

Radiotracer in Kombination mit Magnetresonanz-Kontrastmittel für die simultane MR-PET-Bildgebung

Johannes Ermert

Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Neurowissenschaften und Medizin,
Nuklearchemie (INM-5), 52425 Jülich, Germany

E-Mail: j.ermert@fz-juelich.de; Phone: +49 2461 613110; Fax: +49 2461 612535; ORCID:
0000-0002-2561-7766.

Kurzzusammenfassung

Moderne bildgebende Verfahren der medizinischen Diagnostik, wie die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), erlauben eine immer präzisere und differenziertere Untersuchung von Krankheiten. Neben dem reinen PET- bzw. MRT-Ansatz befassen sich neue Methoden mit der simultanen PET-MR-Bildgebung, die erst durch die Entwicklung hybrider PET-MRT-Scanner ermöglicht wurde. Diese komplementären Bildgebungsverfahren kombinieren dabei in synergistischer Weise die hohe Auflösung durch MRT mit der großen Sensitivität durch die PET-Methode. Eine Möglichkeit, die Synergie beider Techniken zu nutzen, besteht darin, bereits klinisch etablierte PET-Radiopharmaka mit zugelassenen, paramagnetischen MR-Kontrastmitteln zu kombinieren. Diese Methode wurde in zahlreichen präklinischen und klinischen Studien untersucht. Eine alternative und elegantere Möglichkeit ist die Einführung beider Modalitäten in einer einzigen Kontrastsonde für die nicht-invasive bimodale Bildgebung. Hier sind verschiedene Ansätze entwickelt worden, die jedoch umfangreichere Entwicklungsarbeit erfordern. Diese multifunktionellen Kontrastsonden wurden daher bislang nur in präklinischen Studien eingesetzt.

Abstract

Modern imaging techniques in medical diagnostics, such as magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET), allow increasingly precise and differential examination of diseases. In addition to the pure PET or MRI approach, new methods deal with simultaneous PET-MR imaging, which was first made possible by the development of hybrid PET-MRI scanners. These complementary imaging modalities synergistically combine the high resolution of MRI with the high sensitivity of PET. One way to exploit the synergy of both techniques is to combine already clinically established PET radiopharmaceuticals with approved paramagnetic MRI contrast agents. This method has been investigated in numerous preclinical and clinical studies. An alternative and more elegant option is to introduce both modalities in a single contrast probe for bimodal imaging. Various approaches have been developed here, but these require more extensive development work. These multifunctional contrast probes for non-invasive bimodal imaging have therefore only been used in preclinical studies to date.

Einleitung

Die Entwicklung von hybriden PET/MRT-Scannern, die die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in einem Gerät kombinieren, ermöglicht die simultane Diagnostik in einem Patienten [1]. Diese bimodale Hybrid-MR-PET-Bildgebung bietet ein wertvolles und vielversprechendes Instrument für die nicht-invasive Diagnose verschiedener Krankheiten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sie von den Vorteilen beider individueller Bildgebungsmodalitäten profitiert, d. h. dem hervorragenden Weichteilkontrast und der hohen räumlichen, submillimetergenauen Auflösung der MRT bei gleichzeitig niedriger Strahlenexposition durch die PET-Untersuchung (im Vergleich zur Hybrid-PET-Computertomographie, CT), kombiniert mit der ausgezeichneten Empfindlichkeit und Quantifizierbarkeit mittels PET [2]. Darüber hinaus werden zur Bestimmung der Schwächung der Strahlung, die für eine quantitative Auswertung der Verteilung der PET-Radiotracer erforderlich ist, bei hybriden PET/MRT-Scannern direkt die gewonnenen MR-Daten zugrunde gelegt. Eine zusätzliche Transmissionsmessung entfällt hierbei, was die Messzeiten verkürzt und die Strahlenbelastung verringert. Allerdings ist dieses Verfahren nicht unumstritten, denn das MR-Signal hängt von der Protonendichte und den Relaxationszeiten des Gewebes ab, während die Photonendämpfung von der Elektronendichte des Körpergewebes abhängt. Daher werden diese Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert [3].

Magnetresonanzbilder werden aus NMR-Signalen gewonnen, die hauptsächlich von Protonen aus Wassermolekülen stammen, so dass die Signalintensität weitgehend von der Konzentration und den Relaxationszeiten (T_1 und T_2) der Protonen in Wassermolekülen abhängt [4]. Kontrastmittel für die MR-Bildgebung, die auf paramagnetischen Metallen wie Gadolinium, Mangan oder Eisen basieren [5], wirken effektiv, indem sie die T_1 (Spin-Gitter)-Relaxationszeit von Wasserprotonen durch Förderung des schnellen Austauschs von Wassermolekülen in der Innenkugel mit Wasser in der Masse fördern und die Erhöhung der Signalintensität in T_1 -gewichteten MR-Bildern verkürzen [6]. Um Kontrast zu erhalten, sind jedoch große Mengen paramagnetischer Ionen im millimolaren Bereich erforderlich. Fast alle intravenösen Kontrastmittel, die von der European Medicine Agency (EMA) bzw. der US Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz in der Magnetresonanztomographie (MR) bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen zugelassen wurden, basieren auf Gadolinium als paramagnetisches Ion. Dies ist auf die günstige Kombination eines großen magnetischen Moments und einer langen Elektronen-Spin-Relaxationszeit des dreiwertigen Gadolinium-Kations und auf die relativ hohe In-vivo-Stabilität von Gadolinium-Komplexen zurückzuführen [7]. Diese können jedoch dennoch, vor allem bei nierenkranken Patienten, eine nephrogene, systemische Fibrose (NSF) auslösen. Außerdem ist der Verbleib des Schwermetalls Gadolinium im Körper, insbesondere im Gehirn, nicht endgültig geklärt. Dies hat dazu geführt,

dass die sogenannten linearen acyclischen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®), Gadodiamid (Omniscan®), Gadobensäure (Multi-Hance®), Gadoversetamid (OptiMARK®) in der EU mittlerweile verboten sind bzw. nur in speziellen Fällen, wenn keine Alternative verfügbar ist, mit möglichst geringer Dosierung angewendet werden dürfen. Lediglich die metabolisch stabileren, makrozyklischen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel Gadobutrol (Gadavist®), Gadotersäure (Artirem®, Dotarem®) und Gadoteridol (ProHance®) können weiterhin in ihren jetzigen Indikationen angewendet werden, aber in der niedrigsten, für eine Anwendung ausreichenden Dosierung [8].

Als Alternative zu Gadolinium als paramagnetischer Bestandteil für die MRT-Kontrastmittel eignen sich auch Mn(II)-Komplexe, da Mangan als zweiwertiges Kation im oktaedrischen Ligandenfeld fünf ungepaarte Elektronen und damit ein hohes magnetisches Moment aufweist. [9]. Das Mangan ist zwar ein endogenes Element; das freie Ion ist jedoch neurotoxisch, weswegen die eingesetzten Koordinationsverbindungen hohe thermodynamische und kinetische Stabilitäten besitzen müssen. Derzeit ist $[\text{Mn}(\text{DPDP})]^{4-}$ (Mangafodipir, Teslascan®) das einzige Kontrastmittel auf Mn^{2+} -Basis, das in der klinischen Praxis (Leber- oder Herzbildgebung) eingesetzt wird und aufgrund des Fehlens von an das paramagnetische Zentrum koordinierten Wassermolekülen mit einer geringen Relaxivität assoziiert ist. *In vivo* resultiert der beobachtete Relaxationseffekt aus der langsamen Freisetzung von Mn^{2+} -Ionen; der Ligand zielt lediglich darauf ab, die Freisetzungsrates zu kontrollieren.

Die in den letzten Jahren zur Verfügung stehenden, hybriden PET-MR-Scanner haben die Entwicklung geeigneter MR-PET-Bildgebungs sonden für die bimodale Bildgebung stark gefördert. Das Ziel dieser molekularen Sonden bestand zum einen darin, die Korrelation zur molekularen Funktion zu verbessern, zum anderen eine biomarkersensitive Bildgebung und eine zeitsparende, "PET-unterstützte", hochauflösende MRT zu ermöglichen. Trotz dieser Vorteile ist das Design solcher Sonden jedoch eine große Herausforderung, was vor allem auf den enormen Empfindlichkeitsunterschied zwischen PET und MRT zurückzuführen ist [10-12].

Nach *Sandiford* und *de Rosales* kann diese Kombination von PET-Radiotracer und paramagnetische Verbindungen der MR-PET-Bildgebung in zwei Methoden eingeteilt werden [13]:

- der unimodale Ansatz, d. h. bereits etablierte PET-Tracer und MR-Kontrastmittel werden entweder simultan (als Cocktail) oder nicht-simultan verabreicht, um dabei multiparametrische Informationen zu bestimmen,
- der bimodale Ansatz, eine Kombination von MRT-Kontrastmitteln und Radiotracer in einem Molekül, mit dem Ziel, eine Sonde für die bimodale Bildgebung zu erhalten, die beide

bildgebenden Entitäten vereinigt und dabei dieselbe Pharmakokinetik besitzt. Dieser Ansatz wurde erst durch die Entwicklung kombinierter MR-PET-Scanner ermöglicht.

Unimodaler Ansatz

Der unimodale Ansatz hat einen wesentlichen Vorteil gegenüber dem bimodalen Ansatz, da dafür klinisch-etablierte MR-Kontrastmittel mit ebenfalls etablierten PET-Radiotracern kombiniert werden. Daher ist dieser Ansatz leichter in die klinische Anwendung zu bringen, was bereits in zahlreichen Studien gezeigt wurde [14, 15]. Je nach wissenschaftlicher Fragestellung kann der Einsatz eines MR-PET-Hybridscanners vorteilhaft sein. Der besondere Vorteil dabei ist, dass die unterschiedlichen Signale innerhalb einer einzigen Bildgebungssitzung erzeugt werden. Die zunehmende Verbreitung dieser hybriden PET-Systemen in Kliniken hat zu einer Vielzahl von klinischen Untersuchungen in den Bereichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Pädiatrie, Onkologie und Neurologie geführt, bei denen die Vorteile dieser Methodenkombination untersucht wurden [16, 17].

Ein Beispiel für eine MR-PET-Studie, bei der das MR-Kontrastmittel und der Radiotracer nicht simultan gegeben werden, ist die Hirntumor-Bildgebung. Schon in ersten Studien konnte durch die Verwendung von Kontrastmittel-MRT und 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) eine bessere Diagnose erzielt werden [18]. Aber auch periphere Tumore konnten auf diese Weise eindeutiger beurteilt werden [19]. Ein weiterer Fortschritt der Diagnostik gelang mittels perfusionsgewichteter Bildgebung (PWI) mit Gadolinium-basierten Kontrastmitteln in Kombination mit den ¹⁸F-markierten Aminosäuren 2-[¹⁸F]Fluorethyl-L-tyrosin bzw. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA. Diese Methoden basieren auf unterschiedlichen biochemisch-physiologischen Mechanismen, liefern aber in Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Fragestellung diagnostische Informationen über die konventionelle MRT-Untersuchung hinaus [20].

Auch auf dem Gebiet der Bildgebung von Prostatakarzinomen wurde der unimodale Ansatz verwendet. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit PET/MRI unter Verwendung von [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-Tracern und Gadolinium-Kontrastmittel die Tumore präziser und akkurater nachgewiesen, im Vergleich zu PET/CT bei geringerer Strahlenbelastung. Folglich ermöglichte diese Technik Befunde zu klären, die im PET/CT unklar waren. Jedoch ist zu beachten, dass sowohl die Korrektur der Streuung als auch der direkte Vergleich von SUVs aus PET/CT und PET/MR dabei sorgfältig durchgeführt werden müssen [21].

Neben onkologischen stehen auch kardiologische Erkrankungen im Fokus des unimodalen Ansatzes. So wurde in einer Studie an Herzinfarkt-Patienten der Zusammenhang zwischen dem myokardialen Blutfluss und der $\alpha_v\beta_3$ -Integrinexpression unter Verwendung von ¹⁸F-Galacto-RGD- bzw. [¹³N]NH₃-PET und gleichzeitiger Gabe von Magnevist® untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass innere und angrenzende Infarktbereiche durch die Aufnahme von

^{18}F -Galacto-RGD bei einer Untergruppe von Patienten visualisiert und quantifiziert wurden. Dies korrelierte signifikant mit der Infarktgröße und der Beeinträchtigung des myokardialen Blutflusses [22].

Ein weiteres Beispiel der Vorteile der kombinierten Hirn-Hybrid-MR-PET-Scannern stellt die Amid-Protonen-Transfer (APT)-Bildgebung [23] mit Gadolinium-verstärkter MRT und ^{18}F FDG dar. Die Ergebnisse zeigen, dass die APT-Bildgebung mit der Gd-gestützten MRT übereinstimmt und darüber hinaus ergänzende Informationen über endogene zelluläre Proteine und Peptide zusätzlich zur ^{18}F FDG-Anreicherung liefert, was eine Stärkung der klinischen Anwendungen der MR-PET in der Tumordiagnose, der Behandlungsplanung und der Beurteilung des Therapieansprechens darstellt [24, 25].

Bimodaler Ansatz

Die Grundidee eines bimodalen Ansatzes besteht darin, dass durch Kombination eines MR-Kontrastmittels mit einem PET-Radionuklid die Eigenschaften beider Modalitäten synergistisch kombiniert werden können. Die offensichtliche Einschränkung bei der Kombination liegt jedoch in der unterschiedlichen Empfindlichkeit der beiden bildgebenden Verfahren. Während die PET-Technologie eine sehr hohe Empfindlichkeit aufweist (nanomolare oder niedrigere Konzentrationen des erforderlichen PET-Radiotracers), hat die MRT eine vergleichsweise geringe Empfindlichkeit, d. h. es sind millimolare Konzentrationen des Gd-haltigen Kontrastmittels notwendig. Zwar können mittlerweile mittels des Prinzips der Hyperpolarisation von ^{13}C -Verbindungen auch molekulare Vorgänge *in vivo* mittels MR-Spektroskopie beobachtet werden, wie am Beispiel der metabolische Bildgebung mit $[1-^{13}\text{C}]$ Pyruvat bei Patienten mit Prostatakarzinom gezeigt wurde. Allerdings sind auch hier Gaben von $[1-^{13}\text{C}]$ Pyruvat im millimolaren Bereich erforderlich [26]. Durch diesen enormen Empfindlichkeitsunterschied macht es keinen Sinn, MR-Kontrastmittel in der niedrigen Konzentration von Radiotracern zu applizieren. Die ursprüngliche Idee hinter der Kombination beider Methoden war daher die verbesserte In-vivo-Verfolgbarkeit der Verteilung des MRT-Kontrastmittels mithilfe einer zweiten Modalitätskomponente mit gleicher Pharmakokinetik. Da PET die absolute Quantifizierung der Tracer-Konzentration ermöglicht, erlaubt die radioaktive Markierung des MRT-Kontrastmittels und die gleichzeitige Erfassung von PET- und MRT-Datensätzen ein 3D-Mapping der eingesetzten Verbindungen, was für die Steuerung der hochauflösenden MR-Bildgebung von Vorteil ist [12, 13, 27]. In diesem Fall erfordern die unterschiedlichen Konzentrationen, die für den Nachweis beider Bildsignale erforderlich sind, eine Radiomarkierung mit nur geringer spezifischer (bzw. molarer) Aktivität. Dies hat zur Entwicklung von geträgerten Molekülen geführt, die aus zwei bildgebenden Reportern im gleichen Molekül bestehen (Radionuklid und paramagnetisches Ion). Diese Verfahren sind auch um eine dritte Komponente erweitert worden. So wurden mittlerweile Verbindungen

synthetisiert und in tierexperimentellen Studien getestet, die drei Imaging-Modalitäten enthalten (optische Verfahren, MRT und PET) [12].

Es sind bislang drei Methoden für den bimodalen Ansatz in der Entwicklungsphase [28]:

1. die Verwendung von Nanopartikeln oder Liposomen, die paramagnetische Ionen enthalten oder als zentralen Bestandteil besitzen. Das PET-Nuklid wird entweder an der Oberfläche der Teilchen gebunden oder in den Kern der Partikel eingebaut,
2. der Einsatz von niedermolekularen MR-Kontrastmitteln durch Bindung des PET-Nuklids an das Molekül oder den Ersatz des paramagnetischen Ions durch einen Positronenstrahler,
3. die Verwendung passender Paare von paramagnetischen und PET-Nukliden desselben Elements, die durch Chelatoren an ein biologisch-aktives Molekül gebunden sind.

Bei allen drei Methoden kommen neben den sogenannten Standard-PET-Nukliden, zu denen Fluor-18 und Gallium-68 zählen [29], die sogenannten Nichtstandard-PET-Nuklide zum Einsatz, die auf dem Gebiet der Sonden für die bimodale Bildgebung durch ihre längere Halbwertszeiten mehr Möglichkeiten durch längere Synthese- und Messzeiten bieten [30].

Methode 1

Die meisten der bislang entwickelten PET-MR-Sonden basieren auf Nanopartikeln oder Liposomen. Diese bieten gegenüber der Verwendung von kleinen Molekülen den Vorteil, dass sie aufgrund der großen Oberfläche und der modifizierbaren chemischen Reaktivität an der Oberfläche (u.a. durch Beschichtungen) und im Partikelinneren mehr Möglichkeiten bieten, beide Bildgebungsmodalitäten in einem Molekül zu vereinen [11, 12, 31-33].

Eine zentrale Rolle spielen dabei die superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel (engl. „Superparamagnetic iron oxide“, Abkürzung SPIO), die bereits einen superparamagnetischen Eisenkern enthalten [34] und ursprünglich als MRT-Kontrastmittel für Leber und Lymphknoten entwickelt wurden [35]; auch wurden mit Mangan-dotierte SPIO-Nanopartikel (MnMEIO) entwickelt, um den MR-Kontrast noch weiter zu verstärken [36].

Die ersten PET-MR-Nanopartikel wurden gewonnen, indem die Oberfläche der SPIO-Nanopartikel mit Polyasparaginsäure modifiziert wurde. Diese ermöglicht dann sowohl die Anknüpfung des makrozyklischen Komplexbildners 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-*N,N',N'',N'''*-tetraessigsäure (DOTA), der für die Markierung mit Kupfer-64 ($t_{1/2} = 12,70 \text{ h}$)¹

¹ Sämtliche angegebenen Halbwertszeiten der Positronenstrahler sind folgendem Artikel entnommen: 37. Qaim SM, Scholten B, Spahn I et al. Positron-emitting radionuclides for applications, with special emphasis on their production methodologies for medical use. *Radiochim Acta* 2019; 107: 1011-1026. doi:10.1515/ract-2019-3154

verwendet wird, als auch die Konjugation des zyklischen Arginin-Glycin-Asparaginsäure-(RGD)-Peptids, welches ein Targeting des Integrin- $\alpha_v\beta_3$ erlaubt [38].

Die MnMEIO-Nanopartikel wurden auf ihrer Oberfläche mit Serumalbumin (SA) modifiziert, um eine hohe kolloidale Stabilität in einem weiten pH-Bereich und bei hohem Salzgehalt zu gewährleisten. Um eine noch größere Stabilität zu erreichen, konnten zusätzlich die Carboxyl- und Aminogruppen des SAs durch *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimidhydrochlorid und *N*-Hydroxysulfosuccinimid vernetzt werden. Um daraus wiederum ein PET-MR-Kontrastmittel herzustellen, wurde Iod-124 ($t_{1/2} = 4,18$ d) über elektrophile Radioiodierung an die Tyrosingruppen des SAs gebunden [39]. Durch Modifikation der Oberfläche mit Kohlenhydraten gelang es auch, den Chelator Desferrioxamin (DFO) mit Ferumoxytol, einem SPIO, zu verbinden, um dadurch eine Markierung mit Zirkonium-89 ($t_{1/2} = 78,42$ h) zu ermöglichen [40].

Eine alternative Methode ist die Chemisorption von Radionukliden auf der Oberfläche des SPIO aufgrund ihrer hohen Bindungsaffinität, die durch Markierung von SPIO mit den verschiedenen Positronenemittern des Arsens (^{71}As ($t_{1/2} = 65,30$ h), ^{72}As ($t_{1/2} = 26,0$ h) und ^{74}As ($t_{1/2} = 17,77$ d)) nachgewiesen wurde [41]. Einfache Metallionensalze von Chlorid- oder Oxalat-Anionen von Gallium-68 oder Zirkonium-89 können mit SPIO-basierten Nanopartikeln unter Grundbedingungen thermisch reagieren, um Metallionenassoziationen mit dem zentralen Eisenoxidkern zu induzieren ohne einen Chelator zu verwenden [42].

Neben der Modifikation an der Oberfläche der SPIO-Nanopartikel wurden etliche Versuche unternommen, die Positronenemitter direkt in den Kern der SPIO einzubauen. Dies hat den Vorteil, dass sie dann nicht von der Oberfläche abgebaut werden können. Hierbei ist die Verwendung von Radionukliden mit längerer Halbwertszeit von Vorteil, da die SPIO erst in Gegenwart der Radionuklide synthetisiert werden können. So wurde der langlebige Positronenemitter Germanium-69 ($t_{1/2} = 39,05$ h) in den Kern des SPIO eingebaut. Um die In-vivo-Stabilität zu erhöhen, wurde der ^{69}Ge -SPIO-Nanopartikel mit einer Schicht aus Polyethylenglykol (PEG) beschichtet [43]. Über ein schnelles Syntheseverfahren ist es aber auch gelungen, das relativ kurzlebige, aber besser verfügbare Generatorkernid Gallium-68 ($t_{1/2} = 67,71$ min) durch Mitfällung in den Kern des SPIO einzubringen [44].

Neben der Verwendung anorganischer Nanopartikel wurden pegylierte Liposomenformulierungen untersucht, die ein MR T_1 paramagnetisches Gadoliniumion und das Positronen-emittierende ^{89}Zr enthalten. Diese wurden für die gleichzeitige PET- und MR-Tumorbildgebung mit dem Peptid Octreotid konjugiert, welches neuroendokrine Tumore über den humanen Somatostatin-Rezeptor Subtyp 2 selektiv adressiert [45].

Die generelle Verwendung von Nanopartikeln im PET-MRT-Bereich stößt aber auch auf einige grundsätzliche Schwierigkeiten, die den klinischen Einsatz bislang erschwert haben [46, 47].

So ist es beispielsweise schwierig festzustellen, ob das radioaktive Signal noch von dem intakten Nanoteilchen stammt oder ob sich das Radionuklid als Fragment oder vollständig gelöst hat. Darüber hinaus könnte die Verwendung von Schwermetallen im geträgerten Bereich aus toxischen Gründen problematisch sein. Ferner müssen die Nanopartikel, wenn man die Anwendung am Menschen betrachtet, unter standardisierten Bedingungen (Gute Herstellungspraxis, engl. „*Good Manufacturing Practice*“, GMP) hergestellt werden. Dies ist besonders wichtig, weil die chargenabhängigen Unterschiede in der Partikelgröße neben Form und Ladung einen starken Einfluss auf die Bluthalbwertszeit, die Bioverteilung und die Elimination der Partikel haben [48]. Dies erfordert zuverlässige und reproduzierbare Synthesen mit eindeutig definierten Qualitätseigenschaften, was im Falle der radioaktiv-markierten Nanopartikel eine besondere Herausforderung darstellt.

Methode 2

Im Gegensatz zu PET-MR-Sonden, die auf Nanopartikeln basieren, sind für PET-MR-Sonden auf Basis kleiner, niedermolekularer Moleküle nur wenige Beispiele bekannt. Dies ist auf das anspruchsvolle Design solcher Verbindungen zurückzuführen, da dabei der enorme Sensitivitätsunterschied zwischen der PET- und MRT-Methode (PET ist >100-mal empfindlicher als MRT) berücksichtigt werden muss [49]. Ein Einsatz ist daher nur in geträgerter Form möglich, wobei die Konzentration der MR-Komponente durch den Träger so erhöht wird, bis die MRT-Empfindlichkeit erreicht wird. Erste Ansätze einer niedermolekulare Doppelsonde zur Verwendung als MR-PET-Sonde wurde auf Basis von EP-2104R entwickelt, einem Gadolinium-haltigen MRT-Kontrastmittel auf Peptidbasis, das in der Lage ist, Blutgerinnsel durch Bindung an das Protein Fibrin zu erkennen [50]. Die Synthese der MR-PET-Sonde gelang mittels teilweiser Verdrängung des paramagnetischen Gadoliniums durch Kupfer-64, wobei ein Gemisch aus ^{64}Cu -markiertem und reinem Gadolinium-haltigen EP-2104R erhalten wurde [51]. Der Nachteil dieses Ansatzes ist jedoch, dass die resultierenden Paare von reinen MRT- und gemischten PET-MRT-Sonden chemisch nicht äquivalent sind, was Unterschiede in der Pharmakokinetik nicht ausschließt.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde in einer weiteren Studie eine Gadolinium-Chelator-Verbindung so modifiziert, dass zusätzlich ein PET-Nuklid in geträgerter Form gebunden werden kann. So erhält man ein chemisch-identisches Gemisch mit gleichem pharmakokinetischen Verhalten basierend auf der pH-sensitiven Verbindung Gd-DOTA-4AMP. Durch Modifikation der Seitenkette u.a. mit Einführung eines Fluoratoms, welches teilweise durch Fluor-18 ersetzt wurde, erhält man eine MR-PET-Verbindung zur quantitativen pH-Bildgebung (Abbildung 1, Verbindung 1). Die Konzentrationen der Verbindungen wurden in einem in-vivo-MRT-üblichen Bereich appliziert. Dies ermöglicht die quantitative und nicht-invasive In-vivo-Bewertung von pH-Werten [52].

Eine weitere Möglichkeit, MR- und PET-Funktionalität zu kombinieren, besteht in der Zusammenführung zweier verschiedener Chelatorsysteme mit unterschiedlichem Affinitätsverhalten für Metallionen in einem kleinen Molekül. Der Chelator DOTA dient als Gerüst für die Mehrzahl der Lanthanoid-basierten MRT-Sonden wie Gadolinium, aber auch für den Positronenstrahler Gallium-68. Dieses Chelatersystem wurde mit 1,4,7-Triazacyclononantriphosphinat (TRAP) kombiniert, welches sich durch eine höhere Selektivität für Ga^{3+} -Ionen auszeichnet. Der MR-PET Wirkstoff wurde so konstruiert, dass neben drei DOTA-Chelator-Einheiten eine TRAP-Einheit hinzugefügt wurden. Der Komplex wird mit einem Überschuss an Gd^{3+} beladen, um die Sättigung aller DOTA-Käfige zu erreichen. Um alle TRAP-gebundenen Gd^{3+} zu entfernen, wird das Zwischenprodukt mit einem Überschuss an Natriumdiethylentriaminpentaacetat (DTPA) gewaschen. Die Zugabe von generatorproduziertem $^{68}\text{Ga}\text{Ga}^+$ -Ionen führt zur ^{68}Ga -Markierung der Sonde (Abbildung 1, Verbindung 2) [27].

Abbildung 1

Methode 3

Die dritte Möglichkeit, die MR- und PET-Modalitäten in einem Molekül zu verbinden und gleichzeitig die chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zu erhalten, gelingt durch die Anwendung von Mischungen aus paramagnetischen MR-Kontrastmitteln in millimolaren Mengen und aus den entsprechenden, isotoopenmarkierten PET-Verbindungen. Dies ist in der Literatur auch als „authentische Markierung“ bekannt [53]. Beide Verbindungen besitzen die gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften und weisen das gleiche In-vivo-Biodistributionsmuster auf, da beide chemisch identisch sind. Für die Entwicklung solcher Kombinationen mit passenden Paaren von paramagnetischen und PET-Isotopen kann das am häufigsten verwendete paramagnetische Ion, Gadolinium(III), nicht verwendet werden, da keine brauchbaren Positronenstrahler des Gadoliniums existieren [54]. Das Element Mangan jedoch bietet sich mit seinem Positronenemitter Mangan-52g ($t_{1/2} = 5,6 \text{ d}$) und dem paramagnetischen Mangan-55 (nicht radioaktiv) für diesen Zweck an [55]. Die Kombination dieses Isotopenpaares führte zur Entwicklung von simultanen PET-MR-Sonden als duales, signalverstärkendes Kontrastmittel [53, 56]. Dieser Ansatz stellt sicher, dass sowohl die PET- und MR-Reporter in der für jede bildgebende Modalität erforderlichen Konzentration vorhanden sind als auch, dass sie chemisch identisch sind und somit dasselbe In-vivo-Verhalten zeigen.

Es ist bekannt, dass die Kopplung mehrerer paramagnetischer Chelatbildner innerhalb eines Moleküls dessen intramolekulare Rotation begrenzt und dadurch die Relaxivität des erhaltenen Kontrastmittels erhöht [57]. Polyaminocarboxylat-Liganden wie *trans*-1,2-Diaminocyclohexan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure (CDTA) haben sich hier als besonders geeignet

erwiesen. Dies führte zur Entwicklung eines geträgerten $[^{52g}\text{Mn}]\text{Mn}(\text{CDTA})^{2-}$ Komplexes als erste Mangan-basierte PET/MR-Sonde, indem einer Lösung des CDTA-Liganden ein isotopisches $^{52g/55}\text{Mn}^{2+}$ -Gemisch zugegeben wurde (Abbildung 2, Verbindung 1). Der $[[^{52g}\text{Mn}]\text{Mn}(\text{CDTA})]^{2-}$ -Komplex zeigte eine hohe Oxidationsstabilität und war gegenüber der Dissoziation im Blutserum ausreichend inert [56]. Dies war die Basis für zur Entwicklung von modifizierten CDTA-Liganden, die es erlauben, an größere Einheiten zu verbinden. Mit den neuen Mangan-basierten Liganden wird ein optimales Gleichgewicht zwischen hoher thermodynamischer und kinetischer Stabilität sowie erhöhter Relaxivität mit dem Ziel bioresponsiver Eigenschaften kombiniert [58].

Um die Anzahl der NMR-aktiven Kerne zu erhöhen und gleichzeitig die longitudinale Relaxivität (r_1) weiter zu verbessern, wurde ein Komplex aus drei CDTA-Einheiten konstruiert und ein funktionalisiertes *tris*-CDTA-1,3,5-*tris*-triazolobenzen hergestellt und mit geträgertem Mangan-52g markiert (Abbildung 2, Verbindung 2) [59]. Relaxivitätsmessungen des ^{55}Mn -Komplexes zeigten eine Erhöhung von r_1 um 144% im Vergleich zum Mn-CDTA-Monomer. Darüber hinaus wurde das Trimer mit zusätzlichen Linker-Funktionen ausgestattet, die für die Konjugation mit Biomolekülen geeignet sind und die Interaktion mit spezifischen molekularen Targets ermöglichen.

Abbildung 2:

Zusammenfassung und Ausblick

Der verstärkte Einsatz der neuen hybriden PET/MR-Scanner in der klinischen Forschung eröffnet neue Möglichkeit zur Entwicklung von molekularen Sonden, die beide bildgebenden Entitäten adressieren. Eine vergleichsweise einfache Variante, um dieses Verfahren zu verwirklichen, ist der simultane Einsatz bekannter MRT-Kontrastmittel und etablierter PET-Radiopharmaka an einem Patienten. Dieser unimodale Ansatz war, aufgrund der Verwendung der rechtlich zugelassenen Substanzen, ohne großen Aufwand direkt in der klinischen Humananwendung möglich. Die mittlerweile vielen neu-entwickelten, klinisch bereits eingesetzten PET-Radiotracer bieten in Kombination mit den Standard-MRT-Kontrastmitteln sicherlich noch zahlreiche neuartige, innovative Anwendungsmöglichkeiten. Der sogenannte Ansatz für die bimodale Bildgebung, bei dem die Moleküle so gestaltet werden, dass sie sowohl eine MR-aktive als auch eine PET-Komponente tragen, ist dagegen wesentlich aufwendiger in die humane klinische Forschung zu bringen, da dafür makroskopische Mengen verabreicht werden müssen. Die arzneimittelrechtlichen Anforderungen für deren Entwicklung sind grundsätzlich anspruchsvoller als bei den trägerarmen (no-carrier-added, n.c.a.) Radiotracer. So kann auch nicht mehr das Konzept der Mikrodosierung eingesetzt werden,

bei den subtherapeutischen Mikrodosierungen von $\leq 100 \mu\text{g}$ verabreicht werden, wie es bei PET-Studien mit n.c.a. Radiotracer der Fall ist [60]. Daher ist der Ansatz für die bimodale Bildgebung bislang auch nur in tierexperimentellen Studien untersucht worden, bietet jedoch grundsätzlich genügend Potential für weitergehende Studien.

Literatur

1. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nature Medicine* 2008; 14: 459-465. doi:10.1038/nm1700
2. Cabello J, Ziegler SI. Advances in PET/MR instrumentation and image reconstruction. *Br J Radiol* 2018; 91: 20160363. doi:10.1259/bjr.20160363
3. Izquierdo-Garcia D, Catana C. MR Imaging-Guided Attenuation Correction of PET Data in PET/MR Imaging. *PET Clinics* 2016; 11: 129-149. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2015.10.002>
4. Merbach A, Helm L, Tóth E. The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.,; 2013
5. Shuvaev S, Akam E, Caravan P. Molecular MR Contrast Agents. *Investigative Radiology* 2021; 56: 20-34. doi:10.1097/RLI.0000000000000731
6. Iwaki S, Hokamura K, Ogawa M et al. A design strategy for small molecule-based targeted MRI contrast agents: their application for detection of atherosclerotic plaques. *Org Biomol Chem* 2014; 12: 8611-8618. doi:10.1039/C4OB01270D
7. Yang CT, Chuang KH. Gd(III) chelates for MRI contrast agents: From high relaxivity to "smart", from blood pool to blood-brain barrier permeable. *MedChemComm* 2012; 3: 552-565. doi:10.1039/c2md00279e
8. BfArM. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. In; 2020. doi:https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html
9. Drahoš B, Lukeš I, Tóth É. Manganese(II) Complexes as Potential Contrast Agents for MRI. *Eur J Inorg Chem* 2012; 2012: 1975-1986. doi:10.1002/ejic.201101336
10. de Rosales RTM. Potential clinical applications of bimodal PET-MRI or SPECT-MRI agents. *J Labelled Compd Radiopharm* 2014; 57: 298-303. doi:10.1002/jlcr.3154
11. Louie A. Multimodality Imaging Probes: Design and Challenges. *Chem Rev* 2010; 110: 3146-3195. doi:10.1021/cr9003538
12. Yang C-T, Ghosh KK, Padmanabhan P et al. PET-MR and SPECT-MR multimodality probes: Development and challenges. *Theranostics* 2018; 8: 6210-6232. doi:10.7150/thno.26610
13. Sandiford L, de Rosales RTM. The Use of Contrast Agents in Clinical and Preclinical PET-MR Imaging. *PET clinics* 2016; 11: 119-128
14. Miller-Thomas MM, Benzinger TL. Neurologic Applications of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 297-313. doi:10.1016/j.mric.2016.12.003
15. Donner D, Rozzanigo U, Amelio D et al. PET in brain tumors. *Clin Transl Imaging* 2019; 7: 45-60. doi:10.1007/s40336-018-0307-6
16. Bailey DL, Antoch G, Bartenstein P et al. Combined PET/MR: The Real Work Has Just Started. Summary Report of the Third International Workshop on PET/MR Imaging; February 17-21, 2014, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2015; 17: 297-312. doi:10.1007/s11307-014-0818-0
17. Fraum TJ, Fowler KJ, McConathy J. PET/MRI:: Emerging Clinical Applications in Oncology. *Academic Radiology* 2016; 23: 220-236. doi:10.1016/j.acra.2015.09.008

18. Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC et al. Oncologic PET/MRI, Part 2: Bone Tumors, Soft-Tissue Tumors, Melanoma, and Lymphoma. *J Nucl Med* 2012; 53: 1244-1252. doi:10.2967/jnumed.112.109306
19. Bailey JJ, Jordan EJ, Burke C et al. Does Extended PET Acquisition in PET/MRI Rectal Cancer Staging Improve Results? *American Journal of Roentgenology* 2018; 211: 896-900. doi:10.2214/AJR.18.19620
20. Filss CP, Cicone F, Shah NJ et al. Amino acid PET and MR perfusion imaging in brain tumours. *Clin Transl Imaging* 2017; 5: 209-223. doi:10.1007/s40336-017-0225-z
21. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 887-897. doi:10.1007/s00259-013-2660-z
22. Makowski MR, Rischpler C, Ebersberger U et al. Multiparametric PET and MRI of myocardial damage after myocardial infarction: correlation of integrin $\alpha\beta 3$ expression and myocardial blood flow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020. doi:10.1007/s00259-020-05034-z. doi:10.1007/s00259-020-05034-z
23. Zhou J, Heo H-Y, Knutsson L et al. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019; 50: 347-364. doi:10.1002/jmri.26645
24. Sun H, Xin J, Zhou J et al. Applying Amide Proton Transfer MR Imaging to Hybrid Brain PET/MR: Concordance with Gadolinium Enhancement and Added Value to [¹⁸F]FDG PET. *Mol Imaging Biol* 2018; 20: 473-481. doi:10.1007/s11307-017-1136-0
25. Li B, Sun H, Zhang S et al. Amide proton transfer imaging to evaluate the grading of squamous cell carcinoma of the cervix: A comparative study using 18F FDG PET. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019; 50: 261-268. doi:10.1002/jmri.26572
26. Nelson SJ, Kurhanewicz J, Vigneron DB et al. Metabolic Imaging of Patients with Prostate Cancer Using Hyperpolarized [1-¹³C]Pyruvate. *Sci Transl Med* 2013; 5: 198ra108-198ra108. doi:10.1126/scitranslmed.3006070
27. Notni J, Hermann P, Dregely I et al. Convenient Synthesis of Ga-68-Labeled Gadolinium(III) Complexes: Towards Bimodal Responsive Probes for Functional Imaging with PET/MRI. *Chem - Eur J* 2013; 19: 12602-12606. doi:10.1002/chem.201302751
28. Ermert J, Neumaier B. CHAPTER 20: Radiotracers for PET and MR-PET Imaging. In, *New Developments in NMR*; 2019: 381-399. doi:10.1039/9781788013062-00379
29. Coenen HH, Ermert J. Expanding PET-applications in life sciences with positron-emitters beyond fluorine-18. *Nucl Med Biol* 2021; 92: 241-269. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.07.003>
30. Qaim SM. Nuclear data for production and medical application of radionuclides: Present status and future needs. *Nucl Med Biol* 2017; 44: 31-49. doi:10.1016/j.nucmedbio.2016.08.016
31. Lamb J, Holland JP. Advanced Methods for Radiolabeling Multimodality Nanomedicines for SPECT/MRI and PET/MRI. *J Nucl Med* 2018; 59: 382-389. doi:10.2967/jnumed.116.187419
32. Lahooti A, Sarkar S, Laurent S et al. Dual nano-sized contrast agents in PET/MRI: a systematic review. *Contrast Media Mol Imaging* 2016; 11: 428-447. doi:10.1002/cmml.1719
33. Kunjachan S, Ehling J, Storm G et al. Noninvasive Imaging of Nanomedicines and Nanotheranostics: Principles, Progress, and Prospects. *Chem Rev* 2015; 115: 10907-10937. doi:10.1021/cr500314d
34. Biederer S. Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel. In *Magnet-Partikel-Spektrometer Medizintechnik (Medizinische Bildgebung, Bildverarbeitung und bildgeführte Interventionen)*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag; 2012. doi:10.1007/978-3-8348-2407-3_3
35. Wang Y-XJ, Xuan S, Port M et al. Recent Advances in Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Cellular Imaging and Targeted Therapy Research. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6575-6593. doi:10.2174/1381612811319370003
36. Lee J-H, Huh Y-M, Jun Y-w et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nature Medicine* 2007; 13: 95-99. doi:10.1038/nm1467

37. Qaim SM, Scholten B, Spahn I et al. Positron-emitting radionuclides for applications, with special emphasis on their production methodologies for medical use. *Radiochim Acta* 2019; 107: 1011-1026. doi:10.1515/ract-2019-3154
38. Lee H-Y, Li Z, Chen K et al. PET/MRI Dual-Modality Tumor Imaging Using Arginine-Glycine-Aspartic (RGD)-Conjugated Radiolabeled Iron Oxide Nanoparticles. *J Nucl Med* 2008; 49: 1371-1379. doi:10.2967/jnumed.108.051243
39. Choi Js, Park JC, Nah H et al. A Hybrid Nanoparticle Probe for Dual-Modality Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Ang Chem Int Ed* 2008; 47: 6259-6262. doi:10.1002/anie.200801369
40. Thorek DLJ, Ulmert D, Diop NFM et al. Non-invasive mapping of deep-tissue lymph nodes in live animals using a multimodal PET/MRI nanoparticle. *Nat Commun* 2014; 5: 3097. doi:10.1038/ncomms4097
41. Chen F, Ellison PA, Lewis CM et al. Chelator-Free Synthesis of a Dual-Modality PET/MRI Agent. *Ang Chem Int Ed* 2013; 52: 13319-13323. doi:10.1002/anie.201306306
42. Boros E, Bowen AM, Josephson L et al. Chelate-free metal ion binding and heat-induced radiolabeling of iron oxide nanoparticles. *Chem Sci* 2015; 6: 225-236. doi:10.1039/c4sc02778g
43. Chakravarty R, Valdovinos HF, Chen F et al. Intrinsically Germanium-69-Labeled Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and In-Vivo Dual-Modality PET/MR Imaging. *Adv Mater* 2014; 26: 5119-5123. doi:10.1002/adma.201401372
44. Pellico J, Ruiz-Cabello J, Saiz-Alia M et al. Fast synthesis and bioconjugation of ⁶⁸Ga core-doped extremely small iron oxide nanoparticles for PET/MR imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2016; 11: 203-210. doi:10.1002/cmmi.1681
45. Abou DS, Thorek DLJ, Ramos NN et al. ⁸⁹Zr-Labeled Paramagnetic Octreotide-Liposomes for PET-MR Imaging of Cancer. *Pharm Res* 2013; 30: 878-888. doi:10.1007/s11095-012-0929-8
46. Mier W, Babich J, Haberkorn U. Is nano too big? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 4-6. doi:10.1007/s00259-013-2574-9
47. Kiessling F, Mertens ME, Grimm J et al. Nanoparticles for imaging: Top or flop? *Radiology* 2014; 273: 10-28
48. Grimm J, Scheinberg DA. Will Nanotechnology Influence Targeted Cancer Therapy? *Seminars in Radiation Oncology* 2011; 21: 80-87. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.10.003>
49. Coenen HH, Ermert J. Expanding PET-applications in life sciences with positron-emitters beyond fluorine-18. *Nucl Med Biol* 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.07.003>
50. Overoye-Chan K, Koerner S, Looby RJ et al. EP-2104R: A Fibrin-Specific Gadolinium-Based MRI Contrast Agent for Detection of Thrombus. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 6025-6039. doi:10.1021/ja800834y
51. Uppal R, Catana C, Ay I et al. Bimodal Thrombus Imaging: Simultaneous PET/MR Imaging with a Fibrin-targeted Dual PET/MR Probe-Feasibility Study in Rat Model. *Radiology* 2011; 258: 812-820. doi:10.1148/radiol.10100881
52. Frullano L, Catana C, Benner T et al. Bimodal MR-PET Agent for Quantitative pH Imaging. *Angew Chem, Int Ed* 2010; 49: 2382-2384. doi:10.1002/anie.201000075
53. Vanasschen C, Brandt M, Ermert J et al. Authentically radiolabelled Mn(II) complexes as bimodal PET/MR tracers. *EJNMMI physics* 2015; 2: A85. doi:10.1186/2197-7364-2-S1-A85
54. Denzler FO, Lebedev NA, Novgorodov AF et al. Production and radiochemical separation of ¹⁴⁷Gd. *Appl Rad Isot* 1997; 48: 319-326. doi:10.1016/S0969-8043(96)00221-7
55. Coenen HH, Buchholz M, Spahn I et al. Towards authentically labelled bi-modal PET(SPECT)/MR-probes. *EJNMMI Physics* 2014; 1: A79. doi:10.1186/2197-7364-1-s1-a79
56. Vanasschen C, Brandt M, Ermert J et al. Radiolabelling with isotopic mixtures of ^{52g}/⁵⁵Mn(II) as a straight route to stable manganese complexes for bimodal PET/MR imaging. *Dalton Trans* 2016; 45: 1315-1321. doi:10.1039/C5DT04270D

57. Mastarone DJ, Harrison VSR, Eckermann AL et al. A Modular System for the Synthesis of Multiplexed Magnetic Resonance Probes. *J Am Chem Soc* 2011; 133: 5329-5337. doi:10.1021/ja1099616
58. Vanasschen C, Molnár E, Tircsó G et al. Novel CDTA-based, Bifunctional Chelators for Stable and Inert MnII Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization. *Inorg Chem* 2017; 56: 7746-7760. doi:10.1021/acs.inorgchem.7b00460
59. Brandt MR, Vanasschen C, Ermert J et al. ^{52g/55}Mn-Labelled CDTA-based trimeric complexes as novel bimodal PET/MR probes with high relaxivity. *Dalton Trans* 2019; 48: 3003-3008. doi:10.1039/C8DT04996C
60. Wagner CC, Langer O. Approaches using molecular imaging technology - use of PET in clinical microdose studies. *Adv Drug Delivery Rev* 2011; 63: 539-546

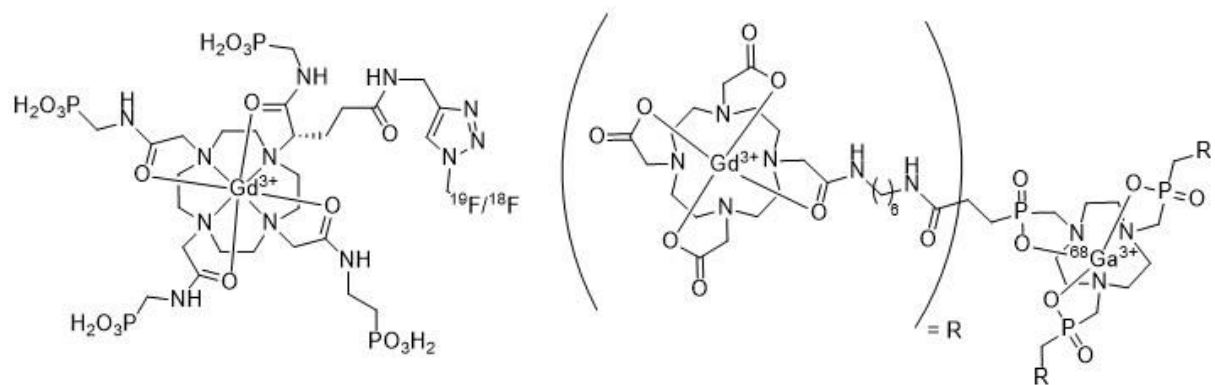


Abbildung 1: Struktur der Verbindungen **1** und **2** für die bimodale Bildgebung.

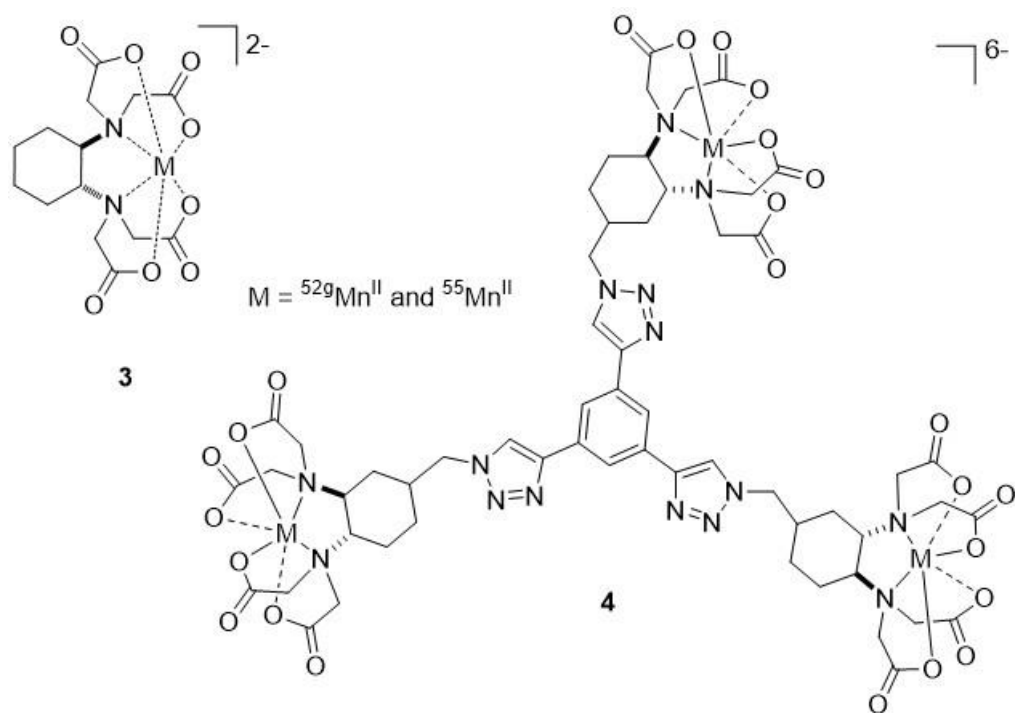


Abbildung 2: Struktur der Isotopen-markierten, Manganverbindungen **3** und **4** für die bimodale Bildgebung