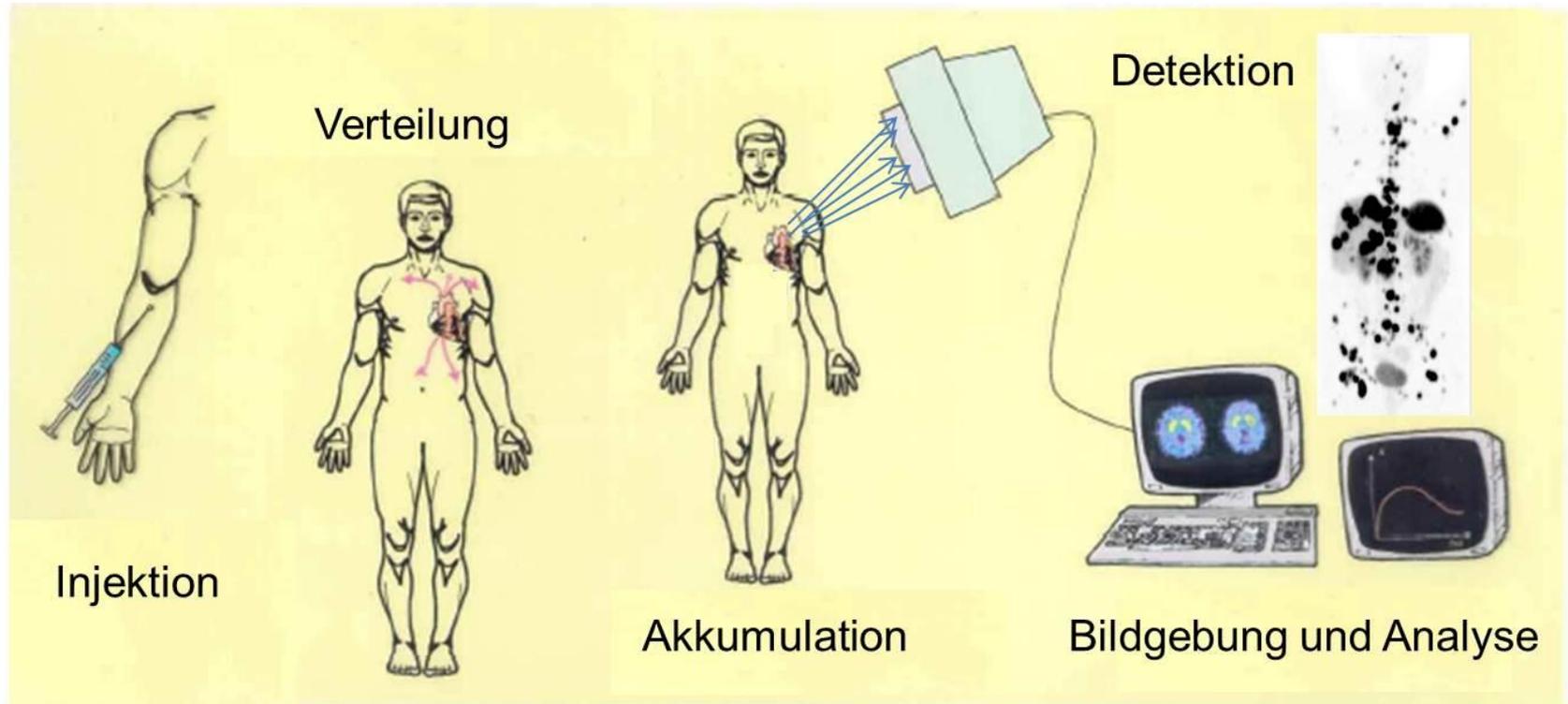


Prinzip der Radiopharmazie



Therapeutisches Werkzeug
(z.B. Betastrahlung)

Signalgenerator
(Gamma, Positronen)

Radionuklid



Radionuklide für Diagnostik und Therapie

Diagnostik

^{18}F : Positronen (e^+)
HWZ: ~ 120 min
(Zyklotron)

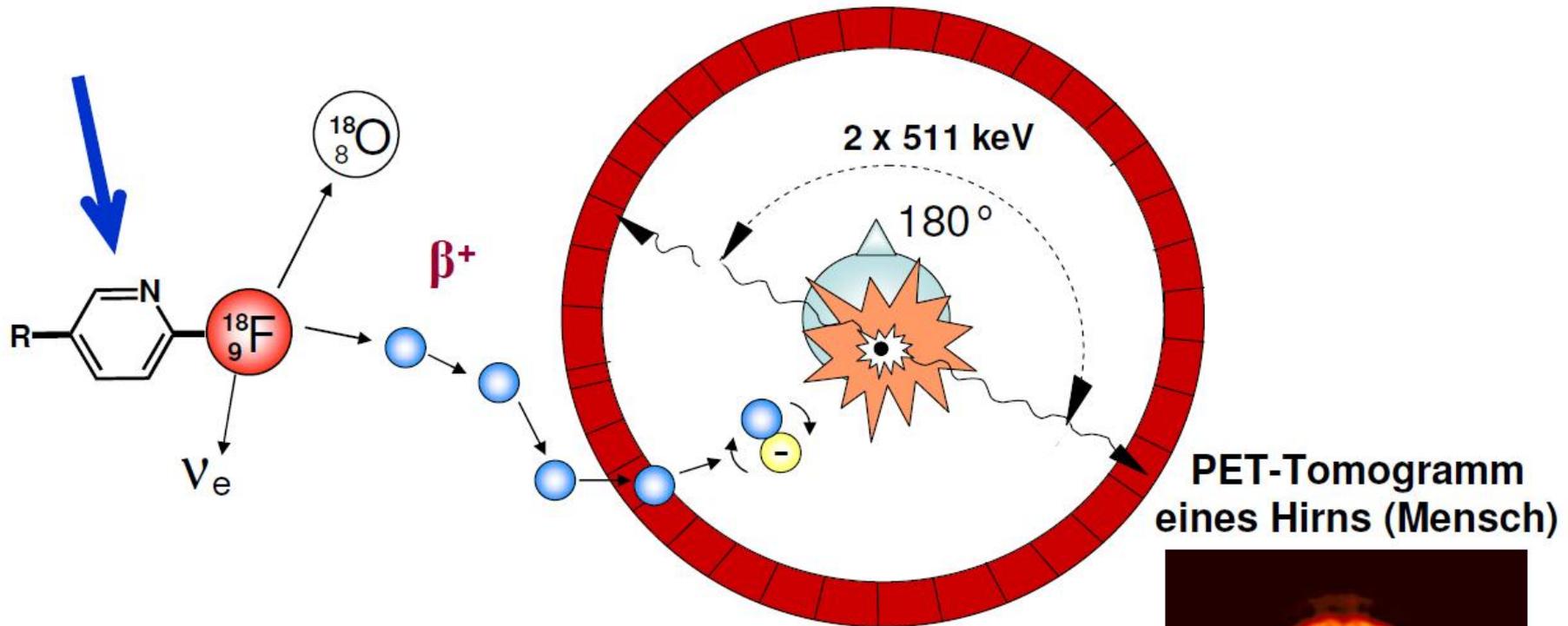
$^{99\text{m}}\text{Tc}$: Gammastrahler
HWZ: 6 Std.
(Generator)

Therapie

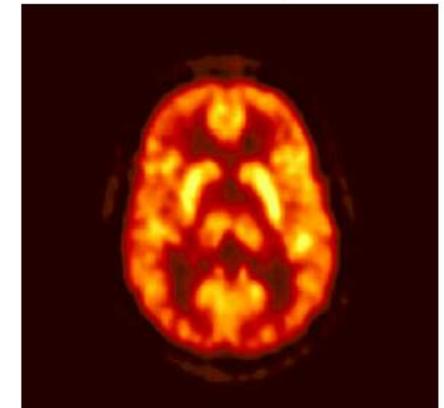
^{90}Y : Beta (e^-), 2,27 MeV
HWZ: 2,7 Tage
(Kernreaktor)

^{177}Lu : Beta (e^-), 0,5 MeV
HWZ: 6,7 Tage
(Kernreaktor)

Bildgewinnung bei der Positronen-Emissions-Tomographie

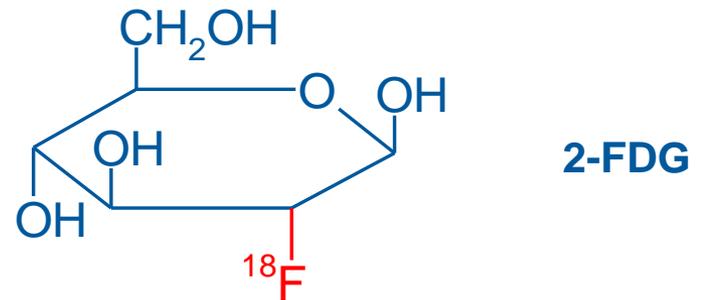
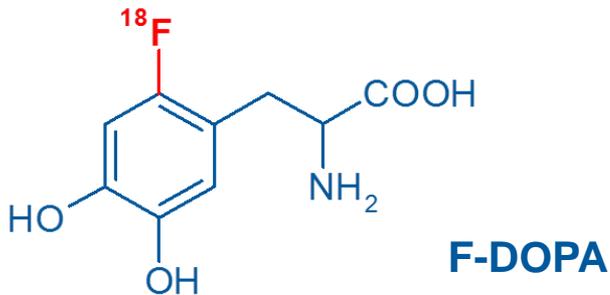
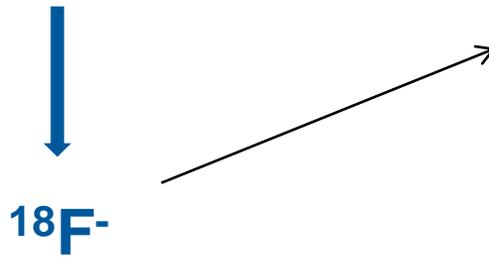


- Annihilation \rightarrow 2 x Gamma – Emission, 180°
- \rightarrow Detektion \rightarrow Bildrekonstruktion
- \rightarrow Tomogramm (3 – dimensionale, quantitative Darstellung der Verteilung radioaktiver Substanzen) \rightarrow Auswertung

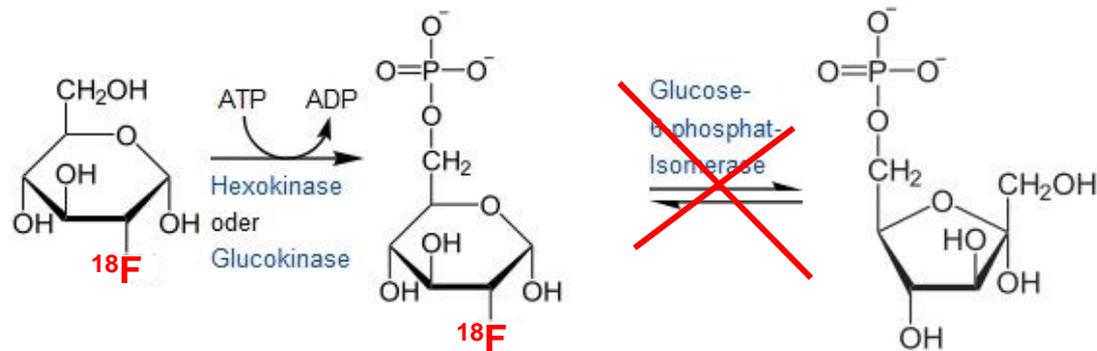
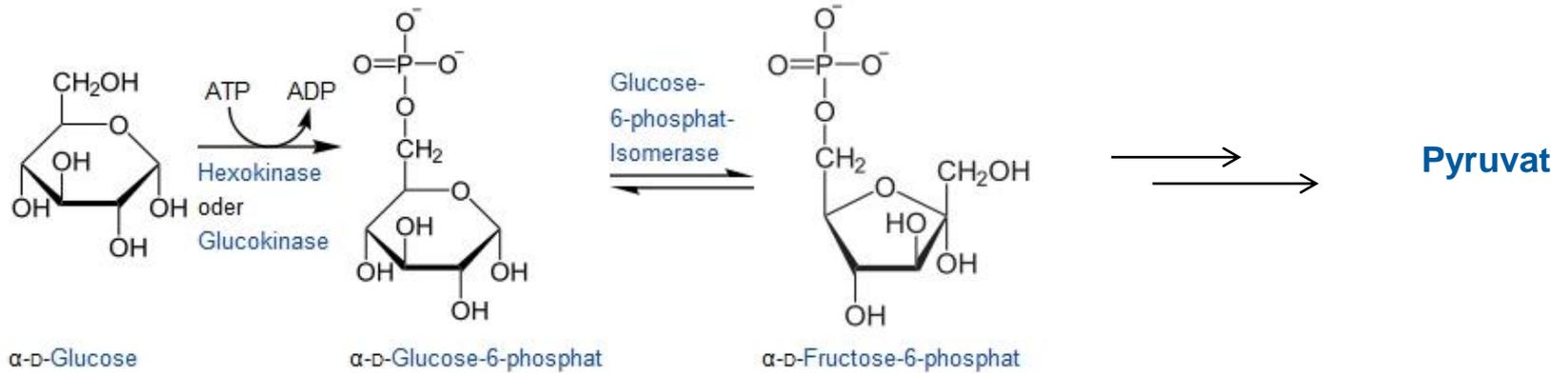




$K^{18}F$
Skelett
(Knochenmetastasen)



2-Fluordesoxyglucose (2-FDG): Geblockter Metabolismus



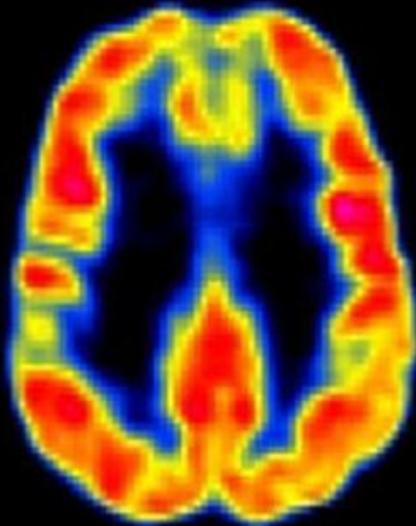
2-Fluorodesoxyglucose

2-Fluorodesoxyglucose-6-phosphat

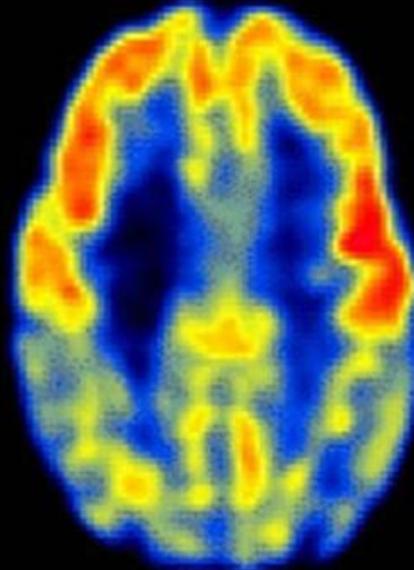
2-FDG-PET: Metastasen bei Melanom



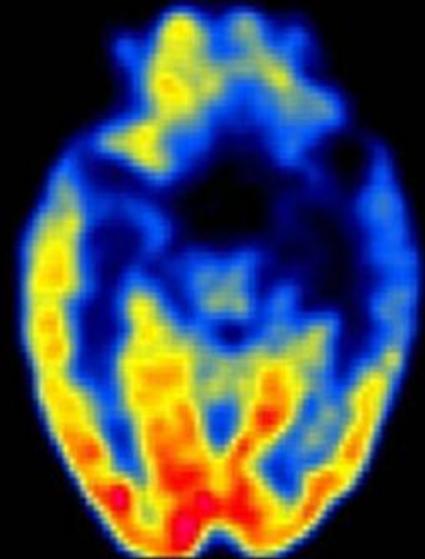
2-FDG-PET: Diagnostik und Differenzierung von Demenzerkrankungen



NORMAL AGING

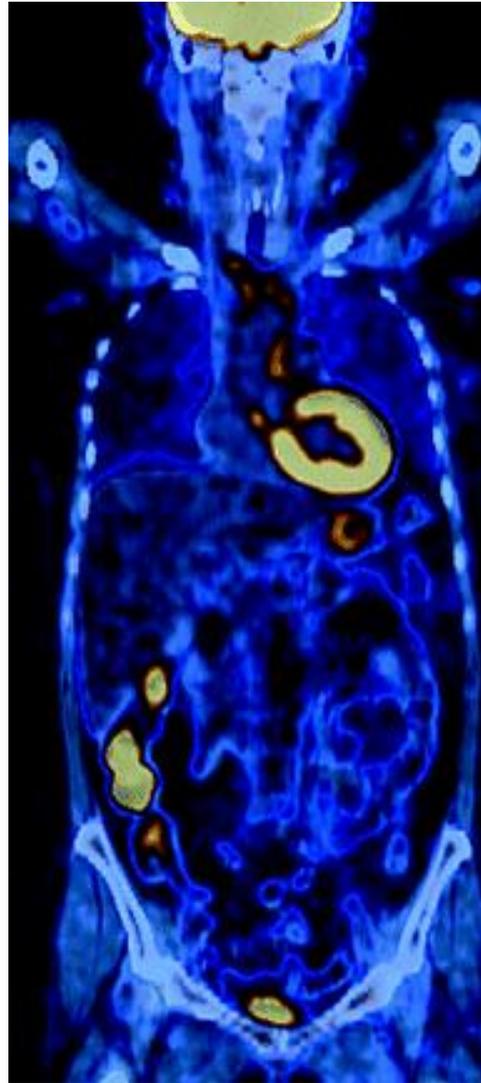


ALZHEIMER'S

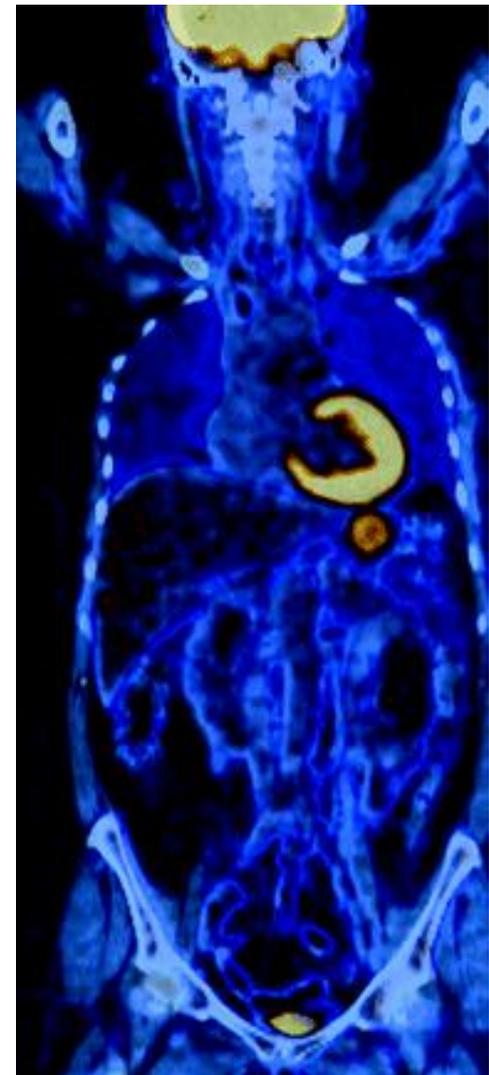


PICK'S

2-FDG-PET: Herz

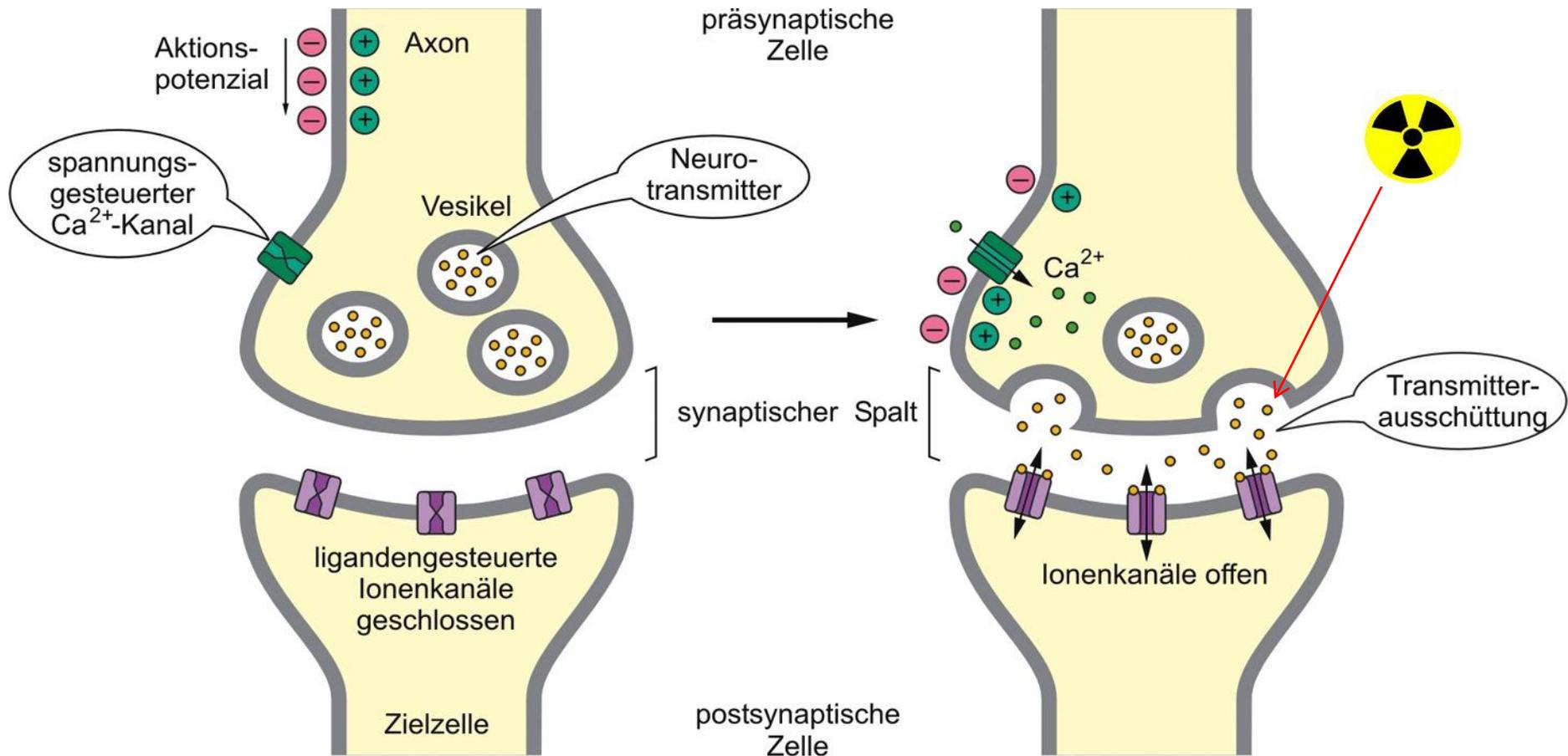


^{18}F -FDG PET-CT zeigt eine ausgedehnte Aortitis in Aorta ascendens, Aortenbogen und absteigender Aorta.



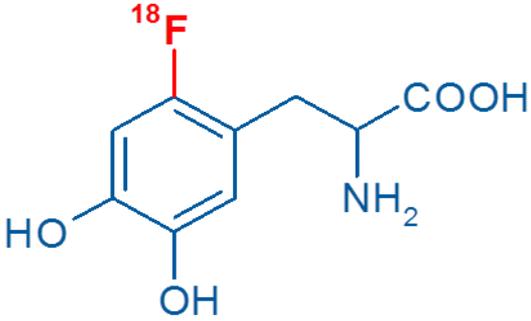
^{18}F -FDG PET-CT nach der Behandlung

Signalübertragung durch Neurotransmitter an Synapsen

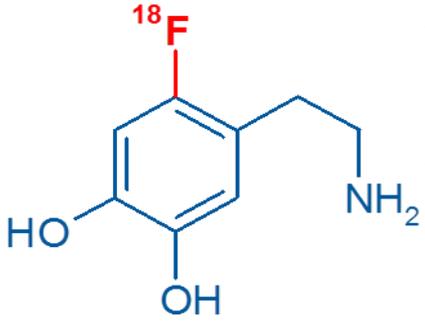


Aus Müller-Esterl, *Biochemie*, © 2004 Elsevier GmbH

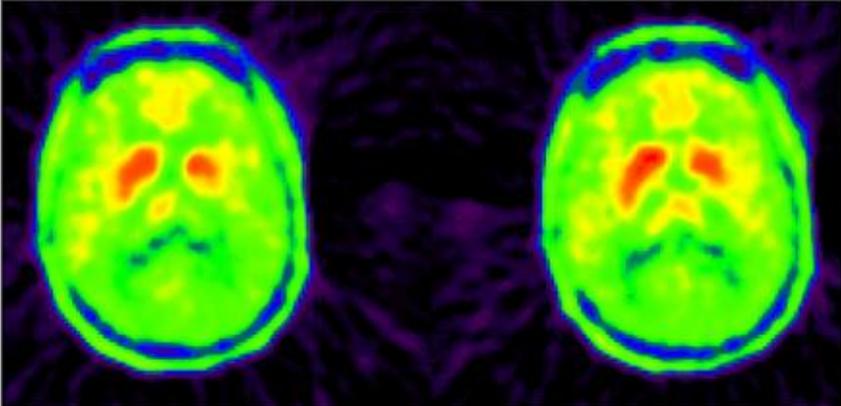
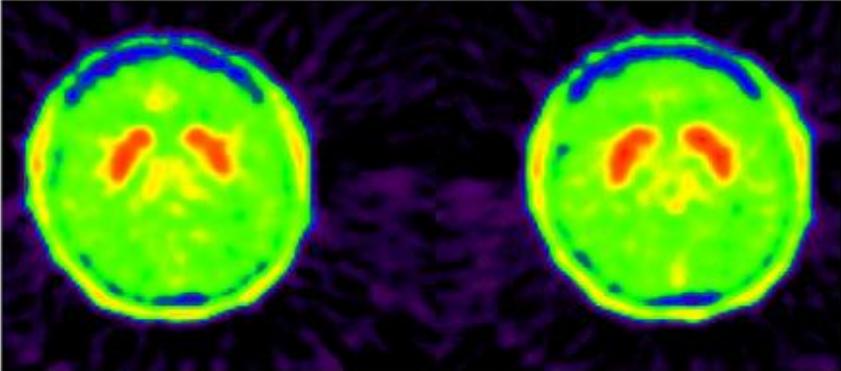
Aufnahme von ^{18}F -DOPA



↓
enzymatischer Abbau
↓



Kontrolle



Parkinson-Patient

Technetium-99m: das „Arbeitspferd“ der diagnostischen Nuklearmedizin

→ ca. **80%** aller nuklearmedizinischen Untersuchungen

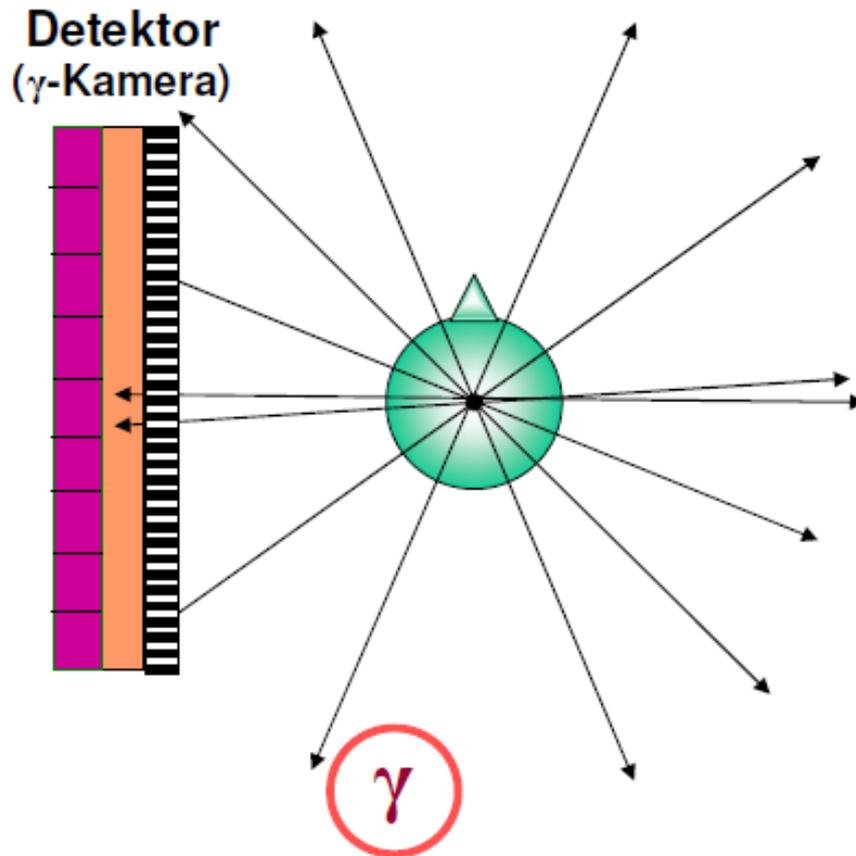
- optimale Nuklideigenschaften (**Halbwertszeit: 6 h, γ -Energie: 140 keV**)
- **$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator**
- einfache Herstellung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmakons in der Klinik über **vorgefertigte nicht-radioaktive Kits**

Gammastrahler: Gamma-Kamera → SPECT

Gamma-Quanten emittierende Radiopharmaka

Klassische γ -Kamera

^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{67}Ga



→ Basis der
modernen Nuklearmedizin

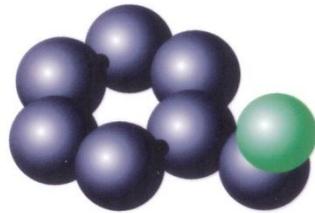
SPECT-Technik

„Verfremdung“ durch radioaktive Markierung



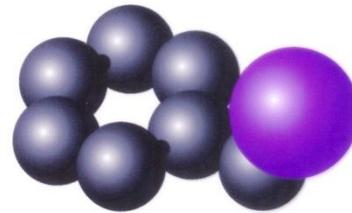
C-11

unverändertes
Substrat



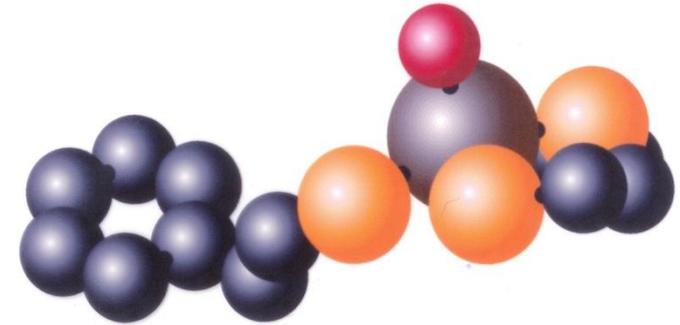
F-18

F für -H,-OH



I-123

I für -H,-OH,-CH₃

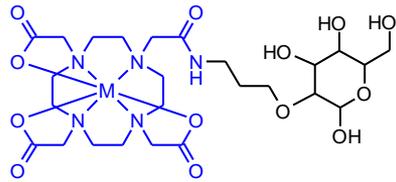


Tc-99m, Re-188

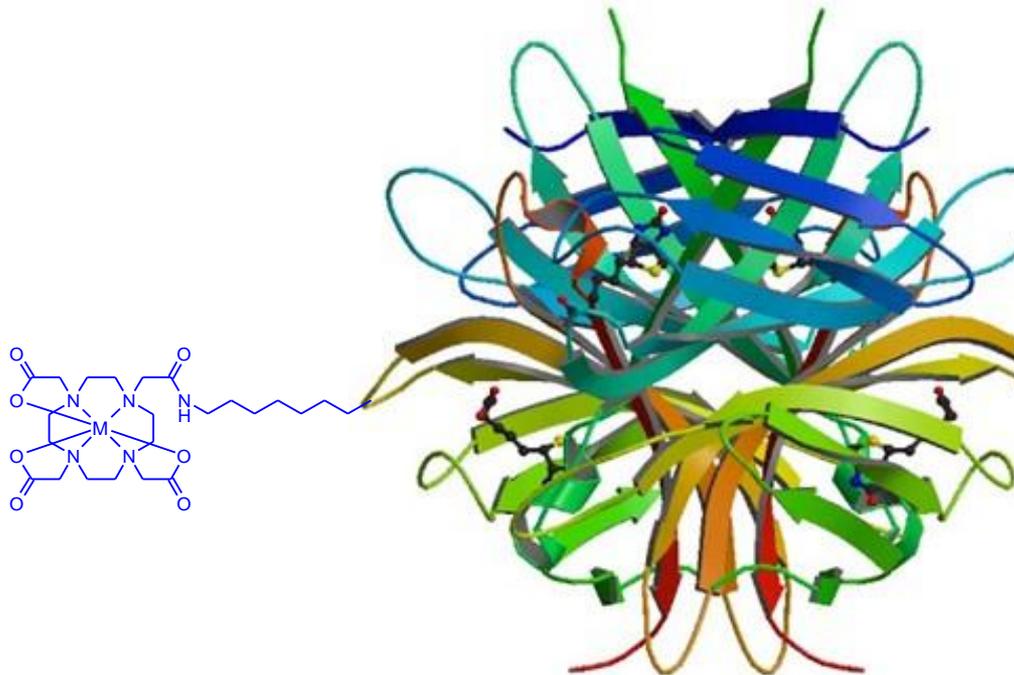
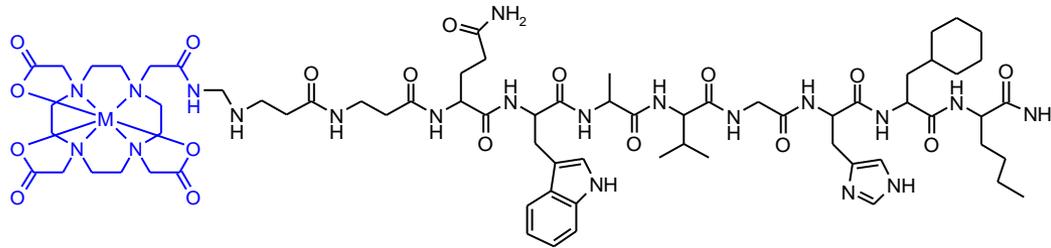
drastische
Molekülveränderung

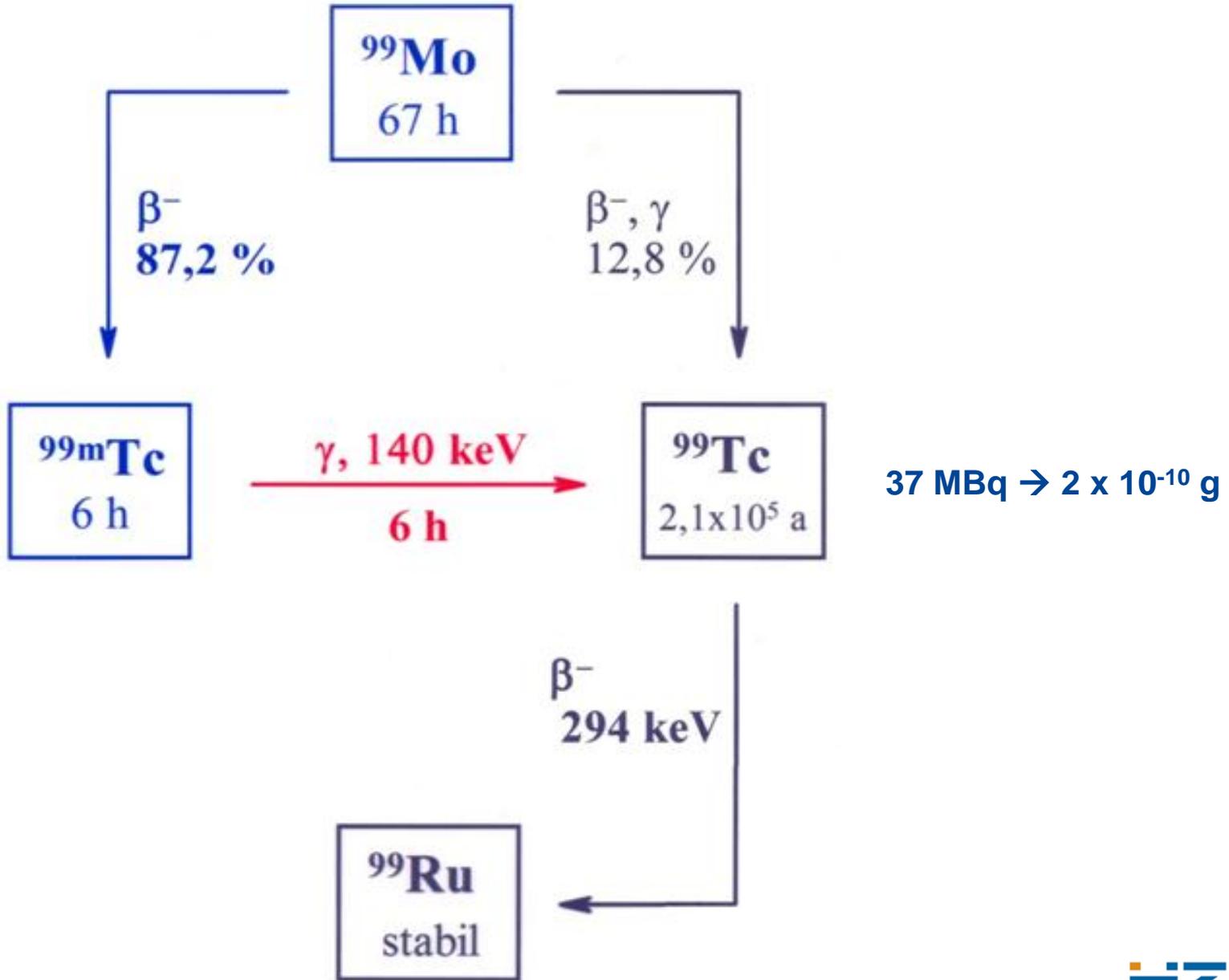


zunehmende Verfügbarkeit
zunehmende physiologische Veränderungen

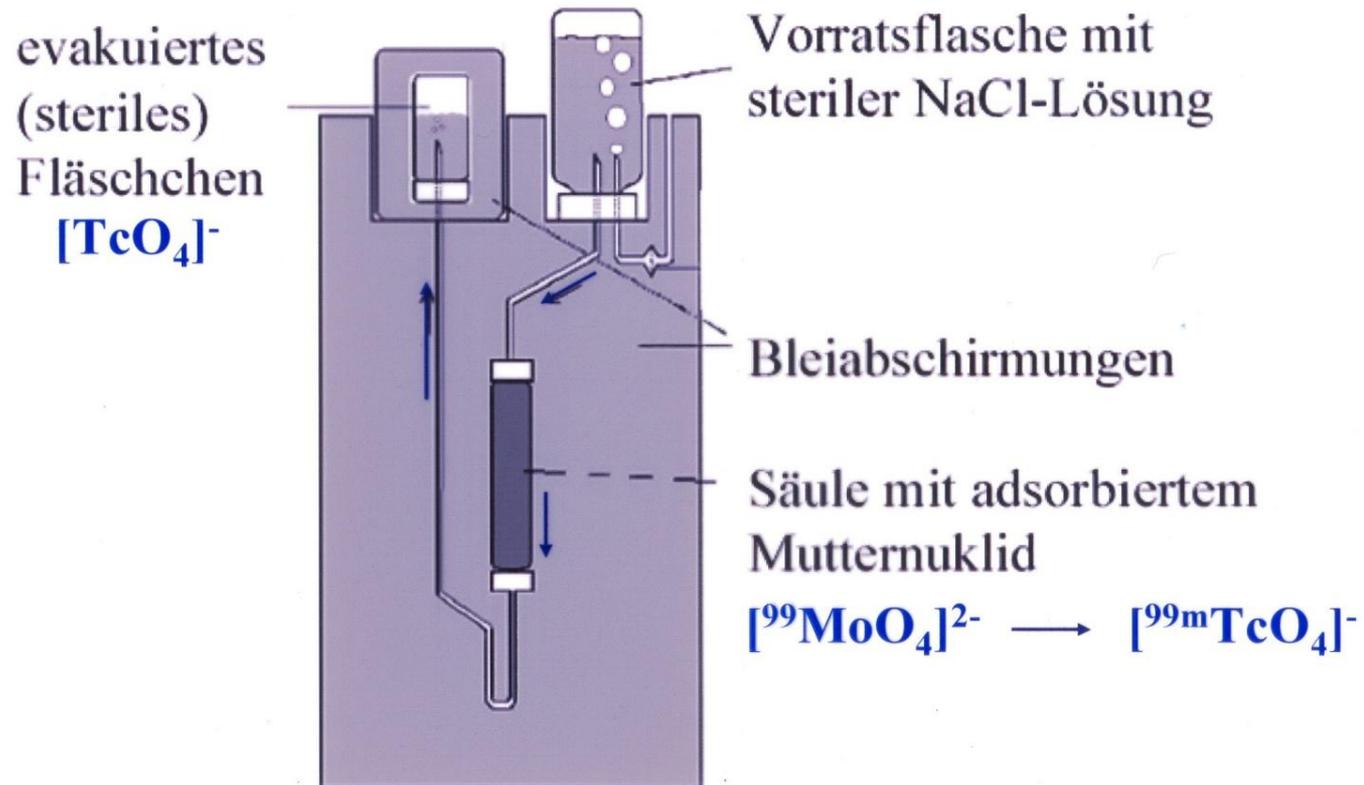


Komplexenheit beeinflusst Bioverhalten durch Ladung, Lipophilie, Volumen.....





Schema eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators



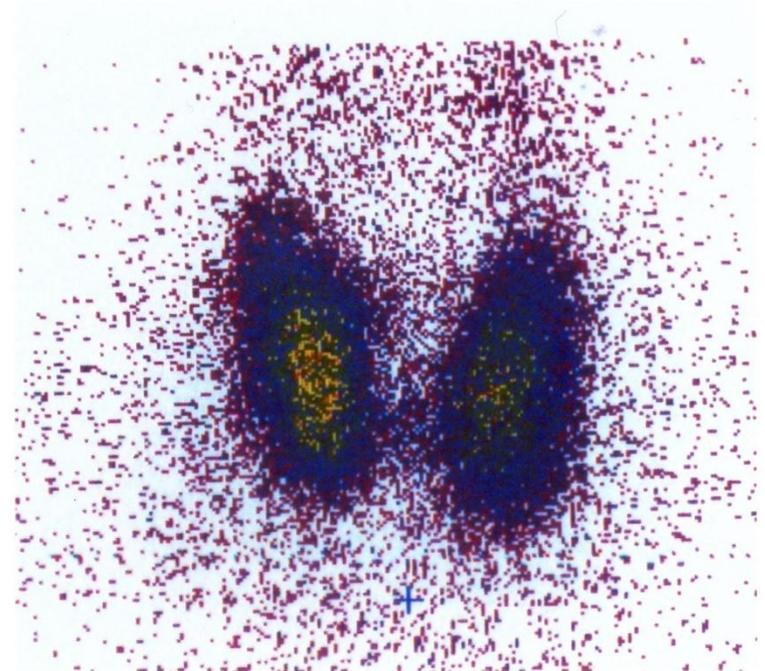


„Imitator“ in einem aktiven Transportprozess

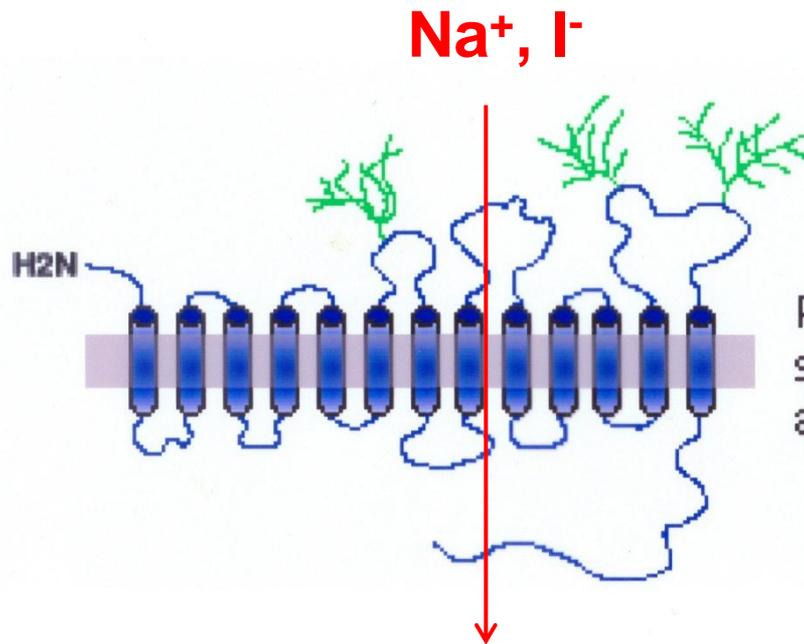
Harper, Lathrop (1961):

- Anreicherung von Pertechnetat in **Schilddrüse**, Speicheldrüsen und Magen

Natrium-Iodid-Symporter



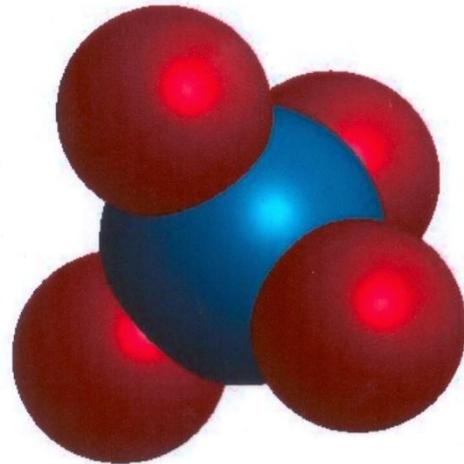
Der Natrium-Iodid-Symporter (NIS)



Proposed structure of the Na/I symporter showing 13 membrane spanning domains and 3 extracellular glycosylation sites.

Schilddrüse, Speicheldrüsen, Magenschleimhaut etc.,

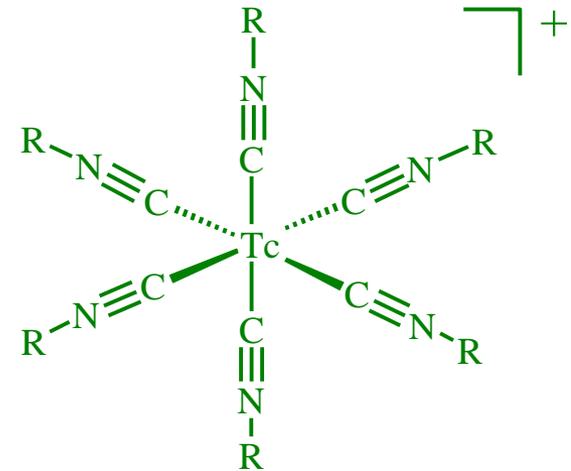
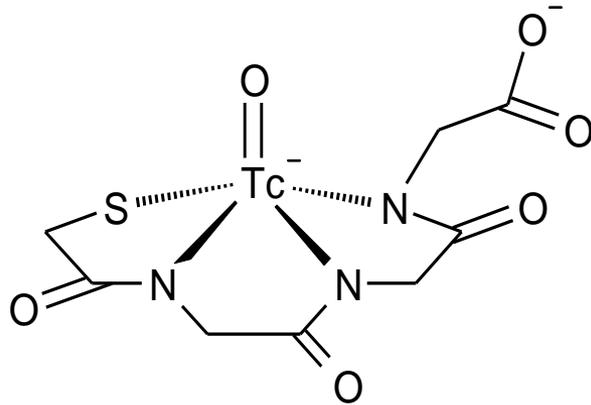
Anionen als Substrate des Iodid-Transportsystems



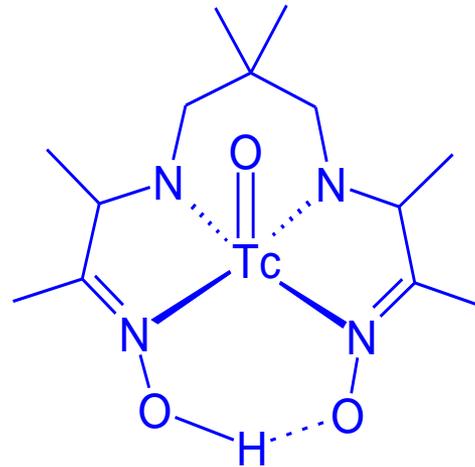
$r =$ TcO_4^- 2.52 \AA vs. I^- 2.20 \AA

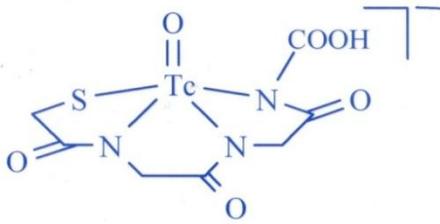


^{99m}Tc -Komplexe in der klinischen Anwendung



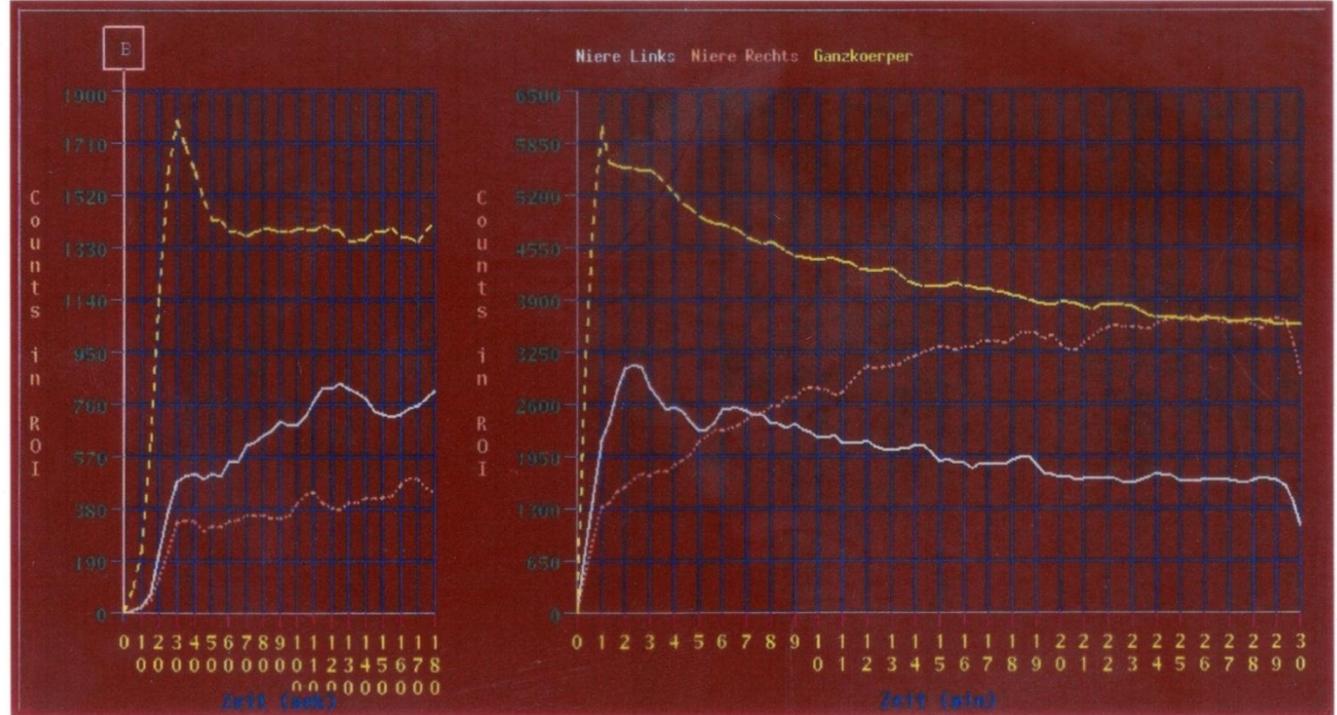
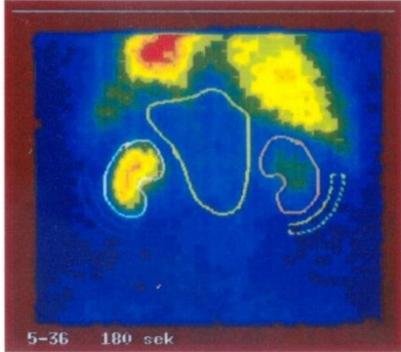
($\text{R} = \text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$)





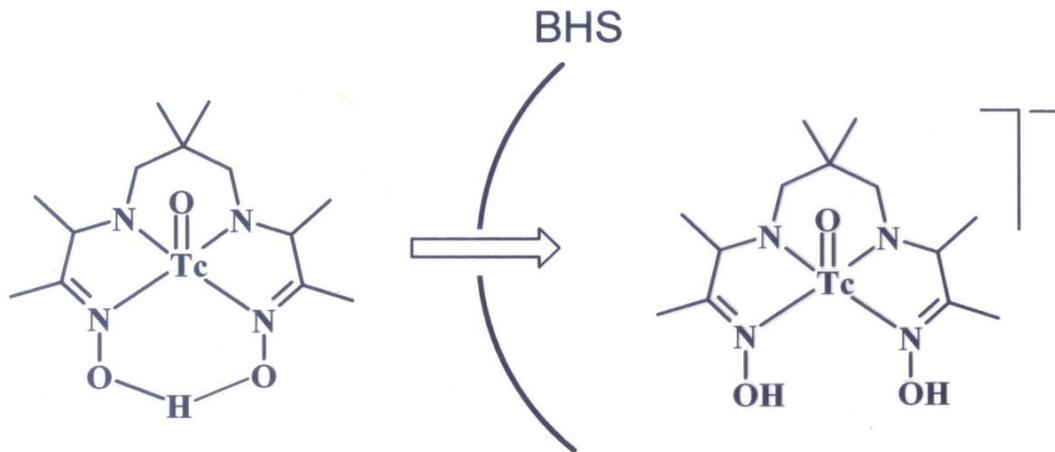
^{99m}Tc-MAG3

70% ige Nierenarterienstenose rechts bei Hypertonus

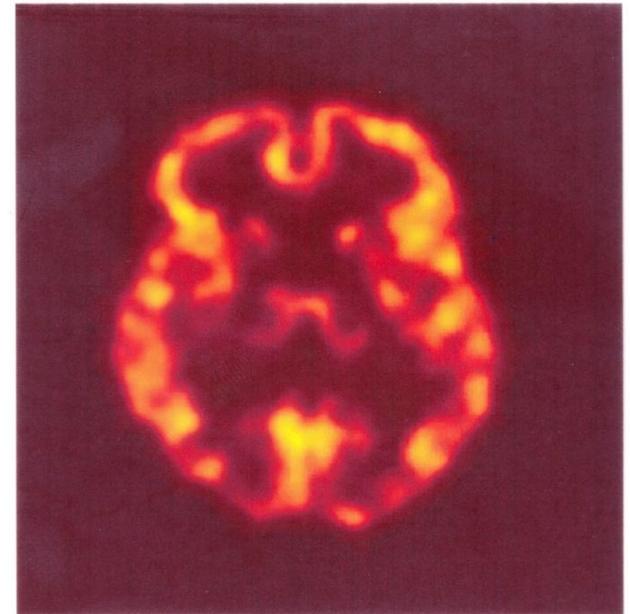


Hirndurchblutung (Perfusion)

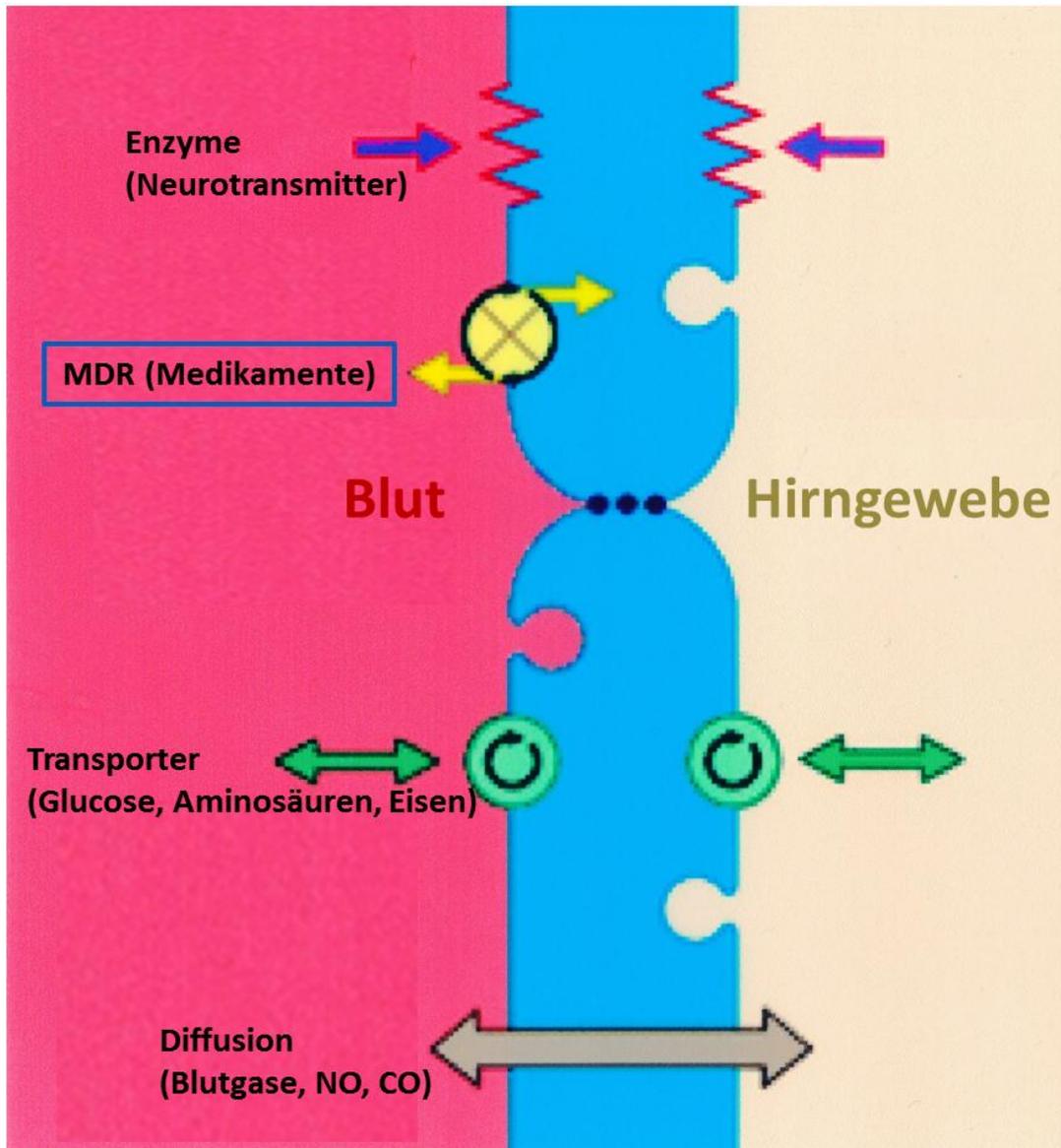
Lipophile Substanzen können die Blut-Hirn-Schranke durch Diffusion passieren.



Tc-HMPAO



Blut-Hirn-Schranke

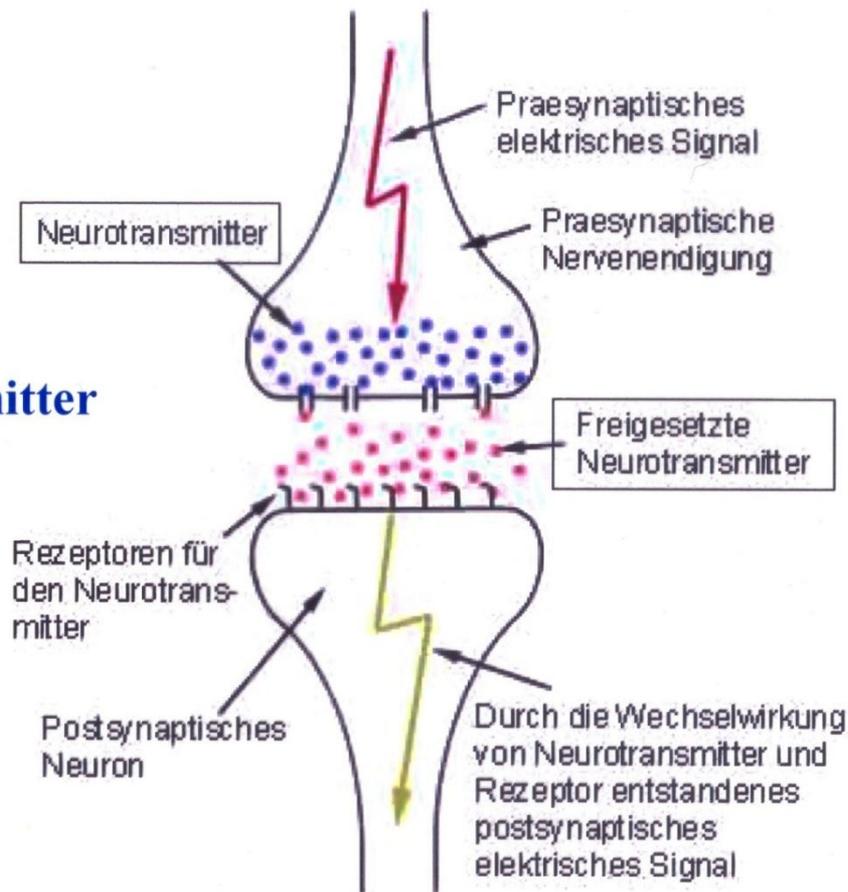


^{99m}Tc -Komplexe für die Darstellung von ZNS-Rezeptoren

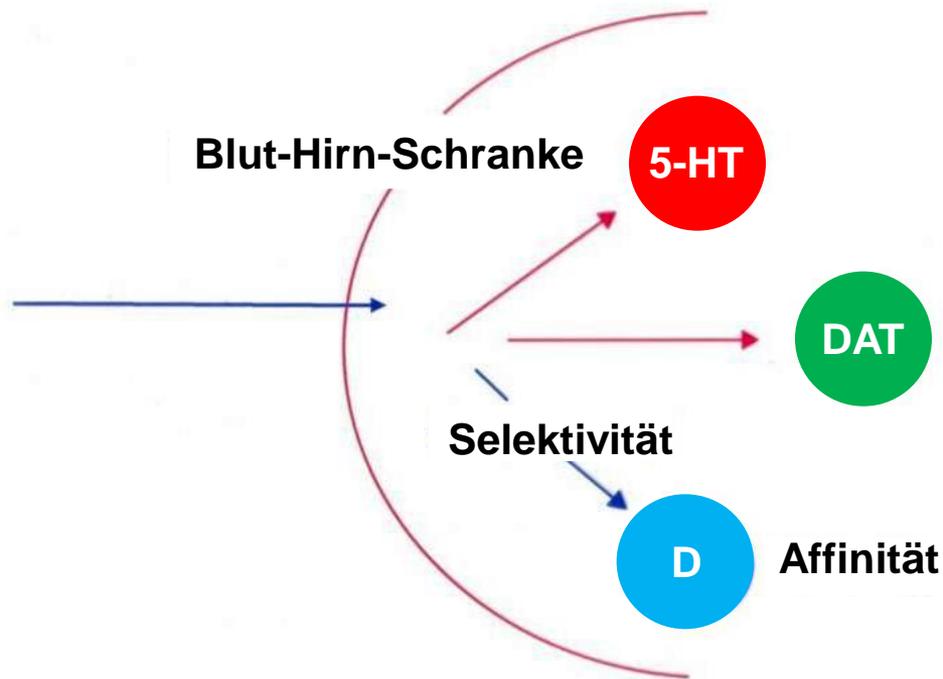
- Morbus Alzheimer
- Morbus Parkinson
- Depression

Tc -Komplexe imitieren Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin)

- Rezeptorverteilung
- Rezeptorkonzentration
- Rezeptorbelegung

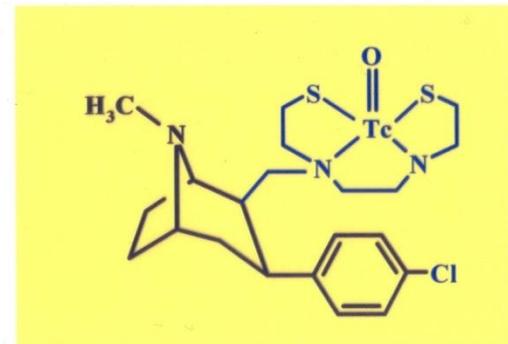
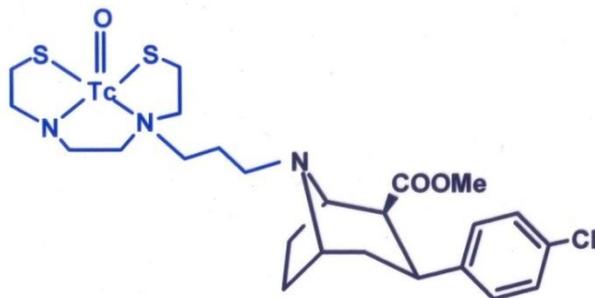
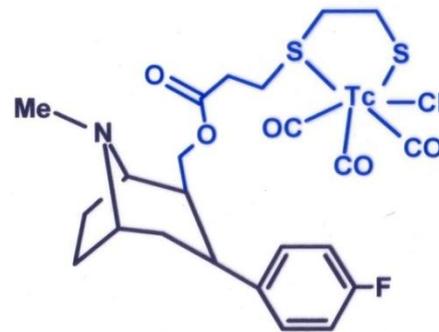
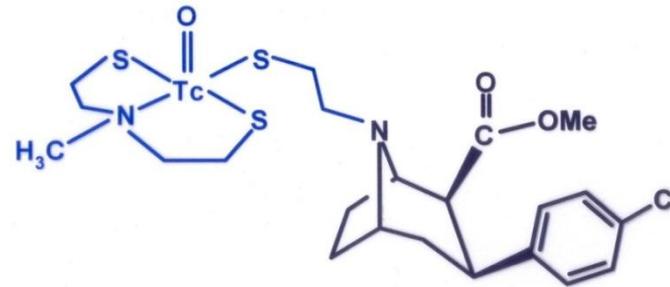
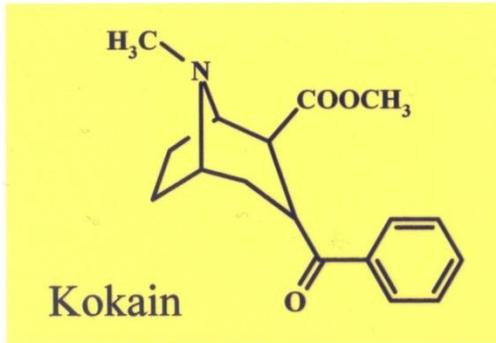


Kriterien für den Radiotracer

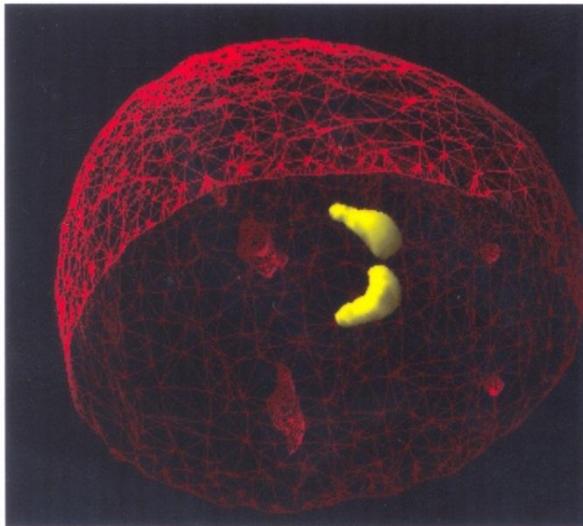
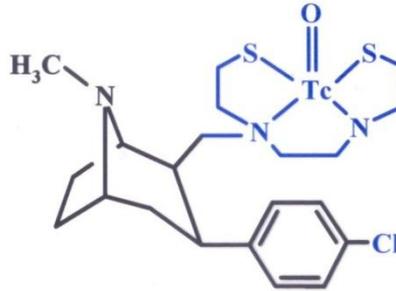


- Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke
- hohe Rezeptoraffinität
- hohe Selektivität
- schnelle Blutclearance, geringe unspezifische Bindung

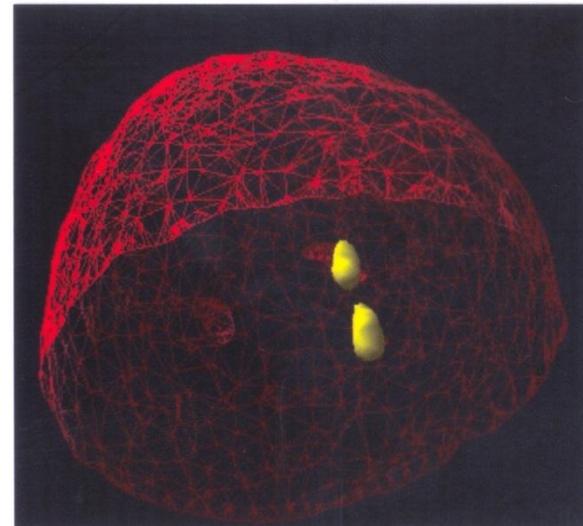
Darstellung des Dopamintransporters



Darstellung des Dopamintransporters



Normalbefund



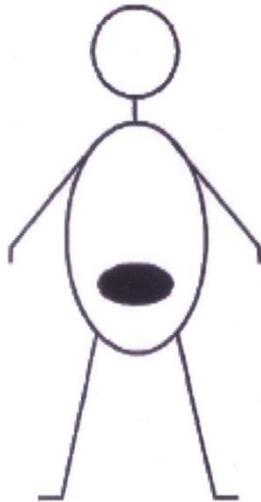
Parkinson-Patient

H.F. Kung et al., 1996

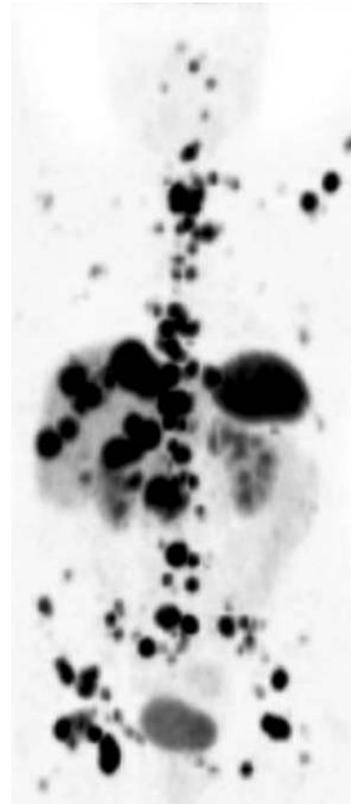
Interne Radionuklidtherapie

- Chirurgie
- Externe Strahlentherapie

- Chemotherapie (z.B. *Cisplatin*)
- **Interne Radionuklidtherapie**
(gezielte Metastasenbekämpfung)



Primärtumor



Interne Radionuklidtherapie



- hohe Targetdosis,
- Akkumulation am Target
(Tumor, Zelle, Zellkern, DNS)

- niedrige Belastung von Knochenmark, Niere, Leber
- rasche Ausscheidung „freier“ Radioaktivität über die Niere

Radionuklide für Diagnostik und Therapie

Diagnostik

^{18}F : Positronen (e^+)
HWZ: ~ 120 min
(Zyklotron)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$: Gammastrahler
HWZ: 6 Std.
(Generator)

Therapie

^{90}Y : Beta (e^-), **2,27 MeV**
HWZ: 2,7 Tage
(Kernreaktor)

^{177}Lu : Beta (e^-), **0,5 MeV**
HWZ: 6,7 Tage
(Kernreaktor)

Partikelreichweiten im Gewebe

Zellkern — Zelldurchmesser — \parallel — > 100 Zelldurchmesser

———— ^{90}Y : 2,27 MeV —————→

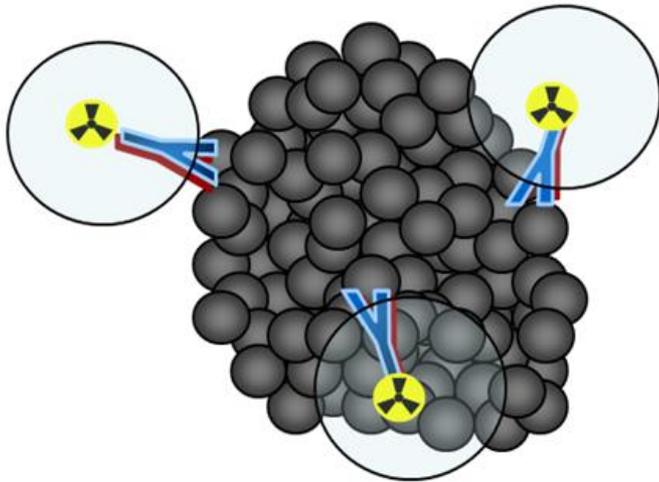
———— ^{177}Lu : 0,5 MeV —————→

5,9 MeV alpha
————→

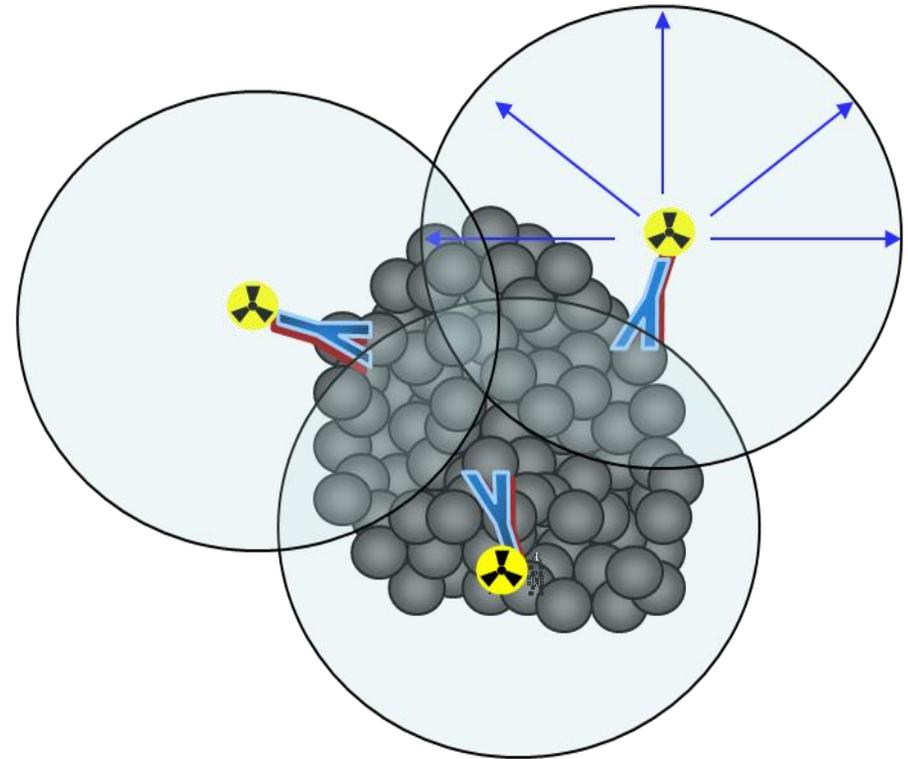
Partikelreichweiten und -energien

Niedrigenergie-Strahler: **Lu-177** (2 mm)

Hochenergiestrahler: **Y-90** (12 mm)



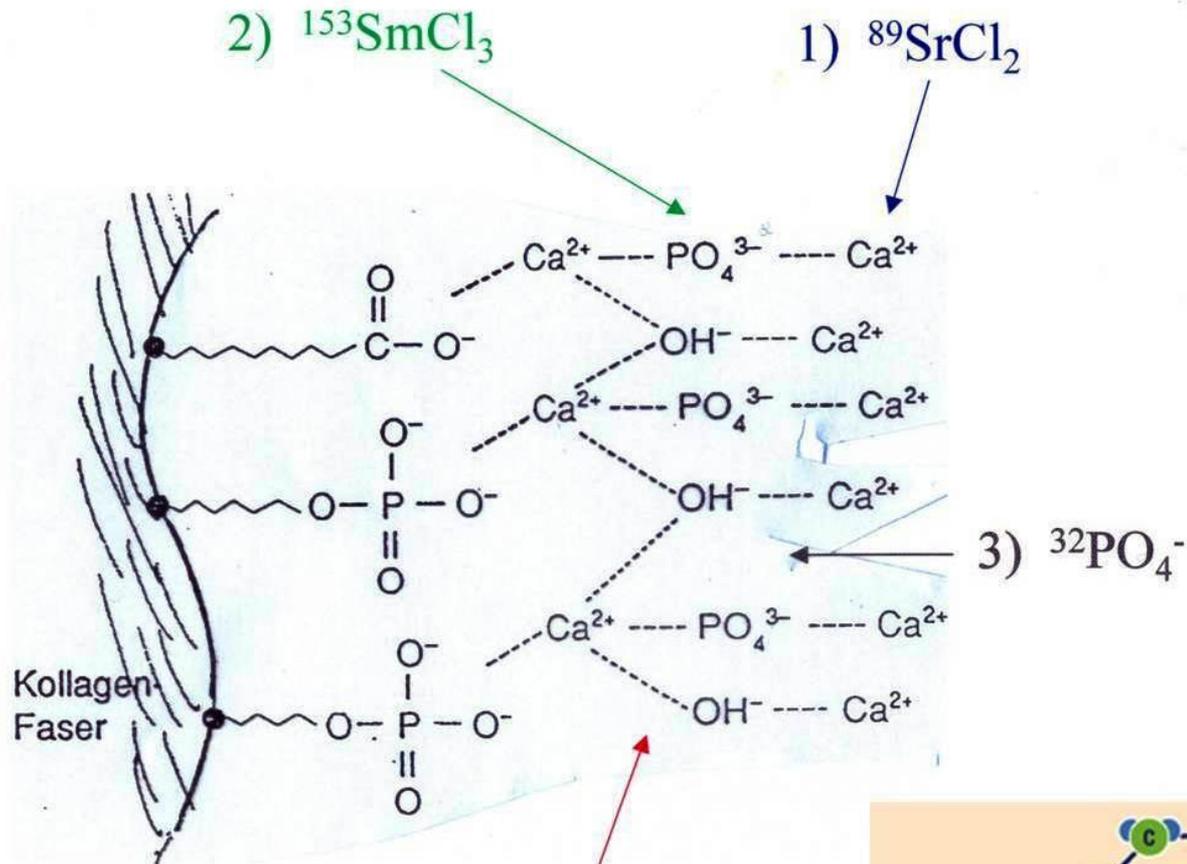
- geringere Schädigung gesunden Gewebes
- viele (alle) Tumorzellen müssen getroffen werden



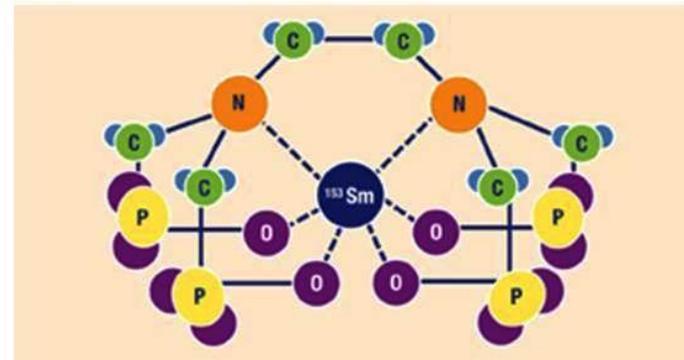
“cross-fire“

- stärkere Schädigung gesunden Gewebes
- nicht alle Tumorzellen müssen direkt getroffen werden

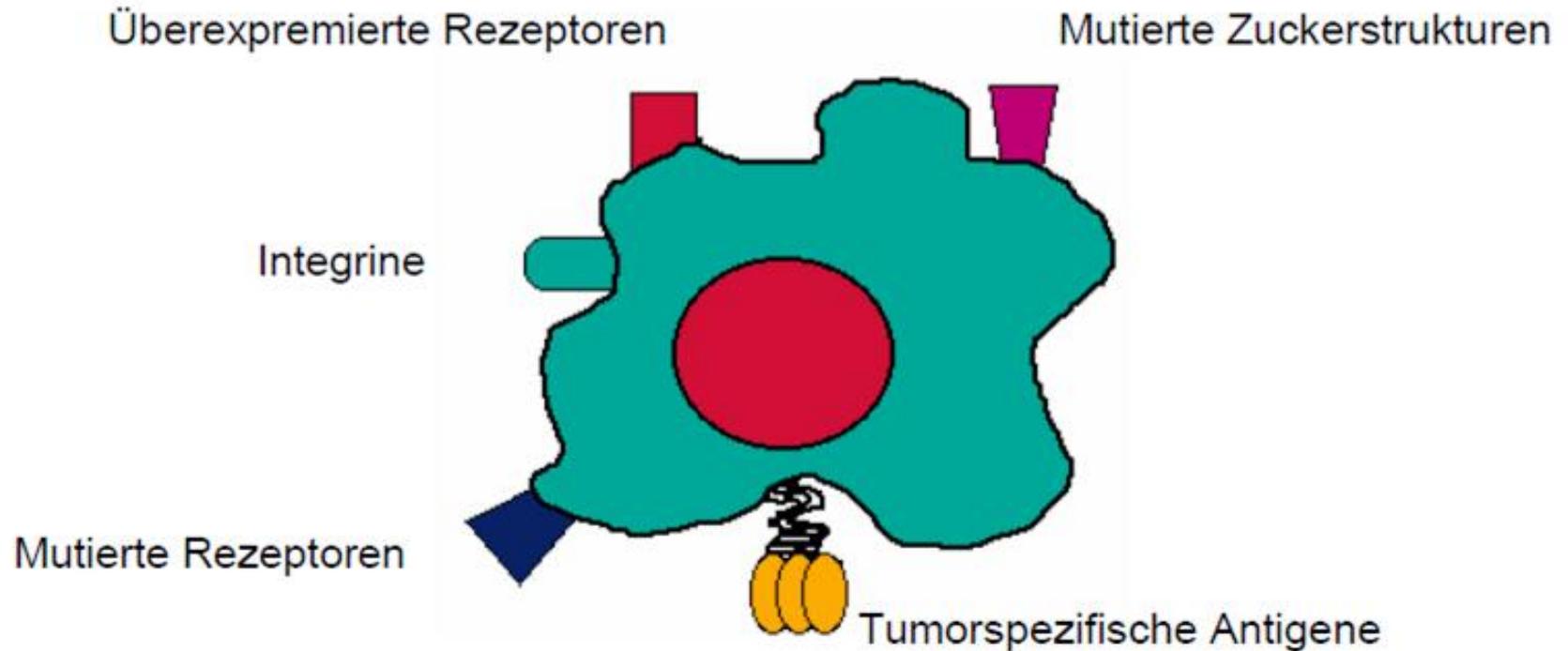
Schmerztherapie bei Knochenmetastasen



4) $^{153}\text{Sm-EDTMP}$



Krebszelle mit veränderten Oberflächenstrukturen



Targetspezifische Radiometallopharmaka

Modifikationen
(Pharmakokinetik, Ausscheidung)



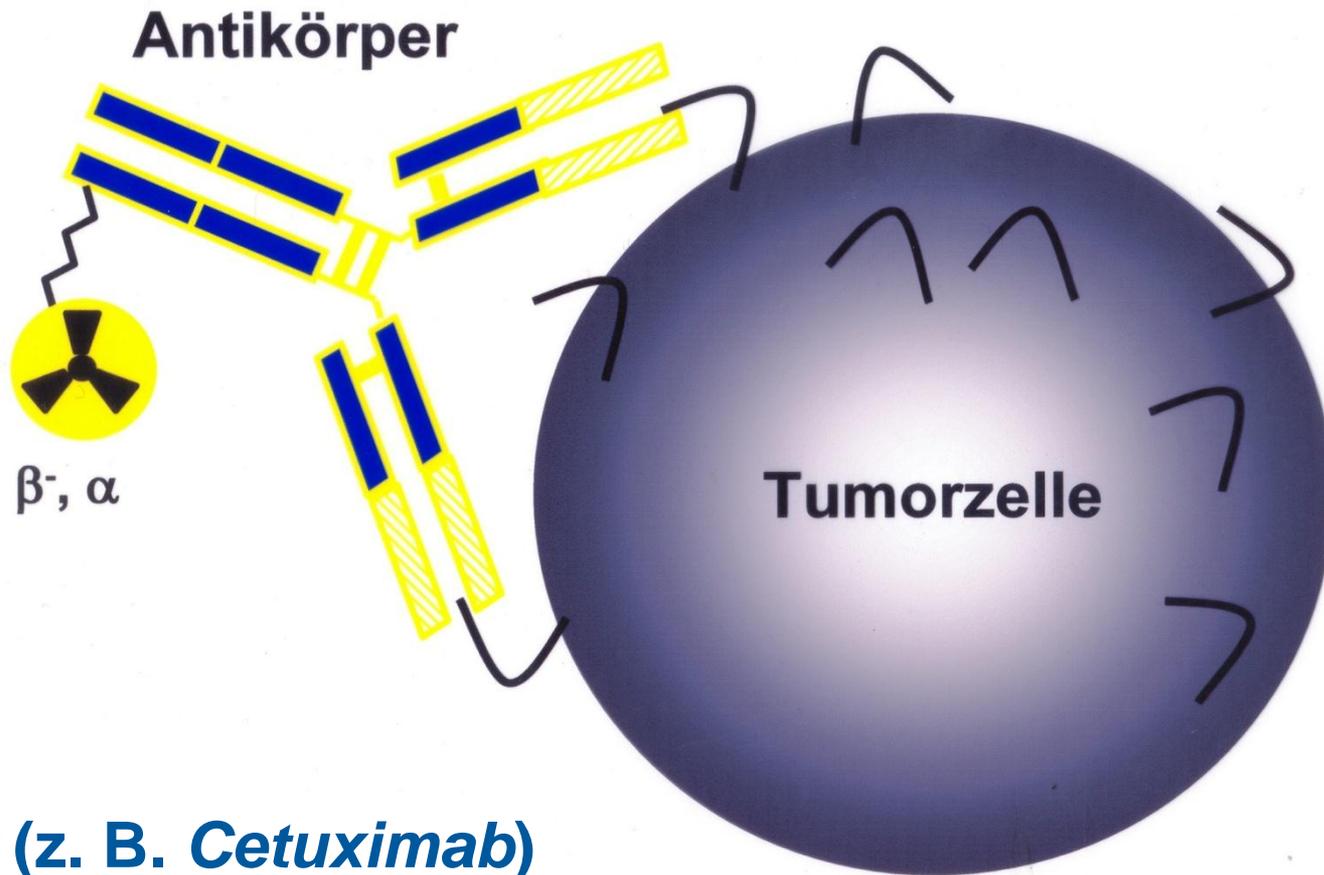
linker

Biomolekül

^{90}Y , ^{177}Lu

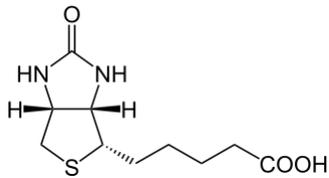
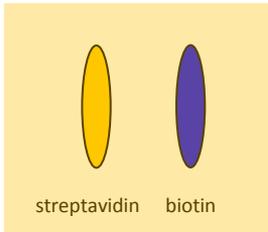
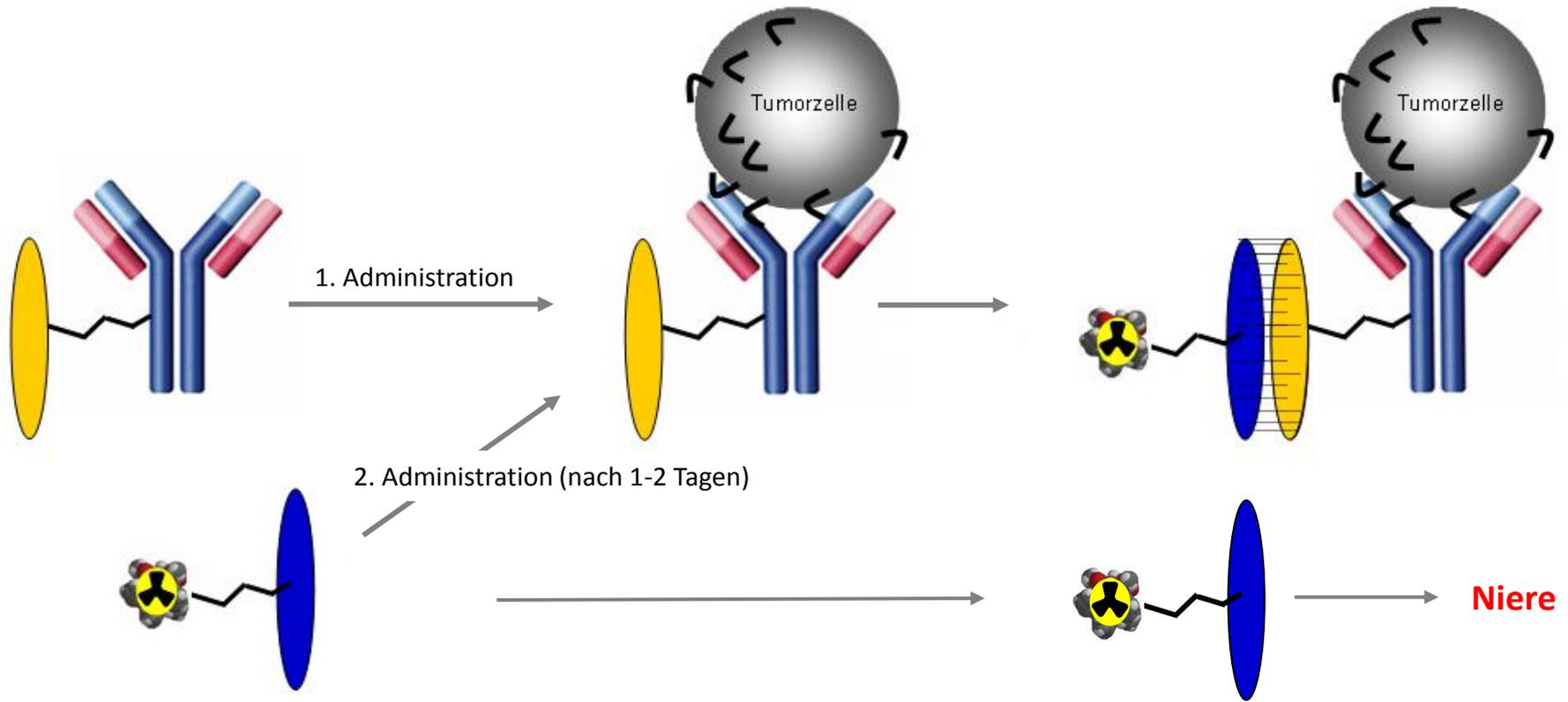
- organische Moleküle (z.B. Amine, Steroide)
- kleine Peptide
- Oligonucleotide
- Antikörper

Radioimmuntherapie



(z. B. *Cetuximab*)

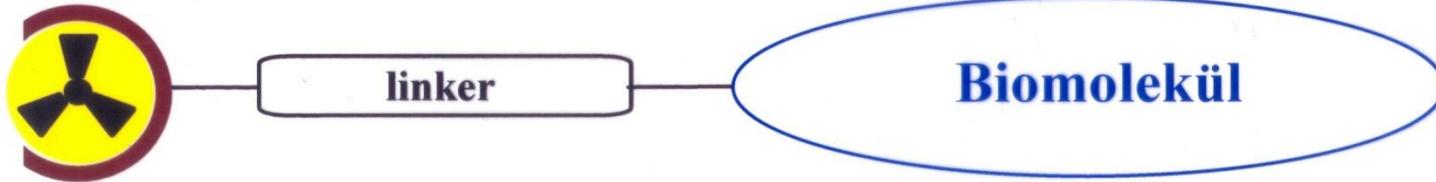
„Pretargeted“ Radioimmuntherapie



„ungebundene“ Radioaktivität wird schnell über die Niere ausgeschieden

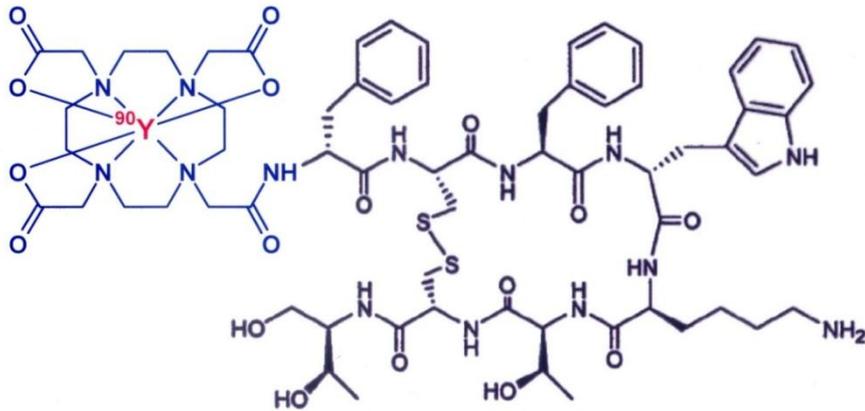
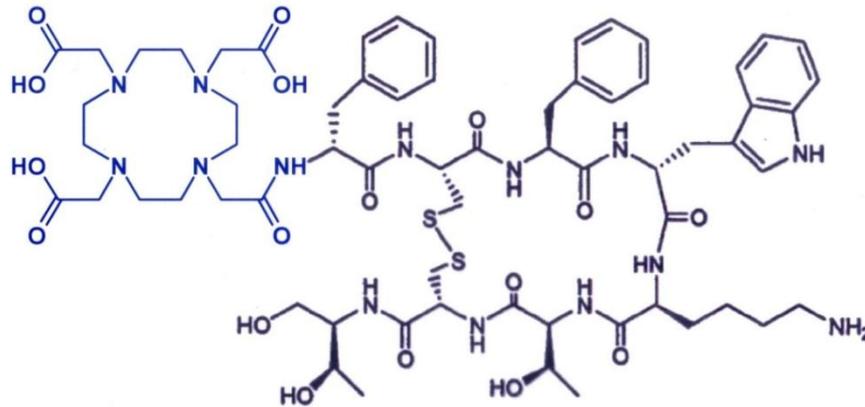
Targetspezifische Radiometallopharmaka

Modifikationen
(Pharmakokinetik, Ausscheidung)

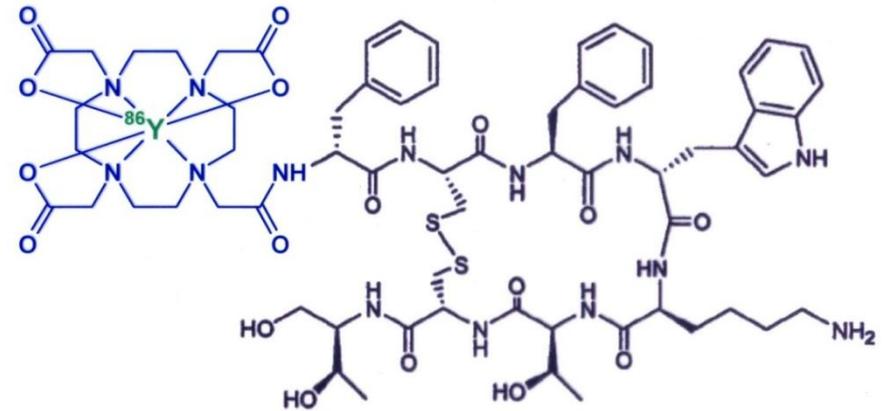


^{90}Y , ^{177}Lu

- organische Moleküle (z.B. Amine, Steroide)
- kleine Peptide
- Oligonucleotide
- Antikörper



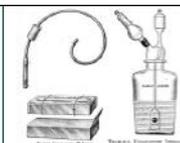
Betastrahler → Therapie



Positronenstrahler → Diagnostik

6 | 2005

DPHG



RADIOAKTIVITÄT
wird seit ca. 100 Jahren
in Diagnostik und
Therapie eingesetzt



IM ZYKLOTRON
werden zahlreiche
Radionuklide
hergestellt



IN DER ONKOLOGIE
hat die Diagnostik
mit Radiopharmaka
einen hohen Stellenwert

PHARMAZIE

IN UNSERER ZEIT

Radiopharmaka

Gastherausgeberinnen:
Christa Müller
Ulrike Holzgrabe

