



Ulrich Griesbach (Autor)

Synthese und Aktivität borhaltiger Verbindungen für eine selektive Tumorthherapie durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen

Ulrich Griesbach

Synthese und Aktivität borhaltiger
Verbindungen
für eine selektive Tumorthherapie
durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3404>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Im Zuge einer stetig verbesserten medizinischen Versorgung der Bevölkerung in den Industriestaaten erreichen immer mehr Menschen ein hohes Lebensalter, so dass Krankheiten, die eine lange Entwicklungsphase benötigen, häufiger zum Ausbruch kommen. So starben in Deutschland 1999 insgesamt 210 837 Menschen an bösartigen Neubildungen im Vergleich zu 406 122 Todesfällen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Somit stellt Krebs die zweithäufigste Todesursache dar.^[1] Trotz beachtlicher Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie liegen die Heilungschancen noch immer selten über 20%, und nur knapp die Hälfte der Patienten überlebt einen Folgezeitraum von 5 Jahren.

Zur Behandlung von Krebs stehen drei Methoden zur Verfügung:^[2] Die älteste und noch immer häufigste ist die Entfernung der für einen Chirurgen sichtbaren Tumormasse durch Operation. Dieses Verfahren garantiert jedoch nicht, dass auch die für Krebs oft typischen mikroskopischen Ausläufer miterfaßt werden. Um den invasiven Randsaum eines Tumors vollständig zu entfernen, kann der Chirurg gezwungen sein, großräumig gesundes Gewebe auszuschneiden: schwere Funktionseinbußen oder Verstümmelungen können die Folge sein. Operiert werden kann natürlich nicht, wenn lebenswichtige Körperstrukturen vom Krebs erfaßt worden sind.

Bei der Bestrahlung setzt man den Bereich der Krebsgeschwulste intensiver Röntgen- oder Gammastrahlung aus. Dadurch werden den Zellen so schwere genetische Schäden zugefügt, dass sie direkt oder apoptotisch absterben. Da sich gesundes Gewebe leichter als malignes von einer Bestrahlung zu erholen vermag, kann eine solche Therapie die anatomischen Strukturen rings um die Geschwulste erhalten und somit den Krebs ohne bleibende Funktionseinbußen heilen. Dennoch erweist sich die Strahlentherapie in einigen Fällen als unzureichend, weil sie genau wie der chirurgische Eingriff nicht immer alle Zellen eines Tumors zerstört und vor allem bereits abgesiedelte Tumorzellen nicht erfaßt, die dann zu Metastasen auswachsen können. In solchen Fällen muss die Chemotherapie angewendet werden, also einer Verabreichung von Medikamenten, die sich über die Blutbahn im gesamten Körper

verteilen. Chemotherapeutika wirken auf menschliche Zellen meist cytostatisch, d.h. sie hindern die Zellen an der Vermehrung, indem sie die Verdopplung ihrer DNA vor der Zellteilung stören. Zumindest einige dieser Medikamente können (genau wie die Bestrahlung) Apoptose auslösen. Einige Krebserkrankungen wie Leukämien, Lymphome oder Hodenkrebs lassen sich heute erfolgreich durch Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika behandeln.

Die zur Zeit verfügbaren Medikamente versagen jedoch häufig, weil sie auch gesunde Zellen schädigen und dadurch schwere Nebenwirkungen auslösen.^[3] Diese können so stark werden, dass in solchen Fällen die Behandlung des Patienten ohne Erfolg abgebrochen werden muss.

Die Bor-Neutroneneinfang-Therapie zur Zerstörung von Tumorzellen in Gegenwart gesunder Zellen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.^[4] Es handelt sich hierbei um eine Therapie, bei der eine borhaltige Substanz möglichst selektiv in Tumorzellen angereichert wird. Bestrahlt man daraufhin das Tumorgewebe mit einem für gesunde Zellen unschädlichen, energiearmen (thermischen) Neutronenstrahl, entstehen aus den in den Tumorzellen angereicherten Boratomen energiereiche Teilchen, die den Zelltod der Tumorzellen herbeiführen.

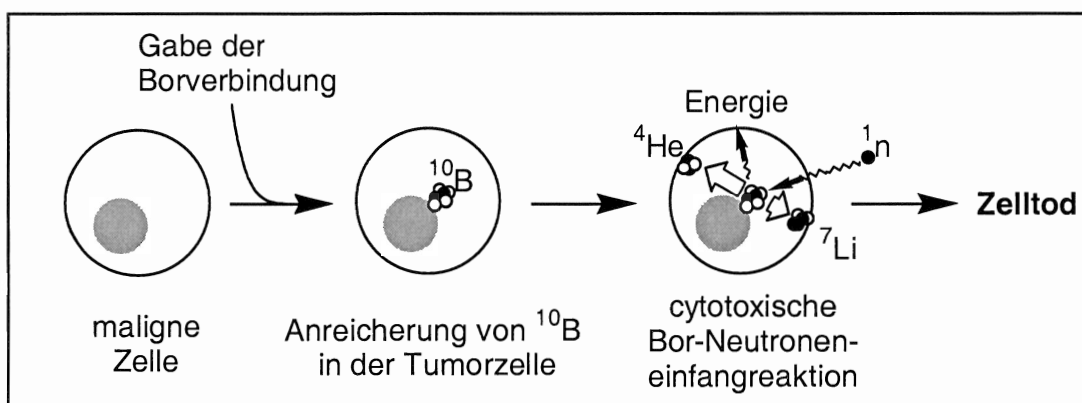


Abb. 1.1: Die Bor-Neutroneneinfang-Therapie (BNCT).

In dieser Arbeit wird die Synthese neuartiger borhaltiger Verbindungen vorgestellt, die sich aufgrund ihrer Eigenschaften potentiell für einen Einsatz im Rahmen der Bor-Neutroneneinfang-Therapie eignen.

2 Grundlegende Aspekte der Bor-Neutroneneinfang-Krebstherapie

Die Strahlentherapie versucht, das Tumorgewebe mit ionisierender Strahlung zu zerstören. Dabei darf das umliegende gesunde Gewebe nicht übermäßig geschädigt werden. Somit ist es nicht immer möglich, den Tumor trotz begrenzter Ausdehnung und bekannter Lage zu bekämpfen.

Kurz nach der Entdeckung des Neutrons 1932 fanden *H.J. Taylor* und *M. Goldhaber*^[5] die Einfang-Reaktion des Bor-Nuclids ^{10}B mit thermischen Neutronen, bei dem ^{10}B über zwei mögliche Reaktionspfade in die beiden energiereichen Kernbruchstücke $^7\text{Li}^{3+}$ und $^4\text{He}^{2+}$ (α -Teilchen) zerfällt.

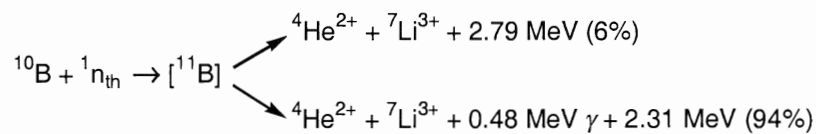


Abb. 2.1: Neutroneneinfangreaktion des Borisotops ^{10}B .

Natürlich vorkommendes Bor besteht zu 80% aus den stabilen ^{11}B - und zu 20% aus den stabilen ^{10}B -Nukliden, wovon jedoch nur der ^{10}B -Kern einen hohen Einfangquerschnitt für thermische Neutronen aufweist. Der Einfangquerschnitt ist dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Kern ein solches Neutron einfängt; er wird in *barn* ($1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$) angegeben.

Die bei der Neutroneneinfangreaktion freigesetzten γ -Photonen haben eine verhältnismäßig große Reichweite (cm bis m). Dagegen legen die beiden Kernbruchstücke eine Strecke von maximal $10 \mu\text{m}$ zurück, dies entspricht etwa einem Zelldurchmesser. Die schon 1936 von *G.L. Locher*^[6] vorgeschlagene Bor-Neutroneneinfang-Therapie (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) nutzt dieses zur Bekämpfung von Krebs aus: Wird Bor im Tumor angereichert, so kann man durch Bestrahlung des Tumors mit Neutronen hochionisierte $^7\text{Li}^{3+}$ - und $^4\text{He}^{2+}$ -Teilchen freisetzen, die auf ihren Trajektorien in der Zelle ihre Energie verlieren und dabei sehr viele chemische Bindungen brechen. Starke Zellschäden bis hin zum Zelltod sind die Folge.

Thermische Neutronen können auch durch andere Atomkerne eingefangen werden und zu Kernumwandlungen führen. Wie Tabelle 2.1 zeigt, liefern die meisten dieser Kern-

umwandlungen einen um ein Neutron reicheren Kern desselben Elements sowie ein γ -Teilchen.

Nuclid	Einfangquerschnitt [barn= 10^{-24} cm^2]	Einfangreaktion	Häufigkeit [g pro g Hautgewebe]	Relative Häufigkeit der Reaktion in Hautgewebe (Wasserstoff = 1)
^1H	0.333	$^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$	0.1	1
^{12}C	0.0035	$^{12}\text{C}(n,\gamma)^{13}\text{C}$	0.204	0.0018
^{14}N	1.83	$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$	0.042	0.16
^{16}O	0.00019	$^{16}\text{O}(n,\gamma)^{17}\text{O}$	0.645	0.00023
^{23}Na	0.4	$^{23}\text{Na}(n,\gamma)^{24}\text{Na}$	0.002	0.0010
^{31}P	0.18	$^{31}\text{P}(n,\gamma)^{32}\text{P}$	0.001	0.00017
^{32}S	0.53	$^{32}\text{S}(n,\gamma)^{33}\text{S}$	0.002	0.00099
^{35}Cl	43.6	$^{35}\text{Cl}(n,\gamma)^{36}\text{Cl}$	0.003	0.11
^{10}B	3838	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	1×10^{-6} (= 1 ppm)	0.012
^{11}B	0.005	$^{11}\text{B}(n,\gamma)^{12}\text{B}$		
^{157}Gd	255 000	$^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$		

Tabelle 2.1: Für die BNCT wichtige Eigenschaften einiger Elemente.^[4a]

Den größten Einfangquerschnitt von 255 000 barn besitzt der ^{157}Gd -Kern. Auch dieser Kern bietet sich für eine Anreicherung in Tumorzellen an, die danach durch Bestrahlung mit Neutronen zerstört werden. Die geringe Stabilität der meisten organischen Gadoliniumverbindungen und die daraus resultierende Schwierigkeit, Gadolinium in Zellen anzureichern, limitiert jedoch die Anzahl der verwendbaren Substanzen stark.^[7] Zwei im menschlichen Gewebe vorkommende Nuclide sind Bestandteile wichtiger Nebenreaktionen bei der BNCT und damit Ursache beträchtlicher Hintergrundstrahlung. Bei diesen Nucliden handelt es sich um ^1H und ^{14}N , deren Neutroneneinfangreaktionen in Abb. 9.2 wiedergegeben sind:

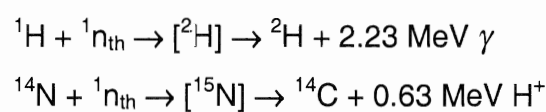


Abb. 2.2: Neutroneneinfangreaktion von ^1H und ^{14}N . Aus ^1H entstehen energiereiche Photonen und Deuteronen; ^{14}N zerfällt zu einem energiereichen Proton und ^{14}C .