

## **Kolloquium**

**Dr. rer. nat. Holger Stephan**

Forschungszentrum Rossendorf  
Institut für Radiopharmazie

**„Entwicklung von Radiometallverbindungen für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie“**

**Zeit: Donnerstag, 20. Mai 2008, 8.<sup>00</sup>-9.<sup>30</sup>**

**Uhr**

**Ort: Haus IV, R 0.03**

Alle Interessenten sind sehr herzlich eingeladen!



## Fach-Vortrag von Dr. Stephan am 22. 05. 2008

### Thema:

“Entwicklung von Radiometallverbindungen  
für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie“

Dr. rer. nat. Holger Stephan  
Forschungszentrum  
Rossendorf  
Institut für Radiopharmazie



Innerhalb der  
Lehrveranstaltung  
Bioanalytik-I

NC-06, NB-06



# Fach-Vortrag von Dr. Holger Stephan, 22. 05. 2008, LV: Bioanalytik (NB06, NC06)



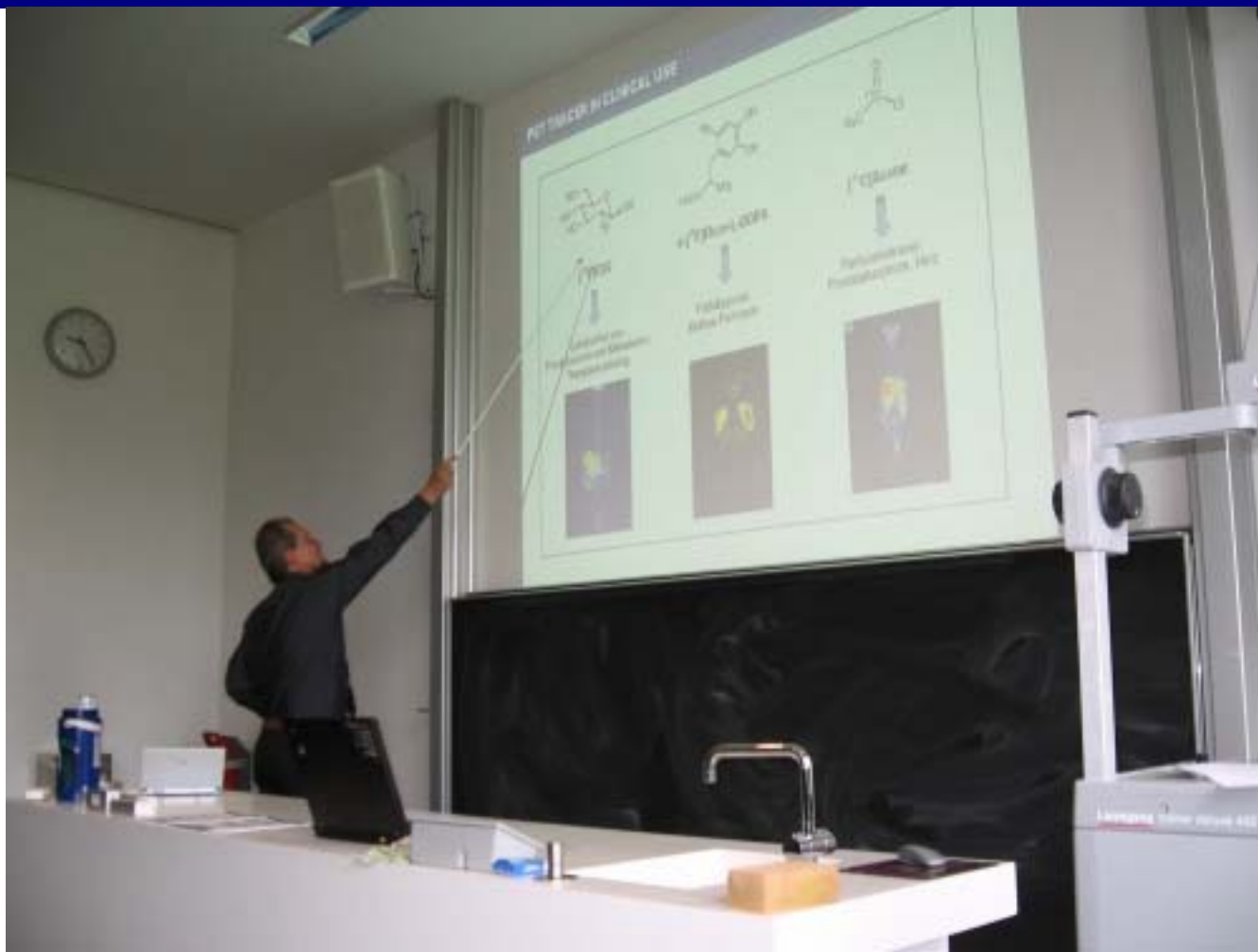


# Fach-Vortrag von Dr. Holger Stephan, 22. 05. 2008, LV: Bioanalytik (NB06, NC06)





# Fach-Vortrag von Dr. Holger Stephan, 22. 05. 2008, LV: Bioanalytik (NB06, NC06)



# Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik

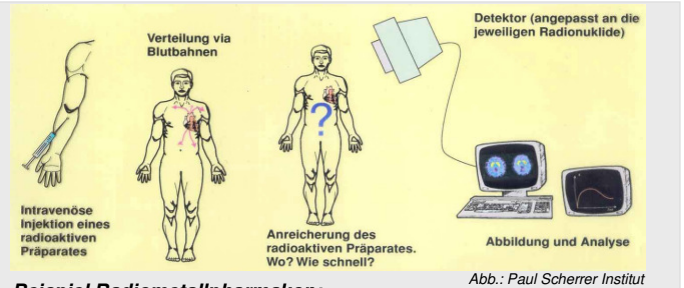
## Das Prinzip der Radiopharmazie

### Historischer Ursprung:

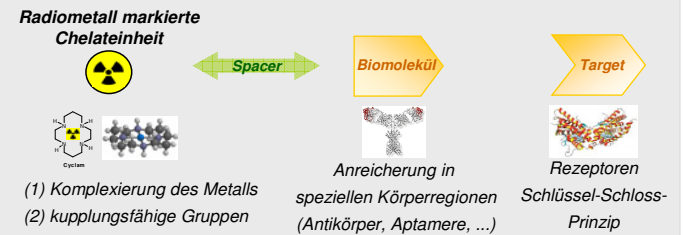
- 1913 George de Hevesy – Tracermethode (Nobelpreis 1943)
- 1935 Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel einer Ratte mit  $^{32}\text{P}$
- 1950er: Tc-Radiopharmaka

### Prinzip:

- Einbringen einer radioaktiven Substanz in den menschlichen Körper, um verschiedene Erkrankungen (u. a. Tumore) zu diagnostizieren – bioaktive Moleküle (kleine Moleküle wie Zucker, Aminosäuren,...) nehmen am Stoffwechsel teil oder lagern sich an Antigenen oder Rezeptoren an der Oberfläche von Tumoren an oder werden in die Zelle aufgenommen
- Schnittbilder zeigen die Verteilung eines Radiopharmakons im Körper (Röntgen, Ultraschall oder CT liefern nur anatomische Informationen) – bildgebende Funktionsdiagnostik
- Informationen über physiologische Veränderungen im Organismus



### Beispiel Radiometalldiagnostik:

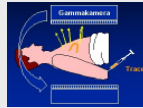


## SPECT – Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie

- ✓ 3-dimensionale Abbildungen
  - ✓ kostengünstig
  - ✓ „Arbeitspferd“ der SPECT für Breitenanwendung:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
  - ✓ Abbildung der Radionuklidverteilung von  $\gamma$ -Strahlern
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $t_{1/2} = 6,0 \text{ h}$ )     $^{123}\text{I}$  ( $t_{1/2} = 13,2 \text{ h}$ )     $^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 2,9 \text{ d}$ )

### Messprinzip der SPECT:

- Emission von  $\gamma$ -Strahlung
- zeitliche und räumliche Verteilung der Zerfallsereignisse – Rückschluss auf Kinetik und Verteilung des Radiopharmakons
- Nachweis der Strahlung durch Detektion eines  $\gamma$ -Quants



### Klinische Radiopharmakaherstellung für SPECT-Untersuchungen:



### $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexe in der klinischen Routine:

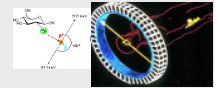
|  |  |  |
|--|--|--|
| <chem>[O-]C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1</chem><br><b>Tc-MAG<sub>3</sub></b><br>Nierenzintigraphie | <chem>[O-]C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1</chem><br><b>Tc-HMPAO</b><br>Gehirnuntersuchungen bei z.B. Demenz | <chem>[O-]C(=O)N1C(=O)NC(=O)N1</chem><br><b>Tc-MIBI</b><br>Herzuntersuchungen: Untersuchung der Myocardperfusion |
| <br>$^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$<br>Skelettabbildung                                    | <br>$^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$<br>Niere  | <br>$^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$<br>Gehirn   |
| <br>$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$<br>Herz  | <br>$^{99\text{m}}\text{Tc-Perthechnetat}$<br>Schilddrüse  |  |

## PET – Positronen-Emissions-Tomographie

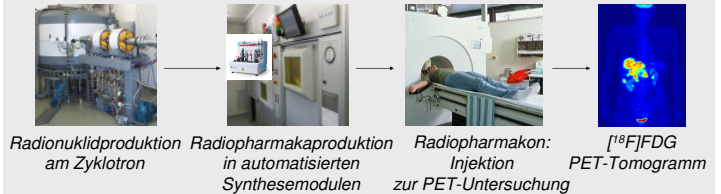
- ✓ 3-dimensionale Abbildung
- ✓ gute räumliche Auflösung und Quantifizierung der Daten
- ✓ Verwendung von Positronen emittierenden Radiopharmaka – mit kurzlebigen Radionukliden markierte, stoffwechselaktive Moleküle:  $^{11}\text{C}$  ( $t_{1/2} = 20,4 \text{ min}$ ),  $^{13}\text{N}$  ( $t_{1/2} = 9,9 \text{ min}$ ),  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2} = 109,8 \text{ min}$ ),  $^{15}\text{O}$  ( $t_{1/2} = 2 \text{ min}$ )

### Messprinzip der PET:

- Emission von  $\beta^+$  aus neutronenarmen Radionukliden
- Paarvernichtung: Kollision von Positron mit Elektron – Zerfall in 2  $\gamma$ -Quanten mit gleicher Energie im Winkel von  $180^\circ$
- Nachweis des Zerfalls durch gleichzeitige Detektion beider Quanten – Ringdetektor



### Radiopharmakaherstellung für PET-Untersuchungen im FZD ( $^{18}\text{F}$ FDG):



### PET-Tracer:

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| <chem>C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem><br><b><math>^{18}\text{F}</math>FDG</b><br>Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen; Therapiemonitoring | <chem>C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem><br><b><math>^{18}\text{F}</math>FLT</b><br>Proliferationsmessung | <chem>C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem><br><b><math>^{18}\text{F}</math>FMISO</b><br>Erfassung von hypoxischem Tumorgewebe | <chem>C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem><br><b><math>^{18}\text{F}</math>DOPA</b><br>Diagnose des M. Parkinson |
|---|---|---|--|

### Vielseitige Einsatzmöglichkeiten der PET:

- Tumor-Diagnostik (z.B. Metastasen)
  - Hirn-Diagnostik (z.B. Demenzerkrankungen)
  - Herz-Diagnostik (z.B. Infarkt)
- Kombinierte MRI / PET-Aufnahmen geben Aufschluss zu anatomischen und funktionellen Informationen

# Radioaktive Metalle für die Tumorthherapie

## Methoden der Tumorthherapie

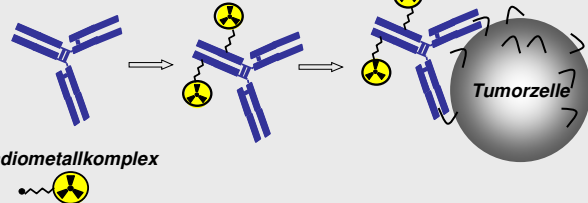
|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Primärtumor</b></p>  | <p><b>Chirurgie</b></p>  <p>-&gt; Operatives Entfernen des Tumors</p>   | <p><b>externe Strahlentherapie</b></p>  <p>-&gt; Röntgen-, Elektronen- oder Ionenstrahlen</p> |
| <p><b>Metastasen</b></p>   | <p><b>systemische Chemotherapie</b></p>  <p>-&gt; Vernichtung von Tumorzellen durch Chemotherapeutika, z.B. Cisplatin</p> | <p><b>Endoradionuklidtherapie</b></p> <p>-&gt; Interne Bestrahlung durch Radionuklid-tragende tumoraffine Moleküle<br/>⇒ <b>Radiopharmazie</b></p>                             |

## Endoradionuklidtherapie

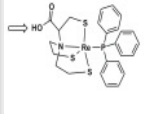
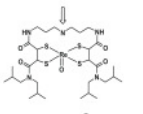
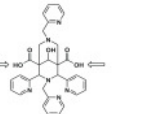
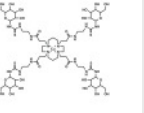
### Prinzip

**Beispiel: Radioimmuntherapie**

Monoklonaler Antikörper + Radiotherapeutikum → Radiometallkomplex → Tumorzelle

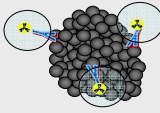


**Entwicklung neuer Radiometallkomplexe**

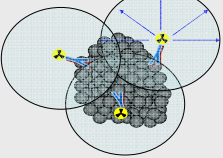
|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| <b>Rheniumkomplexe (<sup>188</sup>Re)</b>   | <b>Kupferkomplexe (<sup>64</sup>Cu/<sup>67</sup>Cu)</b>                             |   |   |
| „4+1“-Ligandkonzept   | Verbrückte DMSA-Einheiten (S4)  | Bispindinkomplexe   | Dendritische Einheiten  |

### Herausforderung und Probleme

- niedrige Belastung von Normalgewebe (Knochenmark, Niere, Leber u.a.)
- rasche Ausscheidung „freier“ radioaktiver Substanzen über die Niere
- Akkumulation im Tumor (Zelle, Zellkern, DNS)
- hohe Strahlendosis im Tumor



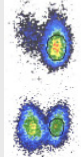
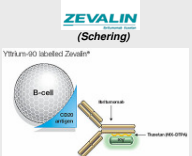
kurze Reichweite von  $\alpha$ -Strahlern und Augerelekttronen-Emittern



**Crossfire** Effekt bei  $\beta$ -Strahlern

| $\alpha$ -Strahler       |           |  | $\beta$ -Strahler |           |   |
|--------------------------|-----------|--|-------------------|-----------|---|
| Nuklid                   | $t_{1/2}$ | Produktion                                     | Nuklid            | $t_{1/2}$ | Produktion                                    |
| At-211                   | 7.2 h     | Teilchenbeschleuniger                          | Y-90              | 64.8 h    | Kernreaktor/Generator                         |
| Bi-212                   | 1.0 h     | <sup>224</sup> Ra/ <sup>212</sup> Bi-Generator | Lu-177            | 160.8 h   | Kernreaktor                                   |
| Bi-213                   | 0.76 h    | <sup>225</sup> Ac/ <sup>213</sup> Bi-Generator | Cu-67             | 62.0 h    | Zyklotron                                     |
| Augerelekttronen-emitter |           |  | Ho-166            | 27 h      | Kernreaktor                                   |
| Nuklid                   | $t_{1/2}$ | Produktion                                     | I-131             | 193.0 h   | Kernreaktor                                   |
| I-125                    | 1440 h    | Kernreaktor                                    | Sm-153            | 46.3 h    | Kernreaktor                                   |
| Ga-67                    | 78.3 h    | Zyklotron                                      | Re-188            | 16.8 h    | <sup>188</sup> W/ <sup>188</sup> Re-Generator |

## Anwendungen

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Klassische Anwendung: I-131</b></p> <p>➔ <b>Bekämpfung von Schilddrüsentumoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Anwendung seit den 40er Jahren</li> <li>&gt; am häufigsten angewandtes Radiotherapeutikum</li> <li>&gt; basiert auf hochselektiver Aufnahme von freiem Iodid in der Schilddrüse</li> </ul>  <p>Patientin mit Schilddrüsenüberfunktion mit einem „heißen Knoten“ im linken Schilddrüsenlappen.</p> <p>Dieselbe Patientin 6 Monate nach Radioiodtherapie. Es liegt jetzt eine normale Schilddrüsenfunktion vor. Der „heiße Knoten“ ist funktionell weitgehend ausgeschaltet.</p> | <p><b>Aktuelles Beispiel: Y-90</b></p> <p>➔ <b>Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphdrüsenkrebs</li> <li>&gt; Zevalin seit 2004 in EU zugelassen</li> <li>&gt; Radioimmuntherapie: Patient bekommt radioaktiv den markierten Antikörper CD20 injiziert, der gezielt zur Oberfläche der Krebszellen befördert wird</li> </ul>  |
|--|---|