

Georg Richard Linke

Dr. med.

Struktur-Wirkungsanalysen einer neuen Nitroimidazolverbindung, $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$, zur Darstellung ischämischer Myokardareale der Ratte *in vivo*

Geboren am 13.10.1975 in Bochum

Reifeprüfung am 22.06.1995 in Bruchsal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2002

Physikum am 31.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Bern/Schweiz

Staatsexamen am 31.08.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Nuklearmedizin (DKFZ)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. rer. nat. Michael Eisenhut

In der vorliegenden Arbeit wurden eine neuentwickelte technetium-markierte Nitroimidazol Verbindung $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ und ihre Abkömmlinge charakterisiert. Dabei sollte die Anreicherung in ischämischem Myokard *in vivo* untersucht werden. An zwei Tiermodellen der thorakotomierten Ratte konnte durch partielle oder vollständige Okklusion der linken Koronararterie der myokardiale Blutfluss kontrolliert gedrosselt und eine myokardiale Ischämie unterschiedlicher Ausprägung und Ausdehnung erzeugt werden. Planare Aufnahmen *in vivo* sowie Organverteilungsstudien und Autoradiographien der Herzschnitte *ex vivo* ermöglichten die Untersuchung der Speicherintensität von $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$.

Ziel war es, die Mehranreicherung von $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ zu quantifizieren und im Sinne einer Struktur-Wirkungsanalyse die funktionelle Bedeutung der Nitroimidazolgruppe durch selektive chemische Modifikationen zu untersuchen. Außerdem sollte geprüft werden, ob sich $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ *in vivo* zur Szintigraphie myokardialer Ischämien eignet.

Der neuentwickelte Tracer $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ speicherte im ischämischen Myokard etwa dreifach höher als im normal perfundierten Myokard. Diese Mehranreicherung

konnte sowohl autoradiographisch, als auch durch Organverteilungsstudien nachgewiesen werden. Im ischämischen Myokard zeigte sich eine mediane absolute Speicherung des Tracers $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ von 0,7 % ID/g und im normal perfundierten Myokard von 0,2 % ID/g.

Nach bisherigen Vorstellungen über technetium-markierte Nitroimidazole ist die Speicherung im ischämischen Myokard durch die Nitroimidazolgruppe bedingt. Struktur-Wirkungsanalysen der hier untersuchten $^{99m}\text{Tc-BAT}$ markierten Nitroimidazole ergaben jedoch, dass der $^{99m}\text{Tc-BAT}$ Komplex für die Speicherung verantwortlich, die Nitroimidazol Gruppe dagegen funktionell bedeutungslos ist. So zeigten nach Deletion von NO_2 bzw. Nitroimidazol die Tracer $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-I})$ und $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-Br})$ eine gegenüber $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ unveränderte Speicherung, während für eine iodierte Nitroimidazol Verbindung ($^{125}\text{IP-NI}$) keine Affinität zu ischämischem Myokard erkennbar war.

Planare Szintigramme mit $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT-NI})$ zeigten an thorakotomierten Ratten *in vivo* einen nur ungenügenden Kontrast der ischämischen Myokardareale gegenüber den angrenzenden Organen Lunge und Leber mit einem medianen Herz/Lungen Quotient der Anreicherung von 1,7 und Herz/Leber Quotienten von 1.

Die Messungen der Organverteilung ergaben eine im Vergleich zu etablierten kardialen Technetium Tracern wie $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ eine um etwa eine Größenordnung niedrigere Speicherung im myokardialen Zielgewebe.

Diese quantitativ geringere myokardiale Anreicherung macht in Verbindung mit dem in der Szintigraphie ungenügenden Gewebekontrast zwischen ischämischem Myokard und den Nachbarorganen Herz und Leber eine klinische Anwendung der hier evaluierten Verbindungen unwahrscheinlich.

Das Ziel weiterer Experimente könnte sein, die Eigenschaften der $^{99m}\text{TcO}(\text{BAT})$ Komplexe näher zu untersuchen und diese gegebenenfalls für die Entwicklung weiterer Tracer zu nutzen, oder Marker ischämiebedingter Prozesse wie Apoptose zu entwickeln.