

Erste *in vivo*-Experimente mit 4,6-dichloro-3-((3-(4-(2-[¹⁸F]fluorethoxy)phenyl)-2,4-dioxoimidazolidin)-1H-indol-2-carbonsäure zur bildlichen Darstellung des NMDA-Rezeptors mittels PET

A. Bauman¹, M. Piel¹, S. Höhnemann¹, M. Jansen⁴, U. Schmitt³, G. Dannhardt², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

²Institut für Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Staudingerweg 5, 55128 Mainz

³Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz

⁴Department of Physiology & Biophysics, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, USA

In der Vergangenheit¹ konnten Reaktionsbedingungen für die [¹⁸F]Fluorethylierung von Ethyl-4,6-dichloro-3-((3-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl)-1H-indol-2-carbonsäure (MVDDIC-1) erarbeitet werden, durch die eine für μ -PET-Studien ausreichende Menge an radioaktiv markiertem [¹⁸F]DDIC-1 zugänglich ist (Abb. 1).

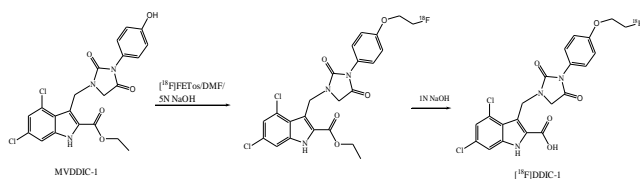


Abb. 1: Radioaktive Markierung von MVDDIC-1 im System FETos/DMF, 100 °C

Zur Darstellung der dynamischen Aktivitätsanreicherung im lebenden Versuchstier wurde in einem ersten Versuch ein *in vivo*-Experiment am I.S.E YAP-(S)PET-Scanner durchgeführt (Abb. 2). Der Scanner besteht aus 4 Detektorblöcken, welche auf einer 4x4 cm² großen Fläche aus 20x20 Kristallen (YAIO₃:Ce), mit den Maßen 2x2x25 mm³ aufgebaut sind. Die Oberfläche der Detektorblöcke ist an einen ortsabhängigen Sekundärelektronen-Vervielfacher R2486 PS-PMT der Firma Hamamatsu gekoppelt, womit Ortsauflösungen von ca. 2 mm erreicht werden können.

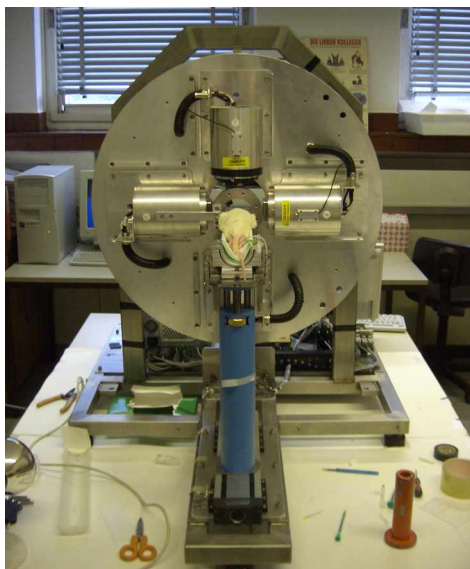


Abb.2: YAP(S)PET-Scanner mit fixiertem Versuchstier

Für die Durchführung des Experiments wurde eine gesunde männliche Sprague-Dawley-Ratte (400 g) mit 1,8 mL Chloralhydrate anästhesiert. 54,2 MBq [¹⁸F]DDIC-1 in 300 μ L isotonischer Kochsalzlösung wurden i.v. über die Schwanzvene injiziert. Anschließend wurden

Koinzidenzdaten für die 511 keV-Gammastrahlung in einem Energiefenster von 50-850 keV für einen Zeitraum von 25 min gesammelt. Die Rekonstruktion der Bilder erfolgte im EM-Algorithmus. Die Voxel-Größe der in Abb. 3 dargestellten Bilder beträgt 250x250 μ m in transaxialer Richtung und 2 mm in axialer Richtung.

Folgende Fragestellungen waren von besonderer Relevanz:

- Permeiert der Ligand die Blut-Hirn Schranke?
- Interagiert der Ligand mit NMDA-reichen Hirnarealen?

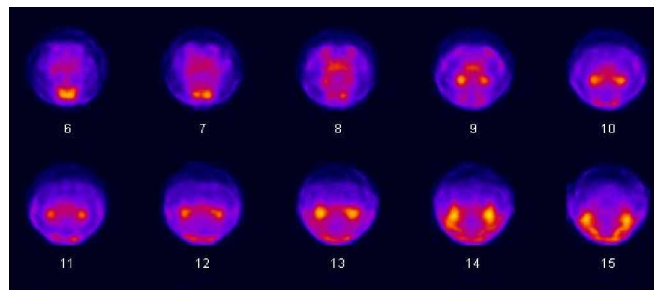


Abb. 3: Darstellung der rekonstruierten Schnittbilder der [¹⁸F]DDIC-1-Aufnahmen als Montage

Die erste Fragestellung kann bejaht werden. Um neben der biochemischen Verteilung des Liganden im Rattenhirn auch eine Aussage über die genaue Morphologie treffen zu können, wurden mit demselben Versuchstier MRT-Aufnahmen durchgeführt. Durch graphische Überlagerung geeigneter Schnittbilder gelangt man zu der in Abb. 4 dargestellten PET/MRT-Überlagerung, welche auf eine Anreicherung des Liganden im Hippocampus, bzw. Nucleus Accumbens hindeuten. Detaillierte *in vivo*- und *ex vivo*-Experimente sind für die Zukunft geplant.

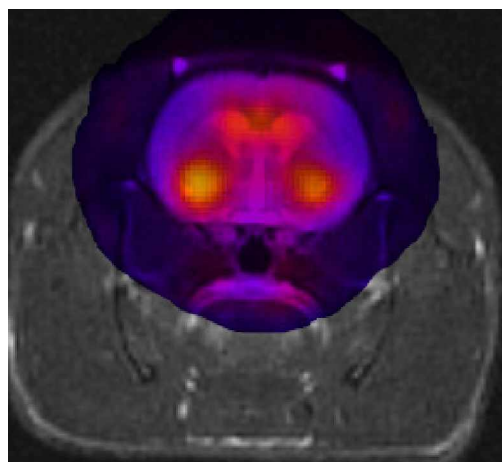


Abb. 4: PET/MRT-Überlagerung der [¹⁸F]DDIC-1-Aufnahmen