

1 Einleitung

1.1 Metallchelate in der Medizin

Polyaminopolycarbonsäuren wie EDTA (*Ethylendiamin-tetraessigsäure*), die nach *G. Schwarzenbach* als *Komplexone* bezeichnet werden, bilden mit mehrwertigen Metallionen stabile Komplexe (auch Chelate genannt, von gr. *chele* = Schere) aus. Sie besitzen als Titrationsmittel¹, als kolorimetrische Reagenzien und in der Polarographie² Bedeutung. Technisch werden sie zum Enthärten von Wasser sowie zum Maskieren störender Metallionen bei Färbeprozessen verwendet.³

Aber auch in medizinische Anwendungen haben Komplexbildner Einzug genommen, so z.B. für die Therapie von Schwermetallvergiftungen oder als Zusatzstoff, um die Blutgerinnung zu hemmen.⁴ In den letzten Jahren ist das medizinische Interesse an Metallchelaten jedoch besonders gestiegen, und zwar hauptsächlich auf zwei Gebieten: als Kontrastmittel bei bildgebenden Verfahren wie der Kernspintomographie (*magnetic resonance imaging*, MRI), sowie als Radiopharmaka im Bereich der Radioimmundiagnose (*radioimmunoimaging*, RII) und der Radioimmuntherapie (RIT).

1.1.1 Kernspintomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Die Kernspintomographie stellt ein leistungsfähiges Instrument zur Beobachtung des weichen Körpergewebes dar.⁵ Jedoch zeigt es sich, dass im gewöhnlichen MRI die Detektion anormalen Gewebes nur beschränkt möglich ist, wenn dessen T_1 - (longitudinale oder Spin-Gitter-) und T_2 - (transversale oder Spin-Spin-) Relaxationszeiten dem des umgebenden normalen Gewebes ähnlich sind. Paramagnetische Substanzen als Kontrastmittel können die Leistungsfähigkeit dieser Technik erhöhen.⁶ Unter den paramagnetischen Kontrastmitteln

führen Gd(III)-Komplexe fast unangefochten das Rennen, da das Gd(III)-Ion wegen seinen sieben ungepaarten Elektronen stark paramagnetisch ist und eine lange elektronische Relaxationszeit aufweist. Die Interaktion der ungepaarten Elektronen des Kations mit den umgebenden Molekülen beschleunigt die Spin-Gitter-Relaxation der Wasserprotonen. Durch diese Beschleunigung der Relaxation bewirkt ein Kontrastmittel, dass Bereiche des aufgenommenen Bildes heller erscheinen.

Abbildung 1.1 zeigt einige Komplexbildner, deren Gadoliniumchelate als Kontrastmittel in der Kernspintomographie eingesetzt werden oder die hierfür vorgeschlagen wurden.

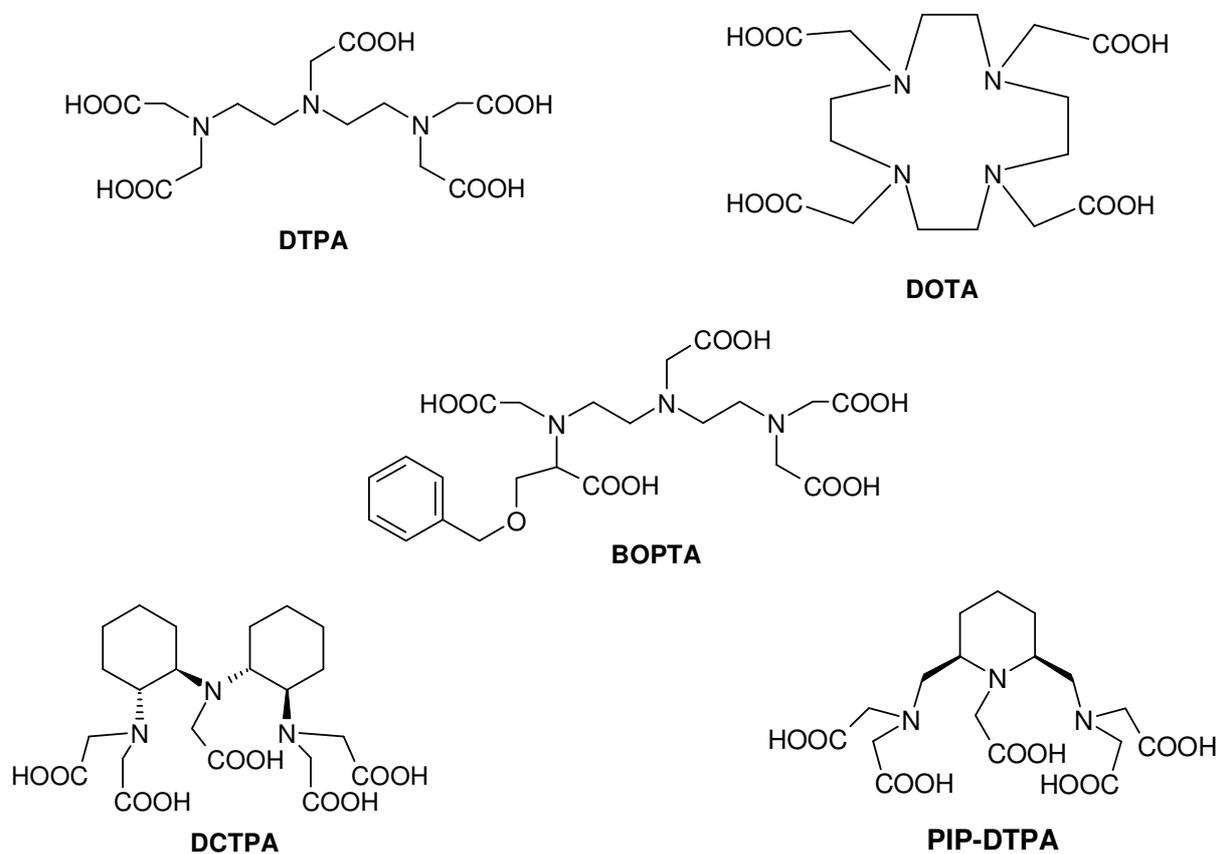


Abbildung 1.1: Einige Komplexbildner für die Kernspintomographie

Der Gadoliniumkomplex der *Diethylenetriamin-pentaessigsäure* (**DTPA**) war das erste Chelat, das für diesen Zweck in der Klinik eingesetzt wurde.⁷ Es kombiniert günstige magnetische Eigenschaften mit hoher thermodynamischer Stabilität. Die Stabilität des Komplexes ist von höchster Bedeutung, da *in vivo* freigesetztes Gadolinium sehr giftig ist.

Ein weiteres Beispiel für MRI-Kontrastmittel der ersten Generation ist der Gadoliniumkomplex der *1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (DOTA)*.⁸

[Gd(DTPA)²⁻] und [Gd(DOTA)⁻] dringen nicht in Zellen ein und werden fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. Jedoch führte die Notwendigkeit, Leber-Metastasen aufzuspüren, dazu, Radiopharmaka zu entwickeln, die in Hepatocyten eindringen und über die Galle ausgeschieden werden können. Das Ergebnis dieser Suche ist eine Reihe von Komplexonen, die verschiedene lipophile Substituenten tragen, um damit über den Leber-Galle-Weg ausgeschieden werden zu können. Ein Beispiel aus dieser Reihe ist **BOPTA** (*4-Carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-säure*)⁹, dessen Gd-Komplex (in Form des Bis(N-Methylglucammonium)-Salzes) seit Ende 1998 unter dem Handelsnamen *MultiHance* von Altana Pharma vertrieben wird.

Die Verbindungen **DCTPA** (*Dicyclohexantriamin-pentaessigsäure*)¹⁰ und **PIP-DTPA**¹¹ sind ebenfalls solche Komplexbildner, die wegen ihrer erhöhten Komplexstabilität als MRI-Kontrastmittel vorgeschlagen worden sind.

Der Trend in der Entwicklung neuer Kontrastmittel geht in die Richtung, die Komplexe so zu derivatisieren, dass bestimmte pharmakologische Eigenschaften erreicht werden. So wurden z.B. Gadolinium-beladene Nanopartikel entwickelt, die bei oraler Applikation nicht bioverfügbar sind und somit ohne toxikologische Bedenken für die Beobachtung des Gastrointestinal-Traktes eingesetzt werden können.¹²

Ein weiteres Ziel ist es, die Lebensdauer der Kontrastmittel im Blut zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurde ein DOTA-Derivat an Inulin - ein Oligosaccharid, das im Blut nicht metabolisiert wird – gekoppelt (**API-DO3ASQ**, Abb. 1.2)¹³. Ein anderer Ansatz hierzu ist es, DTPA über eine Phosphodiesterbrücke an einen lipophilen Rest zu verknüpfen. Das amphiphile Molekül **MS-325** bindet an das „Human Serum Albumin“ (HSA) und erhöht damit die Halbwertszeit des Kontrastmittels im Blut.¹⁴

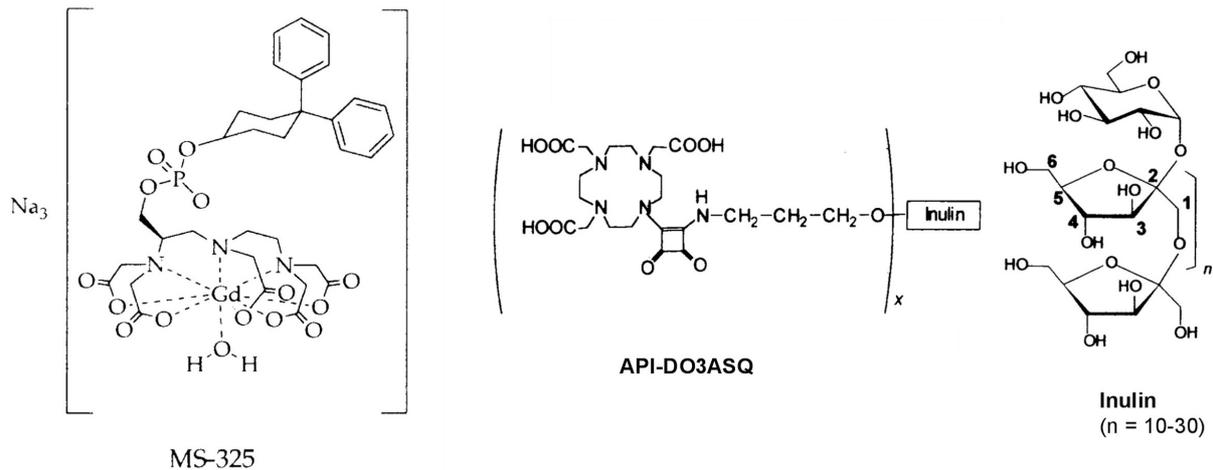


Abbildung 1.2: MS-325 und API-DO3ASQ

Eine etwas ausgefallene Anwendungsmöglichkeit ist mit **DOPTA-Gd** gegeben (Abb. 1.3)¹⁵. Dieses Kontrastmittel bietet die Möglichkeit, die Spin-Relaxationszeiten der umgebenden Wassermoleküle über die Anwesenheit von Calcium-Ionen zu modulieren. Dadurch lassen sich z.B. Fluktuationen des intrazellulären Calcium-Levels während der Embryonalentwicklung untersuchen. Möglich ist dies dadurch, dass bei Abwesenheit von Calcium-Ionen alle neun Koordinationsstellen des Gd-Ions durch die Chelatorliganden komplett abgesättigt sind. Bei Anwesenheit von Calcium-Ionen hingegen schwingen zwei der Iminodiacetat-Gruppen weg von den Gd-Ionen, wodurch Wassermoleküle an deren innere Sphäre gelangen und somit die Relaxation der Wassermoleküle beschleunigt wird.

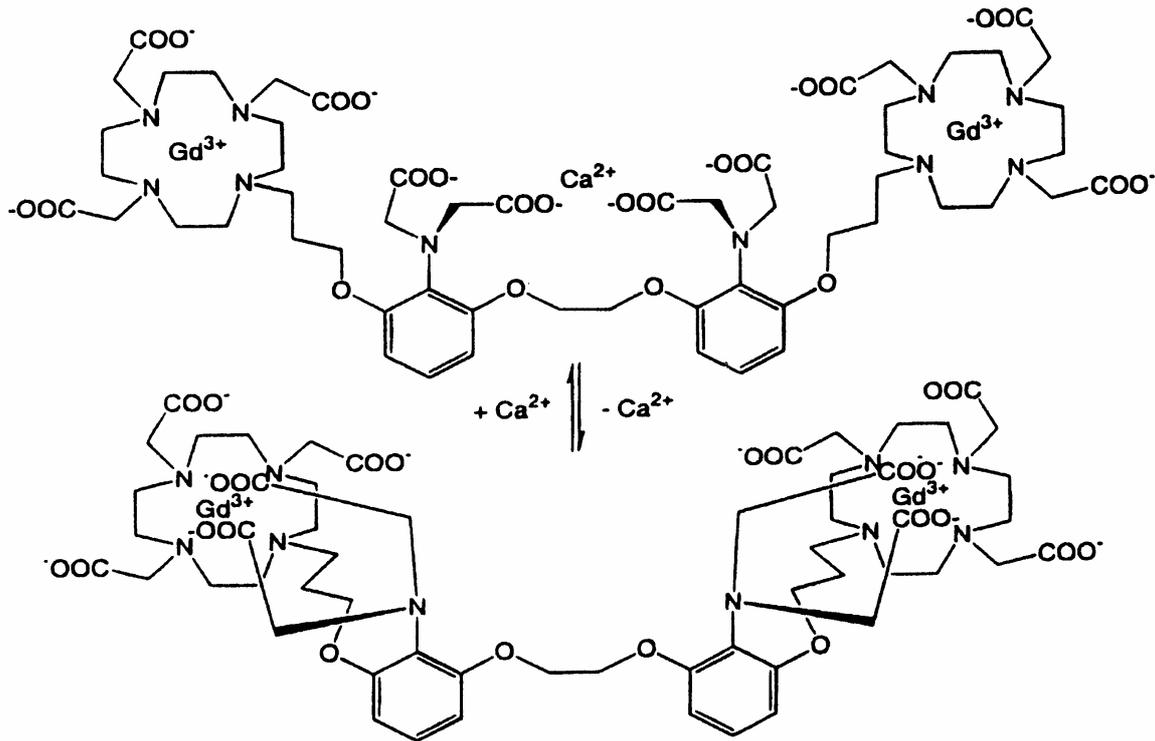


Abbildung 1.3: Funktionsweise von DOPTA-Gd

1.1.2 Radioimmun-Diagnose und -Therapie

Die Nützlichkeit radioaktiver Strahlung für die Zerstörung von krebsbefallenem Gewebe wurde sehr früh erkannt, und seit den Zeiten von *Curie* wurde mit radioaktiver Strahlung auf diesem Gebiet experimentiert.¹⁶ Allerdings hat die Bestrahlung durch eine externe Strahlenquelle unerwünschte Nebeneffekte: durch die inhärent unpräzise Bestrahlung gelangt auch gesundes Gewebe in Mitleidenschaft, wodurch das Immunsystem geschwächt wird und die Entstehung von Leukämien und sekundärer Krebsarten gefördert wird.¹⁷ Eine historische Herausforderung der Nuklearmedizin ist es daher gewesen, Radiopharmaka zu entwickeln, die spezifische Ziele angreifen und dabei unbeabsichtigte Schädigungen vermeiden.

Bei den frühen Arbeiten auf diesem Gebiet war man auf die Elemente beschränkt, die eine natürliche Affinität für ein bestimmtes Organ hatten, wie zum Beispiel ^{131}I für die Schilddrüse oder ^{32}P und ^{89}Sr für die Knochen.¹⁸ Es ist offensichtlich, dass nicht viele Krebsarten mit solch elementarer Chemie behandelbar sind. Heutzutage konzentrieren sich daher die

Bemühungen darauf, Radiopharmaka mit den physikalischen Charakteristiken zu entwickeln, die ihre gewünschten *in-vivo*-Eigenschaften diktieren.

Die Kombination von tumorspezifischen monoklonalen Antikörpern (mAbs) mit bifunktionellen Komplexbidnern hat sich als interessante Möglichkeit zur Diagnose und Therapie von Tumoren erwiesen.¹⁹ Unter bifunktionellen Komplexbidnern ist in diesem Zusammenhang Folgendes gemeint: das in Frage kommende Molekül besitzt erstens eine chelatisierende Funktionalität, mit der das radioaktive Metall-Ion fest gebunden wird; zweitens enthält es noch eine Funktionalität (eine Ankergruppe), mit der es an einen Antikörper, an ein Oligopeptid²⁰ oder ein anderes rezeptorspezifisches Substrat (z.B. ein Lewis^X-Struktur analogon)²¹ gebunden werden kann. Wird ein solcher biokonjugierter radioaktiver Komplex in die Blutbahn injiziert, so bleibt er idealerweise am Zielgewebe haften und wird u.U. in die Zelle integriert. Die Emission des Radionuklids dient dann, je nach Natur der Strahlenquelle, zur Diagnose (Szintigraphie, Positronenemissionstomographie) oder zur Therapie des krankhaften Gewebes. Abbildung 1.4 veranschaulicht dieses Wirkprinzip exemplarisch.

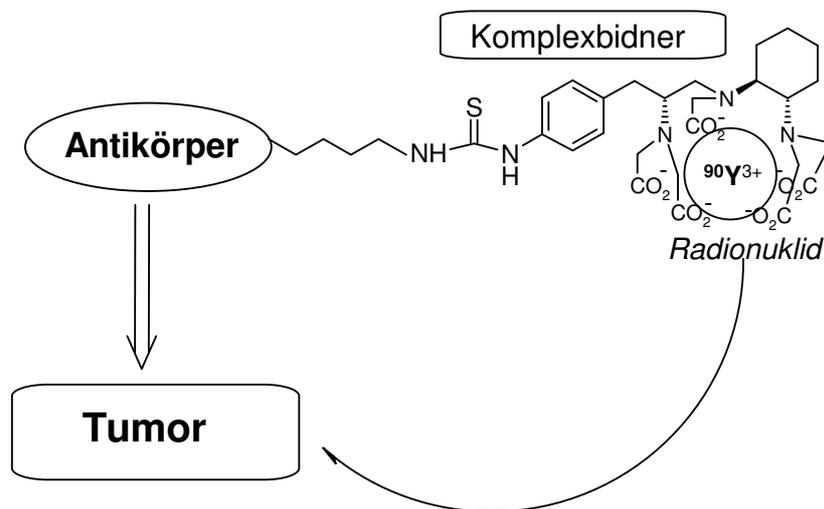


Abbildung 1.4: Wirkprinzip der Radioimmuntherapie

Für diagnostische Zwecke werden γ -Strahler (wie z.B. Indium-111 und Gallium-67) und Positronenemitter (Kupfer-67, Ga-68) verwendet, wohingegen β^- - und α -Strahler (Yttrium-90 / Bismut-212) für therapeutische Zwecke herangezogen werden. α -Strahler sind für die