

In-vivo Tierversuchersatzmodell zur präklinischen Tumordiagnostik: PET-MR im Hühnerembryo

C. Stegmayr¹, S. Bremen¹, C. Choi¹, W. A. Worthoff¹, N. Burda¹, A. Willuweit¹, A. Craig¹, B. Neumaier¹, N. J. Shah^{1,2}, K.-J. Langen^{1,3}

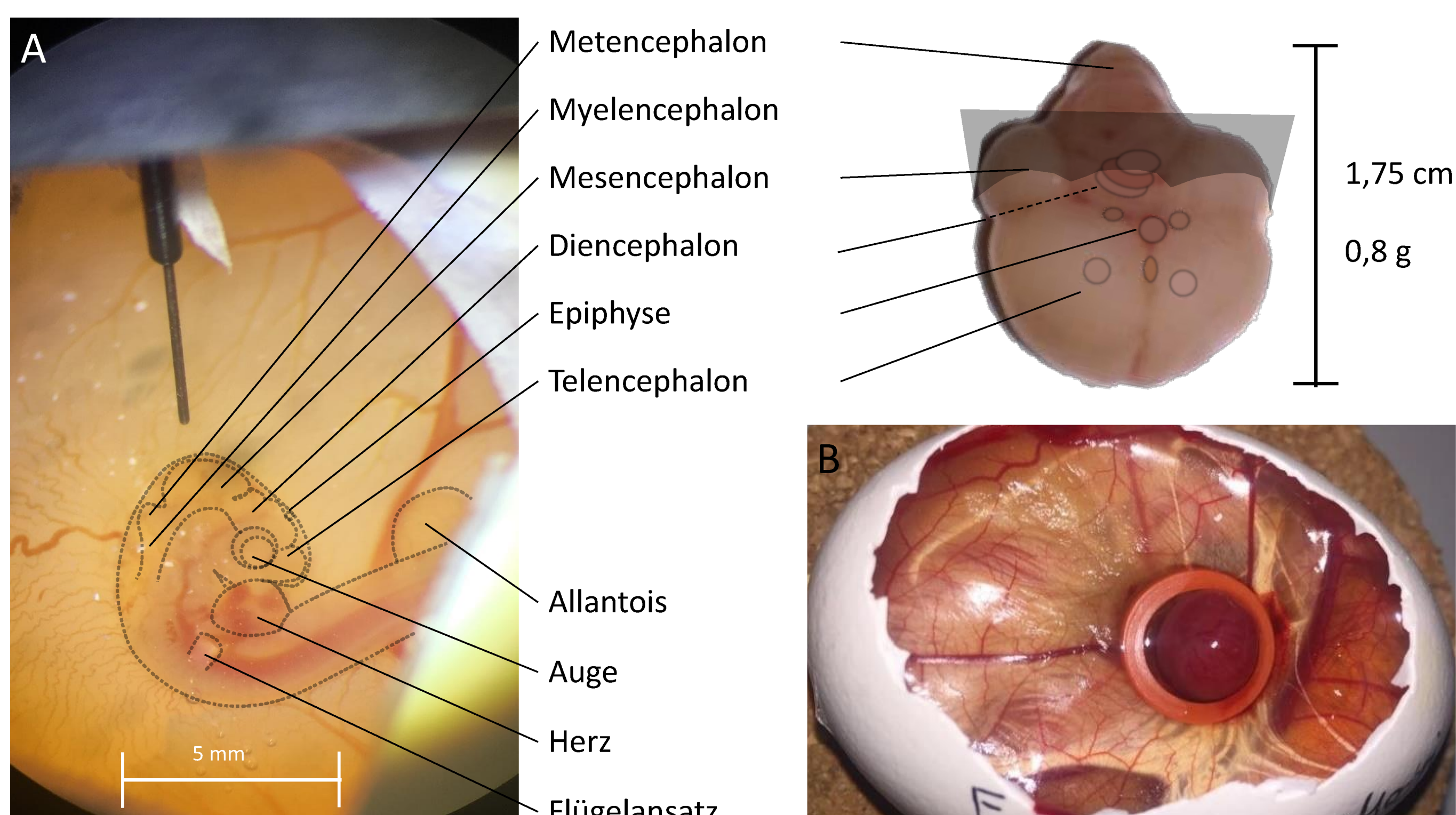
¹ Institute of Neuroscience and Medicine, Forschungszentrum Juelich, Juelich, Germany

² Department of Neurology, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

³ Department of Nuclear Medicine, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

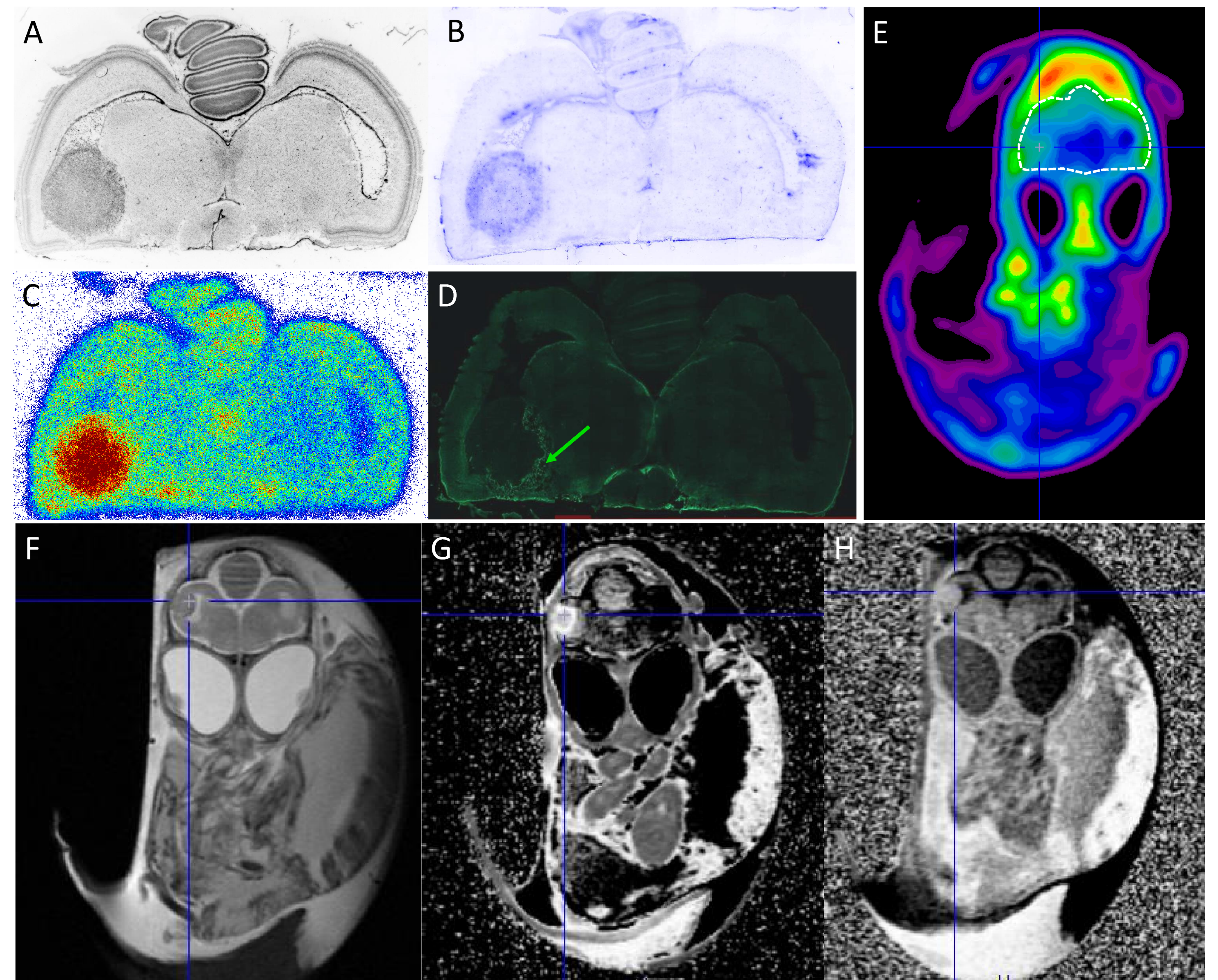
Zielsetzung

Tierstudien zur Evaluierung neuer Tumortracer sind aufgrund gesetzlicher Vorschriften sehr aufwendig und können nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung umgesetzt werden. Ziel war es, ein in-vivo Ersatzmodell zu etablieren, welches mit den gängigen Tiermodellen für die Tumorbildgebung (Maus/Ratte) vergleichbar ist und ohne tierschutzrechtliche Auflagen in der Kleintier-PET-MRT eingesetzt werden kann.



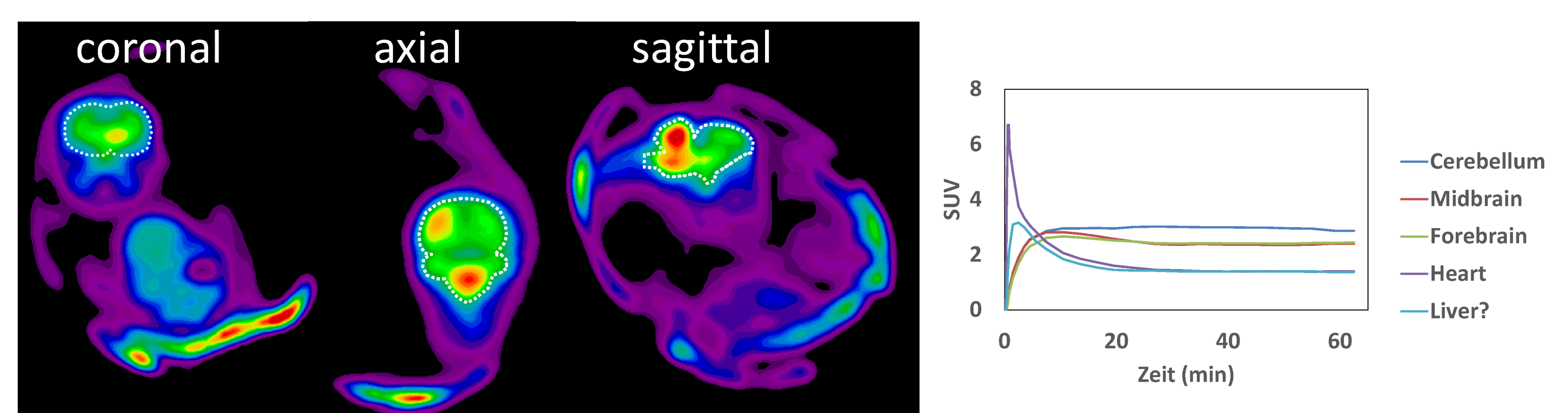
Material und Methoden

Rattentumorzellen (9L) und humane Tumorzellen (U87) wurden entweder auf die extra-embryotische Chorion-Allantois-Membran (CAM) oder in das sich entwickelnde Mesencephalon von Hühnerembryonen implantiert (Abb. 1). An Bruttag 19 wurden über einen Zugang auf der CAM Aminosäuretracer (¹⁸F-FET oder ¹⁸F-Phe, je ca. 15 MBq) und MR-Kontrastmittel (KM; 30 µl Dotarem) unter Inhalationsnarkose für PET- und MR-Bildgebung injiziert (Abb. 2). Im Anschluss wurden Autoradiographien (AR) und Histologien (Zellkerne; saures Gliafaserprotein GFAP) der Gewebsschnitte angefertigt (Abb. 3). Zusätzlich wurde die Integrität der Bluthirnschranke durch Auswertung von Evansblau-Extravasation untersucht.



Ergebnisse

Es wurden sowohl auf der CAM als auch im Gehirn solide durchblutete Tumore erzeugt, die im PET, MR und in der AR darstellbar waren. Durch Narkose konnten statische und dynamische Aufnahmen (Abb. 4) ohne Bewegungsartefakte erzielt werden. Die Hirntumoren der Hühnerembryonen scheinen eine mit Rattenhirntumoren vergleichbare Kinetik zu haben und besitzen teils eine Bluthirnschrankenstörung mit KM- und Evansblauanreicherung sowie eine Aktivierung von Astrozyten im Randbereich des Tumors.



Diskussion

Die Methodik und die Tumorbildgebung der Hühnerembryonen sind mit Ratten- und Mausmodellen vergleichbar und für die PET-MRT Hybrid-Bildgebung im Tierscanner als auch für Humanscanner mit entsprechender Auflösung geeignet. Durch Wegfall einer Genehmigung, vergleichsweise hohem Umsatz sowie platzsparender Unterbringung können Nagerversuche effektiv vorbereitet, ersetzt oder ergänzt werden. Die Technik der Implantation ist einfach und mit dem gleichen Equipment wie für Nager durchführbar. Das Hühnerembryonen-Modell ist ein für diesen Zweck geeignetes in-vivo Ersatzmodell, mit welchem neue Tracer schnell und ethisch vertretbar getestet werden können.