

Zusammenfassung

In Bezug auf Anwendungen in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kombinieren die Radionuklid-Generatorsysteme das hohe Potenzial der PET und zunehmend der PET/CT erfolgreich mit (i) den logistischen Vorteilen der bequemen Verfügbarkeit der Generatortochter ohne Bindung an In-house-Zyklotron-Produktionen, (ii) der entweder gar nicht erforderlichen Synthesechemie (bei Perfusions-Generatorsystemen) bzw. im Fall von Markierungsreaktionen der in der Regel „kit“-artigen Synthese und (iii) nicht zuletzt ökonomischen Aspekten. Im Kontext der molekularen Bildgebung bzw. der Anwendung radiomarkierter Verbindungen für verschiedenste medizinisch relevante Fragestellungen sind neueste Nutzungen von Radionuklid-Generatorsystemen vor allem für die Tumordiagnostik interessant, da sie die Szintigraphie membranständiger Tumorrezeptoren und die Bildgebung von Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen erlauben. Speziell für ^{68}Ga -DOTA-konjugierte Targetingvektoren lassen sich vielfältige Anwendungen erwarten.

Schlüsselwörter

Radionuklid-Generatoren · PET · ^{68}Ga · DOTA · Tumor-Targeting-Vektoren

Abstract

Applications of radionuclide generator systems for Positron Emission Tomography increasingly combine the significant potential of PET with several advantages. Among those, there are (i) the logistic advantages of the readily available generator daughter nuclide avoiding in house cyclotron production capacities and (ii) the non-necessary syntheses in the case of perfusion-type generators, or, if labelling procedures are required, the rather straight forward kit-type syntheses. Finally, (iii) economic factors are relevant. Recent developments of radionuclide generators are in particular relevant for molecular imaging and the application of radiolabeled tracers for a variety of diagnostic studies such as the scintigraphy of tumour receptors, overexpressed at the tumour cell membrane, and for the detection of antibody-antigen interactions. In particular ^{68}Ga -DOTA conjugated targeting vectors provide a most interesting potential.

Key words

Radionuclide generators · PET · ^{68}Ga · DOTA · tumor targeting vectors

Einleitung

Als Radionuklid-Generator wird ein System definiert, das es erlaubt, durch einen effektiven radiochemischen Prozess von einem (in der Regel relativ langlebigem) Mutternuklid das generierte

Tochternuklid in einer hohen radionuklidischen und radiochemischen Reinheit zu separieren. Da im Allgemeinen die radioaktive Umwandlung eines Nuklids in der Bildung eines längerlebigen bzw. letztlich stabilen Folgekerns resultiert, bilden Radionuklid-Generatorsysteme, bei denen das Tochternuklid eine kür-

Institutsangaben

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55128 Mainz

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Frank Rösch · Institut für Kernchemie · Johannes Gutenberg-Universität Mainz · Fritz-Strassmann-Weg 2 · 55128 Mainz · Tel.: +49/61 31/3 92 53 02 · Fax: +49/61 31/3 92 46 92 · E-mail: frank.roesch@uni-mainz.de

Bibliografie

Der Nuklearmediziner 2004; 27: 227–236 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-832456
ISSN 723-7065

zere Halbwertszeit aufweist als das Mutternuklid, eine willkommene Ausnahme. Radionuklid-Generatorsysteme mit Anwendungsfeldern des Tochternuklids in der radiopharmazeutischen Chemie, der molekularen Bildgebung bzw. der nuklearmedizinischen Diagnostik und Endoradiotherapie bieten durch diese seltenen Kombinationen von radioaktiven Mutter- und Tochternukliden ganz entscheidende chemische, logistische, aber auch kommerzielle Vorteile.

Chemisch

Für Anwendungen in den Lebenswissenschaften weisen relevante Radionuklid-Generatorsysteme eine entscheidende Besonderheit auf: Das Tochternuklid wird in aller Regel tatsächlich trägerfrei generiert. Gelingen damit Separation und Radiopharmaka-Synthesen, so entsprechen Radionuklid-Generatorsysteme in idealer Weise dem Tracerkonzept von de Hevesy.

Logistisch

Radionuklid-Generatorsysteme bieten den essenziellen Vorteil einer unmittelbaren Verfügbarkeit im chemischen oder medizinischen Labor. Anwendungen der Tochternuklide bzw. der damit markierten Verbindungen sind deshalb weder auf die In-house-Produktion wie im Fall der kurzlebigen Positron-Emitter ^{11}C , ^{18}F usw., noch auf den kommerziellen Bezug wie im Fall typischer SPECT-Nuklide (^{123}I , ^{111}In usw.) oder wichtiger Therapie-Nuklide angewiesen. Wie für das Generatorsystem $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ bestens bekannt, erleichtern eine angemessene Halbwertszeit des Mutternuklids und die Einfachheit der Generatorhandhabung bzw. Radiopharmaka-Synthesen die Nutzungen vor allem für die medizinischen Patientenversorgung ganz entscheidend.

Kommerziell

Trotz des Aufwandes bei der Herstellung des Generator-Mutternuklids an Beschleunigern oder Reaktoren bzw. dessen Separation von den bestrahlten Targets oder aus natürlichen Zerfallsketten, und trotz des Aufwandes bei der Generatorherstellung selbst bieten Radionuklid-Generatorsysteme einen signifikanten ökonomischen Vorteil: Bei effizienter Anwendung sind mit einer Generatorinstallation sehr viele klinische Anwendungen erzielbar. Damit reduzieren sich die Kosten pro Patientencharge ganz entscheidend.

In Bezug auf Anwendungen in der Positronen-Emissions-Tomographie kombinieren die Radionuklid-Generatorsysteme das hohe Potenzial der jeweiligen diagnostischen PET-Messung erfolgreich mit (i) den logistischen Vorteilen der bequemen Verfügbarkeit der Generatortochter ohne Bindung an Zyklotron-Produktionen wie im Fall von ^{11}C bzw. ^{18}F , (ii) der entweder gar nicht erforderlichen Synthesechemie (Perfusions-Radionuklid-Generatorsystem) bzw. der im Fall von Markierungsreaktionen in der Regel „kit“-artigen Synthese und (iii) nicht zuletzt ökonomischen Aspekten. Für die praktische Nutzung von Radionuklid-Generatorsystemen im Kontext der Radiopharmazie bzw. der Anwendung radioaktiv markierter Tracer für verschiedenste medizinisch relevante Fragestellung ist dennoch eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen:

- Produktion bzw. Verfügbarkeit des Radionuklid-Generatorsystem-Mutternuklids: Herstellung über Kernreaktionen an Reaktor bzw. Zyklotron oder aus natürlichen Zerfallsketten; Untersuchung der damit verbundenen nuklearen Daten der

Nuklide und Reaktionskanäle in Hinblick auf die Optimierung von Ausbeuten und radionuklidischen Reinheiten des Mutternuklids; Optimierung von Targetdesign und Bestrahlungsparametern (speziell bei Hochfluss-Bestrahlungen an Beschleunigern) auch unter Berücksichtigung von chemischem Zustand und Kosten speziell bei Isotop-angereicherten Targetmaterialien; spezifische Aktivität des Mutternuklids; u. v. a. mehr.

- Auswahl des radiochemischen Separationsprozesses des erzeugten Mutternuklids vom bestrahlten Targetmaterial (Ionenaustausch, Extraktion, thermische Volatilisation, Mitfällung usw.), um hohe chemische Ausbeuten des Mutternuklids zu erreichen; evtl. Rückgewinnung von teuren Targetmaterialien.
- Chemisches und technisches Konzept des Radionuklid-Generatorsystems selbst: Entwicklung einer optimalen Separationsstrategie (in der Regel Ionenaustausch oder Festphasenextraktion) mit hohen Ausbeuten für das Tochternuklid bei minimalstem Durchbruch des Mutternuklids; Auswahl chemisch und radiopharmazeutisch geeigneter Solventien; Radiolyse-Effekte; Separationsdauer; finale chemische Form und Volumen der Tochternuklid-Fraktion usw.
- Effizienter und Arzneimittel-rechtlich optimierter Generator-Betrieb speziell im klinischen Kontext: chemische Handhabbarkeit, Abschirmung, evtl. Automatisierung; sterile Endfraktionen; usw.

Im Folgenden sollen solche Radionuklid-Generatorsysteme beschrieben werden, deren Tochternuklide sich über Positron-Emission umwandeln und die daher potenziell für PET-Studien geeignet sind. Dabei wird anfangs auf die Mathematik der Generierung der Tochter-Aktivitäten eingegangen. Die folgenden Kapitel diskutieren die prinzipiell verfügbaren Radionuklid-Generatorsysteme. Dabei wird in drei Gruppen unterschieden: Radionuklid-Generatorsysteme, die

- aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Tochternuklids ausschließlich oder weitestgehend auf Perfusionsstudien begrenzt sind,
- bei längeren Halbwertszeiten des Tochternuklids prinzipiell Synthesen von Radiopharmaka mit konkreten (Tumor)Targeting-Eigenschaften erlauben oder
- bei Eignung des Mutternuklids für Synthesen von Targeting-Molekülen als In-vivo-Radionuklid-Generatorsystem interessant sein können.

Mathematik der Radionuklid-Generatorsystem-Gleichgewichte

Zusammenhänge zwischen Halbwertszeit bzw. Zerfallskonstanten von Generator-Mutternuklid und -Tochternuklid, deren Zeitabhängiger Aktivität bzw. Nuklidanzahl sind detailliert in Lehrbüchern und Reviews zusammengefasst, siehe beispielsweise [1] bzw. zuletzt [2].

Der radioaktive Zerfall hat einen exponentiellen Verlauf:

$$N = N_0 e^{-\lambda t} \text{ oder } A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (1)$$

$$-(dN_1/dt) = \lambda_1 N_1 \text{ und } N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (2)$$

wobei N und A die Anzahl der Kerne bzw. deren Radioaktivität zum Zeitpunkt t repräsentieren, sowie N_0 und A_0 die entsprechenden Werte für $t = 0$, λ die Zerfallskonstanten und $T_{1/2}$ die Halbwertszeiten sind. Generiert ein erstes Radionuklid (Mutternuklid, Index 1) ein zweites Radionuklid (Tochternuklid, Index 2), so erfolgt dessen Bildung mit einer Rate entsprechend den Parametern $\lambda_1 N_1$ (Umwandlung des Mutternuklids), wobei es sich jedoch gleichzeitig mit der Rate $\lambda_2 N_2$ selbst radioaktiv zu (zumindest in den hier zu behandelnden Radionuklid-Generatorsystemen) einem nicht-radioaktiven, d. h. stabilen Kern umwandelt:

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (3)$$

oder

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_2 N_2 - \lambda_1 N_1^0 e^{-\lambda_1 t} = 0. \quad (4)$$

Die Korrelationen (3) und (4) repräsentieren lineare Differenzialgleichungen erster Ordnung mit folgender Lösung:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (5)$$

Radionuklid-Generatorsysteme können entsprechend der Relationen der Halbwertszeiten von Mutter- und Tochternuklid klassifiziert werden. Je nachdem, welches der zwei Nuklide die längere Halbwertszeit aufweist, definiert man drei Klassen (Tab. 1):

Tab. 1 Klassifizierung von Radionuklid-Generatorsystemen

$T_{1/2,1} > T_{1/2,2}$	Mutternuklid langlebiger	transientes Gleichgewicht
$T_{1/2,1} \approx T_{1/2,2}$	Mutter- und Tochternuklid-Halbwertszeit vergleichbar	säkulares Gleichgewicht
$T_{1/2,1} < T_{1/2,2}$	Mutternuklid kurzlebiger	kein Gleichgewicht

Für Anwendungen im klinischen Umfeld bieten transiente Gleichgewichte die besten Voraussetzungen, weshalb für diesen Fall einige weiter mathematische Konsequenzen angegeben werden können: Da für $T_{1/2,1} > T_{1/2,2}$ (d. h. $\lambda_1 < \lambda_2$) im Verhältnis zum Term $e^{-\lambda_1 t}$ der Term $e^{-\lambda_2 t}$ vernachlässigbar klein wird, womit auch $N_2^0 e^{-\lambda_2 t}$ vernachlässigt werden kann, vereinfacht sich Gl. (5) zu Gl. (6)

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (6)$$

Über $N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t}$ kann ein Verhältnis zwischen den beiden Nukliden bezüglich der Atomanzahl wie auch der Radioaktivitäten abgeleitet werden:

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1} \quad (7)$$

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \quad (8)$$

Dieses Verhältnis der Radioaktivitäten kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen, je nach dem Verhältnis zwischen λ_1 und λ_2 . Dementsprechend ist im Gleichgewicht die Tochternuklid-Radioaktivität größer als die des Mutternuklids um den Faktor $\lambda_2/(\lambda_2 - \lambda_1)$. Beginnend mit einer radionuklidisch reinen Mutternu-

klid-Fraktion erreicht die Summe der Zerfallsraten beider Nuklide zuerst ein Maximum, um danach im transienten Gleichgewicht weiter mit der Halbwertszeit des Mutternuklids zu fallen.

PET-relevante Radionuklid-Generatorsysteme

Radionuklid-Generatorsysteme sind vor allem in der nuklearmedizinischen Diagnostik mittels SPECT mit dem Beispiel des $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Systems etabliert. Auch Anwendungen auf dem Gebiet der Endoradiotherapie sind mit den Radionuklid-Generatorsystemen $^{90}\text{Sr}/^{90\text{Y}}$ und $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ vor allem in den letzten Jahren unverzichtbar geworden. Im Folgenden sollen der Stand und die möglichen Perspektiven von Radionuklid-Generatorsystemen für die molekulare Bildgebung mittels PET dargestellt werden. Tab. 2 gibt einen Überblick über die aus medizinischer Sicht interessantesten Generatorsysteme, die zu β^+ -Emittieren führen.

Die meisten der in Tab. 2 zusammengefassten Radionuklid-Generatorsysteme sind – zumindest aus radiochemischer Sicht – schon seit längerem bekannt und hinsichtlich des Radionuklid-Generatorsystem-Designs untersucht worden. In vielen Fällen fehlte bzw. fehlt allerdings parallel dazu die Entwicklung medizinischer Nutzungen des Tochternuklids, die eine breite Anwendung des Radionuklid-Generatorsystem ermöglicht bzw. verlangt hätte. In den Fällen jedoch, wo relevante physiologische oder molekulare Mechanismen der Perfusionsmessungen oder des Tumortargetings zur Verfügbarkeit definierter Radiotracer führten, haben sich bestimmte Radionuklid-Generatorsysteme einen unverzichtbaren Platz bei der modernen molekularen Bildgebung bzw. der Krankenversorgung gesichert.

Alle in Tab. 2 aufgeführten Tochternuklide sind Positron-Emitter mit signifikanten Positron-Emissionsanteilen. Nur wenige Tochternuklide weisen auch einen nicht unerheblichen Anteil begleitender γ -Emission auf, was in Hinblick auf die Quantifizierung von lokalen Verteilungen an PET-Scannern relevant sein kann. Alle PET-Radionuklidgenerator-Mutternuklide sind Neutronen-defizit und werden im Wesentlichen daher an Teilchenbeschleunigern erzeugt.

Diese Radionuklid-Generatorsysteme können aus physikalischer Sicht eingeteilt werden nach der Halbwertszeit der generierten Töchter oder evtl. nach der des Mutternuklids. Aus chemischer Sicht ist eine Betrachtung nach dem chemischen Zustand des generierten Tochternuklids sinnvoll. Solche Kriterien definieren entscheidende Faktoren für eine mögliche Nutzung der Systeme für die molekulare Bildgebung. Radiopharmazeutisch bzw. medizinisch ergeben sich wichtige Konsequenzen, weshalb im Weiteren eine Einteilung dieser Generatorsysteme in drei Gruppen diskutiert wird:

- PET-Radionuklid-Generatorsysteme für Perfusionsmessungen
- PET-Radionuklid-Generatorsysteme für Synthesen (Tumor-)biologisch affiner Radiopharmaka
- In-vivo-PET-Radionuklid-Generatorsysteme

PET-Radionuklid-Generatorsysteme für Perfusionsmessungen

Liegen die physikalischen Halbwertszeiten der Tochternuklide in der Größenordnung von Minuten, so sind die Möglichkeiten zur Synthese bestimmter PET-tracer sehr eingeschränkt – dies ist

Tab. 2 Radionuklid-Generatorsysteme mit Positron-emittierenden Tochternukliden, geordnet nach Halbwertszeit des Tochterisotops

Radionuklid-Generatorsystem	Mutternuklid $T_{1/2}$	Tochternuklid $T_{1/2}$	β^+ branch (%)	E_{β^+} (MeV)	Anwendung
$^{82}\text{Sr} / ^{82}\text{Rb}$	25,6 d	1,27 min	95,0	1,41	Perfusion
$^{140}\text{Nd} / ^{140}\text{Pr}$	3,37 d	3,39 min	51,0	0,544	Perfusion
$^{118}\text{Te} / ^{118}\text{Sb}$	6,00 d	3,6 min	74,0	0,882	Perfusion
$^{122}\text{Xe} / ^{122}\text{I}$	20,1 h	3,6 min	77,0	1,09	(Markierung)
$^{128}\text{Ba} / ^{128}\text{Cs}$	2,43 d	3,62 min	69,0	0,869	Perfusion
$^{134}\text{Ce} / ^{134}\text{La}$	3,16 d	6,4 min	63,0	0,756	Perfusion
$^{62}\text{Zn} / ^{62}\text{Cu}$	9,26 h	9,74 min	97,0	1,28	Markierung; Perfusion
$^{52}\text{Fe} / ^{52}\text{Mn}$	8,28 d	21,1 min	97,0	1,13	Perfusion
$^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$	270,8 d	1,135 h	89,0	0,74	Markierung; Perfusion
$^{110}\text{Sn} / ^{110\text{m}}\text{In}$	4,1 h	1,15 h	62,0	0,623	Markierung
$^{44}\text{Ti} / ^{44}\text{Sc}$	47,3 a	3,927 h	94,0	0,597	Markierung
$^{72}\text{Se} / ^{72}\text{As}$	8,4 d	1,083 d	88,0	1,02	Markierung

vergleichbar mit dem wichtigen Nicht-Generator-PET-Nuklid ^{15}O . Wie auch dort, bietet sich jedoch die unmittelbare Nutzung des Tochternuklids in der (beeinflussbaren) chemischen Form an, wie sie aus dem Generatorsystem radiochemisch abgetrennt wird. Insoweit ist eine Variabilität der Einsatzstrategie dadurch realisierbar, dass radiochemisch verschiedene Generator-Trennkonzeppte konzipiert werden, die zu unterschiedlichen chemischen Formen des abgetrennten Tochternuklids führen. Das Generatordesign muss jedoch in jedem Fall die unmittelbare Anwendung des Tochternuklids am Menschen erlauben (beispielsweise Verwendung toxisch unbedenklicher Chemikalien und Lösungsmittel usw.). Typische Anwendungen dieser Radionuklid-Generatorsysteme liegen im Bereich der Perfusionsdiagnostik mit $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ als prominentesten Vertreter.

^{82}Sr ($T_{1/2} = 25,6 \text{ d}$) / ^{82}Rb ($T_{1/2} = 1,273 \text{ min}$)

Der Positron-Emitter ^{82}Rb ist aufgrund seiner Homologie zum physiologisch relevanten Kalium-Kation interessant, welches über den Natrium/Kalium-ATP-Ionenaustausch die Zellmembran passiert. Das ^{82}Rb wird partiell in das Myokard in einer ersten Kapillarpassage extrahiert. Das Radionuklid-Generatorsystem ist im Verlauf von mehr als 25 Jahren radiochemisch optimiert worden. Obwohl die ^{82}Sr -Produktion nach $^{85}\text{Rb}(p,4n)$ - und $^{82}\text{Kr}(^3\text{He},3n)$ -Prozessen und protoninduzierter Spallation an Rb-, Mo- oder Y-Targets spezielle Beschleuniger erfordert, ist die Verfügbarkeit des Radionuklid-Generatorsystems kommerziell gesichert. In der Regel wird dazu der Mo(p,spall)-Prozess genutzt.

Da ^{82}Rb direkt intravenös injiziert werden muss, muss es auch in dieser chemischen Form und zusätzlich in sterilem, Pyrogenfreiem physiologischem Medium vom Generator eluiert werden, wozu verschiedenste organische und anorganische Materialien zur ^{82}Sr -Adsorption untersucht wurden, z. B. [3–9].

Zur Elution des $^{82}\text{Rb}^+$ stehen sowohl Bolus- als auch kontinuierliche Elutionsmodi zur Verfügung [10, 11]. Kommerzielle Radionuklid-Generatorsysteme mit bis zu 3,7 GBq (100 mCi) mit ^{82}Rb -Elutionsausbeuten von 10–40% (je nach Elutions-Modus) und ^{82}Sr -Durchbrüchen von $10^{-6}\%$ pro mL sind verfügbar. Aktuelle Optimierungen der PET-Protokolle, z. B. [12], erlauben Untersu-

chungen des Myokard-Blutflusses mit einer der H_2^{15}O -PET vergleichbare Präzision.

^{62}Zn ($T_{1/2} = 9,26 \text{ h}$) / ^{62}Cu ($T_{1/2} = 9,74 \text{ min}$)

^{62}Cu bietet durch seine Halbwertszeit von 9,74 min bereits die Möglichkeit für Markierungssynthesen. Dieses Generatorsystem wird hier jedoch im Zusammenhang mit Perfusionstracern eingeordnet, weil die synthetisierten ^{62}Cu -Verbindungen zu Perfusionsstudien eingesetzt werden.

Das ^{62}Zn kann mit hohen Ausbeuten über die (p,2n)-Reaktion an ^{63}Cu oder über den $^{60}\text{Ni}(\alpha,2n)$ -Prozess hergestellt werden. Anionenaustausch-Chromatographie ist ein geeignetes Konzept für dieses Generatorsystem [13–18]. Als ^{62}Cu -HSA [19] bzw. ^{62}Cu -benzyl-TETA-HSA [20] wird es zur Bestimmung des Blutvolumens verwendet [21]. Besonders relevant sind verschiedene ^{62}Cu -Komplexe für Hypoxie- und Perfusions-Messungen wie z. B. ^{62}Cu]ATSM (Diacetyl-bis(N⁴-methylthio-semicarbazon) [22] und ^{62}Cu]PTSM (Pyruvaldehyde bis(N⁴-methylthio-semicarbazon) (siehe auch [16, 23–26]). In den letzten Jahren sind umfangreiche Daten zur Biodistribution und Dosimetrie von ^{62}Cu]PTSM als myokardialen bzw. zerebralen Perfusionstracer für zyklische Anwendungen am Menschen publiziert worden ([27] bzw. [18, 28]). Neuere Anwendungen von ^{62}Cu]PTSM betreffen die Diagnostik von Angiotensin-II-induzierten Blutflussänderungen an Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen [29] und den Nachweis von Erkrankungen der Koronararterie [30]. Schließlich werden ^{62}Cu -gefüllte angioplastische Ballons zur Inhibierung der koronaren Restenose verwendet [31]. Nachdem trotz der relativ kurzen Halbwertszeit des Mutternuklids auch die Logistik der Generator-Verteilung an klinische Nutzer etabliert ist, bietet das System vielfältige Möglichkeiten für die In-house-Synthese ^{62}Cu -markierter Radiopharmaka.

^{122}Xe ($T_{1/2} = 20,1 \text{ h}$) / ^{122}I ($T_{1/2} = 3,6 \text{ min}$)

Unter den vielen in Diagnostik und Therapie eingesetzten Iod-Radioisotopen könnte ^{122}I dank seiner 77% β^+ -Emission eine interessante Option für die PET bieten. Die Verfügbarkeit von ^{122}Xe ist prinzipiell über die $^{127}\text{I}(p,6n)^{122}\text{Xe}$ -Reaktion mit 70 MeV Protonen bzw. über den analogen (d,7n)-Kanal oder über den

$^{124}\text{Xe}(p,3n)$ -Prozess gegeben. Tatsächlich wurden Amphetamin-Analoga und Iodperidol mit ^{122}I markiert und initial zu Messungen des zerebralen Blutflusses mit PET eingesetzt [32–34]. Allerdings limitiert die Summe an praktischen Problemen einen systematischeren Einsatz: die Produktion der Generatormutter ist komplex, die Halbwertszeit des ^{122}Xe ist relativ kurz, und die kurze Halbwertszeit des Iod-Isotops macht komplexere Radiopharmaka-Synthesen problematisch.

$^{128}\text{Ba}(T_{1/2} = 2,43 \text{ d})/^{128}\text{Cs}(T_{1/2} = 3,62 \text{ min})$

Der $^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$ -Generator hatte initial ein medizinisches Interesse, weil ^{128}Cs für Blutfluss-Messungen diskutiert wurde. Die ^{128}Ba -Produktion über die $^{133}\text{Cs}(p,xn)$ -Reaktion bei $E_p = 67 \rightarrow 54 \text{ MeV}$ und die $\text{Xe}(\alpha,xn)$ -Reaktion sind beschrieben. Das ^{128}Cs kann von Chelex-100-Säulen eluiert werden [35]. Untersuchungen an Hasen- und Hunde-Herzen führten jedoch zu der Erkenntnis, dass die physikalische Halbwertszeit des ^{128}Cs nicht kompatibel ist mit der relativ langsamen biologischen Adsorptionskinetik von ^{128}Cs im Myokard [35].

$^{134}\text{Ce}(T_{1/2} = 3,16 \text{ d})/^{134}\text{La}(T_{1/2} = 6,4 \text{ min})$

Das dreiwertige ^{134}La wurde für PET-Perfusionsmessungen vorgeschlagen [36]. Jedoch kann ^{134}Ce – wie ^{128}Ba – erst durch Bestrahlung mit höher-energetischen Protonen von $61 \rightarrow 53 \text{ MeV}$ über den $^{139}\text{La}(p,6n)$ -Prozess erzeugt werden. Zur Herstellung des Radionuklid-Generatorsystems wurden verschiedene anorganische Materialien zur Adsorption des ^{134}Ce getestet. Von Mangandioxid konnte ^{134}La mit 85% Ausbeute in 1,6 mL 0,5 M NaCl eluiert werden [37]. Klinische Anwendungen sind nicht publiziert.

$^{140}\text{Nd}(T_{1/2} = 3,37 \text{ d})/^{140}\text{Pr}(T_{1/2} = 3,39 \text{ min})$

Auch dieses Generatorsystem liefert ein kurzlebige dreiwertige Radio-Lanthanid. Das Mutternuklid ist jedoch einfacher als im Fall des $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ -Generatorsystems über $(\alpha,2n)$ - oder $(^3\text{He},3n)$ -Reaktionen an ^{140}Ce [38] oder über die $^{140}\text{Pr}(p,2n)$ -Reaktion [39] produzierbar. Wie auch im Fall des $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ -Generators ist die Separation des trägerfreien Kernreaktionsprodukts von makroskopischen Mengen des nur um eine (im Fall von ^{140}Pr -Targets) oder zwei (für ^{140}Ce -Targets) Ordnungszahl(en) verschiedenen Targetlanthanids eine radiochemische Herausforderung. Dies gilt ähnlich für das radiochemische Design des Radionuklid-Generatorsystems selbst, wobei eine hocheffektive Trennung von benachbarten trägerfreien Lanthaniden erreicht werden muss. Ein signifikanter Separationseffekt wird erreicht, wenn das Mutternuklid als ^{140}Nd -DOTA-Verbindung auf einer Festphase adsorbiert wird. Der thermodynamisch und kinetisch stabile Komplex bindet ^{140}Nd bei hohen Synthesetemperaturen ($>90^\circ\text{C}$) in hoher Effizienz, während es dem bei Raumtemperatur aus dem EC-Zerfall generierten ^{140}Pr kinetisch nicht möglich ist, analoge Komplexe zu bilden. Es kann daher mit geeigneten wässrigen Elektrolyten, die beispielsweise DTPA enthalten, nahezu quantitativ eluiert werden [40]. ^{140}Pr steht damit unmittelbar als ^{140}Pr -DTPA-Komplex für Blutflussmessungen injektionsbereit zur Verfügung und bietet chemisch gesehen eine interessante Parallele zum homologen ^{nat}Gd -DTPA, welches in makroskopischen Mengen als Magnevist für die MRT verwendet wird. Damit könnte die systematische Anwendung von Radiolanthaniden in der Nuklearmedizin [41] um einen weiteren Aspekt ergänzt werden.

$^{118}\text{Te}(T_{1/2} = 6,00 \text{ d})/^{118}\text{Sb}(T_{1/2} = 3,6 \text{ min})$

Die Herstellung des ^{118}Te über $^{123}\text{Sb}(p,6n)$ - und $^{121}\text{Sb}(p,4n)$ -Prozesse bzw. deren Anregungsfunktionen sind beschrieben. Problematisch sind signifikante $^{119\text{m,g}}\text{Te}$ -Gehalte, da diese zu Verunreinigungen an ^{119}Sb ($T_{1/2} = 38,1 \text{ h}$) führen. Die $^{116}\text{Sn}(\alpha,2n)$ -Reaktion bietet eine Alternative, wenn isotop angereicherte Targets verwendet werden. SnO_2 bzw. Al_2O_3 sind als Absorber für ^{118}Te genutzt worden und ^{118}Sb konnte mit Tartrat- oder Zitrat-Lösungen eluiert werden [42]. Anwendungen als PET-Tracer sind nicht bekannt.

PET-Radionuklid-Generatorsysteme für Synthesen (Tumor)biologisch affiner Radiopharmaka

Erreicht die Halbwertszeit des Tochternuklids den Bereich von etwa 10 min (wie beispielsweise die des ^{13}N), sind durchaus radiopharmazeutische Markierungsstrategien realisierbar. Dies hat dazu geführt, dass tatsächlich PET-Studien mit Generatorproduziertem ^{62}Cu ($T_{1/2} = 9,74 \text{ min}$) Bedeutung erlangt haben, s.o. Das Potenzial dieser Tochternuklide hängt in den Fällen der metallischen Generator-Töchter (^{62}Cu , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{68}Ga , $^{110\text{m}}\text{In}$, ^{44}Sc) weiterhin entscheidend von deren chemischer Form ab, d.h. hier speziell von der Wertigkeit und Koordinationschemie der separierten Nuklide in Hinblick auf die Synthese stabiler Metall-Ligand-Komplexe. Vorausgesetzt, geeignete Liganden sind verfügbar, bieten sich elegante kit-Synthesestrategien an, womit der logistische Vorteil von In-house-Radionuklid-Generatoren koinzidiert mit der Schnelligkeit und Einfachheit der Radiopharmaka-Synthesen. Dies gilt sowohl für die Synthese von Metall-Ligand-Komplexen mit definierten physiologischen Parametern (^{62}Cu PTSM) wie auch für die Synthese von markierten Targetingvektoren, die das metallische Tochternuklid über die Einführung bifunktionaler Chelatbildner [43] inkorporieren.

$^{52}\text{Fe}(T_{1/2} = 8,28 \text{ h})/^{52\text{m}}\text{Mn}(T_{1/2} = 21,1 \text{ min})$

Aufbauend auf Daten aus $^{54}\text{Mn}^{2+}$ -Gewebeverteilungen erlangte der Generator Interesse durch den relativ hohen Mn-Gehalt im Myokard: $^{52\text{m}}\text{Mn}$ erscheint damit als prinzipieller Kandidat für die Evaluierung der myokardialen Perfusion [44–47]. Produktion und Separation von ^{52}Fe nach $^{50}\text{Cr}(^4\text{He},2n)$ -, $^{52}\text{Cr}(^3\text{He},3n)$ -, $^{55}\text{Mn}(p,4n)$ -, $^{54}\text{Fe}(\gamma,2n)$ - bzw. $\text{Ni}(p,\text{spall})$ -Reaktionen sind ausführlich untersucht. Hinsichtlich des co-produzierten ^{55}Fe bieten die $^{52}\text{Cr}(^3\text{He},3n)$ - und $^{50}\text{Cr}(\alpha,2n)$ -Prozesse an Isotop-angereicherten Chromtargets trotz geringerer Ausbeuten eine relevante Alternative. Zur Herstellung des Radionuklid-Generatorsystems selbst wurden verschiedene Elutionsmittel für die Anionenaustauschchromatographie auf Dowex 1 [46–49] oder AGI-X8 [50] sowie auf Hydroxamat-Harzen [51] beschrieben. Allerdings sind bislang präklinische oder klinische Anwendungen $^{52\text{m}}\text{Mn}$ -markierter PET-tracer nicht bekannt.

$^{68}\text{Ge}(T_{1/2} = 270,8 \text{ d})/^{68}\text{Ga}(T_{1/2} = 68 \text{ min})$

Die $(p,2n)$ -Reaktion an Galliumtargets (Ga_2O_3 oder Ga_4Ni) bietet experimentelle Ausbeuten von 0,74 MBq ^{68}Ge pro μAh . Protonen-induzierte Spallationsreaktionen an Rb, Br oder As liefern etwa ein Zehntel dieser Ausbeute; ähnliches betrifft die $^{nat}\text{Zn}(\alpha,xn)$ -Reaktion. Auch wegen der langen Halbwertszeit des ^{68}Ge liegt der Schlüssel zur Produktion ausreichender Aktivitäten in der Nutzung von Zyklotronen mit hohem Protonenfluss für die $^{67}\text{Ga}(p,2n)$ -Reaktion, was u.a. spezielle Target-Designs und -Kühlungen erfordert.

Frühe Generatorsysteme separierten ^{68}Ga als EDTA-Komplex von auf Alumina oder Zirkoniumoxid adsorbiertem ^{68}Ge [52] mit dem Vorteil, dass das neutrale $[\text{Ga}]\text{EDTA}$ unmittelbar klinisch eingesetzt werden konnte. Analoge Radionuklid-Generatorsysteme nutzten Sb_2O_5 als ^{68}Ge -Adsorptionsmatrix und Oxalat-Lösungen zur ^{68}Ga -Elution [53]. Anionenaustausch-Chromatographie mit verdünnter HF als Eluens erreicht exzellente Separationen wegen der signifikanten Unterschiede der Verteilungskoeffizienten der Elemente. Extraktions-Generatoren sind ebenfalls beschrieben und separieren ^{68}Ga als 8-Hydroxychinolin-Komplex [54]. Jedoch haben diese Konzeptionen den Nachteil, dass das eluierte $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ nicht unmittelbar für Markierungsreaktionen einsetzbar ist.

Für diese Zwecke wurden $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren entwickelt, die ionische $^{68}\text{Ga}^{3+}$ -Eluate liefern. Dabei wird ^{68}Ge entweder absorbiert auf anorganischen Matrices wie Alumina, $\text{Al}(\text{OH})_3$ und $\text{Fe}(\text{OH})_3$, [55, 56], SnO_2 , ZrO_2 , TiO_2 [57, 58] bzw. CeO_2 [59, 60], oder, da $\text{Ge}(\text{IV})$ sehr stabile Komplexe mit Phenol-Gruppierungen bildet, auf einer 1,2,3-Trihydroxybenzol (pyrogallol)-formaldehyd-Matrix [61, 62]. Andere organische Absorber sind Styren-divinyl-Copolymere mit N-Methylglucamin als funktionelle Einheit, wobei Zitrat als Eluent verwendet wird [63].

Nachdem ^{68}Ga -markierte Verbindungen einige Anwendung z. B. als $[\text{Ga}]\text{BAT-TECH}$ -Komplex zur Bestimmung der myokardialen Perfusion [64] fanden, vergingen weitere 10 Jahre bis zu einer tatsächlich bahnbrechenden neuen Anwendung des Generatorsystems: der Rezeptor-Szintigraphie mit ^{68}Ga -DOTA-Peptiden für die Diagnostik neuroendokriner Tumore. Das Octapeptid Octreotid ist aufgrund seiner hohen Affinität zum Subtyp 2 humaner Somatostatin-Rezeptor-exprimierender Tumoren bereits seit mehr als einer Dekade die Leitstruktur für systematische klinische Anwendungen geworden: als SPECT-Radiodiagnostikum in Form des ^{111}In -DTPA-Octreotids und als Endoradiotherapeutika in Form von beispielsweise ^{90}Y -DOTA-Octreotid bzw. ^{177}Lu -DOTA-Octreotat. Auch Nutzungen der PET in Hinblick auf die Quantifizierung der therapeutischen Dosis von ^{90}Y -markierten Octreotid-Derivaten mit ^{86}Y -Analoge sind bekannt [65 – 67]. Der makrozyklische bifunktionelle Chelator DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure) bindet das dreiwertige $^{68}\text{Ga}^{3+}$ mit hoher thermodynamischer und kinetischer Stabilität. Trotz der kurzen Halbwertszeit des ^{68}Ga selbst erlaubt das ^{68}Ga -DOTA-DPhe¹-Tyr³-Octreotid eine exzellente Visualisierung von Tumoren und kleinen Metastasen [68].

Die neuen Anwendungen von ^{68}Ga -DOTA-Octreotid-Derivaten beruhen neben diesen Vorarbeiten auch auf der inzwischen stabilen kommerziellen Verfügbarkeit von $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren. Kommerziell verfügbare Generatoren auf TiO_2 -Basis liefern kationisches $^{68}\text{Ga}^{3+}$ in 0,1 M HCl in hoher Ausbeute von initial etwa 70–80% (nach einem Jahr ca. 50%) mit ^{68}Ge -Gehalten von initial <0,01% (Cyclotron Co., Obninsk). Hohe Markierungsausbeuten setzen Optimierungen der Aufarbeitung des Generatoreluates in Hinblick auf Eluatvolumina und potenzielle metallische Verunreinigungen [69, 70] oder Markierungsbedingungen, z. B. durch die Anwendungen von Mikrowellen [71], voraus. Schließlich stimuliert auch die Verfügbarkeit von PET/CT-Scannern die Nutzung von ^{68}Ga -markierten Targetingvektoren. Hier summieren sich radiochemische, radiopharmazeutische und gerätetechni-

sche Entwicklungen zu einer neuen Qualität der molekularen Bildgebung bzw. klinischen Diagnostik. Die Abb. 1 und 2 zeigen repräsentative Ergebnisse mit ^{68}Ga -DOTA-Octreotid und mit ^{68}Ga -DOTA-NOC-Octreotid am Beispiel der Detektion von Metastasen mit neuroendokriner Charakteristik [72, 73] am PET/CT.

Diese und eine Reihe anderer klinischer Studien mit ^{68}Ga -DOTA-Octreotid-Derivaten erlauben den Ausblick auf eine generellere Anwendung von ^{68}Ga -DOTA- [oder mit anderen bifunktionellen Chelatoren wie z. B. 4-koordinierten tripodalen S_3N -Liganden [74] oder dem gut untersuchten DFO konjugierten] Targetingvektoren, weit über das derzeit aktuelle Gebiet der Rezeptorzintigraphie neuroendokriner Tumore hinaus; vgl. u. a. die ^{68}Ga -DOTA-unterstützte Markierung von Oligonukleotiden [75]. Bei dieser Entwicklung können auch Erfahrungen mit ^{66}Ga - und ^{67}Ga -markierten Targetingvektoren aufgegriffen werden.

Eine parallele Anwendung des Radionuklid-Generatorsystems liegt auf dem Gebiet der ^{68}Ga -Angioplastie-Ballons zur Inhibierung der arteriellen Restenose nach Koronarangioplastie [76].

^{44}Ti ($T_{1/2} = 47 \text{ a}$)/ ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,927 \text{ h}$)

Erste Anregungen zur Nutzung von ^{44}Sc als PET-Nuklid betrafen Untersuchungen von Knochenerkrankungen [77]; allerdings wurden radiopharmazeutische, präklinische oder klinische Anwendungen ^{44}Sc -markierter Pharmaka bislang nicht beschrieben. Die steigende Bedeutung dreiwertiger Radiometalle für die molekulare Bildgebung mittels SPECT oder PET bzw. für die Endoradiotherapie könnte jedoch dazu führen, dass dem $^{44}\text{Ti}/\text{Sc}$ -Generator bzw. ^{44}Sc -markierten Radiopharmaka – auch als längerlebige Alternative im Vergleich zu ^{68}Ga – neue Aufmerksamkeit zukommt.

^{44}Ti kann durch die $^{45}\text{Sc}(p,2n)$ -Reaktion sowie über Protonen-induzierte Spallation an V, Cr bzw. einer Reihe anderer metallischer Targets hergestellt werden. Die Produktionsraten sind relativ gering und verlangen daher Bestrahlungen mit hohen Protonenflüssen. Radiochemische Konzepte zum Generatordesign liegen längere Zeit zurück: Ionenaustausch-Prozesse [78, 79] und Flüssig-Flüssig-Extraktion [80] sind beschrieben.

^{110}Sn ($T_{1/2} = 4,1 \text{ h}$)/ $^{110\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 1,15 \text{ h}$)

Ein Positron-emittierendes Indiumisotop könnte für die In-vivo-Quantifizierung typischer ^{111}In -SPECT-tracer interessant sein [81, 82]. Direkte Produktionen von $^{110\text{m}}\text{In}$ nach $^{110}\text{Cd}(p,n)$ -, $^{107}\text{Ag}(\alpha,n)$ - oder $^{109}\text{Ag}(\alpha,n)$ -Prozessen populieren hauptsächlich das Isomer $^{110\text{g}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 4,9 \text{ h}$). Isotop-reines $^{110\text{m}}\text{In}$ ist nur über den sekundären Weg des Radionuklid-Generatorsystems $^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$ zugänglich [81]. ^{110}Sn wurde über die $^{110}\text{Cd}(^3\text{He},3n)$ -Reaktion mit $36 \rightarrow 25 \text{ MeV}$ ^3He -Partikeln hergestellt und als $^{110}\text{SnCl}_4$ thermochromatographisch isoliert. Der Generator nutzt die Adsorption von ^{110}Sn auf Kieselgel 40 und die Elution von $^{110\text{m}}\text{In}$ in 1 mL 0,02 M HCl.

^{72}Se ($T_{1/2} = 8,4 \text{ d}$)/ ^{72}As ($T_{1/2} = 1,083 \text{ d}$)

Das Generatortochternuklid ^{72}As bietet – im Unterschied zu den bisher diskutierten Tochternukliden – den besonderen Vorteil, eine sehr hohe Positronen-Emissionsrate von 88% mit einer langen Halbwertszeit von 26 Stunden zu vereinen. Damit könnten prinzipiell auch (Tumor)biologisch relevante Targetingprozesse mit langer biologischer Halbwertszeit der PET zugänglich werden.

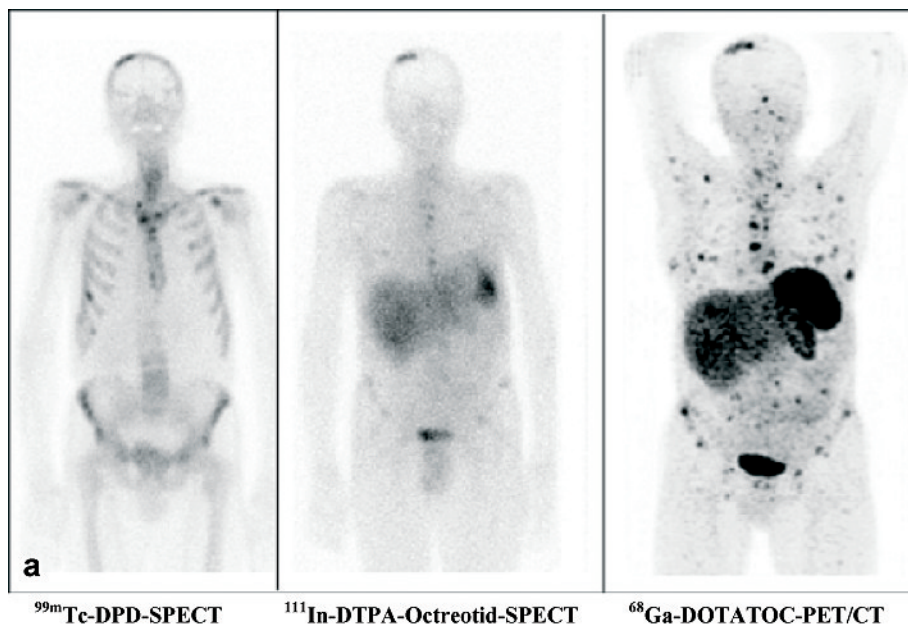
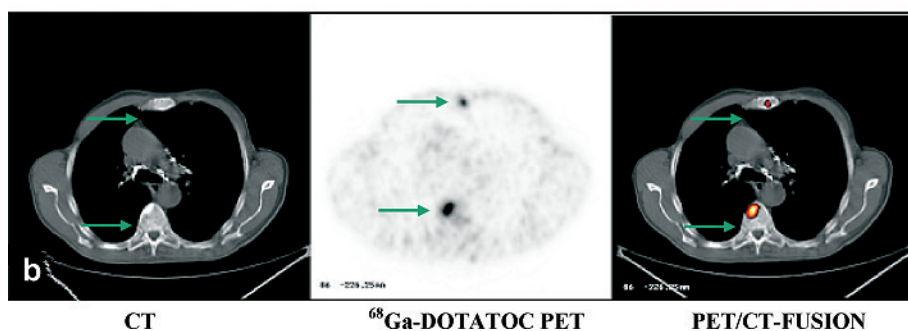


Abb. 1 Molekulare Bildgebung mittels ⁶⁸Ga-DOTA-(D)Phe¹-Tyr³-Octreotid und PET/CT: Patient mit neuroendokrinem Lungentumor 4 Jahre nach Resektion, im Follow-up untersucht mit ^{99m}Tc-DPD, ¹¹¹In-DTPA-Octreotid und ⁶⁸Ga-DOTA-(D)Phe¹-Tyr³-Octreotid: Klare Visualisierung auch kleiner Metastasen im gesamten Skelett (**a**) aufgrund der ⁶⁸Ga-DOTA-(D)Phe¹-Tyr³-Octreotid-Rezeptorbindung; insbesondere in der PET/CT-Fusion (**b**) (H. Bihl et al., Katharinenhospital Stuttgart).



⁷²Se-Herstellungen verlaufen primär über Deuteronen- bzw. Protonen-induzierte Kernreaktionen an Arsen targets bzw. α - oder ³He-induzierte Prozesse an Germanium targets. Auch die Protonen-induzierte Spallation wurde beschrieben.

Eine Reihe von ⁷²Se/⁷²As-Generatorkonzeptionen ist publiziert, wobei generell ein makroskopischer Selen-Trägerzusatz verwendet wurde ([83 – 86] u. a.). ⁷²Se/⁷²As-Generatoren ohne Se-Trägerzusatz sind erst kürzlich etabliert worden, wobei sowohl thermochromatographische als auch Festphasenextraktions-Prozesse realisiert wurden [87, 88].

Die Nutzung des PET-Potenzials von ⁷²As, speziell zur quantitativen molekularen Bildgebung langsamer physiologischer bzw. biochemischer Prozesse (z.B. Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen, Stammzell-trafficking, Gen-Transvektion) verlangt jedoch die Entwicklung adäquater Radioarsen-Markierungsstrategien. Dazu sind kürzlich erste chemisch erfolgreiche Ansätze [89, 90] sowie die molekulare Bildgebung am Beispiel des PS-selektiven monoklonalen Antikörpers Tarvacin beschrieben worden [90], siehe Abb. 3.

In-vivo-PET-Radionuklid-Generatorsysteme

Viele der in Tab. 2 zusammengefassten Radionuklid-Generatorsysteme bieten sehr kurzlebige Tochternuklide, die lediglich in Form von Perfusionsstracern für PET-Messungen relevant sind, je-

doch nicht für die Markierung von (tumoraffinen) Targetingvektoren. Dennoch gibt es – zumindest prinzipiell – eine Möglichkeit, diese hohe Positron-Emission der kurzlebigen Generatortochternuklide auch für die PET-Diagnostik von beispielsweise Tumoren klinisch nutzbar zu machen. Das Konzept besteht darin, das Generatormutternuklid selbst für die Markierung entsprechender Targetingvektoren einzusetzen. Nach deren Injektion wird es damit entsprechend der Targeting-Parameter des Vektors an oder in der (Tumor)zelle akkumuliert. Für therapeutische Nutzungen ist vor allem das System ¹⁶⁶Ho/¹⁶⁶Dy untersucht worden [91].

Im Fall von PET-In vivo-Generatoren erfolgt die Registrierung der Organverteilungskinetik und die Lokalisation von Tumoren oder anderen Targetorganen ausschließlich über das Generatorsystem-Tochternuklid, das unmittelbar am Targetingvektor generiert wird – das am Targetingvektor markierte Mutternuklid selbst emittiert keine relevante Strahlung.

Allerdings stehen nicht alle der in Tab. 2 aufgelisteten Radionuklid-Generatorsysteme für dieses Konzept zur Verfügung, sondern die Auswahl konzentriert sich auf die in Tab. 3 zusammengefassten potenziellen In-vivo-Radionuklid-Generatorsysteme. Zur Illustrierung des Prinzips sind dort auch therapeutisch relevante Systeme berücksichtigt. Als geeignet erscheinen vor allem Radionuklid-Generatorsysteme, deren Mutternuklide eine (Tu-

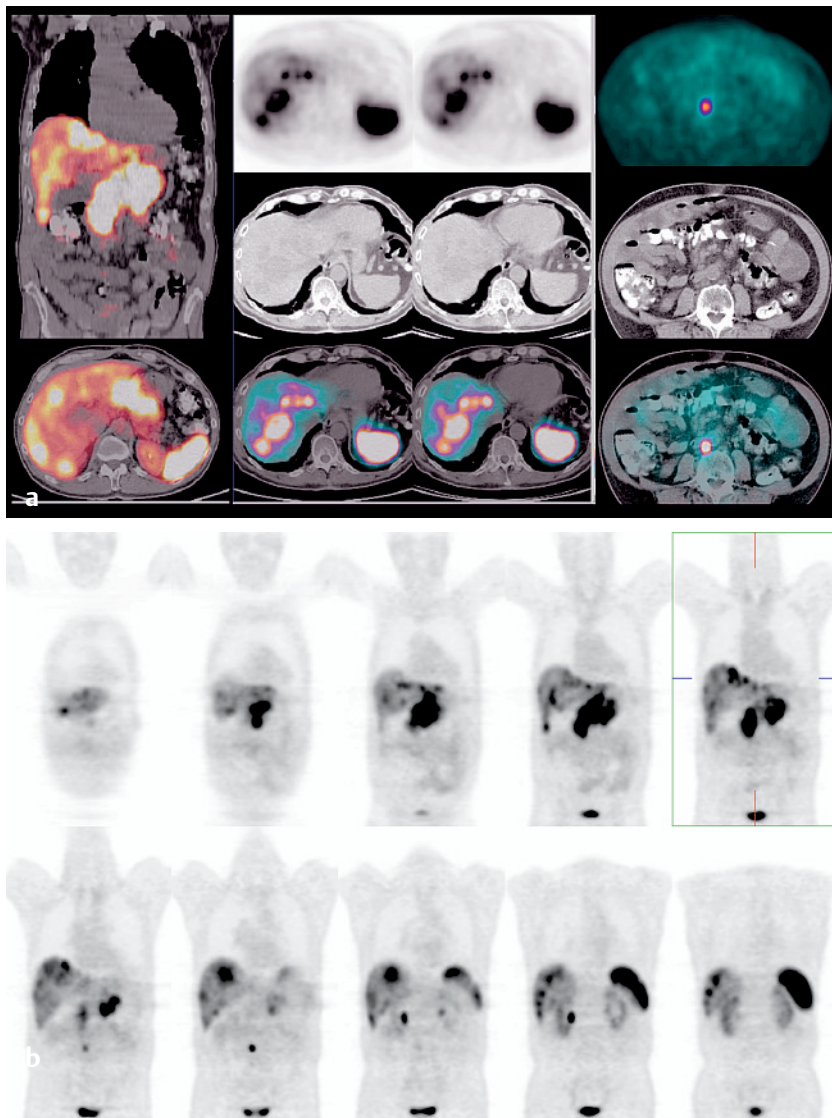


Abb. 2 Molekulare Bildgebung mittels ^{68}Ga -DOTA-NOC mittels PET/CT: Intensiv Somatostatin-Rezeptor-positiver neuroendokriner Pankreastumor mit multiplen Leberfiliae. Darüberhinaus Nachweis einer ca. 5 mm großen Lymphknotenmetastase prävertebral (genaue Zuordnung nur im fusionierten PET/CT möglich!), die auch auf den koronalen Ganzkörperaufnahmen (2B) eindeutig erkennbar ist (R. P. Baum et al., Klinik für Nuklearmedizin/PET-Zentrum, Zentralklinik Bad Berka).

Tab. 3 Potenzielle In-vivo-Radionuklid-Generatorsysteme

Generatorsystem	Mutternuklid $T_{1/2}$	Zerfall	Tochternuklid $T_{1/2}$	Emission (%)	$E_{\beta/\alpha}$ (MeV)	Anwendung
$^{66}\text{Ni} / ^{66}\text{Cu}$	2,275 d	β^-	5,10 min	γ, β^-	1,076	ERT
$^{112}\text{Pd} / ^{112}\text{Ag}$	21,04 h	β^-	3,14 h	$\gamma, \text{Auger-e}, \beta^-$	1,380	ERT
$^{134}\text{Ce} / ^{134}\text{La}$	3,16 d	EC	6,45 min	$\gamma, \text{Auger-e}, \beta^+ (63\%)$	0,756	PET
$^{140}\text{Nd} / ^{140}\text{Pr}$	3,37 d	EC	3,39 min	$\gamma, \text{Auger-e}, \beta^+ (51\%)$	0,544	ERT, PET
$^{166}\text{Dy} / ^{166}\text{Ho}$	3,400 d	β^-	1,117 d	$\gamma, \text{Auger-e}, \beta^-$	0,711	ERT
$^{212}\text{Pb} / ^{212}\text{Bi}$	10,64 h	β^-	1,01 h	$\gamma, \text{Auger-e}, \alpha (64\%), \beta^- (36\%)$	2,170 0,492	ERT
$^{213}\text{Bi} / ^{209}\text{Pb}$	45,6 min	β^-, α	3,253 h	β^-	0,198	ERT
$^{225}\text{Ac} / \text{Kette}$	10,6 d	α	various	α	various	ERT

mor)biologisch bzw. klinisch akzeptable Halbwertszeit aufweisen (also im Bereich von Stunden bis Tagen). Schließlich ist als zweiter Parameter der der Synthese des Mutternuklid-markierten Targetingvektors relevant: Da es sich bei allen Generatorsystem-Mutternukliden um Metalle handelt, müssen entsprechend geeignete Targetingvektoren mit bifunktionellen Chelatoren ver-

wendet werden, die der Koordinationschemie des Metalls entsprechend hohe thermodynamische und kinetische Stabilitätskonstanten aufweisen. Für die Radionuklid-Generatorsysteme mit Positron-emittierenden Mutternukliden betrifft das im Speziellen $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ und $^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$.

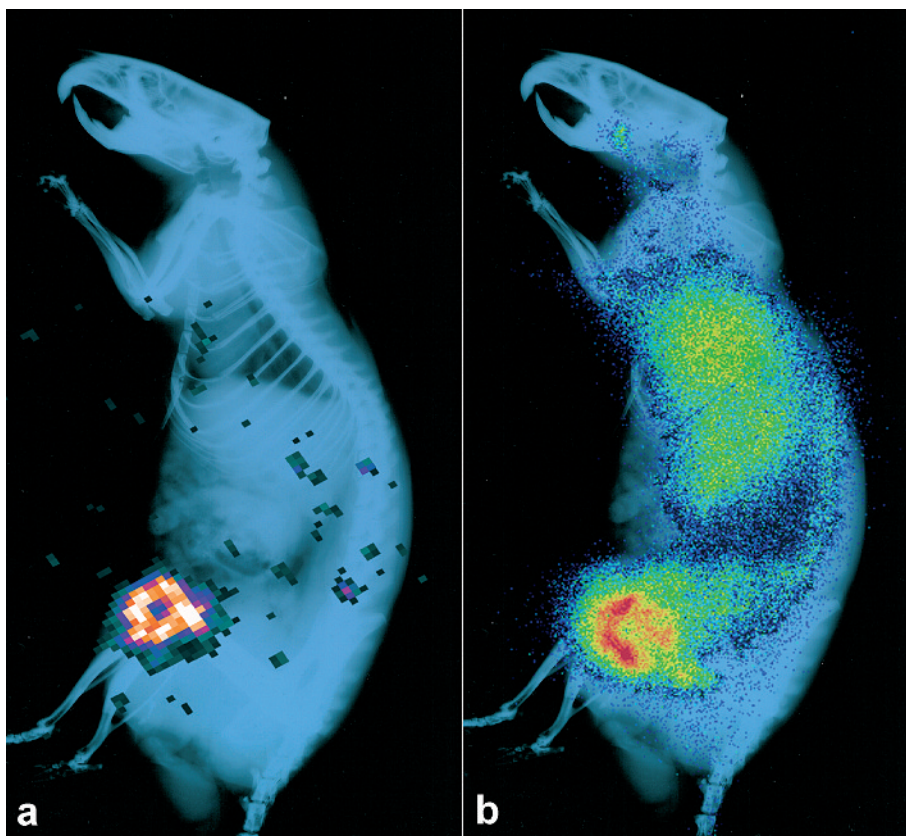


Abb. 3 Molekulare Bildgebung an einer Dunning R3327 AT1-Tumor-tragenden Ratte nach Injektion von 1 MBq [^{74}As]SATA-Tarvacin, einem Phosphatidylserin-bindenden Antikörper. Links: Kleintier-PET, laterale Projektion des Tumors, 72 h p. i., überlagert mit der Röntgenaufnahme für die morphologische Korrelation; Rechts: In-vivo-Phosphorimaging, 76 h p. i. [University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas; aus logistischen Gründen hier mit dem Positronemitter ^{74}As].

Neben dem Kriterium der angemessenen Halbwertszeit des Mutternuklids gilt weiterhin zu beachten, dass das Tochternuklid eine sehr kurze Halbwertszeit aufweist, womit die β^+ -Emission auch im Fall der chemischen oder metabolischen Freisetzung des Tochternuklids aus dem Mutternuklid-haltigen Targetvektor dort auf zellulärer Ebene konzentriert bleibt.

Danksagung

Dank gilt F. F. (Russ) Knapp sowie den durch COST D18 geförderten europäischen Kooperationen. Speziell ist K. Zhernosekov und D. Filosofov sowie A. F. Novgorodov und M. Jennewein für die Arbeiten zum $^{68}\text{Ge}/\text{Ga}$ -Generator bzw. zum $^{72}\text{Se}/\text{As}$ -Generator und zur Radioarsenmarkierungen zu danken.

Literatur

- 1 Friedlander G, Kennedy JW, Macias ES, Miller JM. Nuclear and Radiochemistry. 3rd ed. John Wiley, New York 1981
- 2 Rösch F, Knapp FF(Russ). Radionuclide Generators. In: Vértés A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (eds). Handbook of Nuclear Chemistry, Radiochemistry and radiopharmaceutical chemistry in life sciences. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands 2003; 4: 81–118
- 3 Yano Y, Anger HO. J Nucl Med 1968; 9: 1
- 4 Yano Y, Chu P, Budinger TF, Grant PM, Ogard AE, Barnes JW, O'Brien Jr HA, Hoop JB. J Nucl Med 1977; 18: 46
- 5 Grant PM, Erdal BR, O'Brien Jr HA. J Nucl Med 1977; 16: 46
- 6 Krizek H, Harper PV, Grant PM, Barnes HA, O'Brien HAJr. J Nucl Med 1977; 18: 609
- 7 Grant PM, Whipple RE, O'Brien HAJr, Kultrathipanja S. J Nucl Med 1978; 19: 1250
- 8 Neirinckx RD. Int J Appl Radiat Isot 1982; 33: 259
- 9 Neirinckx RD, Kronauge JF, Gennaro GP, Loberg MD. J Nucl Med 1982; 23: 245
- 10 Gennaro GP, Neirinckx RD, Bergner B, Muller WR, Waranis A, Haney TA, Barker SL, Loberg MD, Yarnais A. In: Knapp FF Jr, Butler TA (eds). Radionuclide Generators: New Systems For Nuclear Medicine Applications. ACS Advances; Chemistry Series No. 241. American Chemical Society, Washington, DC 1984; 135
- 11 Brihaye C, Guillaume M, O'Brien Jr HA, Raets D, De Landesheere CH, Rigo P. Int J Appl Radiat Isot 1987; 38: 213
- 12 Votaw JR, White M. J Nucl Med 2001; 42: 701
- 13 Yagi M, Kondo K. Int J Appl Radiat Isot 1979; 30: 569
- 14 Rhamamoorthy N, Mani RS. Radiochem Radioanal Lett 1976; 27: 175
- 15 Fujibayashi F, Matsumoto K, Konishi J, Yokoyama A. J Nucl Med 1989; 30: 1838
- 16 Green MA, Mathias CJ, Welch MJ, Mcguire AH, Perry D, Fernandez-Rubio F, Perlmutter JS, Raichle ME, Bergmann SR. J Nucl Med 1990; 31: 1989
- 17 Zweit J, Goodall R, Cox M, Babich JW, Potter GA, Sharma HL, Ott RJ. Eur J Nucl Med 1992; 19: 418
- 18 Okazawa H, Yonekura Y, Fushibayashi Y, Nishizawa S, Magata Y, Ishizu K, Tanaka F, Tamaki N, Konishi J. J Nucl Med 1994; 35: 1910
- 19 Fujiyabasyi Y, Matsumoto K, Arano Y, Yonekura Y, Konishi J, Yokohama A. Chem Pharm Bull 1990; 38: 1946
- 20 Mathias CJ, Welch MJ, Green MA, Til H, Meares CF, Gropler RJ, Bergmann SR. J Nucl Med 1991; 32: 475
- 21 Herrero P, Hartmann J, Green MA, Anderson C, Welch MJ, Markham J, Bergmann J. J Nucl Med 1996; 37: 1294
- 22 Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, Ohtani H, Konishi J, Yokoyama A. J Nucl Med 1997; 38: 1155
- 23 Mathias CJ, Welch MJ, Raichle ME, Mintun MA, Linch LL, Mcguire AH, Zinn KR, John E, Green MA. J Nucl Med 1990; 31: 351
- 24 Shelton ME, Green MA, Mathias CJ, Welch MJ, Bergmann SR. J Nucl Med 1989; 30: 1843
- 25 Bormans G, Janssen A, Adriaens P, Crombez D, Wisenboer A, De Goeij J, Morelmans L, Verbruggen A. Appl Radiat Isot 1992; 43: 1437
- 26 Taniuchi HH, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Konishi J, Yokoyama A. J Nucl Med 1997; 38: 1130
- 27 Wallhaus TR, Lacy J, Whang J, Green MA, Nickles RJ, Stone CK. J Nucl Med 1998; 39: 1958

- 28 Haynes NE, Lacy JL, Nayak N, Martin CS, Dai D, Mathias CJ, Green MA. *J Nucl Med* 2000; 41: 309
- 29 Flower MA, Zweit J, Hall AD, Burke D, Davies MM, Dworkin MJ, Young HE, Mundy J, Ott RJ, Mccready VR, Carnochan P, Allen-Mersh TG. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 99
- 30 Wallhaus TR, Lacy J, Stewart R, Bianco J, Green MA, Nayak N, Stone CK. *J Nucl Card* 2001; 8: 67
- 31 Chan RC, Lacy JL, Bhargava B, Collins SD, Cates P, Cottin Y, Kollum M, Yang N, Haynes NG, Martin CA, Nayak N, Vodovot , Y, Kim H, Waksman R. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 48: 584
- 32 Braun G, Shulgin AT, Sargent TIII. *J Lab Compds Radiopharm* 1978; 14: 767
- 33 Mathis CA, Lagunas-Solar MC, Sargent TIII, Yano Y, Vuletich A, Harris LJ. *Appl Radiat Isot* 1986; 37: 258
- 34 Moerlein SM, Mathis CA, Brennan KM, Buddinger TF. *Int J Appl Radiat Isot* 1987; 14: 91
- 35 Bieveler P, Jacquemin R. *Proc 3rd World Congress of Nuclear Medicine and Biology*. 29 August–2 September. Pergamon Press, Paris 1982; I: 621
- 36 Zweit J, Cornachan P, Doyley M, Kacperek A, Ott RJ. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 130
- 37 Lubberink M, Lundqvist H, Tolmachev V. *Physics In Medicine And Biology* 2002; 47: 615
- 38 Rösch F, Brockmann J, Lebedev NA, Qaim SM. *Acta Oncologica* 2000; 39: 727
- 39 Zeisler SK, Becker DW. *J Lab Compds Radiopharm* 1999; 42: 921
- 40 Rösch F, Brockmann J, Grimm J. *Annual Report. Institute of Nuclear Chemistry, 2002. University Mainz* 2003
- 41 Rösch F, Forssell-Aronsson E. *Radiolanthanides in nuclear medicine*. In: Sigel A, Sigel H (eds). *Metal Ions and Their Complexes in Medication*. Dekker Inc, New York, Basel 2004; 42: 77–108
- 42 Yano Y, Lagunas-Solar MC, Maurer H, Carvacho OF. *J Nucl Med* 1989; 30: 849
- 43 Mäcke J, Good S. *Radiometals (non-Tc, non-Re) and bifunctional labeling chemistry*. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (eds). *Handbook of Nuclear Chemistry, Radiochemistry and radiopharmaceutical chemistry in life sciences*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands 2003; 4: 279–314
- 44 Lambrecht RM, Wolf AP. *J Lab Compds Radiopharm* 1970; 16: 129
- 45 Atcher RW, Friedman AM, Huizenga JR, Rayudu GVS, Silverstein EA, Turner DA. *J Nucl Med* 1978; 19: 689
- 46 Atcher RW, Friedman AM, Huizenga JR, Rayudu GVS, Silverstein EA, Turner DA. *J Nucl Med* 1980; 21: 565
- 47 Atcher RW, Friedman AM, Huizenga JR. *Int J Nucl Med Biol* 1980; 7: 75
- 48 Schwarzbach R, Smith-Jones PM, Leenders KL, Weinreich R, Mäcke M, Tschidin P, Bläuenstein P, Schubiger PA. *Proceedings, 4th European Symposium Radiopharmaceuticals, Baden* 1991; 106
- 49 Bläuenstein P, Pellikka R, Schubiger PA. *Appl Radiat Isot* 1997; 48: 1097
- 50 Ku T, Richards P, Stang Jr LG, Pracht T. *Radiology* 1979; 132: 475
- 51 Herscheid JDM, Vos CM, Hoekstra A. *Int J Appl Radiat Isot* 1983; 14: 883
- 52 Greene MW, Tucker WD. *Int J Appl Radiat Isot* 1961; 12: 62
- 53 Arino H, Skraba WJ, Kramer HH. *Int J Appl Radiat Nuclides* 1978; 29: 117
- 54 Erhardt GJ, Welch MJ. *J Nucl Med* 1978; 19: 925
- 55 Kopecky P, Mudrova B, Svoboda K. *Int J Appl Radiat Isot* 1973; 24: 73
- 56 Kopecky P, Mudrova B. *Int J Appl Radiat Isot* 1974; 25: 263
- 57 Malyshev KV, Smirnov VV. *Sov Radiochim* 1975; 17: 137
- 58 Loc'h C, Maziere B, Comar D. *J Nucl Med* 1980; 21: 171
- 59 Ambe S. *Appl Radiat Isot* 1988; 39: 49
- 60 Bao B, Song M. *J Radioanal Nucl Chem* 1996; 213: 233
- 61 Schumacher J, Maier-Borst W. *Int J Appl Radiat Isot* 1981; 32: 31
- 62 Neirinckx RD, Kronauge JF, Gennaro GP, Loberg MD. *J Nucl Med* 1982; 23: 245
- 63 Nakayama M, Haratake M, Ono M, Koiso T, Harada K, Nakayama H, Yahara S, Ohnomo Y, Arano Y. *Appl Radiat Isot* 2003; 58: 9
- 64 Mathias CA, Kung HF, Budinger TF, Wong PJ, Coxson PG, Brennan KM. *J Nucl Med* 1991; 32: 974
- 65 Rösch F, Herzog H, Stolz B, Brockmann J, Köhle M, Mühlensiepen H, Marbach P, Müller-Gärtner H-W. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 358
- 66 Förster GJ, Engelbach M, Brockmann J, Reber H, Buchholz HG, Mäcke H, Rösch F, Herzog H, Bartenstein P. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1743
- 67 Buchholz H-G, Herzog H, Förster G-J, Reber H, Nickel O, Rösch F, Bartenstein P. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 716
- 68 Hoffman M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppler A, Meyer J, Knapp H. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751
- 69 Meyer G-J, Mäcke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. *Eur J Nucl Med* 2004; 31: 1097
- 70 Zhernosekov K, Filosofov D, Jennewein M, Rösch F. *Unveröffentlichte Resultate* 2004
- 71 Velikyan I, Beyer G-J, Långstrom B. *Bioconj Chem* 2004; 15: 554
- 72 Bihl H, Adrian H-J, Zhernosekov K, Jennewein M, Rösch F. *Unveröffentlichte Resultate* 2004
- 73 Baum RP, Zhernosekov K, Jennewein M, Rösch F et al. *Unveröffentlichte Resultate* 2004
- 74 Luyt LG, Katzenellenbogen JA. *Bioconj Chem* 2002; 13: 1140
- 75 Roivainen A, Tolvanen T, Salomaki S, Lendvai G, Velikyan I, Numminen P, Valila M, Sipila H, Bergstrom M, Harkonen P, Lonnberg H, Långstrom B. *J Nucl Med* 2004; 45: 357
- 76 Stoll HP, Hutchins GD, Winkle WL, Nguyen AT, Appledorn CR, Janzen I, Seifert H, Rube C, Schieffer H, March KL. *J Nucl Med* 2001; 42: 1384
- 77 Syed IB, Hosain F. *Applied Radiology/NM* 1975; 82: ■((Erste Seitenzahl??))■
- 78 Greene MW, Hillman M. *Int J Appl Radiat Isot* 1967; 18: 540
- 79 Seidl VE, Lieser KH. *Radiochim Acta* 1973; 19: 196
- 80 Mirza MY, Aziz A. *Radiochim Acta* 1969; 11: 43
- 81 Rösch F, Qaim SM, Novgorodov AF, Tsai Y-M. *Appl Radiat Isot* 1997; 48: 19
- 82 Lubberink M, Tolmachev V, Widström C, Bruskin A, Lundqvist H, Westlin J-E. *J Nucl Med* 2002; 43: 1391
- 83 Al-Kouraiishi SH, Boswell GGJ. *Int J Appl Radiat Nuclides* 1978; 29: 607
- 84 Phillips DR, Nix DA. *CONF-891206*. 1989; 608
- 85 Phillips DR, Hamilton VT, Taylor MD, Farnham JE, Emran AM, Rowe RW, Pattel D. *Radioact Radiochem* 1992; 3: 53
- 86 Phillips DR. *United States Patent Nr. 5,371,372, Dec. 6 (1994); Wo 93/04768, 18031993*
- 87 Novgorodov AF, Schmidt A, Brockmann J, Qaim SM, Rösch F. *J Lab Compds Radiopharm* 2001; 44: 778
- 88 Jennewein M, Schmidt A, Novgorodov AF, Qaim SM, Rösch F. *Radiochim Acta* 2004; 92: 245
- 89 Brockmann J, Schmidt A, Rösch F. *J Lab Compds Radiopharm* 1999; 42: 759
- 90 Jennewein M, Maus S, Qaim SM, Rösch F. *Sixth Int Conf Nucl Radiochem, 29 August–3 September 2004, Aachen* 2004; 405
- 91 Ferro-Flores G, Artega de Murphy C, Pedraza-Lopez M, Monroy-Guzman F, Melendez-Alafort L, Tendilla JI, Jimenez-Varela R. *Int J Pharm* 2003; 255: 129