnung. Für die Tumor/Hirn-Quotienten von FTyr konnte allerdings eine deutlich schwächere Korrelation zum MET beobachtet werden als für FET. Weiterhin zeigte sich, dass die Tumor/Hirn-Quotienten beim FTyr deutlich niedriger waren als beim MET. Offensichtlich weist FTyr trotz seiner Akzeptanz für die Proteinsynthese einen schlechteren Tumor/Hirn-Kontrast auf als FET. Somit lassen die im Rahmen dieser Studie durchgeführten autoradiographischen Untersuchungen keine Vorteile des FTyr bei der Diagnostik von Hirntumoren gegenüber FET erkennen.

Vergleich Cis/trans-FPro und zu [³H]-L-Prolin/MET

Cis-FPro und trans-FPro können basierend auf einer effizienten nukleophilen Synthese in großen Mengen hergestellt werden und sind für die Anwendung im Satellitenkonzept hervorragend geeignet (Hamacher et al. 1999).

Erste Studien berichteten über eine hohe Anreicherung der Tracer in experimentellen Osteosarkomen, Colonkarzinomen und Mammakarzinomen bei Mäusen (Wester et al. 1999). Diese vielversprechenden Ergebnisse konnten in einer Pilot-Studie bei Patienten mit Nierentumoren jedoch nicht bestätigt werden. So zeigten weder klarzellige Nierentumore, Plattenepithelkarzinome der Niere noch Metastasen von Prostatakarzinomen eine vermehrte Anreicherung von cis-FPro, während das Glukoseanalogon FDG in Plattenepithelkarzinomen deutlich akkumulierte (Langen et al. 2001).

Eine PET-Studie bei Kaninchen mit experimentell induzierter Lungenfibrose ergab Hinweise auf einen sensitiven und spezifischen Nachweis der Fibrose mit cis-FPro im Frühstadium der Erkrankung (Wallace et al. 2002, Jones et al. 2003). Eine weitere Studie untersuchte das Verhalten von cis-FPro bei experimentell induzierter Narbenbildung, konnte jedoch keine Beziehung zwischen der cis-FPro-Anreicherung und dem Kollagengehalt des Gewebes nachweisen (Zimny et al. 2002). Insofern ist der Nutzen von cis-FPro als Marker der Kollagensynthese weiterhin umstritten.

Die Untersuchung der Transportmechanismen von cis-FPro und trans-FPro in F98 Gliomzellen ergab Hinweise auf Transporteigenschaften, die denen des Muttersubstrats Prolin relativ ähnlich sind. Das energieabhängige Aminosäure-Transportsystem B⁰⁺ schien sowohl für cis-FPro als auch für trans-FPro relevant zu sein, während das Aminosäure-Transportsystem A nur cis-FPro und 3H-L-Prolin transportierte (Langen et al. 2002). Es gibt bisher keine Hinweise, dass das energieabhängige Aminosäure-Transportsystem B⁰⁺ oder das Aminosäure-Transportsystem A an der luminalen Seite der cerebralen Kapillaren exprimiert sind. Sowohl Oldendorf (1971) als auch Serchen und Lajtha (1976) berichteten über eine sehr geringe cerebrale Aufnahme von L-Prolin nach intraarterieller Injektion in die Arteria carotis bei Ratten. In den autoradiografischen Experimenten konnte weder für cis-FPro und trans-FPro noch für ³H-L-Prolin eine signifikante Aufnahme im normalen Hirngewebe beobachtet werden, d.h. cis-FPro und trans-FPro können wie das Muttersubstrat die intakte Blut/Hirn-Schranke nicht überschreiten. In den F98-Gliomen wurde hingegen eine hohe Anreicherung von cis-FPro, trans-FPro und ³H-L-Prolin beobachtet, die vermutlich eine Aufnahme der Tracer in die Tumorzellen über eine gestörte Blut/Hirn-Schranke widerspiegelt. Der mittlere SUV-Wert der cis-FPro-Aufnahme in den F98-Gliomen betrug nur etwa 30 % der Aufnahme des ³H-L-Prolin, was auf eine niedrigere physiologische Akzeptanz des fluorierten Prolins im Vergleich zu Muttersubstrat hinweist. Ein ähnliches Verhältnis in der zellulären Akkumulation von cis/trans-FPro und ³H-L-Prolin ergab sich auch bei Experimenten mit F98-Gliomzellen in-vitro (Langen et al. 2002).

Aufgrund der geringen cerebralen Traceranreicherung waren die Hirnquotienten von cis-FPro, trans-FPro und ³H-L-Prolin signifikant höher als die von MET, welches die Blut/Hirn-Schranke über das Aminosäure-Transportsystem L passieren kann. Während die Darstellung der Tumorausdehnung der F98-Gliome mit ³H-L-Prolin und MET mit der histologischen Tumorausdehnung in der Cresylechtviolett-Färbung bzw. mit der Silbernitrat-Färbung identisch war, konnte für cis-FPro eine diffuse Aufnahme in der Umgebung der Tumoren bei fünf Tieren festgestellt werden. Bei zwei dieser Tiere fand sich in der Zone der diffusen Aufnahme eine Ödemzone mit verminderter Zelldichte, während bei den anderen Fällen kein histopathologisches Korrelat entdeckt werden konnte. Die Beobachtung einer diffusen Aufnahme von cis-FPro und trans-FPro in der Umgebung von F98-Gliomen muss zunächst mit großer Vorsicht betrachtet werden, da die 511-keV- γ -Strahlung des ¹⁸F zu einer

geringeren räumlichen Auflösung der Autoradiogramme führt als mit dem reinen Betastrahler ^3H . Die Areale mit diffuser Traceraufnahme waren jedoch irregulär und wurden in einem größeren Abstand vom Tumor beobachtet als man von der größeren Reichweite der Positronen und der γ -Strahlung hätte erwarten können. Außerdem ist in Betracht zu ziehen, dass weder in den ^{18}F -Standardschnitten, noch bei den Experimenten mit FET und FTyr ähnliche Artefakte beobachtet wurden. Deshalb legen diese Ergebnisse nahe, dass eine diffuse Aufnahme von cis-F-Prolin in der Penumbra von F98-Gliomen stattfindet, obwohl ein Artefakt nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Erste PET-Studien bei Patienten mit cerebralen Gliomen mit cis-FPro im Institut für Medizin konnte in Einzelfällen eine Aufnahme von cis-FPro in Gehirnarealen nachweisen, bei denen die Blut/Hirn-Schranke intakt war. So zeigt die Abbildung 22 das T₂-gewichtete MR-Bild, das T₁-gewichtete MR-Bild nach Gabe von Gd-DTPA und das cis-FPro-PET eines 51-jährigen Patienten mit einem Rezidiv eines Glioblastoms im linken Temporal- und Schläfenlappen.

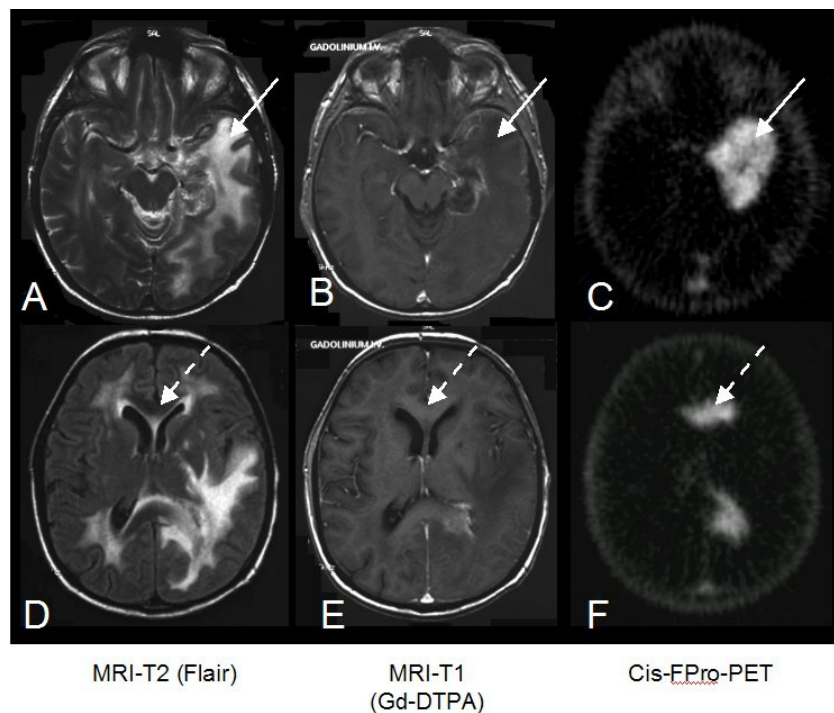


Abbildung 22: Vergleich von MRT und cis-FPro -PET bei einem Patienten mit einem Astrocytom Grad III

Es wurde eine vermehrte cis-FPro-Aufnahme in Tumoranteilen im Temporallappen beobachtet, die keine Störung der Blut/Hirn-Schranke anhand des T₁-gewichteten MR-Bildes nach Gabe von Gd-DTPA aufwies. In diesem Areal war jedoch bereits ein verändertes T₂-Signal festzustellen. Zusätzlich wurde jedoch auch eine cis-FPro-Anreicherung in der Balkenregion festgestellt, die sich im MR mit beiden Sequenzen unauffällig darstellte. Zwei Monate später konnte bei diesem Patienten ein infiltratives Tumorwachstum im Bereich der Balkenregion anhand eines erneuten MR-Scans festgestellt werden.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass eine vermehrte cis-FPro Aufnahme in Einzelfällen bereits stattfinden kann, wenn eine schwerwiegende Störung der Blut/Hirn-Schranke im Sinne einer vermehrten Gd-DTPA-Aufnahme noch nicht nachweisbar ist. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um diese Beobachtung zu bestätigen. Des Weiteren ist noch nicht geklärt, ob cis-FPro in der Lage ist, in Hirnregionen mit einer Blut/Hirn-Schrankenstörung zwischen viablem Gliomgewebe und nekrotischem Gewebe zu differenzieren, wie dies für andere Substrate des Aminosäure-A-Transporters bereits nachgewiesen wurde (Uehara et al. 1997).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass cis-FPro generell eine erhöhte Aufnahme in F98-Rattengliomen aufweist. Die intakte Blut/Hirnschranke scheint in der Regel für den Tracer undurchdringbar zu sein. Die Beobachtung in einigen Tieren und auch in einer nachfolgenden Pilotstudie bei Patienten zeigen jedoch, dass cis-FPro sich vereinzelt in Hirnarealen anreichern kann, die eine inkomplette Störung der Blut/Hirnschranke aufweisen und noch keine vermehrte Anreicherung von Gd-DTPA in der MR zeigen. Weitere Studien sind erforderlich, um den klinischen Wert des Tracers insbesondere bei Hirntumoren niedrigen Malignitätsgrades ohne Kontrastmittelanreicherung im CT und MR zu überprüfen.

Schlussfolgerungen

FET erscheint für die PET-Untersuchungen von cerebralen Gliomen besonders gut geeignet. Ein effizientes Syntheseverfahren ist etabliert, die Aminosäure wird über die intakte

Blut/Hirn-Schranke transportiert und kann Tumoranteile darstellen, die noch keine Kontrastmittelanreicherung im CT oder in der MRT aufweisen. Erste Studien zum Vergleich der FET-PET mit der MRT und stereotaktischen Biopsien als Referenz bestätigen die hohe klinische Aussagekraft der FET-PET zur Darstellung der Tumorausdehnung. Ein weiteres Argument für FET ist die im Gegensatz zu MET und FDG geringe Aufnahme in nicht-neoplastischen inflammatorischen Zellen, was eine höhere Spezifität für den Nachweis von Tumorzellen verspricht (Kaim et al. 2002, Rau et al. 2002).

FTyr weist trotz des Einbaus in die Proteine gegenüber FET offensichtlich keine Vorteile bei der Darstellung von cerebralen Gliomen auf und ist, auch wegen des bisher relativ ineffizienten Syntheseverfahrens, keine sinnvolle Alternative zu FET.

Die Prolin-Derivate cis- und trans-FPro zeigen zwar eine hohe Tumoranreicherung und einen hohen Tumor/Hirn-Kontrast, können jedoch Tumoranteile mit intakter Blut/Hirn-Schranke in der Regel nicht erfassen. Die Pathogenese der zum Teil beobachteten Anreicherungen in der Penumbra einiger Tumore konnte bisher nicht geklärt werden. Somit scheint FET zur Zeit die vielversprechendste ¹⁸F-markierte Aminosäure für die PET-Untersuchungen von cerebralen Gliomen zu sein.

6. Zusammenfassung

Die Aminosäure-PET ist ein Verfahren zur Darstellung des Aminosäuretransports in cerebralen Gliomen, das zur Darstellung des Ausmaßes der Infiltration von Hirntumoren hilfreich ist. Dies ist von unmittelbarem Nutzen für die Therapieplanung und stellt eine wesentliche Ergänzung zu den morphologisch orientierten Verfahren CT und MRT dar. ^{18}F -markierte Aminosäuren können im Vergleich zur den etablierten ^{11}C -markierten Aminosäuren aufgrund der längeren Halbwertszeit des ^{18}F -Isotops (109 min) vom Syntheseort zu mehreren PET Geräten transportiert werden, was einen entscheidenden Unterschied für die klinische Realisierbarkeit bezüglich der Kosteneffizienz des Verfahrens darstellt.

In dieser Studie wurde die cerebrale Anreicherung von neuentwickelten ^{18}F -markierten Aminosäuren im Rattengliom-Modell mittels Doppeltracerautoradiografie untersucht. Die Aminosäure O-(2- ^{18}F Fluorethyl)-Tyrosin (FET) zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit der histologischen Tumorausdehnung und eine hochsignifikante Korrelation der Tumor/Hirn-Quotienten mit dem Referenz-Tracer ^3H -L-Methionin. Der Tracer 2- ^{18}F Fluor-L-Tyrosin (FTyr) wies hingegen einen deutlich geringeren Tumor/Hirn Kontrast als ^3H -L-Methionin auf, obwohl der Tracer im Gegensatz zu FET in die Proteine inkorporiert wird. Die Aminosäuren cis- und trans-4- ^{18}F Fluor-Prolin (cis/trans-FPro) zeigten keine Aufnahme in das normale Hirngewebe und sind damit nicht in der Lage, Tumoranteile mit intakter Blut/Hirn-Schranke zu erfassen. Mehranreicherungen in der Penumbra einzelner Tumore konnten pathogenetisch nicht geklärt werden.

Somit erscheint FET zur Zeit die vielversprechendste ^{18}F -markierte Aminosäure für die PET-Untersuchungen von cerebralen Gliomen zu sein. Aufgrund des sehr effizienten Syntheseverfahrens hat dieser Tracer optimale Voraussetzungen, eine weite Verbreitung in der klinischen Diagnostik erlangen.

7. Literaturverzeichnis

- Barker FG 2nd, Chang SM, Valk PE, Pounds TR and Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant gliomas. Cancer 1997; 79:115-126
- Barth RF. Rat brain tumor models in experimental neuro-oncology: The 9L, C6, T9, F98, RG2 (D74), RT-2 and CNS-1 gliomas. J Neurooncol. 1998; 36:91-102, review
- Bergström M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T, Halldin C, von Holst H, Langström B, Lilja A. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [⁶⁸Ga]EDTA, [¹¹C]glucose, and [¹¹C]methionine. J Comput Assist Tomogr 1983; 7:1062-1066
- Bergström M, Lundqvist H, Ericson K, Lilja A, Johnström P, Langström B, von Holst H, Eriksson L, Blomqvist G. Comparison of the accumulation kinetics of L-(methyl-¹¹C)-methionine and D-(methyl-¹¹C)-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. Acta Radiol 1987; 28:225-229
- Bilzer T, Stavrou D, Dahme E et al. Morphological, immunocytochemical and growth characteristics of three human glioblastomas established in vitro. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991; 418:281-293
- Bodsch W, Coenen HH, Stocklin G, Takahashi K, Hossmann KA. Biochemical and autoradiographic study of cerebral protein synthesis with [¹⁸F]- and [¹⁴C]fluorophenylalanine. J Neurochem 1988; 50:979-983
- Börner AR, Langen KJ, Herzog H, Hamacher K, Müller-Mattheis V, Schmitz T, Ackermann R, H. Coenen H. Whole-body kinetics and dosimetry of cis- 4-[¹⁸F]Fluoro-L-proline. Nucl Med Biol 2001; 28:287-292
- Byrne TN. Imaging of gliomas. Semin Oncol 1994; 21:162-171
- Coenen HH, Stöcklin G. Evaluation of radiohalogenated amino acid analogues as potential tracers for PET and SPECT studies of protein synthesis. Radioisot Klinik Forschung 1988; 18:402-440
- Coenen HH, Franken K, Kling P, Stöcklin G. Direct electrophilic radiofluorination of phenylalanine, tyrosine and DOPA. Appl Radiat Isot 1988; 39:1243-1250
- Coenen HH, Kling P, Stöcklin G. Cerebral metabolism of L-[2-¹⁸F]fluoro-tyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. J Nucl Med 1989; 30:1367-1372
- Coenen HH. Biochemistry and evaluation of fluoroamino acids. In: Mazoyer BM, Heiss WD, Comar D, eds. PET Studies on amino acid metabolism and protein synthesis. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 1993:109-129
- Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, Sostman HD, Schold SC. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. J Nucl Med 1991; 32:616-622

- De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D, Hildebrand J, Brotchi J, Goldman S. Prognostic value positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. Neurosurgery 1996; 39:470-476
- DeAngelis LM. Brain tumors. N Engl J Med 2001; 344:114-123
- Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A. [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. Neurosurgery 1989; 25:720-728
- Dethy S, Goldman S, Bleic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. J Nucl Med 1994; 35:1162-1166
- Dittmar C: Zur nukleophilen, trägerfreien F-18-Markierung aromatischer Aminosäurederivate. Diplomarbeit 1996; Universität zu Köln
- Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J Hildebrand J. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. J Nucl Med 1997; 38:1459-1462
- Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. Appl Radiat Isot 2002; 57:853-856
- Hamacher K. Synthesis of n.c.a. cis- and trans-4-[¹⁸F]fluoroproline: radiotracers for PET-investigation of disordered matrix protein synthesis. J Lab Compds Radiopharm 1995; 37:175-178
- Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. J Nucl Med 1999; 40:1367-1373
- Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, Mendoza G, Weber-Luxemburger G, Löttgen J, Thiel A, Wienhard K Heiss WD. ¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade-gliomas. Neurology 1998; 50:1316-1322
- Herholz K, Rudolf J, Heiss WD. FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET. J Neurooncol 1992; 12:159-165
- Hess E, Sichler S, Kluge A, Coenen HH. Synthesis of 2-[¹⁸F]fluoro-L-tyrosine via regiospecific fluoro-de-stannylation. Appl Radiat Isot 2002; 57:185-191
- Hubner KF, Purvis JT, Mahaley SM Jr, Robertson JT, Rogers S, Gibbs WD, King P, Partain CL. Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using ¹¹C-labeled amino acids. J Comput Assist Tomogr 1982; 6:544-550
- Hustinx R, Lemaire C, Jerusalem G, Moreau P, Cataldo D, Duysinx B, Aerts J, Fassotte MF, Foidart J, Luxen A. Whole-body tumor imaging using PET and 2-¹⁸F-fluoro-L-tyrosine: Preliminary evaluation and comparison with ¹⁸F-FDG. J Nucl Med 2003; 44:533-539

- Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M. Re-evaluation of amino acid PET studies: Can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? J Nucl Med 1993; 34:1936-1943
- Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries E, Langen KJ, Piers A. Radiolabelled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. J Nucl Med 2001; 42:432-445
- Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. Radiother Oncol 2000; 56:151-156.
- Jones HA, Boobis AR, Hamacher K, Coenen HH, Clark JC. PET imaging of pulmonary fibrosis. J Nucl Med 2003; 44:483-484
- Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Westera G, Schweitzer A, Gottschalk J, von Schulthess GK, Buck A. [¹⁸F]-FDG and [¹⁸F]-FET uptake in experimental soft tissue infection. Eur J Nucl Med 2002; 29:648-654
- Kanekal S, Sahai A, Jones RE, Brown D. Storage-phosphor autoradiography: a rapid and highly sensitive method for spatial imaging and quantitation of radioisotopes. J Pharmacol Toxicol Methods 1995; 33:171-178
- Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med 1998; 39:778-785
- Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, Yonekura Y, Konishi J, Kubodera A, Yokoyama A. A strategy for the study of cerebral amino acid transport using iodine-123-labeled amino acid radiopharmaceutical: 3-iodo- α -methyl-L-tyrosine. J Nucl Med 1991; 32:819-824
- Kilberg MS, Stevens BR, Novak DA. Recent advances in mammalian amino acid transport. Annu Rev Nutr 1993; 13:137-165
- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61:215-225
- Ko L, Koestner A, Wechsler W. Morphological characterization of nitrosourea-induced glioma cell lines and clones. Acta Neuropathol 1980; 51:23-31
- Langen KJ, Roosen N, Coenen HH, Kuikka JT, Kuwert T, Herzog H, Stöcklin G, Feinendegen LE. Brain and brain tumour uptake of L-3-[¹²³I]iodo- α -methyltyrosine: Competition with natural L-amino acids. J Nucl Med 1991; 32:1225-1228
- Langen KJ, Coenen HH, Roosen N, Kling P, Muzik O, Herzog H, Kuwert T, Stöcklin G, Feinendegen LE. SPECT studies of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo- α -methyl tyrosine: Comparison with PET, ¹²⁴IMT and first clinical results. J Nucl Med 1990; 31:281-286
- Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JCW, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ, Stöcklin G, Feinendegen LE, Müller-Gärtner HW. [¹²³I]-Iodo- α -methyltyrosine SPECT and [¹¹C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: A comparative study using SPECT and PET. J Nucl Med 1997; 38:517-522

- Langen KJ, Clauss RP, Holschbach M., Mühlensiepen H., Kiwit J.C.W., Zilles K., Coenen H.H., Müller-Gärtner H.W. Comparison of iodotyrosines and methionine uptake in a rat glioma model. J Nucl Med 1998; 39:1596-1599
- Langen KJ, Weckesser M. Recent advances of PET in the diagnosis of brain tumors: Frontiers in Radiation Therapy and Oncology Front. Radiat Ther Onkol 1999; 33: 9-22
- Langen KJ, Börner AR, Müller-Mattheis V, Hamacher K, Herzog H, Ackermann R, Coenen HH. Uptake of cis-4-[¹⁸F]-Fluoro-L-proline in urological tumors. J Nucl Med 2001; 42: 752-754
- Langen KJ, Mühlensiepen H, Schmieder S, Hamacher K, Bröer S, Börner AR, Schneeweiss F, Coenen HH. Transport of cis- and trans-4-[¹⁸F]Fluoro-L-proline in F98 glioma cells. Nucl Med Biol 2002, 29; 685-692
- Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. [¹²³I]Iodo- α -Methyl-L-Tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. Nucl Med Biol 2002; 29:625-631
- Langen KJ, Jarosch M, Mühlensiepen H, Hamacher K, Hess E, Bröer S, Jansen P, Zilles K, Coenen HH. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. Nucl Med Biol 2003; 30:501-508
- Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. Eur J Nucl Med 2002; 29:681-690
- Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. Curr Opin Oncol 1994; 6:254-261
- Lemaire C, Guillaume M, Christiaens L, Palmer AJ, Cantineau R. A new route for the synthesis of [¹⁸F]fluoroaromatic substituted amino acids: No carrier added L-p-[¹⁸F]fluorophenylalanine. Appl Radiat Isot 1987; 38:1033-1038
- Messing-Jünger AM, Floeth FW, Pauleit D, Reifenberger G, Willing R, Gärtner J, Coenen HH, Langen KJ. Multimodal target point assessment for stereotactic biopsy in children with diffuse bithalamic astrocytomas. Childs Nerv Syst 2002; 18:445-449
- Moskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, Eriksson L, Johnstrom P. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. Acta Radiol 1989; 30:225-232
- Moskin M, von Holst H, Bergstrom M, Collins VP, Eriksson L, Johnstrom P, Noren G. Positron emission tomography with ¹¹C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies. Acta Radiol 1987; 28:673-681
- Nariai T, Senda M, Ishii K, Machara T, Wakabayashi S, Toyama H, Ishiwata K and Hirakawa K. Three-dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection. J Nucl Med 1997; 38:1563-1568
- Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9:801-819

- Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J, Kanno I, Murakami M, Yasui N, Mineura K, Uemura K. Clinical positron emission tomography for brain tumors: Comparison of fluorodeoxyglucose ^{18}F and L-methyl- ^{11}C -methionine. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17:345-353
- Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, Murakami M, Uemura K, Yasui N, Mineura K, et al. Clinical value of PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and L-methyl- ^{11}C -methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. Acta Radiol 1991; 32:197-202
- Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, Shimosegawa E, Ito H, Hatazawa J, Okudera T. et al. Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. Radiology 1993; 186:45-53
- Oldendorf WH. Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. Am J Physiol. 1971; 221:1629-1639
- Pauleit D, Floeth F, Herzog H, Hamacher K, Tellmann L, Müller HW, Coenen HH, Langen KJ. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). Eur J Nucl Med 2003, 30:519-524
- Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, Sabel M, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH. Improved delineation of the tumor extension using F18-FET PET compared with MRI in cerebral gliomas? J Nucl Med 2002; 43: 112P, abstract
- Rau FC, Weber WA, Wester HJ, Herz M, Becker I, Kruger A, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. O-(2-[^{18}F]Fluoroethyl)- L-tyrosine (FET): A tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. Eur J Nucl Med Imaging. 2002; 29:1039-1046
- Saier MH Jr, Daniels GA, Boerner P, Lin J. Neutral amino acid transport systems in animal cells: Potential targets of oncogene action and regulators of cellular growth. J Membr Biol 1988; 104:1-20
- Schober O, Duden C, Meyer GJ, Muller JA, Hundeshagen H. Non selective transport of [^{11}C -methyl]-L-and D-methionine into a malignant glioma. Eur J Nucl Med 1987; 13:103-105
- Sershen H, Lajtha A. Capillary transport of amino acids in the developing brain. Exp Neurol 1976; 53:465-74
- Tovi M, Lilja A, Bergstrom M, Ericsson A, Bergstrom K, Hartman M. Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. Acta Radiol 1990; 31:417-429
- Uehara H, Miyagawa T, Tjuvajev J, Joshi R, Beattie B, Oku T, Finn R, Blasberg R. Imaging experimental brain tumors with 1-aminocyclopentane carboxylic acid and alpha-aminoisobutyric acid: Comparison to fluorodeoxyglucose and diethylenetriaminepentaacetic acid in morphologically defined tumor regions. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17:1239-1253

- Vaalburg W, Coenen HH, Crouzel C, Elsinga PH, Langstrom B, Lemaire C, Meyer GJ. Amino acids for the measurement of protein synthesis in vivo by PET. Int J Rad Appl Instrum [B] 1992; 19:227-237
- Wallace WE, Gupta NC, Hubbs AF, Mazza SM, Bishop HA, Keane MJ, Battelli LA, Ma J, Schleiff P. Cis-4-[¹⁸F]fluoro-L-proline PET imaging of pulmonary fibrosis in a rabbit model. J Nucl Med 2002; 43:413-420
- Weber W, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stöcklin G, Schwaiger M. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C]methionine uptake in brain tumours: Initial results of a comparative study. Eur J Nucl Med. 2000 ; 27:542-549
- Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stocklin G. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. J Nucl Med 1999; 40:205-212
- Wester HJ, Herz M, Weber W, Senekowitsch-Schmidtke R, Hamacher K, Schwaiger M, Stocklin G. Preclinical evaluation of 4-[¹⁸F]Fluoroprolines: Diastereomeric effect on metabolism and uptake in mice. Nucl Med Biol 1999; 26:259-265
- Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, Rudolf J, Kling P, Stöcklin G, Heiss WD. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-[2-¹⁸F]fluoro-tyrosine. J Nucl Med 1991; 32:1338-1346
- Würker M, Herholz K, Voges J, Pietrzyk U, Treuer H, Bauer B, Sturm V, Heiss WD. Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy. Eur J Nucl Med 1996; 23:583-586
- Zimny M, Klosterhalfen B, Conze J, Hamacher K, Fehler S, Schumpelick V, Coenen HH, Buell U. Uptake of cis-4-[¹⁸F]fluoro-L-proline in scar formation: a marker of collagen synthesis? Nucl Med Commun 2002; 23:695-698

Lebenslauf

Am 19.01.1966 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Hans Werner Jarosch, Berufsoffizier, und Rosemarie Jarosch, geb. Roemer, in Landshut geboren.

Nach dem Besuch der Grundschulen in Bremervörde, Cuxhaven und Wedel/Holstein von 1972 bis 1976 wechselte ich im August 1976 zum Johann-Rist-Gymnasium in Wedel-Holstein, im Oktober 1976 zum Gymnasium in Birkenfeld/Nahe und im November 1978 zum Konrad-Adenauer-Gymnasium in Meckenheim/Rheinland, an dem ich am 25.05.1985 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Am 01.07.1985 trat ich in die Deutsche Bundeswehr ein, am 01.01.1986 wechselte ich in die Laufbahn eines Sanitätsoffizieranwärters. Nach Abschluss meiner Offiziersausbildung begann ich im April 1987 das Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, das ich am 09.12.1993 mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abschloss. Am 23.12.1993 begann ich meine ärztliche Tätigkeit als Arzt im Praktikum am Bundeswehrkrankenhaus in Bad Zwischenahn auf den Abteilungen Chirurgie und Innere Medizin. Nach der Erteilung der Vollapprobation durch den Regierungspräsidenten in Düsseldorf am 25.06.1995 blieb ich bis zum 29.02.1996 als Assistenzarzt auf der Abteilung Innere Medizin des Bundeswehrkrankenhauses tätig, anschließend arbeitete ich vom 01.03.1996 bis zum 17.08.1997 als Truppenarzt auf dem Fliegerhorst Ahlhorn. Vom 18.08.1997 bis zum 28.02.1998 leistete ich eine allgemeinmedizinische Weiterbildungszeit als Assistenzarzt bei dem niedergelassenen Allgemeinmediziner Dr. med. Hans Ulrich Schreiber in Hude ab. Vom 01.03.1998 bis zum 30.06.2002 war ich als Fliegerarzt des internationalen NATO-Awacs-Verbandes in Geilenkirchen tätig, seit der Facharztprüfung am 14.09.2000 als Facharzt für Allgemeinmedizin. Am 01.07.2002 habe ich mich als selbstständiger Facharzt für Allgemeinmedizin in Gemeinschaftspraxis mit den Drs. Hans Ulrich Schreiber, Ingrid Schreiber und Gudrun Radenz in Hude niedergelassen, seit dem 13.11.2002 mit der Zusatzbezeichnung „Rettungsmedizin“.

Evaluierung neuer ^{18}F -markierter Aminosäuren im Rattengliom-Modell mittels Doppeltracerautoradiografie

Michael Jarosch

Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH
C. u. O. Vogt-Institut für Hirnforschung, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Aminosäure-PET ist ein Verfahren zur Darstellung des Aminosäuretransports in cerebralen Gliomen, das zur Darstellung des Ausmaßes der Infiltration von Hirntumoren hilfreich ist. Dies ist von unmittelbarem Nutzen für die Therapieplanung und stellt eine wesentliche Ergänzung zu den morphologisch orientierten Verfahren CT und MRT dar. ^{18}F -markierte Aminosäuren können im Vergleich zur den etablierten ^{11}C -markierten Aminosäuren aufgrund der längeren Halbwertszeit des ^{18}F -Isotops (2 h) vom Syntheseort zu mehreren PET Geräten transportiert werden, was einen entscheidenden Unterschied für die klinische Realisierbarkeit bezüglich der Kosteneffizienz des Verfahrens darstellt.

In dieser Studie wurde die cerebrale Anreicherung von neuentwickelten ^{18}F -markierten Aminosäuren im Rattengliom-Modell mittels Doppeltracerautoradiografie untersucht. Die Aminosäure O-(2[^{18}F]Fluorethyl)-Tyrosin zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit der histologischen Tumorausdehnung und eine hochsignifikante Korrelation der Tumor/Hirn Quotienten mit dem Referenz-Tracer [^3H]-L-Methionin. Der Tracer 2-[^{18}F]Fluor-L-Tyrosin wies hingegen einen deutlich geringeren Tumor/Hirn Kontrast als [^3H]-L-Methionin auf, obwohl der Tracer im Gegensatz zu FET in die Proteine inkorporiert wird. Die Aminosäuren cis- und trans-4-[^{18}F]Fluor-Prolin zeigten keine Aufnahme in das normale Hirngewebe und sind damit nicht in der Lage, Tumoranteile mit intakter Blut/Hirnschranke zu erfassen. Mehranreicherungen in der Penumbra einzelner Tumore konnten pathogenetisch nicht geklärt werden.

Somit erscheint O-(2[^{18}F]Fluorethyl)-Tyrosin zur Zeit die vielversprechendste ^{18}F -markierte Aminosäure für die PET-Untersuchungen von cerebralen Gliomen zu sein. Aufgrund des sehr effizienten Syntheseverfahrens hat dieser Tracer optimale Voraussetzungen, eine weite Verbreitung in der klinischen Diagnostik erlangen.

Jülich, den 19. Januar 2004


Prof. Dr. med. K.-J. Langen