

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Januar 2012 (05.01.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/000784 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 51/08 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP201 1/059875

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juni 2011 (15.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 026 053.3 30. Juni 2010 (30.06.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRÜGER, Ursus** [DE/DE]; Krampnitzer Weg 11, 14089 Berlin (DE). **LADE, Oliver** [DE/DE]; Hohenheimer Straße 9, 13465 Berlin (DE). **STECKENBORN, Arno** [DE/DE]; Stadtrandstr. 467B, 13589 Berlin (DE). **VON WERDER, Sylvie** [DE/DE]; Im Mariental 7, 52064 Aachen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT**; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

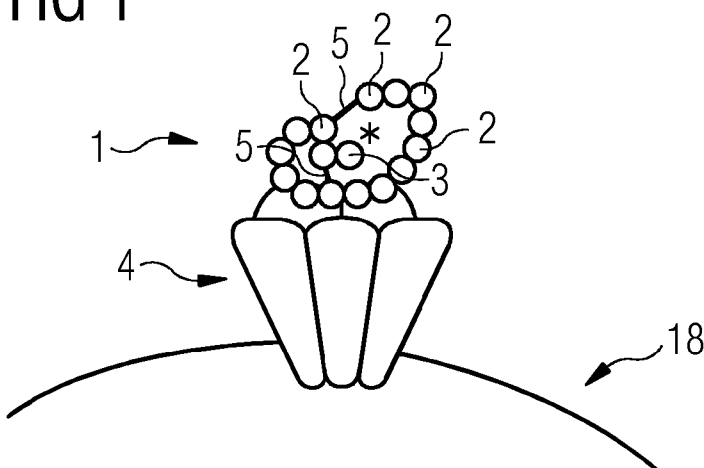
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: "C-LABELLED PEPTIDE FOR DETECTING NEURONS WHICH EXPRESS AN ACETYLCHOLINE RECEPTOR

(54) Bezeichnung : ¹¹C-MARKIERTES PEPTID ZUR DETEKTION VON NEURONEN, DIE EINEN ACETYLCHOLINREZEPTOR EXPRIIMIEREN

FIG 1



(57) Abstract: The use of a peptide (1) for producing an agent for detecting neurons (18) which express an acetylcholine receptor (4) is described. The peptide (1) binds to the acetylcholine receptor (4) and has an ¹¹C carbon atom. Also described is a radiopharmakon for detecting neurons (18) which express an acetylcholine receptor (4). This comprises a peptide (1) which binds to the acetylcholine receptor (4) and has an ¹¹C carbon atom.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion von Neuronen (18), die einen Acetylcholinrezeptor (4) exprimieren, beschrieben. Das Peptid (1) bindet an den Acetylcholinrezeptor (4) und weist ein ¹¹C-Kohlenstoffatom auf. Ferner wird ein Radiopharmakon zum Nachweis von Neuronen (18), die einen Acetylcholinrezeptor (4) exprimieren, beschrieben. Dieses umfasst ein Peptid (1), das an den Acetylcholinrezeptor (4) bindet und ein ¹¹C-Kohlenstoffatom aufweist.



WO 2012/000784 A1

Veröffentlich:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Beschreibung

¹¹C-markiertes Peptid zur Detektion von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren. Sie betrifft ferner ein Radiopharmakon, das ein solches Peptid umfasst, zum Nachweis
10 von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren.

Eine Herausforderung der modernen Medizin ist die korrekte Diagnose von, zunehmend häufiger auftretenden, neurologischen Erkrankungen. Darunter fallen eine Vielzahl sehr unterschied-
15 licher Krankheiten des Zentralnervensystems (ZNS), wie Demenz, Morbus Parkinson und Schizophrenie, und des Peripherenervensystems (PNS), wie Muskelschwäche und Multiple Sklerose. Manche dieser Krankheiten können nur schwer gegen andere abgegrenzt werden, weil sich einerseits ihre Krankheitsmerk-
20 male ähneln und andererseits, vor allem in den Frühstadien, oft atypische Symptome auftreten. Die heute gesellschaftlich sehr bedeutenden neurologischen Erkrankungen Alzheimerdemenz und Morbus Parkinson gehen beide auf den Verlust von Neuronen des ZNS zurück und äußern sich anfangs durch unspezifische,
25 nicht eindeutig klassifizierbare Symptome. Das erschwert eine exakte Diagnose und erhöht die Gefahr einer falschen Behandlung des Patienten.

Weil einige neurologische Erkrankungen durch den Verlust von
30 Neuronen des ZNS oder PNS gekennzeichnet sind, wird im Rahmen einer Diagnose, mittels Computer- (CT) oder Kernspintomographie (MRT) untersucht, ob die Gehirnmasse reduziert ist oder mit fortschreitender Erkrankung abnimmt. Mit herkömmlichen Verfahren kann aber lediglich die gesamte Masse bzw. Dichte

der Gehirnzellen und, mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), deren Stoffwechselaktivität ermittelt werden. Es ist jedoch nicht möglich einzelne Populationen von Neuronen zu beobachten, wie beispielsweise die Neurone der cholinergen Systeme des ZNS und PNS. Diese Neurone verwenden Acetylcholin als Neurotransmitter. Fehlfunktionen der Reizweiterleitung (engl.: „neurotransmission“) mittels Acetylcholin treten auf wenn es zu einem Verlust von Acetylcholinrezeptoren oder Acetylcholinrezeptor-positiven Neuronen kommt, wie dies bei mehreren neurologischen Erkrankungen beobachtet wird.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein kostengünstiges und für den Patienten gut verträgliches Agens zur Detektion von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor tragen, bereitzustellen. Diese Aufgabe wird durch die Verwendung eines Peptids zur Herstellung eines Agens zur Detektion von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren, gelöst. Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Agens ist es möglich, Erkrankungen, die auf den Verlust von Acetylcholinrezeptor-positiven Neuronen zurückgehen, von anderen neurologischen Erkrankungen spezifisch abzugrenzen. Dadurch, dass ein Peptid, welches an den Acetylcholinrezeptor bindet und ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist, verwendet wird, kann das Agens kostengünstig hergestellt und in dem Organismus, in dem die Neurone nachgewiesen werden, gut verstoffwechselt werden.

Der Begriff "Peptid" bezeichnet eine organische Verbindung aus mindestens zwei, über eine Peptidbindung verknüpften, Aminosäuren. Er umfasst dabei sowohl Oligopeptide aus bis zu ca. zehn Aminosäuren, Polypeptide aus bis zu ca. 50 Aminosäuren als auch Proteine von bis zu 150 Aminosäuren, unabhängig von deren Primär-, Sekundär- oder Tertiärstruktur. Dabei sind sowohl natürlich vorkommende als auch biotechnologisch oder

synthetisch hergestellte Verbindungen umfasst. Das erfindungsgemäß verwendete Peptid wird so gewählt, dass es an den Acetylcholinrezeptor bindet. Geeignet sind dazu Antikörper, deren Fragmente und andere Polypeptide, die an den Acetylcholinrezeptor binden. Durch ihre spezifische Bindung können die Peptide zum Nachweis von Neuronen eingesetzt werden, die den Acetylcholinrezeptor tragen. Vorzugsweise wird das Peptid dabei so gewählt, dass die Bindung zwischen dem Peptid und dem Acetylcholinrezeptor einen linearen Koeffizienten, sog. K_D -Wert, von ≤ 100 nM, bevorzugt von ≤ 10 nM, weiter bevorzugt von 7,5 nM aufweist. Das Peptid selbst ist aus Aminosäuren, das heißt aus körpereigenen bzw. körperähnlichen Molekülen aufgebaut, so dass es für den Patienten sehr gut verträglich ist. Es ist nicht toxisch und kann natürlich verstoffwechselt, abgebaut und ausgeschieden werden.

Der Begriff "Neuron" bezeichnet eine Nervenzelle des PNS oder ZNS. Nervenzellen werden an Hand ihrer Funktion, Morphologie, Lokalisation oder Genexpression klassifiziert. Zusammen mit Makroglia (Astrozyten) und Oligodendroglia (Oligodendrozyten) bilden sie zelluläre Systeme, die spezifische Funktionen im Nervensystem erfüllen. Diese Systeme können auf bestimmte Regionen des Nervensystems beschränkt sein, oder sich über mehrere Gehirnregionen hinweg erstrecken, wie beispielsweise Nervenfaserbündel, die vom ventralen Tegmentum aus den Sehhügel (Thalamus) und das Mittelhirn (Mesencephalon) innervieren. Derartige neuronale Systeme zeichnen sich oft durch spezifische Eigenschaften aus, beispielsweise dadurch, dass Nervenimpulse zwischen diesen Zellen durch einen bestimmten Neurotransmitter vermittelt werden. Projektionsneurone aus dem ventralen Tegmentum und aus dem basalen Vorderhirn (Striatum), sowie eine Untergruppe Interneurone des Striatums bilden die drei wesentlichen cholinergen Systeme des ZNS, die Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden. Zur Weiterlei-

tung eines Nervenimpulses schüttet das präsynaptische cholinerge Neuron Acetylcholin aus. Dieses bindet an den Acetylcholinrezeptor des postsynaptischen Neurons und löst eine Depolarisation dieses Neurons aus. Die Zellen der cholinergen Systeme sind dementsprechend durch die Bildung von Acetylcholin und Acetylcholinrezeptoren gekennzeichnet und können mittels des erfindungsgemäß verwendeten Peptids, das an den Acetylcholinrezeptor bindet, nachgewiesen werden.

Die Detektion des Peptids und des daran gebundenen Acetylcholinrezeptors erfolgt über ein integriertes ^{11}C -Kohlenstoffatom. Beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffisotops werden Positronen, die auch als β^+ -Strahlung bezeichnet werden, gebildet. Stoßen die Positronen auf ein Elektron, bilden sie zwei Photonen, die sich in einem Winkel von 180° , also genau in entgegengesetzter Richtung, von einander entfernen. Die Photonen können detektiert und daraus die Position der Positronenemission, bzw. des ^{11}C -Kohlenstoffatoms, berechnet werden. Die Integration eines ^{11}C -Kohlenstoffatoms in das erfindungsgemäß verwendete Peptid, ermöglicht es, die Verwendung chemischer, körperfremder Stoffe zu vermeiden. Durch den direkten Einbau des ^{11}C -Kohlenstoffisotops in das Peptid ist die radioaktive Markierung ohne Komplexbildner, wie Diethylenetriaminpentaacetat (DTPA), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) oder Ethylendiamintetraacetat (EDTA), möglich. Außerdem kann vermieden werden, dass ein radioaktiver Fremdstoff, wie beispielsweise ^{18}F Fluor, ^{133}Xe Xenon, oder ^{68}Ga Gallium, in den Organismus eingebracht werden muss. Zur Herstellung eines erfindungsgemäß zu verwendenden Peptids sind insbesondere die Verfahren, die in den Patentanmeldungen DE 10 2009 035 648.7 und DE 10 2009 035 645.2 beschrieben werden, geeignet. Somit kann durch die erfindungsgemäße Verwendung des Peptids sowohl das Vorhandensein, als auch die Position des Acetylcholinrezeptors nachgewiesen und abgebil-

det werden. Des Weiteren kann auch die Menge an Peptiden, die sich an einer bestimmten Stelle befindet, quantifiziert werden.

- 5 Ein weiterer Vorteil des direkt mit ^{11}C markierten Peptids liegt in dem günstigen Signal/Hintergrund Verhältnis während der Detektion. Das Peptid bindet spezifisch an den Acetylcholinrezeptor und bildet mit diesem einen stabilen Komplex. Freie, ungebundene Peptide werden dagegen rasch verstoffwechselt und aus dem Organismus ausgeschieden, weil sie von endogenen Enzymen zügig abgebaut werden können. Dadurch entsteht ein starkes und spezifisches Signal an der Position des Acetylcholinrezeptors, und das Hintergrundsignal wird minimiert.
- 10
- 15 In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung weist das Peptid mindestens eine D-Aminosäure auf. Mit Ausnahme des Glycins, besitzen Aminosäuren an ihrem alpha-C-Kohlenstoffatom ein chirales Zentrum und können daher als Konfigurationsisomere, nämlich als D- oder L-Aminosäure, vorliegen.
- 20 Körpereigene Peptide und Proteine sind weitgehend aus Aminosäuren in L-Konfiguration aufgebaut. Zudem arbeiten die meisten natürlichen Proteasen und Peptidasen stereoselektiv und verstoffwechseln hauptsächlich L-Aminosäuren. Daher dauert der Abbau von D-Aminosäuren durch körpereigene Enzyme länger als der von L-Aminosäuren. Dieser Umstand kann verwendet werden, um die Halbwertszeit eines Proteins oder Peptids zu verlängern, indem neben L-Aminosäuren auch D-Aminosäuren verwendet werden (Neundorff I et al., 2008). Dadurch kann die pharmakologische Clearance, also die Zeit bis das Peptid aus dem
- 25
- 30 Organismus ausgeschieden wird, positiv beeinflusst werden. Bei dem Austausch einzelner L-Aminosäuren gegen ihre D-Konfiguration ist jedoch darauf zu achten, dass die Bindungsspezifität des Peptids nicht verändert wird. Eine weitere Möglichkeit, die pharmakologische Clearance des Peptids zu

beeinflussen, besteht darin einzelne der Aminosäuren des Peptids durch nicht natürliche Aminosäuren mit ähnlichen chemischen Eigenschaften zu ersetzen. Die nicht natürlichen Aminosäuren werden langsamer verstoffwechselt, weil die körpereigenen proteolytischen Enzyme speziell an den Abbau natürlicher Aminosäuren angepasst sind. Bei der Modifizierung des Peptids sollten die nicht natürlichen Aminosäuren jedoch so gewählt werden, dass die Bindungsaffinität des Peptids nicht verändert wird. Darüber hinaus sind auch andere chemische Modifikationen einzelner Aminosäuren des Peptids möglich, um die Halbwertszeit des Peptids gezielt zu beeinflussen. Beispielsweise kann die endständige Aminogruppe des Peptids durch eine Isonitrilgruppe ersetzt werden. Eine solche Modifikation reduziert die, von der Aminogruppe vermittelte, Interaktion mit proteolytischen Enzymen, ohne die Bindung zwischen dem erfindungsgemäß verwendeten Peptid und dem Acetylcholinrezeptor zu verändern.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist das Peptid ein Antagonist des Acetylcholinrezeptors. Im natürlichen Kontext werden Acetylcholinrezeptoren durch die Bindung von Acetylcholin oder dessen Agonisten aktiviert, so dass es zu einer Depolarisation bzw. Hyperpolarisation der Zellmembran kommt. Um zu vermeiden, dass durch die Bindung des erfindungsgemäß verwendeten Peptids an den Acetylcholinrezeptor eine ektopische De- oder Hyperpolarisation des Neurons ausgelöst wird, ist es vorteilhaft, wenn das Peptid an den Acetylcholinrezeptor bindet, ohne diesen zu aktivieren. Besonders geeignet sind hierfür Peptide, die als Antagonisten des Acetylcholinrezeptors fungieren. Sie zeigen eine spezifische Bindungsaffinität zu dem Rezeptor, führen aber nicht zu dessen Aktivierung.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist das Peptid so gewählt, dass es die Bluthirnschranke selbständig überquert. Die Bluthirnschranke stellt eine Barriere zwischen dem Gehirn und dem restlichen Organismus dar, die nicht von
5 allen Molekülen, ohne weiteres, überwunden werden kann. Kleine, insbesondere lipophile Moleküle können durch die Bluthirnschranke, die von Astrozyten des Gehirns und Epithelzellen der Blutgefäße gebildet wird, hindurch diffundieren. Andere Moleküle, wie beispielsweise Ionen, Aminosäuren und Zucker-
10 mermoleküle, werden mittels Kanälen oder aktiven Transporterproteinen über die Bluthirnschranke transportiert. Ein erfindungsgemäß verwendetes Peptid, das die Eigenschaft aufweist, die Bluthirnschranke selbständig, vorzugsweise durch freie Diffusion, zu überwinden, ist besonders vorteilhaft,
15 weil das Agens in den Blutkreislauf injiziert werden kann und nicht direkt in die Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) appliziert werden muss.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist der
20 Acetylcholinrezeptor ein nicotinerger Acetylcholinrezeptor . Der Verlust des Dopamintransporters , wie er bei Morbus Parkinson auftritt, geht auch mit einer Reduktion von nicotinerger Acetylcholinrezeptoren in den Neuronen des Nucleus caudatus und Putamen des Vorderhirns einher (Quik M et al., 2001) .
25 Bei Alzheimerpatienten wurde außerdem eine starke Abnahme von nicotinerger Acetylcholinrezeptoren der Striatalen Interneurone beobachtet (Dani JA und Bertrand D, 2007) . Durch die erfindungsgemäße Verwendung eines Peptids, das an einen nicotinerger Acetylcholinrezeptor bindet, kann die Expression des
30 nicotinerger Acetylcholinrezeptor nachgewiesen werden. Durch den Nachweis eines pathologischen Verlusts dieses Rezeptors ist eine verlässliche Abgrenzung von Alzheimerdemenz bzw. Morbus Parkinson gegen andere neurologische Erkrankungen möglich.

In einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das Agens ein Radiopharmakon. Der Begriff "Radiopharmaka" bezeichnet Arzneimittel, die Radionuklide enthalten, deren Strahlung zur Diagnostik und Therapie verwendet wird. Die wichtigsten Anwendungsgebiete sind dabei die Onkologie, Kardiologie und Neurologie, aber auch die Arzneimittelforschung. Als Radionuklide werden Gamma- bzw. Beta-Strahlen emittierende Nuklide, zum Beispiel ¹³³Xenon, "Technetium, ⁶⁸Gallium, und ¹⁸Fluor, verwendet. Sie werden üblicherweise über Komplexbildner wie DOTA, DTPA oder EDTA an Mono- oder Polysaccharide gebunden. Die Nuklide werden, je nach der Art ihrer Strahlung, mittels Szintigraphie, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) detektiert. Aufgrund ihrer unphysiologischen Bestandteile können herkömmliche Radiopharmaka jedoch Nebenwirkungen, wie anaphylaktische oder allergische Reaktionen, im Körper eines Patienten verursachen. Die Verwendung eines Peptids aus körpereigenen Aminosäuren reduziert diese Gefahr deutlich, weil weder das Peptid selbst, noch seine Abbauprodukte toxisch sind. Zudem ist Kohlenstoff, im Gegensatz zu Technetium oder Xenon, ein im Körper vorkommendes Element, das natürlich verstoffwechselt werden kann.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist das α -C-Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure. Die Carbonylgruppen sind Teil der Peptidbindungen zwischen den Aminosäuren und liegen im Inneren des Peptids. Dadurch ist gewährleistet, dass das α -C-Kohlenstoffatom nicht vom Peptid abgespalten wird, wie es etwa bei einer Seitenkette einer der Aminosäuren möglich wäre.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das α -C-Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom der

N-terminalen Aminosäure des Peptids. Diese Ausführungsform ist besonders bevorzugt, weil das Peptid direkt nach dem Anbringen der ^{11}C -markierten Aminosäure verwendet werden kann. ^{11}C -Kohlenstoff hat eine Halbwertszeit von nur ca. 20 Minuten, so dass die Strahlungs-dosis desto höher gewählt werden muss, je mehr Zeit zwischen der Synthese des Peptids und seiner Verwendung liegt. Wird die ^{11}C -Markierung mit der N-terminalen Aminosäure und damit im letzten Schritt der Synthese angebracht, kann das Peptid sofort nach seiner Synthese verwendet werden. Auf diese Weise wird die Zeitspanne zwischen der Verarbeitung des ^{11}C -Kohlenstoffs und dem Einsatz des Peptids reduziert, so dass der Strahlungsverlust während der Herstellung des Peptids minimiert wird. Deshalb kann die Strahlendosis, die bei der Verarbeitung des ^{11}C -Kohlenstoffs eingesetzt werden muss um eine bestimmte Strahlungsstärke des Produkts zu gewährleisten, entsprechend geringer sein. Die Herstellung wird dadurch kostengünstiger und die Strahlenbelastung für das technische Personal, welches das Peptid herstellt, verringert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Radiopharmakon, das ein Peptid mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom umfasst, zum Nachweis von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren. Indem ein Peptid, das an den Acetylcholinrezeptor bindet und ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist, verwendet wird, ist das Radiopharmakon für den Patienten gut verträglich und kann kostengünstig produziert werden.

Das erfindungsgemäße Radiopharmakon bietet daher ein wirtschaftlich und medizinisch vorteilhaftes Agens, um die Menge und Verteilung von Neuronen, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren, *in vivo* zu bestimmen. Nachdem das Radiopharmakon einem Patienten verabreicht wurde, verteilen sich die darin enthaltenen Peptide in dessen Körper und binden spezifisch an

Acetylcholinrezeptoren . Dadurch sammeln sie sich an den Acetylcholinrezeptor-positiven Neuronen, wo sie durch das radioaktive Signal des ^{11}C -Kohlenstoffatoms detektiert werden. Auf diese Weise werden die Neurone im Nervensystem des Patienten nachgewiesen.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist das ^{11}C -Kohlenstoffatom ein Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure, bevorzugt das Carbonylkohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure des Peptids.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Radiopharmakon ein PET Biomarker. Die PET ist ein etabliertes Verfahren um die Strahlung radioaktiver Elemente zu erfassen und ihre Position zu bestimmen (Massoud TF, Gambhir SS, 2003) . Mit Hilfe von ringförmig um den Patienten angeordneten Detektorgeräten werden Schnittbilder erstellt, auf denen die Zerfallereignisse in ihrer räumlichen Verteilung im Körperinneren dargestellt werden. Im Gegensatz zu den bisher üblichen Szintigraphie-Verfahren, ist durch die ringförmige Anordnung der PET-Detektoren eine exaktere räumliche Lokalisation der Positronenemission und damit eine wesentlich genauere und detaillierter Abbildung des krankhaften Gewebes möglich. Die PET ermöglicht es auch, die Menge an markierten Molekülen in einem Gewebe quantitativ zu bestimmen.

Außerdem wird ein Verfahren zum Nachweis von Neuronen in einem Organismus, die einen Acetylcholinrezeptor exprimieren, offenbart, umfassend die Schritte, a) Bereitstellen eines Peptids, b) Verabreichen des Peptids an den Organismus und c) Detektieren des Peptids in dem Organismus mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) . Dabei bindet das Peptid an den Acetylcholinrezeptor und weist ein ^{11}C -Kohlenstoffatom auf.

Mit dem erfindungsgemäß verwendeten Peptid wird ein Acetylcholinrezeptor im Inneren eines Organismus detektiert und lokalisiert, so dass die Verteilung des Acetylcholinrezeptors im Körper eines Patienten beobachtet werden kann. Auf diese Weise kann die Menge und Verteilung der Acetylcholinrezeptorpositiven Neurone bestimmt werden. Das erfindungsgemäß verwendete Peptid ist daher auch zur Beobachtung des Verlaufs einer Erkrankung und ihrer Behandlung, sog. Therapiemonitoring, geeignet.

Figur 1 zeigt schematisch die Bindung zwischen einem Peptid 1 und einem nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4.

Das Peptid 1 umfasst 16 Aminosäuren 2, von denen die N-terminale Aminosäure 3 mit einem ^{11}C -Kohlenstoffatom radioaktiv markiert ist. Die radioaktive Markierung ist durch einen Stern (*) dargestellt. Die Aminosäuren 2 an den Positionen zwei und acht sowie drei und sechzehn sind jeweils durch Disulfidbrücken 5, die durch Linien dargestellt sind, verbunden. Diese kovalente Bindung zwischen den Schwefelatomen zweier Cystein Seitenketten trägt zur Stabilität der dreidimensionalen Struktur des Moleküls bei. Ein Teil des Peptids 1 ist an den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4 angelagert, der sich auf der Oberfläche eines Neurons 18 befindet.

Das ^{11}C -markierte Peptid 1 bindet spezifisch an den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4, nicht aber an andere Moleküle. Das Peptid 1 kann daher zur Detektion des nicotinergen Acetylcholinrezeptors 4 verwendet werden. Die beim Zerfall des ^{11}C -Kohlenstoffatoms abgegebenen Positronen werden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesen. Der Ort der Positronenemission entspricht dem Ort des Peptids 1 und des daran gebundenen nicotinergen Acetylcholinrezeptors 4. Das Peptid 1 kann daher zur Bestimmung der Position eines

Neurons 18 verwendet werden, das den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4 bildet.

Im Rahmen einer Parkinsondiagnose wird einem Patienten ein
5 Radiopharmakon, welches das ^{11}C -markierte Peptid 1 enthält, verabreicht, um Neurone 18, die einen nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4 exprimieren, nachzuweisen. Das Peptid 1 bindet spezifisch an den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4 und sammelt sich so an den Neuronen 18, die den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4 tragen. Diese Anhäufung wird durch PET
10 abgebildet und die Verteilung des nicotinergen Acetylcholinrezeptors 4 bzw. die Menge und Verteilung der Neurone 18, vor allem im Nucleus caudatus und im Putamen des Patienten bestimmt. Außerdem kann die Medikation eines Therapeutikums,
15 zum Beispiel Wirkstoffmenge und Verabreichungsplan, entsprechend dem Ergebnis einer solchen Untersuchung angepasst werden.

Figur 2 zeigt eine Darstellung eines Peptids 1 mit der Sequenz SEQ ID Nr.: 1 mittels chemischer Formel, das unter dem
20 Handelsnamen α -Conotoxin MII von Tocris Bioscience (16144 Westwoods Business Park, Ellisville, Missouri 63021, USA) vertrieben wird.

25 Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 umfasst 16 Aminosäuren 2 der folgenden Sequenz: Glycin-Cystein-Cystein-Serin-Asparagin-Prolin-Valin-Cystein-Histidin-Leucin-Glutaminsäure-Histidin-Serin-Asparagin-Leucin-Cystein Amid .

30 Die N-terminalen Aminosäuren 2 Glycin und Cystein sind mittels Strukturformel dargestellt, die folgenden Aminosäuren 2 durch ihren jeweiligen Drei-Buchstaben Code. Die Aminosäure 2 Cystein Amid ist mit Cys_A bezeichnet und besitzt ein C-termiales Amid. Die Cysteine an Position zwei und acht bzw.

drei und sechzehn sind durch Disulfidbrücken, dargestellt durch Linien, verbunden. Die Sequenz des Peptids ist auch in SEQ ID Nr.: 1 angegeben. Das Carbonylkohlenstoffatom des N-terminalen Glycins ist ein ^{11}C -Kohlenstoffatom, dargestellt durch die Ziffer 11 oberhalb des Carbonylkohlenstoffatoms.

Das Peptid 1 wird mit herkömmlichen Proteinsyntheseverfahren hergestellt und die ^{11}C -markierte N-terminale Aminosäure 3 im letzten Schritt hinzu gefügt, weil die Halbwertszeit des ^{11}C -Kohlenstoffisotops bei nur ca. 20 Minuten liegt. Dadurch, dass die Peptidsynthese mit der ^{11}C -markierten Aminosäure 3 abgeschlossen wird, kann das Peptid 1 nach der radioaktiven Markierung sofort verwendet werden.

Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 bindet spezifisch an einen nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4. Diese Rezeptoren gehören zur Familie der liganden-gesteuerten Ionenkanäle und bestehen aus insgesamt fünf gleichen oder unterschiedlichen Untereinheiten. Sie werden durch die Bindung von Acetylcholin oder eines Agonisten aktiviert, wodurch eine Konformationsänderung des Rezeptors die Öffnung der Kanalpore bewirkt. Nicotinerge Acetylcholinrezeptoren 4 sind Kationenkanäle, durch die vor allem Natrium- und Calciumionen ins Innere der Zelle gelangen. Dadurch kommt es zur Depolarisation der Zellmembran und zur Weiterleitung des Nervenimpulses. Das Peptid der SEQ ID Nr.: 1 bindet an den nicotinergen Acetylcholinrezeptor 4, jedoch ohne diesen zu aktivieren. Es ist daher für die Detektion von Neuronen 18, die nicotinerge Acetylcholinrezeptoren 4 exprimieren besonders geeignet. Eine Markierung mittels ^{11}C -Kohlenstoff ist dabei besonders vorteilhaft, weil sie die physiologische Struktur des Peptids 1 nicht beeinflusst und weder die Verteilung im Gewebe noch die Verträglichkeit des Peptids 1 beeinträchtigt.

Bei Patienten, die an Alzheimerdemenz leiden, wurde beobachtet, dass striatale, Acetylcholinrezeptor-positive Interneurone verloren gehen (Dani JA und Bertrand D, 2007). Daneben konnte gezeigt werden, dass mit dem Verlust von dopaminergen Projektionsneuronen, wie er bei Morbus Parkinson beobachtet wird, auch nicotinerge Acetylcholinrezeptoren in Neuronen des Nucleus caudatus und Putamen verloren gehen (Quirk M et al., 2001). Bei Verdacht auf eine dieser Krankheiten wird die Menge und Verteilung von Acetylcholinrezeptor-positiven Neuronen mit Hilfe des Peptid der SEQ ID Nr.: 1 untersucht. Ist keine Reduktion von Acetylcholinrezeptoren in den betreffenden Gehirnregionen zu erkennen, können Alzheimerdemenz bzw. Morbus Parkinson mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Wird hingegen ein Verlust sichtbar, ist es möglich die betroffenen Patienten bereits frühzeitig entsprechend zu behandeln. Das ist insbesondere wichtig, weil eine Regeneration bereits abgestorbener Neurone nicht möglich ist und die Erhaltung der noch intakten Zellen gefördert werden muss. Deshalb zeigen die zur Verfügung stehenden Therapien bei frühzeitiger Anwendung wesentlich bessere Behandlungsergebnisse.

Figur 3 zeigt eine schematische Darstellung (stark vereinfacht nach Faller A, Schünke M, Der Körper des Menschen, Thieme, 2008) eines Blutkreislaufsystems eines Organismus und die Verteilung eines Peptids darin.

Das Blutkreislaufsystem umfasst verschiedene schematisch dargestellte Organe, wie Lunge 12, Herz 13, Leber 14, Darm 15, Niere 16 und Gehirn 19, sowie Neuronen 18 darin. Darüber hinaus sind auch die Hauptadern 11, welche diese Organe verbinden dargestellt. Das Peptid 1 ist durch Dreiecke entlang der Adern 11 dargestellt. Die Abbauprodukte des Peptids 1

sind durch einzelne Striche innerhalb der Umrisse der Niere 16 dargestellt.

Die Verteilung des Peptids 1 im Blutkreislaufsystem 10 umfasst vier Phasen, die entlang der Darstellung von oben nach unten aufgeführt sind.

Phase I: Das Peptid 1 wird in das Blutkreislaufsystem 10 des Organismus injiziert.

10

Phase II: Über das Blutkreislaufsystem 10 wird das Peptid 1 in die Organe 12, 13, 14, 15, 16 und 19 des Organismus transportiert .

15 Phase III: Das zirkulierende Peptid 1 bindet spezifisch an den Acetylcholinrezeptor 4 und sammelt sich an den Neuronen 18, weil diese den Acetylcholinrezeptor 4 produzieren.

Phase IV: Nicht gebundenes Peptid 1 wird schnell verstoffwechselt und enzymatisch abgebaut. Der Organismus unterscheidet nicht zwischen eigenen Peptiden und dem Peptid 1, weil es aus Aminosäuren 2, 3 aufgebaut ist, die den körpereigenen Molekülen entsprechen. Die Abbauprodukte 17 des Peptids 1 und der Aminosäuren 2, 3 sammeln sich vorwiegend in der Niere 16 von wo aus sie über die Blase und den Harnleiter ausgeschieden werden.

20

25

Referenzen

- 5 Dani JA, Bertrand D; Nicotinic acetylcholine receptors and
nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous sys-
tem; Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007; 47:699-729.
- Faller A, Schünke M; Der Körper des Menschen; Thieme-Verlag;
2008
- 10 Massoud TF, Garnbhir SS; Molecular imaging in living subjects:
seeing fundamental biological processes in a new light; Genes
Dev. 2003 Mar 1; 17 (5) :545-80 .
- 15 Neundorff I, Rennert R, Franke J, Közle I, Bergmann R; De-
tailed analysis concerning the biodistribution and metabolism
of human calcitonin-derived cell-penetrating peptides; Bio-
conjug Chem. 2008 Aug; 19 (8) :1596-603 .
- 20 Quik M, Polonskaya Y, Kulak JM, McIntosh JM; Vulnerability of
125I-alpha-conotoxin MII binding sites to nigrostriatal dam-
age in monkey; J Neurosci. 2001 Aug 1; 21 (15) :5494-500 .

Patentansprüche

1. Verwendung eines Peptids (1) zur Herstellung eines Agens zur Detektion von Neuronen (18), die einen Acetylcholinrezeptor (4) exprimieren,
5 dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) an den Acetylcholinrezeptor (4) bindet und ein ¹¹C-Kohlenstoffatom aufweist.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Peptid (1) mindestens eine D-Aminosäure (2) aufweist .
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 ,
dadurch gekennzeichnet,
das Peptid (1) ein Antagonist des Acetylcholinrezeptors (4) ist.
- 20 4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Acetylcholinrezeptor (4) ein nicotinerger Acetylcholinrezeptor (4) ist.
- 25 5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Agens ein Radiopharmakon ist.
- 30 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das ¹¹C-Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3) des Peptids (1) ist.

7. Radiopharmakon zum Nachweis von Neuronen (18), die einen Acetylcholinrezeptor (4) exprimieren, umfassend ein Peptid (1),
dadurch gekennzeichnet,
5 dass das Peptid (1) an den Acetylcholinrezeptor (4) bindet und ein ^{11}C -Kohlenstoffatom aufweist.
8. Radiopharmakon nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass das ^{11}C -Kohlenstoffatom das Carbonylkohlenstoffatom einer Aminosäure (2), vorzugsweise der N-terminalen Aminosäure (3) des Peptids (1) ist.
9. Radiopharmakon nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet,
15 dass es ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Biomarker ist.

FIG 1

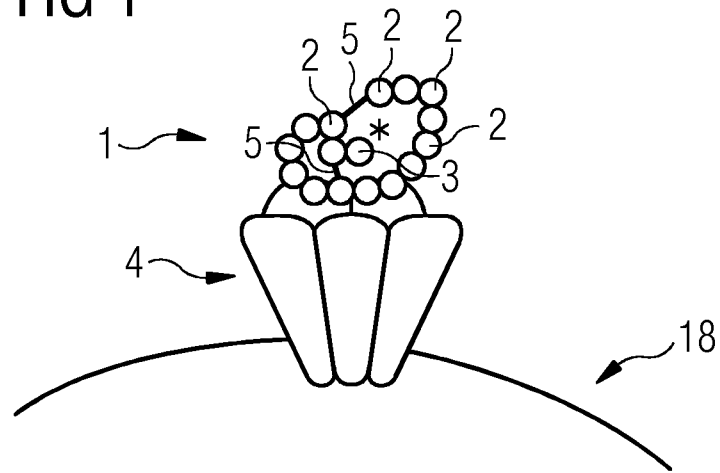


FIG 2

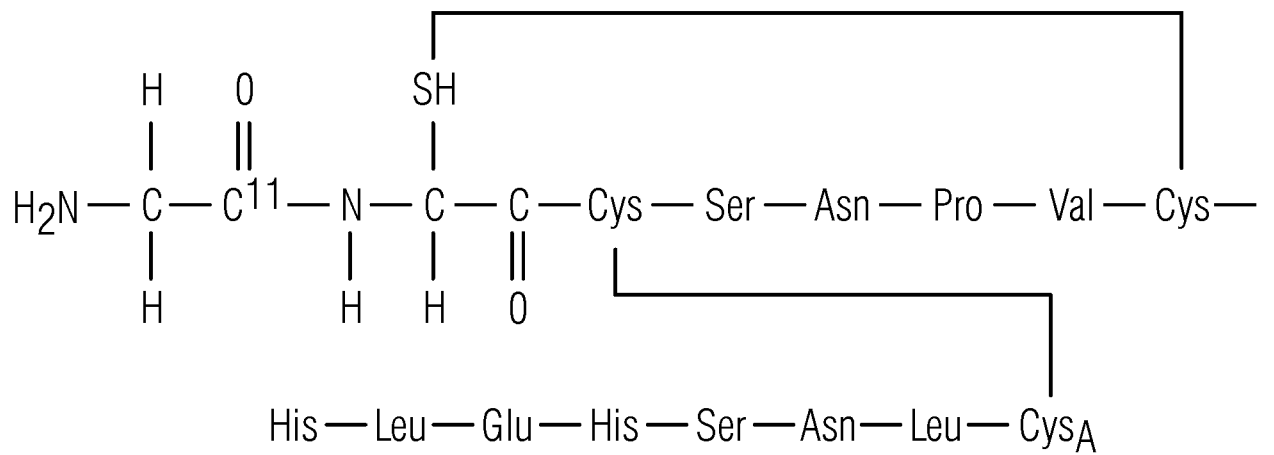
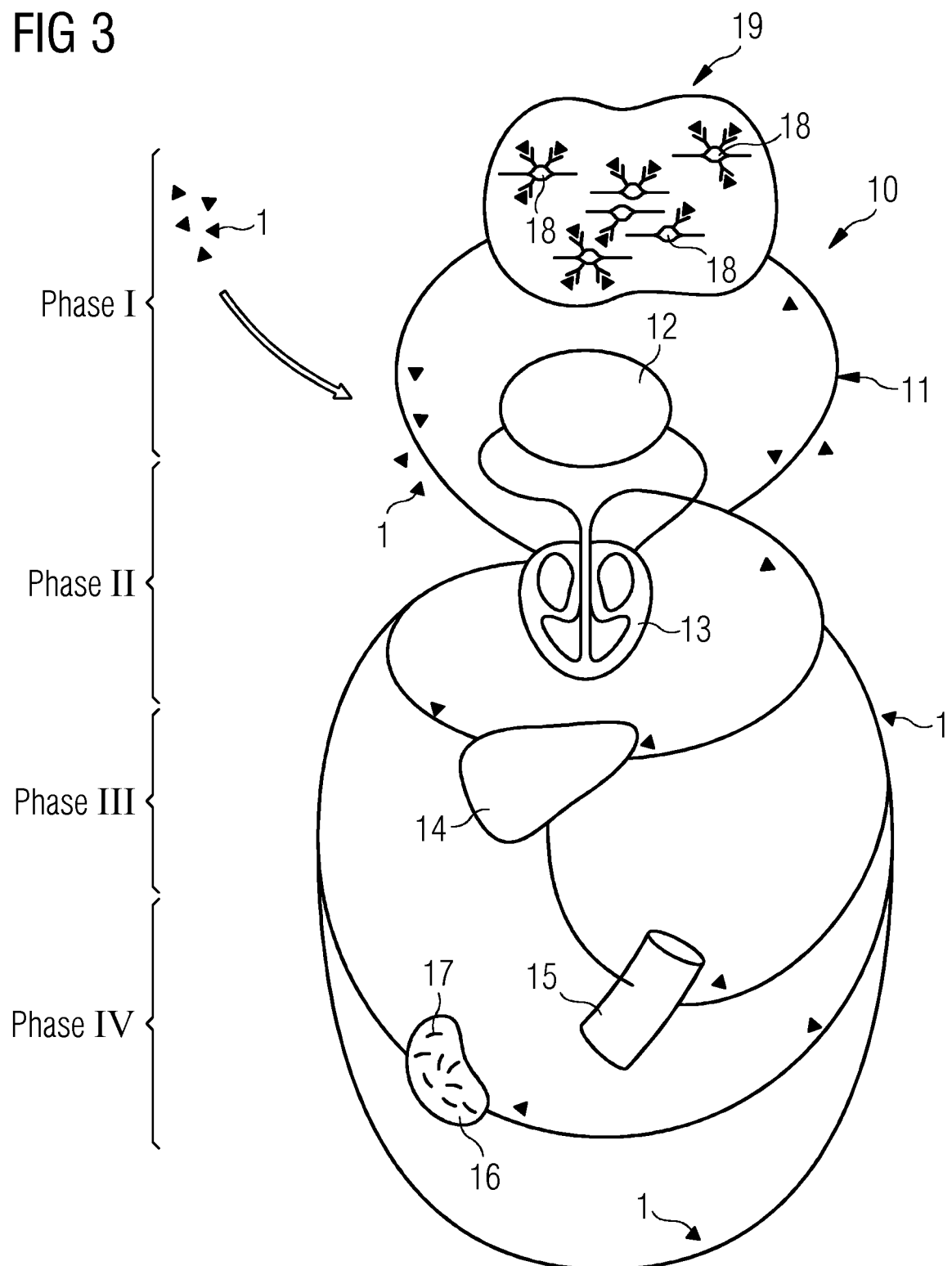


FIG 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal , WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	MI KAKO OGAWA ET AL: "Synthesis and evaluation of new imaging agent for central nicotinic acetylcholine receptor [alpha]7 subtype" , NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol . 37, no. 3, 1 April 2010 (2010-04-01) , pages 347-355 , XP55011215 , ISSN: 0969-8051 , DOI : 10.1016/j.nucmedbio.2009.11.007 abstract figures 5, 6 page 353, column 2, paragraph 2 - page 354, column 2, paragraph 2 ----- -/- .	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 2011

Date of mailing of the international search report

14/11/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Monami , Amelie

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	HARTVIG P ET AL: "Kinetics of four ¹¹C-1 labelled enkephalins in the brain, pituitary and plasma of Rhesus monkeys", REGULATORY PEPTIDES, ELSEVIER SCIENCE BV, NL, vol. 16, no. 1, 1 December 1986 (1986-12-01), pages 1-13, XP023462538, ISSN: 0167-0115, DOI: 10.1016/0167-0115(86)90190-4 [retrieved on 1986-12-01] abstract figure 1 page 3, paragraph 1	1-9
A	HENRIKSEN G ET AL: "Proof of principle for the use of ¹¹C-1 labelled Peptides in tumour diagnosis with PET", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 31, no. 12, 10 August 2004 (2004-08-10), pages 1653-1657, XP002383248, ISSN: 1619-7070, DOI: 10.1007/S00259-004-1582-1 abstract figures 1-3	1-9
A	HORTI A G ET AL: "Development of radioligands with optimized imaging properties for quantification of nicotinic acetylcholine receptors by positron emission tomography", LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 86, no. 15-16, 10 April 2010 (2010-04-10), pages 575-584, XP026987549, ISSN: 0024-3205 [retrieved on 2009-03-18] abstract page 577, column 2, paragraph 2 - page 578, column 1, paragraph 1 page 578, column 2, paragraph 2 - page 579, column 1, paragraph 1	1-9
A, P	wo 2011/012414 AI (SIEMENS AG [DE]; LADE OLIVER [DE]; KINZL MARKUS [DE]; STECKENBORN ARNO) 3 February 2011 (2011-02-03) cited in the application figures 1, 2 page 7, line 27 - page 8, line 8	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/059875

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011012414 AI	03-02-2011	DE 102009035645 AI	03-02-2011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K51/08

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiert Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal , WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MI KAKO OGAWA ET AL: "Synthesis and evaluation of new imaging agent for central nicotinic acetylcholine receptor [alpha]7 subtype" , NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, Bd. 37, Nr. 3, 1. April 2010 (2010-04-01) , Seiten 347-355 , XP55011215 , ISSN: 0969-8051 , DOI : 10.1016/j.nucmedbio.2009.11.007 Zusammenfassung Abbildungen 5, 6 Seite 353, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 354, Spalte 2, Absatz 2 ----- -/- .	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. November 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/11/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Monami , Amelie

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HARTVIG P ET AL: "Kinetics of four ¹¹C-1 labelled enkephal in Peptides in the brain, pituitary and plasma of Rhesus monkeys" , REGULATORY PEPTIDES, ELSEVIER SCIENCE BV, NL, Bd. 16, Nr. 1, 1. Dezember 1986 (1986-12-01) , Seiten 1-13 , XP023462538, ISSN: 0167-0115 , DOI : 10.1016/0167-0115 (86)90190-4 [gefunden am 1986-12-01] Zusammenfassung Abbildung 1 Seite 3, Absatz 1 -----	1-9
A	HENRIKSEN G ET AL: "Proof of principle for the use of ¹¹C-1 labelled Peptides in tumour diagnosis with PET", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, Bd. 31, Nr. 12, 10. August 2004 (2004-08-10) , Seiten 1653-1657 , XP002383248, ISSN: 1619-7070, DOI : 10.1007/S00259-004-1582-1 Zusammenfassung Abbildungen 1-3 -----	1-9
A	HORTI A G ET AL: "Development of radioligands with optimized imaging properties for quantification of nicotinic acetylcholine receptors by positron emission tomography" , LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 86, Nr. 15-16, 10. April 2010 (2010-04-10) , Seiten 575-584, XP026987549 , ISSN: 0024-3205 [gefunden am 2009-03-18] Zusammenfassung Seite 577, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 578, Spalte 1, Absatz 1 Seite 578, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 579, Spalte 1, Absatz 1 -----	1-9
A, P	wo 2011/012414 AI (SIEMENS AG [DE] ; LADE OLIVER [DE] ; KINZL MARKUS [DE] ; STECKENBORN ARNO) 3. Februar 2011 (2011-02-03) in der Anmeldung erwähnt Abbildungen 1, 2 Seite 7, Zeile 27 - Seite 8, Zeile 8 -----	1-9

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP2011/059875

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

WO 2011012414	AI	03-02-2011	DE 102009035645	AI	03-02-2011
---------------	----	------------	-----------------	----	------------