

Positronenemissions-Tomographie zur Darstellung der Pathophysiologie bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Bernhard Schaller

Einleitung

Zeitgleich mit der Einführung von Computertomographie (CT) und Magnet-Resonanz (MR) in den früheren 70er Jahren wurden nuklearmedizinische Verfahren zur dreidimensionalen, bildgebenden Erfassung der mittels verschiedener Tracer eingebrachten Radioaktivitätskonzentration im Körper, die sog. Emissions-Computertomographien, entwickelt [1]. Dabei handelt es sich unter anderem um die Positronenemissions-Tomographie (PET), bei der Positronen emittierende Isotope verwendet werden. Weiterhin wurden in den letzten 20 Jahren eine Vielzahl neuer, jeweils unterschiedlicher Aspekte des zerebralen Stoffwechsels aufgreifender Radioliganden entwickelt, so dass sich mittels PET eine Vielzahl von zerebralen Stoffwechselwegen nicht invasiv erfassen und darstellen lassen. Entsprechend der grossen Bedeutung von CT und MR in der Routinediagnostik werden die funktionellen bildge-

benden Verfahren, so auch die PET, hauptsächlich dort eingesetzt, wo die strukturabbildenden Verfahren die gewünschte diagnostische Information nicht oder nur ungenügend liefern können.

In der klinischen Anwendung im zentralen Nervensystem wird PET zur Ergänzung diagnostischer und prognostischer Aussagen bei zerebrovaskulären Krankheiten (akute Ischämie, chronische Stadien der zerebralen Atherosklerose), deshalb hauptsächlich bei Schädelhirntrauma, fokalen Epilepsien, Demenzen, Depressionen, Schizophrenien, Basalganglienerkrankungen (M. Parkinson, Parkinsonsyndrom), intrazerebraler Raumforderung bei HIV-Infektion sowie Diagnose und Follow-up bei Hirntumoren, mehr oder weniger routinemässig eingesetzt (Tab. 1). Dies sind ausnahmslos Erkrankungen, die mit komplexen pathophysiologischen Prozessen einhergehen, wo funktionelle bildgebende Techniken einerseits zum weiteren Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen geführt und andererseits durch die verbesserte Diagnostikmöglichkeiten die Etablierung weiterführender therapeutischer Strategien erlaubt haben. Als Beispiel sei in diesem Zusammenhang nur die Anwendung der PET-Technik in der Evaluierung der Gen-Therapie bei Hirntumoren erwähnt [2]. Gerade in Zeiten des erhöhten Kostenbewusstseins besteht diese Notwendigkeit, dass die routinemässige klinische Anwendung einer solchen diagnostischen, bildgebenden Methode Konsequenzen für das therapeutische Prozedere oder der prognostischen Aussage nach sich zieht.

Korrespondenz:
Dr. med. Bernhard Schaller
Max-Planck-Institut
für Neurologische Forschung
Gleueler Strasse 50
D-50931 Köln

B.Schaller@pet.mpin-koeln.mpg.de

Tabelle 1: Bisherige und mögliche neue Indikationen zur Positronenemissions-Tomographie bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Bisherige Indikationen:

- Zerebrale Ischämie
- Schädel-Hirn-Trauma
- Fokale Epilepsie
- Demenz/Depression
- M. Parkinson/Parkinson-Syndrom
- Intrazerebrale Raumforderung bei HIV-Infektion
- Hirntumor

Mögliche zukünftige Indikationen:

- Zellproliferation (z.B. Hirntumoren)
- Rezeptoren und Antigene (z.B. Hirntumoren, Medikamente)
- Reporter-Gene/-Proben (z.B. Gen-Therapie)

Neuronale Aktivität, Blutfluss, Sauerstoff- und Glukose-metabolismus

Die Anwendung der PET im zentralen Nervensystem basiert auf der mittlerweile nachgewiesenen Annahme, dass die funktionellen Dar-

stellung neuronaler Prozesse mit den der regionalen neuronalen Aktivitätsänderung einhergehenden biochemischen Veränderungen korreliert. Die Aufrechterhaltung der neuronalen Aktivität erfordert auf zellulärer Ebene Energie, und diese wird fast ausschliesslich durch Oxidation von Glukose bereitgestellt. Da das Gehirn nur über wenig Energiereserven verfügt, ist eine kontinuierliche vaskuläre Versorgung mit Glukose und Sauerstoff notwendig, die lokal und dynamisch reguliert wird, um den Energiebedarf der funktionellen Aktivität anzupassen. Die verschiedenen Methoden der funktionellen Bildgebung – insbesondere die PET – nützen diese Assoziation zwischen erhöhter neuronaler Aktivität und Energiebedarf, indem sie Veränderungen des Blutflusses, des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs resp. anderer biochemischer Vorgänge darstellen [3, 4] und zum Teil auch quantifizieren können. Die dieser Annahme zugrundeliegenden physiologischen Vorgänge scheinen nun soeben erstmals besser verstanden worden zu sein [3, 5]: Die neuronale Aktivität ist physiologischerweise mit dem regionalen zerebralen Blutfluss und gemäss neuesten Erkenntnissen eben auch mit dem oxidativen Metabolismus gekoppelt [5]. Bei neuronaler Aktivitätssteigerung kommt in der funktionellen Bildgebung das Areal des erhöhten Blutflusses (Hyperämie) ausgedehnter als der mehr lokalisierte metabolische Effekt zur Darstellung (CBF/CMR_{glc}-Erhöhung um 30–50% und CMRO₂-Erhöhung um ca. 5% [6]). Als mögliche biochemische Erklärung könnte durch die neuronale Stimulation ein Shift von ADP, ATP, P_i oder H⁺ Konzentration induziert werden, welche selektiv die anaerobe Glykolyse aktiviert, aber einen weniger ausgeprägten Effekt auf die oxidative Phosphorylierung aufweist.

Unter (patho-)physiologischen Bedingungen ist die Interpretation solch funktioneller Veränderungen unter anderem auch durch die Heterogenität zerebraler Strukturen mit regionalen Unterschieden in der Dichte der Kapillaren und der Nervenzellen, mit variierenden Volumina von intrakraniellen Strukturen, sowie in der Verteilung von Mitochondrien zur Aufrechterhaltung des aeroben Metabolismus erschwert. Für klinische Zwecke scheint es jedoch ausreichend, jede Veränderung hämodynamischer oder metabolischer Parameter als Indikator einer regionalen zerebralen Dysfunktion anzusehen. Im Gegensatz zu anderen zerebralen Läsionen kann eine Dissoziation zwischen Metabolismus und Blutfluss jedoch bei der akuten zerebralen Ischämie nachgewiesen werden. Der Glukosestoffwechsel ist meist weniger erniedrigt als der Sauerstoffverbrauch, was auf einen erhöhten Anteil an anaerober Glykolyse hinweist.

PET – eine Methode zur funktionellen Bildgebung

Die PET, als eine von drei Methoden zum molekularen Imaging, macht sich diese Kenntnisse neurophysiologischer Abläufe auf zellulärer und molekularer Ebene zur nicht-invasiven in-vivo funktionellen Bildgebung zu Nutze [7]. Grundsätzlich impliziert die spezielle Zytoarchitektur des Gehirnes, dass Astrozyten die erste zelluläre Barriere darstellen, auf welche die Glukose bei Eintritt ins Hirnparenchym trifft, und deshalb die wahrscheinlich vorherrschende Region der Glukoseaufnahme ausmachen. Weitere astrozytische Prozesse umfassen synaptische Kontaktstellen, welche Rezeptoren und neuronale/zelluläre Wiederaufnahme für Neurotransmitter umfassen.

PET mittels (¹⁸F)-Fluoro-2-deoxy-D-Glukose (FDG) wird hauptsächlich zur bildgebenden Darstellung der zerebralen metabolischen Aktivität verwendet. FDG, ein Glukose-Analogon, gelangt über denselben Weg wie Glukose in die Zelle, z.B. über die Glukosetransporter Glut 1 and Glut 4, und wird nachfolgend durch die Hexokinase phosphoryliert. Allerdings wird FDG-6-Phosphat nicht weiter metabolisiert und bleibt in der Zelle. Sowohl bei tumorös oder ischämisch veränderten Zellen ist die Expression von Glut 1 verändert, so dass es zu einer veränderten FGD-Akkumulation aufgrund des veränderten Glukosetransporter-Profiles kommt.

Die Aktivierung von bestimmten Afferenzen resultiert in einer zeitlich und räumlich definierten lokalen Glutamatfreisetzung mit konsekutiver Bindung im synaptischen Spalt, welche an den hauptsächlich Glia spezifischen Glutamat-Transporter (GLT-1, GLAST) erfolgt. Diese Wirkung von Glutamat im synaptischen Spalt stimuliert die aerobe Glykolyse und Phosphorylierung in den Astrozyten, wobei eine Koppelung zwischen der Glutamat-Transporter-Aktivität und der Glukoseaufnahme in den Astrozyten besteht. Eine zentrale Rolle scheint dabei der Na⁺/K⁺-ATPase zuzukommen.

PET – bildgebende Methode zum molekular-genetischen Monitoring

Die molekulare Bildgebung fokussiert auf das Monitoring von in vivo darstellbaren Produkten der Genexpression. Die Zielgene sind dabei entweder endogener oder exogener Natur. Zu dieser funktionellen Darstellung mussten neue sog. Reporter-Gen-Systeme charakterisiert werden. Die bildgebende Darstellung der Aktivität der Reporter-Gen-Produkte führt zu indirekten Informationen, welche den Level der

Reporter-Gen-Expression und der endogenen Transkriptionsfaktoren, die zur Reporter-Gen-Expression führen, beinhaltet. Die meisten Studien verwendeten entweder Enzyme wie Herpes-simplex-Virus-1-Thymidin-Kinase (HSV-1-TK) oder Rezeptoren wie Dopamin-2 oder Somatostatin-2. Diese Reporter-Systeme beinhalten die Möglichkeit, die Genexpression mittels PET auf zwei biologischen Ebenen darzustellen: (1) ein einziges mRNA-Transkript wird in viele Kopien eines Rezeptors oder Enzyms übersetzt, (2) jedes Molekül eines Enzyms kann eine grosse Anzahl von Molekülen von Reporter-Proben katalysieren und so theoretisch ein stärkeres Signal als ein Rezeptor-System, welches einen einzigen Reporter-Ligand bindet, generieren. Konventionelle Promoter/Enhancer-Elemente wirken oft direkt up-stream zum interessierenden Reporter-Gen («cis-acting»-System), während andere Varianten von Reporter-Systemen, die für die Bildgebung interessant sind, ein «trans-acting»-System darstellen. Dabei führt der erste Promoter-Enhancer zu einer Expression eines intermediären Transkriptionsfaktors, der dann an sekundäre Promoter/Enhancer-Elemente bindet und zur Expression des Ziel-Reporter-Genes führt.

Es bestehen im Tierversuch verschiedene Möglichkeiten der bildgebenden Darstellung endogener biologischer Prozesse mit Hilfe von Reporter-Systemen und radiochemischen Proben (z.B. p53-abhängige Gen-Expression, T-Zell-Rezeptor-abhängige Aktivierung von T-Lymphozyten und präliminäre Studien endogener HIF-1-alpha-Expression).

Zukunftsansichten

Die klinische Wertigkeit nuklearmedizinischer Verfahren zur Diagnostik von Hirnerkrankungen steht ausser Frage. Die Bedeutung des PET wird mit der verbesserten Auflösung noch zunehmen, insbesondere da eine permanente

Neuentwicklung von Radiopharmaka stattfindet (Tab. 2), was mit der durch die Fortschritte der Molekularbiologie hervorgerufenen zunehmenden biochemischen Orientierung der klinischen Medizin – gerade in den Neurowissenschaften – Hand in Hand geht. Diese Fortschritte werden insbesondere die hohe Sensitivität zur Darstellung molekularer Systeme in vivo (Rezeptoren, Enzyme, Transporter) weiter unterstützen. Diese Möglichkeit der sog. molekularen Bildgebung dürfte in Zukunft zunehmend Bedeutung in der nicht-invasiven Evaluierung von Therapiemassnahmen (z.B. Gen-Therapie bei Glioblastoma multiforme) erlangen [8]. Die Vorteile dieses nicht-invasiven Monitorings transgener Expression in Gen-Therapie-Protokollen sind substantiell; es stellt einen praktikablen und klinisch sinnvollen Weg zur Identifizierung erfolgreicher Gen-Transduktion und -Expression in neuronalen Zielgeweben dar. Diese Möglichkeit der Darstellung der Regulation endogener Gen-Expression sowie spezifischer intrazellulärer Protein-Protein-Interaktion in Patienten eröffnet neue Forschungsmöglichkeiten. Beispielsweise besteht die Möglichkeit, den therapeutischen Effekt einer Hirntumorbehandlung anhand einer veränderten, spezifischen molekularen Antwort darzustellen.

Die Indikation zu einer PET-Untersuchung ist aber im Einzelfall sorgfältig zu stellen – immer in Kenntnis der möglicherweise zusätzlichen Informationen, die dadurch gewonnen werden können. Unter diesen Voraussetzungen ist PET eine gute Ergänzung zu den bestehenden diagnostischen Methoden und dürfte sich auch zukünftig unter dem Aspekt der Kosten-/Nutzen-Analyse durchsetzen.

Tabelle 2: Beispiele bisher und möglicherweise relativ häufig verwendeter Radioliganden bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Einige bisher häufig verwendete Radioliganden:

Blutfluss	¹⁵ O-H ₂ O
Glukose-Metabolismus	¹⁸ F-fluorodeoxyglukose (FDG)
Aminosäure-Metabolismus	¹¹ C-methionin
Dopamin-Dekarboxylase-Marker	¹⁸ F-levoDopa

Mögliche zukünftig häufig verwendete Radioliganden:

Zellproliferation	¹⁸ F-flurothymidine (FLT)
Reporter-Gen/-Proben	¹⁸ F-fluro-3-hydroxymethylbutylguanin (FHBG)

Literatur

- 1 Krause T. Nuklearmedizin: PET – eine bezahlbare Innovation? Schweiz Med Forum 2002;2:1233–5.
- 2 Jacobs AH, Winkeler A, Dittmar C, Hilker R, Heiss WD. Prospects of molecular imaging in neurology. J Cell Biochem Suppl. 2002;39:98–109.
- 3 Mayhew JE. Neuroscience. A Measured look at neuronal oxygen consumption. Science 2003;299:1023–4.
- 4 Sharma V, Luker GD, Piwnicka-Worms D. Molecular imaging of gene expression and protein function in vivo with PET and SPECT. J Magn Reson Imaging. 2002;16:336–51.
- 5 Thompson JK, Peterson MR, Freeman RD. Single-Neuron Activity and Tissue Oxygenation in the cerebral cortex. Science 2003;299:1070–2.
- 6 Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 1988; 241: 462–4.
- 7 Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.1999;354: 1155–63.
- 8 Jacobs A, Voges J, Reszka R, Lercher M, Gossmann A, et al. Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas. Lancet 2001;358:727–9.