

Februar 2002

Nr. 62

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

Spezifische Diagnostik durch Abbildung der
biochemischen Prozesse im menschlichen Körper:

Positronen Emissions- Tomographie (PET)

Prof. Dr. August Schubiger
Dr. Gerrit Westera

Geschäftsstelle: Goldauerstrasse 47, Postfach, 8033 Zürich
Telefon: 01 365 30 93, Telefax: 01 365 30 80, E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Bankverbindung: ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

_____Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:
Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Internet: <http://www.forschung-leben.ch>

Positronen Emissions-Tomographie (PET)

Die exakte Diagnose und damit die optimale Therapie ist bei vielen Erkrankungen und gesundheitlichen Störungen nur durch die Beobachtung der physiologischen und biochemischen Vorgänge in den betroffenen Organen oder Organen möglich. Nach Herzinfarkt z.B. ist es nicht nur wesentlich zu wissen, welcher Herzbereich betroffen ist, sondern vor allem auch, ob die betroffenen Herzmuskelzellen noch lebensfähig sind. Dies äussert sich u.a. durch das Ausmass ihrer Fähigkeit, Energie durch den Abbau von Zuckermolekülen (Glukose) zu gewinnen. Um solche Vorgänge *in vivo* (d.h. am lebenden Individuum) von ausserhalb des Körpers zu beobachten, werden sogenannte Marker-Verfahren angewendet. Dabei wird das zu beobachtende Molekül mit einem Marker versehen, der von ausserhalb des Körpers mit einem geeigneten Detektionsverfahren gemessen werden kann. Damit können wiederum die gesuchten physiologischen und biochemischen Vorgänge sichtbar gemacht werden und zwar ohne jeden invasiven Eingriff beim Patienten.

Die Wahl des Markers für das Molekül ist abhängig vom gewählten Detektionsverfahren. Im Idealfall ist der Marker chemisch identisch mit einem Atom, das natürlicherweise im zu untersuchenden Molekül vorkommt. Damit wäre auch sichergestellt, dass der mit diesem Molekül zu beobachtende biochemische Vorgang unverändert bleibt. Da die meisten biologisch interessanten Moleküle aus Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Sauerstoff (O), Stickstoff (N) oder Phosphor (P) bestehen, wäre es ideal, diese Atome als Marker zu verwenden. Möglich ist das mit dem MRI (Magnet-Resonanz-Imaging) und der Magnetresonanz-Spektroskopie. Sie erlauben z.B. chemisch gut definierte Wasserstoffatome, Phosphor oder andere Atome in Molekülen zu beobach-

ten. Allerdings unter der Voraussetzung, dass diese in genügend hohen Konzentrationen – d.h. etwa 10^{12} Moleküle (1 Billion) pro ml vorkommen. ¹⁾

Für die Abbildung von Molekülen in physiologisch häufigeren tiefen Konzentrationen (z.B. Neurotransmittern im picomola-Bereich, d.h. etwa 10^9 Moleküle pro ml) bleibt als einziges Verfahren nur die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dazu werden die natürlichen Atome C, O und N in den Molekülen durch ihre radioaktiven Isotope als Marker ersetzt (z.B. das inaktive ^{12}C durch das radioaktive ^{11}C , siehe auch Tabelle 1). Das Auffällige an diesen Radionukliden ist die kurze Halbwertszeit von 2 bis 20 Minuten und der Zerfall durch Positronen-Emission. Wegen der kurzen Halbwertszeit müssen die Produktion und der Einbau der Radionuklide in Moleküle am Anwendungsort (meistens ein Spital) stattfinden, wozu man lokal ein Zyklotron braucht (Abbildung 1). Im Zyklotron werden mit Hilfe von

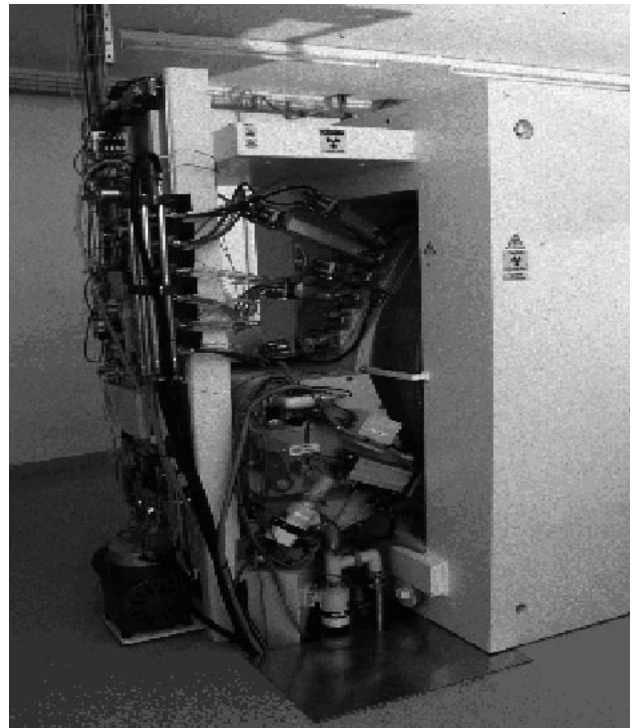


Abbildung 1 Zyklotron mit Targets
Das Material, das umgewandelt werden soll (für die Kernreaktionen siehe Tabelle 1), wird in flüssiger Form oder gasförmig in die «Targets» hinein und nach Bestrahlung wieder hinaus transportiert.

¹⁾ In den Begriffen nM, pM usw. stehen die Buchstaben «n» für Nano- (= ein Milliardstel) und «p» für Pico- (= ein Billionstel) sowie das grosse «M» für die molare Konzentration, d.h. 1 M = ein Mol der Substanz pro Liter der Lösung.

Radionuklid	Halbwertszeit (in Minuten)*	Kernreaktion	Spezifische Aktivität (GBq/μmol)**	
			theoretisch	praktisch
¹¹ C	20.3	¹⁴ N (p,α) ¹¹ C	2 x 10 ⁵	80-200
¹³ N	10.0	¹⁶ O (p,α) ¹³ N	7 x 10 ⁵	
¹⁵ O	2.0	¹⁴ N (d,n) ¹⁵ O ¹⁵ N (p,n) ¹⁵ O	2.5 x 10 ⁶	
¹⁸ F	109.6	¹⁸ O (p,n) ¹⁸ F ²⁰ Ne (d,α) ¹⁸ F	7 x 10 ⁴ < 0.2 F ₂	180-400 F ⁻

Tabelle 1 **PET-Radionuklide**

*) *Halbwertszeit = Zeitspanne (in Minuten usw.), in der die Hälfte der radioaktiven Substanz durch Ausstrahlung verbraucht wird.*

**) *Die Masszahl für die Radioaktivität ist das Bequerel Bq. 1 Bq entspricht einem Zerfall/sec. 1 MBq sind 10⁶ Bq; 1 GBq sind 10⁹ Bq.
Die Masszahl für die Substanzmenge ist die Mol-Masse «mol». 1 mol Substanz entspricht 6 x 10²³ Molekülen. 1 μmol entspricht 6 x 10¹⁷, 1 nmol 6 x 10¹⁴, 1 pM 6 x 10¹¹ Molekülen.*

Magneten Teilchen (wie Protonen oder Deuteronen) beschleunigt und auf sogenannte Targets geschossen, in denen dann durch Kernreaktionen die Radionuklide erzeugt werden. Zyklotrone müssen wegen der radioaktiven Strahlung innerhalb starker Abschirmungen plaziert werden und brauchen zu ihrer Bedienung speziell ausgebildetes Personal.

Herstellung von radioaktiv markierten Molekülen

Die im Zyklotron hergestellten Radionuklide (z.B. ¹¹C) müssen möglichst rein bezüglich Verunreinigungen mit nicht radioaktiven Isotopen des gleichen Elementes sein (z.B. ¹²C und ¹³C), man bezeichnet dies als hohe *spezifische* Aktivität (siehe Tabelle 1). Dies ist wichtig, um bei der chemischen Synthese zum Einbau des Radionuklides in das Molekül (der sogenannten Markierung) möglichst kleine Mengen des radioaktive Moleküls (PET-Substanz oder PET- Radiopharmakon) zu erhalten, denn sonst könnten die natürlichen physiologischen Vorgänge gestört werden. Für einen mit ¹¹C markier-

ten Neurotransmitter bedeutet das für eine Patientendosis von 370 MBq (siehe Tabelle 1) etwa 0.000 000 1 g (= 100 Picogramm) Substanzmenge, wovon nur etwa jedes tausendste Molekül radioaktiv ist. Die Markierungszeit muss sehr kurz gehalten werden, denn 3 Halbwertszeiten Syntheszeit erfordern wegen des radioaktiven Zerfalls schon die 8-fache Menge an Ausgangsradioaktivität. Dies erfordert den Gebrauch extrem schneller chemischer Reaktionen. Auch die Untersuchung im Patienten ist nachher zeitlich beschränkt. Es ist gerade noch möglich, relativ komplizierte Moleküle für den Gebrauch im Hause mit ¹¹C zu markieren, aber die Verwendung von ¹³N und ¹⁵O ist beschränkt auf einfache Moleküle. ¹⁵O- Verbindungen (Halbwertszeit = 2 Min.) werden bevorzugt in einem kontinuierlichen Prozess gemacht, sodass man sie über eine direkte intravenöse Leitung applizieren kann.

Deshalb wird neben den sehr kurzlebigen Radionukliden natürlicher Elementen öfters auch noch ¹⁸F-Fluor (Halbwertszeit fast 2 Stunden) als Marker verwendet (*Tabelle 1*).

In manchen Molekülen ist es nämlich möglich, ein Wasserstoff Atom oder eine Hydroxylgruppe durch Fluor zu ersetzen, ohne die wesentlichen biologischen Eigenschaften unerwünscht zu verändern.

Ein weiterer Vorteil des ^{18}F -Fluors ist die Möglichkeit die Produkte an sog. «Satelliten» Zentren (Spitäler mit PET- Geräten, aber ohne eigenes Zyklotron) auszuliefern. Automatisierte und optimierte Produktionsmethoden und Transport sind mit fast 2 Stunden Halbwertszeit gerade noch möglich.

___Positronen Emmissions-Tomographie

Der Positronenzerfall (Positronen-Emission) macht das Beobachten der Radioaktivitätsverteilung (Imaging) im Körper möglich. Ein Positron ist ein Teilchen mit der gleichen Masse wie ein Elektron aber mit positiver elektrischer Ladung. Wenn ein Positron ausgesendet wird, verliert es zuerst seine kinetische Energie und dann vereinigt sich das Positron mit einem Elektron und «vernichtet» sich dabei unter Ausstrahlung von zwei Gammastrahlen mit je einer Energie von $511\text{ keV}^*)$. (sog. Positronen Annihilation, Abbildung 2). Die beiden Gammastrahlen werden in entgegengesetzter Richtung (180°) ausgesendet. Wenn jetzt in einander gegenüber platzierten Detektoren gleichzeitig (koinzident) ein Ereignis registriert wird, weiss man, dass auf der Verbindungslinie zwischen diesen Detektoren die Annihilation stattgefunden hat.

Ordnet man mehrere Detektoren ringförmig an und bildet mit einigen Ringen einen Zylinder, kann man die Verteilung dieser Ereignisse in drei Dimensionen beobachten. Mit Hilfe von Computerprogrammen ist möglich, aus den registrierten Ereignissen durch sogenanntes Rekonstruieren eine räumliche Darstellung der Aktivitätsverteilung im Körper zu bekommen (Positron-Emissions-Tomographie = PET).

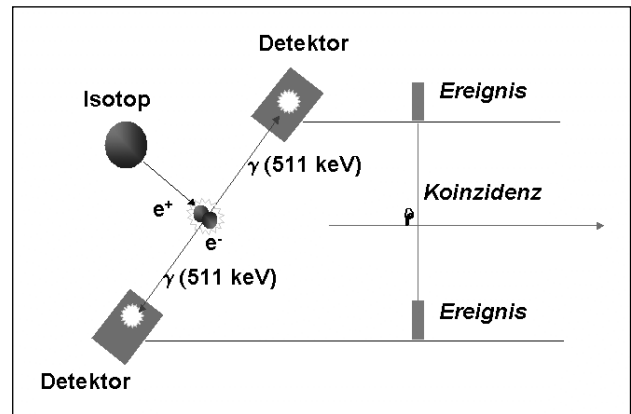


Abbildung 2 Annihilation und das PET Koinzidenz-Prinzip

Durch die Berücksichtigung der Strahlungsabsorption kann man die gemessene Aktivität auch quantifizieren und wenn mehrere Messungen hintereinander gemacht werden, kann der zeitliche Verlauf der Radioaktivität bestimmt werden. Die örtliche Strahlungsabsorption in einzelnen Geweben kann mittels einer Absorptionsmessung im PET-Gerät oder durch eine Computertomographie (CT) Messung bestimmt werden. Seit kurzer Zeit (April 2001) ist eines der weltweit ersten kombinierten PET-CT Geräte im Universitätsspital Zürich installiert worden (Abbildung 3), durch die zusätzlich eine bessere

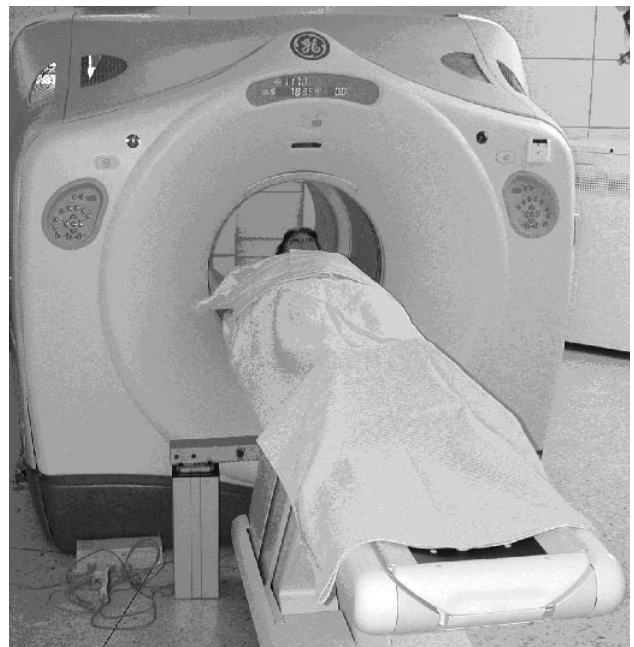


Abbildung 3 Kombinierte PET-CT Kamera
Das CT und das PET sind neben einander montiert. Das Bett ist gemeinsam und das ermöglicht die Messungen in der gleichen Lage und damit ganz präzise Fusionsbilder. Morphologie und Funktion können optimal korreliert werden.

^{*)} keV = Kiloelektronvolt

bildliche Fusion von Morphologie (CT) und biochemischer/physiologischer Funktion (PET) ermöglicht wird.

Die quantitative Auswertung der Aktivitätsverteilung erfolgt durch pharmakokinetische Modellierung der dynamischen PET Daten. Darunter versteht man ein Verfahren, bei dem die gemessenen Aktivitätsmengen in den Organen mit verschiedenen theoretischen Verteilungsmustern verglichen werden. Wird eine hohe Übereinstimmung von gemessenen und auf Grund des Verteilmusters hervorgesagten Aktivitätswerten festgestellt, kann angenommen werden, dass dieses Verteilmuster (oder Modell) der Wirklichkeit ziemlich nahe kommt.

Um diese Modellierung durchzuführen, braucht es detaillierte Kenntnisse über die Physiologie und den Metabolismus der applizierten PET-Substanz. Die PET Messung selbst zeigt einfach die Menge der Radioaktivität im Zielgewebe. Ob die Radioaktivität von der intakten PET-Substanz oder einem radioaktiven Abbauprodukt (Metaboliten) stammt, muss man durch die Analyse der Substanz und deren Metaboliten im Blut bestimmen. Dies geschieht, indem Blutproben genommen und mit Hilfe von modernen Chromatografieverfahren (HPLC) in intakte PET-Substanz und allfällige Metaboliten getrennt und deren Radioaktivität anschliessend in einem speziellen Gamma-Zähler gemessen werden. Wenn die Metaboliten im Zielorgan aufgenommen werden oder der Metabolismus im Organ selbst stattfindet, ist eine quantitative Auswertung in den meisten Fällen nicht möglich.

___PET Anwendungen in der klinischen Routine

Für die Routinediagnostik sind einige wenige PET Radiopharmaka allgemein etabliert (Tabelle 2). Lokal werden in manchen Instituten auch andere Substanzen routinemässig verwendet.

Das in der klinischen Routine am meisten verwendete Radiopharmazeutikum ist das Zuckermanalog 2-[¹⁸F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose ([¹⁸F]FDG). Es soll deshalb auch dazu dienen, beispielhaft die Synthese einer PET-Substanz zu zeigen. In FDG wird an der C₂-Position (zweites C-Atom der Glukosekette) des

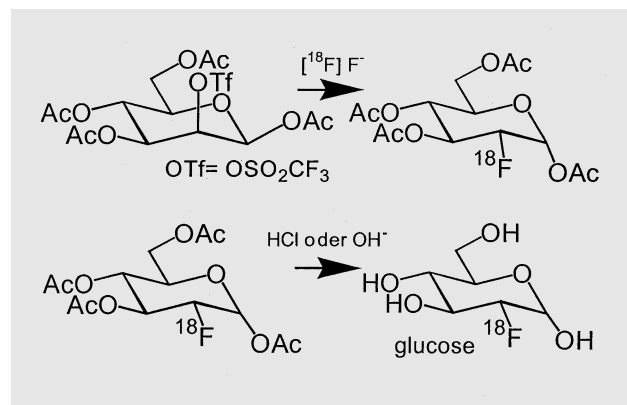
Radiopharmazeutikum	Anwendung
[¹³ N]Ammoniak	Blutfluss im Herzmuskelgewebe
[¹⁵ O]Wasser	Blutfluss im der Hirnsubstanz
[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-Glukose	Glukose Aufnahme und Energiegewinnung in Zellen
[¹¹ C] oder [¹⁸ F] Aminosäure	Aminosäure Metabolismus und Transport

Tabelle 2 PET – Routine Radiopharmaka

Glukose-Moleküls die Hydroxygruppe durch das [¹⁸F]Fluorid ersetzt (siehe Schema 1). Die vollständige Synthese inklusive Qualitätskontrolle benötigt (ab Ende Zyklotron-Bestrahlung) rund eine Stunde.

Der biochemische Vorgang, der mit [¹⁸F]FDG beobachtet wird, ist die Glukoseaufnahme in eine Zelle und der damit zusammenhängende Zuckerverbrauch und Energiemetabolismus. [¹⁸F]FDG, also ein mit ¹⁸F (einen nicht natürlichen Marker) markierte Glukose-Analog, ist besser geeignet den Zuckermetabolismus zu zeigen als z.B. eine chemisch unveränderte mit dem Kohlenstoff ¹¹C markierte Glukose. In diesem Fall führt nämlich der Metabolismus der Glukose zu [¹¹C]Kohlendioxid, das schlussendlich ausgeschieden wird. Die PET misst nun ja einfach Radioaktivität und kann nicht unterscheiden zwischen intakter [¹¹C]Glukose und den Metaboliten wie [¹¹C]Kohlendioxid. Eine Quantifizierung der PET Messung durch kinetische Modellierung wäre damit nicht möglich.

Anders bei [¹⁸F]FDG das zunächst auch wie die natürliche Glukose aufgenommen und dann auch zunächst vom Enzym Hexokinase an der Position 1



Schema 1 [¹⁸F]FDG Produktion

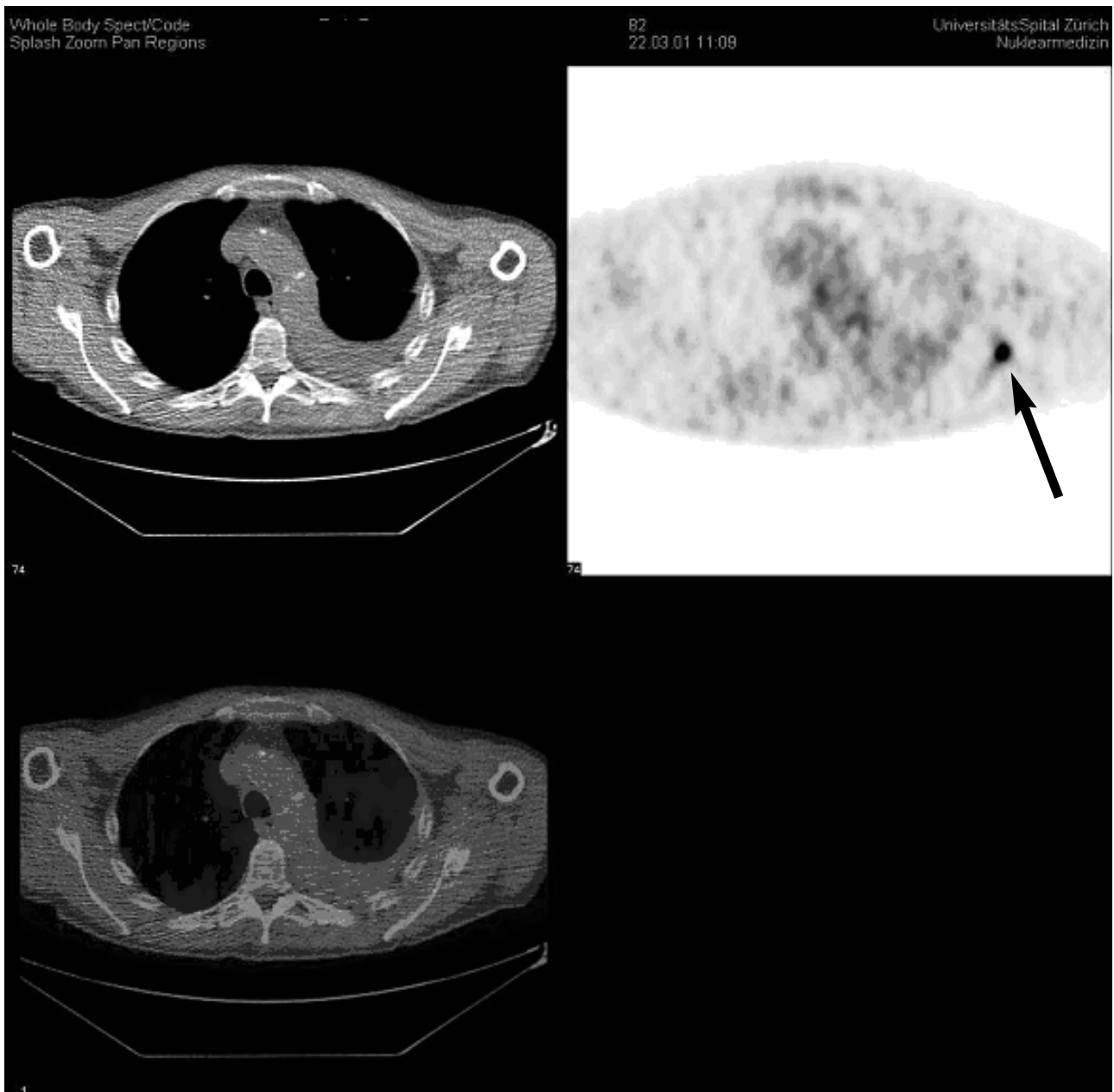


Abbildung 4 PET-CT Fusionsbild

Das CT Bild und das FDG-PET Bild sind nebeneinander gezeigt. Unten befindet sich das Fusionsbild. Es handelt sich um eine Skapulametastase bei Lungen-Carcinom. Die Metastase wurde im CT primär nicht diagnostiziert, in der PET war genaue anatomische Lokalisation nicht möglich (das Fusionsbild wurde von einem farbigen Bild konvertiert; der Pfeil zeigt auf die Metastase).

des Moleküls phosphoryliert wird. Dann sind aber weitere metabolische Schritte durch das ^{18}F an der C2-Position des Glukosemoleküls blockiert und der phosphorylierte ^{18}F FDG-Metabolit bleibt im Gewebe liegen. ^{18}F FDG reichert sich also überall dort an, wo vermehrt Glukose metabolisiert, resp. Energie gebraucht wird. Wenn die ^{18}F FDG Aktivität im Körper jetzt mit der PET Kamera gemessen wird, gibt das ein qualitatives Bild der FDG Anreicherung.

In der Onkologie (Krebsheilkunde) ist dadurch vor allem die Identifikation und Lokalisierung von viel Glukose verbrauchenden Metastasen möglich und die bildliche Darstellung genügt für diagnostische Zwecke. Die Lokalisierung wird erheblich verbessert, wenn das PET Bild (Funktion) mit einem CT Bild (Morphologie) fusioniert wird, wie in *Abbildung 4* gezeigt.

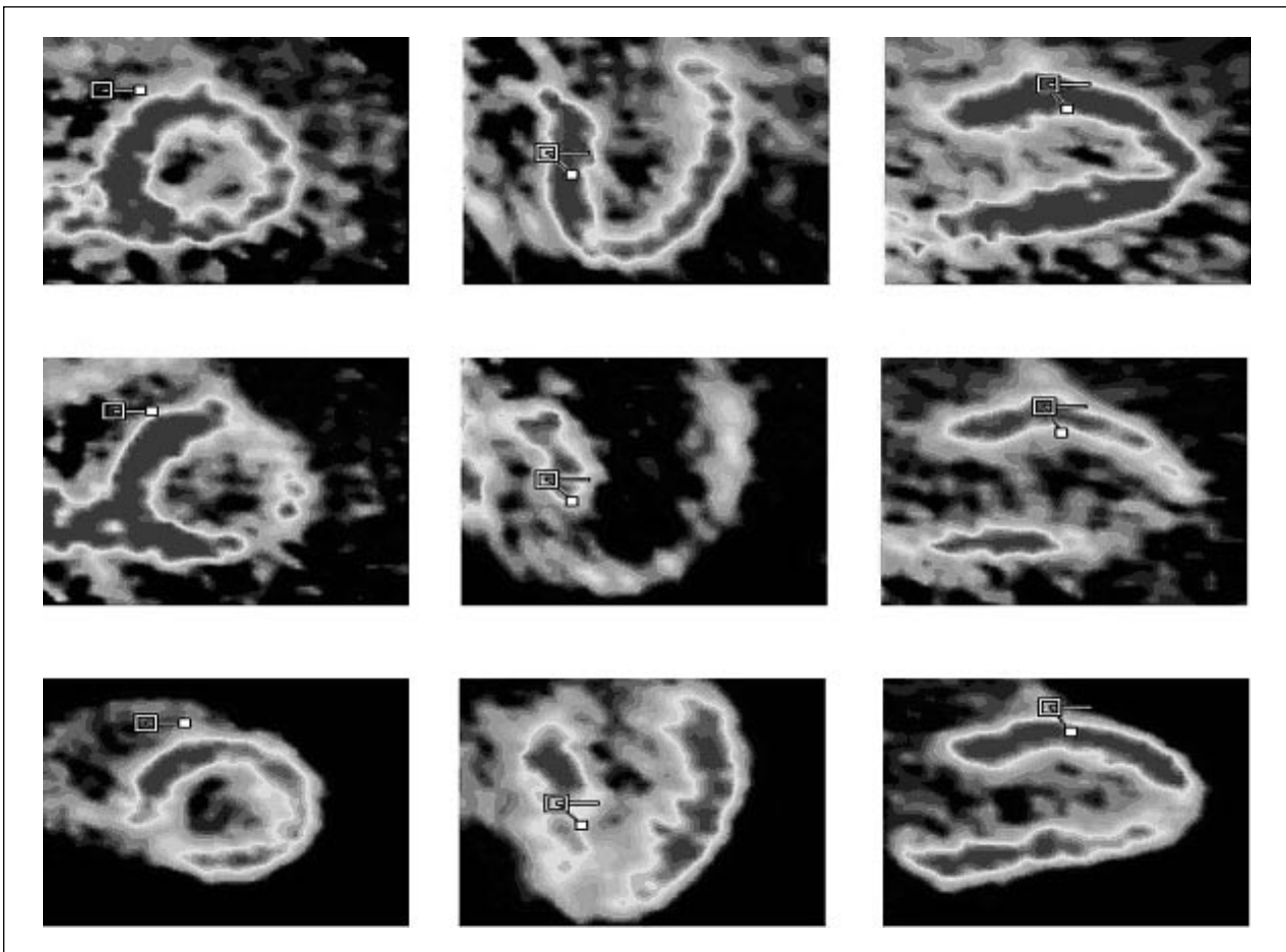


Abbildung 5 Das Herz: [18F]FDG Aufnahme und Blutfluss ([13N]Ammoniak)

Oben [13N]NH₃ Aufnahme unter Ruhebedingungen, mitte [13N]NH₃ Aufnahme unter Stress-Bedingungen und unten [18F]FDG Aufnahme in verschiedenen Projektionen.

Man sieht eine ausgedehnte belastungsinduzierte laterale Ischämie (Mismatch [13N]NH₃ Aufnahme unter Ruhe und Stress), welche sich bis über den Apex nach septal und inferior erstreckt. Fehlende Vitalität (kein FDG Aufnahme) ist lediglich in einem kleinen, apikalen Areal zu finden (das Bild wurde von einem farbigen Bild konvertiert; die weiss umrandete Regionen zeigen im Originalbild deutlich die höchste Aktivitätskonzentration; das apikale Defekt ist angezeigt, jedoch im Graustufenbild nicht sichtbar).

Auch im Gehirn oder Muskelgewebe mit kurzfristig erhöhtem Energiebedarf (zum Beispiel im Herz unter Stress oder unter sauerstoffarmen Bedingungen: Ischämie) wird zur Energiegewinnung bevorzugt Zucker verbrannt.

Durch die Kombination mit Durchblutungsmessungen lässt sich z.B. in Herzmuskelzellen feststellen, ob eine verminderte [18F]FDG Aufnahme die Folge eines verringerten Blutflusses und damit verringerter Sauerstoffzufuhr im Zielgewebe ist, oder ob der Umsatz durch die Inaktivität eines Teils der Muskelzellen kleiner ist. So lässt sich in der Kardiologie (Abbildung 5) unterscheiden zwischen Ischämie (verringertes Blutfluss mit relativ erhöhter [18F]FDG Aufnahme, Verbesserung der Durchblutung soll

möglichst rasch eingeleitet werden) und Infarkt (blockierter Blutfluss, ev. später aufgehoben durch Kollaterale: totes Gewebe).

Markierte Aminosäuren – [11C] oder [18F] Aminosäuren – liefern Kenntnisse über die Aminosäureaufnahme und die Protein-Synthese. Von gewissen Tumoren ist bekannt, dass sie kaum zusätzlich FDG aufnehmen, dafür aber vermehrt Aminosäuren. In solchen Fällen und zur Differentialdiagnose werden Aminosäuren mit ¹¹C (z.B. [11C]Methionin) oder mit ¹⁸F (z.B. [18F]Fluoroethyltyrosin = [18F]FET) markiert und als PET Substanzen eingesetzt (Abbildung 6).

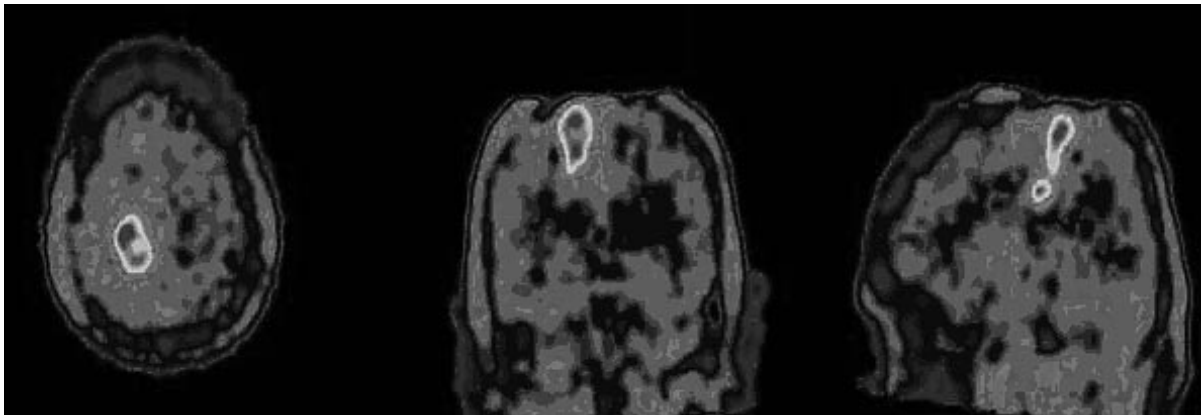


Abbildung 6 [^{18}F]FET Aufnahme in einem Hirntumor

Aminosäureaufnahme in einem Hirntumor (Astrozytom). Das Bild wurde 40-60 Minuten nach Applikation von [^{18}F]Fluoroethyltyrosin ([^{18}F]FET) registriert. Dieser Art Tumor zeigt keine anomale Zuckeraufnahme (die [^{18}F]FDG PET ist nicht aussagekräftig). Die Aufnahme wurde von einem farbigen Bild konvertiert; die weiss umrandete Regionen zeigen im Originalbild deutlich die höchste Aktivitätskonzentration).

Ausblick

Im Prinzip ist es möglich, jede Funktion im Körper mit einer geeigneten, radioaktiv markierten Substanz (PET-Substanz) zu untersuchen. Weil es notwendig ist, Physiologie und Biochemie der PET-Substanz und des Radionuklides genau zu kennen, sind in der Praxis nur kleinere Moleküle brauchbar, die mit gut definierten organisch-chemischen Methoden markiert werden können. Weiter muss sich die PET-Substanz derart im Zielorgan oder Zielgewebe anreichern, dass sie sich vom Hintergrund abhebt. Das heisst, dass sich die zu messende Funktion konzentriert in einem Organ, oder in einer spezifischen Organregion, abspielen muss.

Im Körper werden viele physiologische Prozesse ausgelöst, indem sich eine aktivierende Substanz (Agonist) an eine bestimmte biochemische Struktur (Rezeptor) bindet und diese Struktur ändert. Im Gegenzug können diese Prozesse blockiert werden, wenn sich ein Molekül an den Rezeptor bindet, das keinen physiologischen Prozess auslöst (Antagonist). Rezeptor bindende Moleküle (bevorzugt Antagonisten) sind somit mögliche PET-Substanzen zur Darstellung der entsprechenden Rezeptorkonzentrationen. Eine grosse Zahl Rezeptor (Sub)-Populationen sind im zentralen Nervensystem (ZNS) identifiziert, aber auch im restlichen Körper gibt es viele Prozesse, die über Rezeptoren aktiviert werden. Die Identifizierung dieser Rezeptorklassen geschieht via

spezifische Moleküle. Es werden immer neue Rezeptor(sub)typen gefunden und neue PET-Moleküle gesucht, die nur an einem spezifischen Rezeptor Subtyp binden. Diese ermöglichen die *in vivo* Erforschung der Rezeptoren und allenfalls die Diagnose von neuro-degenerativen Krankheiten.

Ein höchst aktuelles Gebiet der Anwendung von PET-Molekülen liegt in der Entwicklung neuer Medikamente in der pharmazeutischen Forschung. Die Pharmakokinetik neuer Medikamente kann *in vivo* ermittelt werden. In einem einzigen *in vivo* Versuch lässt sich die Bioverteilung regional dynamisch messen. Der Effekt eines Pharmakons auf relevante physiologische Prozesse (Blutfluss, Energiemetabolismus, Rezeptoraktivierung) kann *in vivo* sichtbar gemacht werden und damit die Zahl der Tierversuche dramatisch reduziert werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es mit der PET-Methodik möglich geworden ist, Biochemie *in vivo* dynamisch sichtbar zu machen, und dass damit im diagnostischen Bereich ganz neue nichtinvasive Untersuchungen möglich geworden sind.

Adresse der Autoren:

Prof. Dr. P.A. Schubiger

Zentrum für radiopharmazeutische
Wissenschaft der ETH, PSI und USZ
Paul Scherrer Institut
5232 Villigen PSI

Tel. 056 310 28 13

Fax 056 310 28 49

E-Mail: august.schubiger@psi.ch

Dr. Gerrit Westera

Zentrum für radiopharmazeutische
Wissenschaft der ETH, PSI und USZ
Nuklearmedizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Tel. 01 255 35 47

Redaktion dieses Beitrags:

Prof. Dr. Vladimir Pliska, ETH Zürich

Gestaltung:

Hans Schwarz & Partner, CH-8466 Trüllikon

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.