

Modernes Radioisotop mit kurzer Reichweite und idealer Halbwertszeit

Neue Dimension für die zielgerichtete onkologische Therapie

GRENOBLE – Radioisotope, an einen Antikörper gebunden, können zielgerichtet zu einer Krebszelle transportiert werden und diese abtöten. Bei optimalen Bedingungen sollte die Strahlung so kurz sein, dass keine Kollateralschäden entstehen und die Halbwertszeit sollte für Transport und Herstellung von Biokonjugaten ausreichend lang und für die Abfallentsorgung im Spital möglichst kurz sein. Mit Terbium 161 könnte jetzt der Onkologie solch ein Isotop zur Verfügung stehen.

Das Institut Laue-Langevin wurde 1967 von Frankreich und Deutschland gegründet, 1973 stiess Grossbritannien als gleichberechtigter Partner hinzu. «Mittlerweile sind weitere zehn Länder, darunter auch die Schweiz, als Partner dazu gekommen», erklärte ILL-Generaldirektor Professor Dr. Andrew Harrison gegenüber *Hospital Tribune*. Das Institut bietet Wissenschaftlern aus der ganzen Welt die Möglichkeit,



Professor Dr. Andrew Harrison



Dr. Ulli Köster

Fotos: Pow

mit Neutronen zu forschen. Jährlich werden ca. 750 bis 800 Experimente in den Bereichen Magnetismus, Supraleitung, Materialforschung, Flüssigkeiten/Kolloide und biologische Substanzen durchgeführt.

Die weltweit stärkste Neutronenquelle

Im Institut Laue-Langevin werden Neutronen durch Kernspaltung erzeugt. Der Forschungsreaktor ist die stärkste Neutronenquelle weltweit. Die ILL-Wissenschaftler können Neutronenstrahlen über einen weiten energetischen Bereich zur Verfügung stellen, von heissen, hochenergetischen bis hin zu ultrakalten, sehr langsamen Neutronen. Letztere werden insbesondere zur Grundlagenforschung benötigt.

Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Erzeugung von Isotopen für Radiopharmaka. «Dabei wird ein Radioisotop, zum Beispiel ^{177}Lu (Lutetium) mit einem Biokonjugat wie z.B. einem Peptid oder monoklonalen Antikörper verbunden, das gezielt und selektiv eine Krebszelle aufsucht», erklärte der Kernphysiker Dr. Ulli Köster, ILL, im Gespräch



Das Institut Laue-Langevin (ILL) ist ein internationales Forschungszentrum in dessen Zentrum ein Kernreaktor Neutronen liefert, die in einem Instrumentenpark zur Untersuchung von Strukturen und Materie verwendet werden. In direkter Nachbarschaft des ILL befinden sich das European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und in dem grossen kreisrunden Gebäude die Europäische Synchrotronstrahlungsquelle (ESFR).

Foto: zVg

mit *Hospital Tribune*. Bei neuroendokrinen Tumoren wird z.B. Octreotid für die Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu , welches das derzeit beste kommerziell verfügbare Isotop ist, kombiniert. Andere Radionuklide wie Jod 131, das als Nebenprodukt bei der Molybdän-99-Herstellung anfällt, Yttrium 90, ein reiner Beta-Strahler, oder Strontium 90 (das tonnenweise bei Aufarbeitung von Kernbrennstoffen gewonnen wird), sind nicht optimal für alle therapeutischen Anwendungen. Auch ^{177}Lu ist noch nicht das ideale therapeutische Radioisotop. ^{177}Lu kann einfach direkt durch Neutroneneinfang am ^{176}Lu produziert werden, wird dann aber von einer geringen Menge des langlebigen (160 Tage Halbwertszeit) Isomers $^{177\text{m}}\text{Lu}$ begleitet. Dieses kann ein Problem für die Abfallentsorgung der Spitäler darstellen. Qualitativ hochwertigeres n.c.a. (non-carrier-added) ^{177}Lu ohne $^{177\text{m}}\text{Lu}$ kann indirekt durch Neutroneneinfang an einem Ytterbium-176 Target mit anschliessender chemischer Trennung hergestellt werden, benötigt aber einen sehr hohen Neutronenfluss für die effiziente Produktion grosser Mengen.

Einer Kollaboration von Radiochemikern des Paul Scherrer Instituts in Villingen und der Technischen Universität München ist es gelungen, das an den ILL- und FRM2-Reaktoren erzeugte Terbiumisotop ^{161}Tb chemisch zu separieren und zu zeigen, dass dieses Isotop künftig in ausreichenden Mengen produziert werden kann. ^{161}Tb hat ähnliche Eigenschaften in vivo wie das gut erforschte ^{177}Lu .

Aber ^{161}Tb hat besondere Zerfallseigenschaften, die es für den klinischen Einsatz äusserst interessant machen: Seine Halbwertszeit beträgt 6,9 Tage. Das ist lang genug für den Transport zu den Spitälern und kurz genug, um keine langfristigen Probleme mit den Ausscheidungen der Patienten zu bekommen.

Praxistaugliche Halbwertszeit

Für den Nuklearmediziner ist ^{161}Tb interessant, weil es niederenergetische Betateilchen und niederenergetische Auger-Elektronen emittiert, mit sehr kurzer zytotoxischer Reichweite.

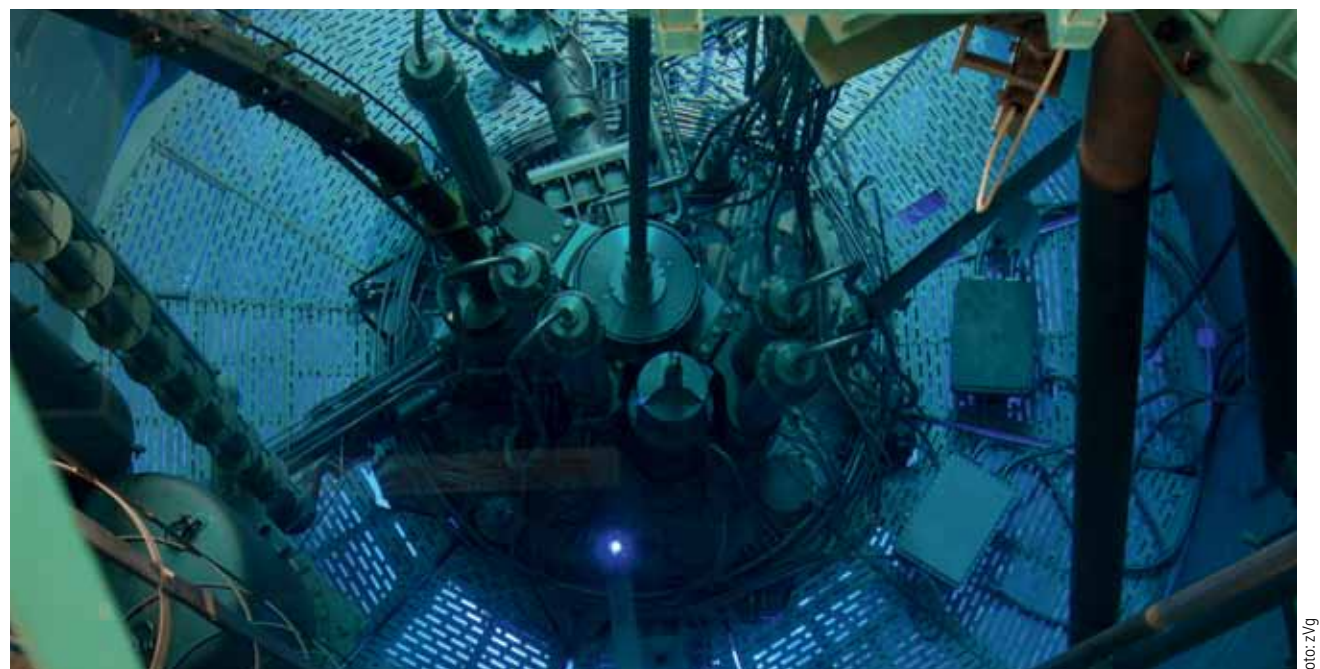
Die Energie von Auger-Elektronen ist relativ gering und ihre

Reichweite daher klein, die Energiedeposition ist nahezu lokal, was therapeutisch enorme Chancen bietet. «Das Auger-Elektron wirkt praktisch nur an einer Zelle, bzw. am Zellkern, wenn man ein geeignetes internalisierendes Biokonjugat findet», so Dr. Köster. «Moderne, besser zielgerichtete Biokonjugate erfordern eine kürzere Reichweite der Strahlung», so der Experte weiter. ^{161}Tb hat eine Reichweite von 1 bis 30 μm . Um grosse Mengen trägerfreien (n.c.a.) ^{161}Tb zu produzieren, benötigt man einen Neutronen-Hochfluss-Reaktor. Dabei wird ^{160}Gd (Gadolinium) mit Neutronen beschossen und es entsteht über ^{161}Gd mit einer Halbwertszeit von 3,66 Minuten das Isotop ^{161}Tb .

Dieses wird dann nach Villingen transportiert und dort im Paul Scherrer Institut radiochemisch von Gadolinium und Dysprosium (Dy) separiert. Der Bedarf an Radionuklid ist in den letzten Jahren in der Schweiz für ^{177}Lu überproportional gestiegen. 2003 wurden unter 500 GBq verbraucht, 2008 waren es bereits 1 400 GBq.

Dr. Köster sieht für die Zukunft einen stark steigenden Bedarf an Isotopen, speziell an ^{177}Lu und ^{161}Tb , für die er einen grösseren therapeutischen Einsatz erwartet. «Wir sind in der Lage, quantitativ und qualitativ ausreichend ^{177}Lu und ^{161}Tb für die Medikamentenproduktion zu liefern», so der Experte.

Winfried Powollik



Das ist die stärkste Neutronenquelle der Welt: der Hochflussreaktor im Institut Laue-Langevin in Grenoble. Mit Neutronenleitern werden die Neutronen an über 30 Arbeitsplätze geführt und können dort zum Beispiel bei Experimenten eingesetzt werden. Das bläuliche Wasser verrät, dass die Kernspaltung in vollem Gange ist.

Foto: zVg