

## Abteilung Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. med. Wolfram H. Knapp

### Forschungsprofil

Übergreifender Forschungsschwerpunkt der Klinik für Nuklearmedizin ist die Entwicklung von Diagnostik- und Therapieverfahren mit Radionukliden, die an spezifischen Bindungsstellen maligne transformierter Zellen gebunden werden. Dieses Ziel beinhaltet 4 Entwicklungslinien:

- Synthese und Markierung neuer Liganden: Insbesondere Radiopeptide (Gallium-DOTATOC, DOTANOC und DOTABOM), die durch Komplexierung besonders für die Tumorthherapie optimale kinetische Eigenschaften aufweisen.
- Entwicklung von Produktionsverfahren für Radionuklide mit optimaler Strahlungsweite: Alphastrahler At-211 (Produktion mit Hilfe des 35-MeV-Zyklotrons) sowie Entwicklung der Markierung der o. g. Peptide mit Ga-67 (Auger-Emitter), insbesondere von Aufreinigungsverfahren kommerzieller Nuklidlösungen zur Sichersellung therapieadäquater radiochemischer Ausbeuten.
- Entwicklung der prätherapeutischen Diagnostik und Dosimetrie mit PET: Semiautomatisches Synthesemodul zur Peptidmarkierung mit dem Positronenemitter Ga-68.
- Entwicklung gentherapeutischer Verfahren zur Induktion von zellulären Mechanismen zur Radionuklid-Akkumulation: Transfektion des Natrium/Jodid-Symporter-Gens zur Ausstattung von Tumoren mit Aufnahmekapazität für (At-211)Astatid für die Radionuklidtherapie.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

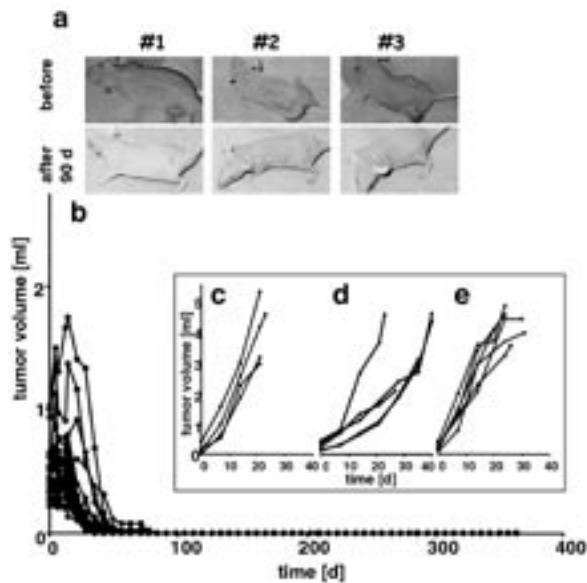
#### **Tumorthherapie mit dem Alphastrahler Astat-211 – Wirksamkeit bei genetisch modifizierten, Natrium/Jodid-Symporter (NIS) exprimierenden Tumoren**

Der Natrium/Jodid-Symporter (NIS) wird im normalen Organismus vor allem in den follikulären Zellen der Schilddrüse exprimiert. Der hierdurch vermittelte Jodidtransport ist Grundlage der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere auch von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, mit Radiojod. Das Gen, das für den NIS codiert, wurde im vergangenen Jahrzehnt identifiziert.

Für andere, nicht-thyreoidale Karzinome bietet die Kombination von NIS-Gentransfer mit der Radiojod-Behandlung eine interessante Perspektive. Experimente an Zellkulturen und am Tiermodell haben gezeigt, daß durch Gentransfer tatsächlich vorher entdifferenzierte Tumorzellen in die Lage versetzt werden können, Radiojod in hohem Ausmaß zu konzentrieren. Allerdings hat sich auch gezeigt, daß die Radioaktivität sehr rasch wieder eliminiert wird, was auf das Fehlen zellulärer Speichermechanismen (Hormonsynthese, Follikelbildung)

zurückzuführen ist. Infolge dessen ist es bisher nicht gelungen, auf der Grundlage des NIS-Gentransfers mit Radiojod (I-131) tumorizidale Effekte mit Radioaktivitätsmengen zu bewirken, die vom Organismus ohne Schaden vertragen werden.

Die Arbeiten, die an der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführt werden, sind darauf gerichtet, die o.g. Schwierigkeiten auf 2 Wegen zu überwinden. Zum einen muß das Radioagens der Biokinetik, d.h. der kurzen intrazellulären Verweilzeit, nach NIS-Transfektion angepaßt werden. Zum anderen muß die emittierte Strahlung geeignet sein, selektiv die transfizierten Zellen zu vernichten, ohne die umgebenden Strukturen zu schädigen. Beide Voraussetzungen



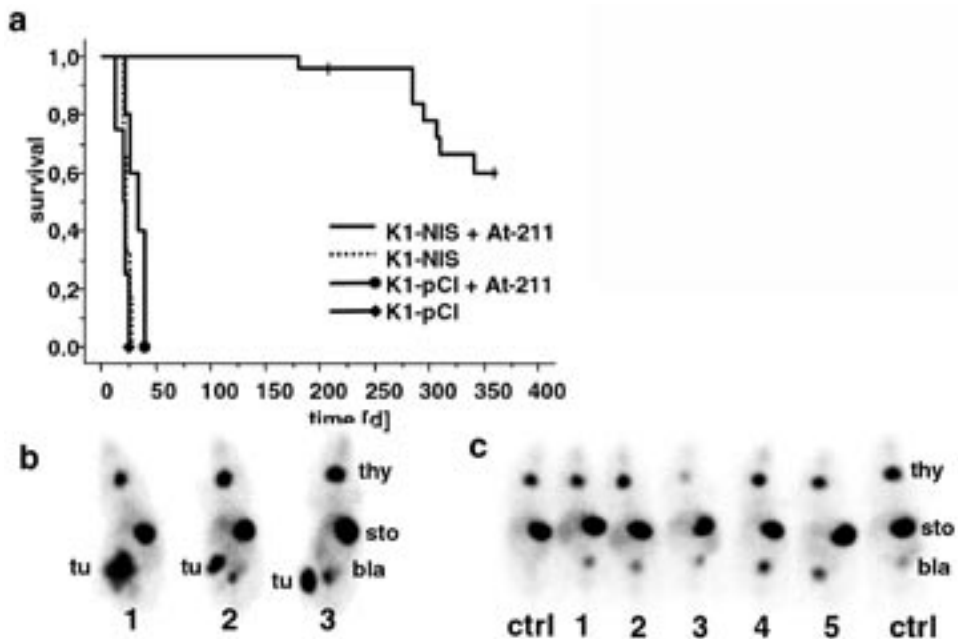
**Abb. 1:** Remission der NIS-positiven Tumore nach At-Therapie (a, b) und Tumorgößen der Kontrollgruppen (c, d, e).

sind durch den Alphastrahler Astat-211 gegeben. Er besitzt eine kurze Halbwertszeit von 7,2 h (zum Vergleich: I-131 ca. 8 d), und die Alphapartikel haben eine Reichweite von 40 bis 80  $\mu\text{m}$ , entsprechend wenigen Zelldurchmessern.

Vor dem Berichtszeitraum wurde untersucht und verifiziert, daß das Astatid-Anion ein Substrat des NIS-Symporters ist. Somit stellte sich jetzt die Frage, ob es mit Astat-211 in anionischer Form erstmals gelingt, genetisch modifizierte Tumoren bei Mäusen zu therapieren. Ziel war die Beseitigung der Tumoren und das Überleben der Tiere über einen Zeitraum von 1 Jahr.

Astat-211 wurde mit dem MHH-Zyklotron über die Bi-209 (a, 2 n) At-211-Reaktion produziert und vom Target durch Trockendestillation separiert. Tumore bei NMRI-Nacktmäusen (3-4 Wochen alt) wurden durch s.c. Injektion von  $3 \times 10^6$  Zellen einer humanen entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinom-Zelllinie (K1) erzeugt. Die Zelllinie war genetisch so modifiziert, daß sie den NIS unter Kontrolle des CMV-Promoters exprimiert. Die Radioaktivität (0,1; 0,5 und 1,0 MBq At-211) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (Tag 0, 5 und 16) nach Etablierung der Tumore (0,2-1,0 cm<sup>3</sup>) und einer Wachstumsphase von 1-3 Wochen appliziert.

Neben der eigentlichen Therapiegruppe mit NIS-positiven Tumoren, die mit Astat behandelt wurden (n=25), dienten 3 Kontrollgruppen als Vergleich: Mäuse mit NIS-positiven Tumoren ohne Therapie (n= 6), Mäuse mit NIS-negativen Tumoren (pCI, leerer Vektor) mit Astat-Therapie (n=5) und ohne Astat-Therapie (n=4). Als Maß für die Stabilität und Reinheit der Astat-Lösung wurde parallel zu jeder Therapie ein Uptake-Versuch in einer K1-NIS-Zellkultur als zusätzliche in vitro Kontrolle durchgeführt. Die Größe der Tumoren wurden (Messung mit Schiebelleere) und das Körpergewicht der Mäuse in wöchentlichen Abständen kontrolliert. Tc-99m-Szintigraphien als zusätzliches Therapiemonitoring wurde bei allen K1-NIS/Astat-Tieren nach 7 Monaten durchgeführt. Kontrollen des Blutbildes als Maß für eine mögliche Knochenmarksschädigung wurden 4 (n=25), 6 (n=8) und 12 (n=10) Monate nach



**Abb. 2:** Überlebensanalyse der K1-NIS/At-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen (a). Szintigraphische Darstellung der K1-NIS-Tumore ohne Therapie (b) sowie Therapiemonitoring nach Therapie (c).

Therapiebeginn vorgenommen. Bei Progreß der Tumoren (Durchmesser >20mm, Volumen >4ml oder reduziertem Allgemeinbefinden) wurde der Versuch durch Tötung der Tiere abgebrochen. Bei weiteren 6 Mäusen wurde die Biodistribution von Astat nach Organ- und Tumorentnahme gemessen.

Szintigraphische Daten und Untersuchungen der Biodistribution nach At-211-Applikation ergaben, daß Astat-211 in allen NIS-Tumoren mehr als in allen anderen Geweben angereichert wurde. Unter At-211-Therapie kam es bei NIS-positiven Tumoren (K1-NIS) zu einer 100%igen Tumorremission innerhalb von 3 Monaten (Abb. 1a/b) mit Anstieg des Körpergewichts,

während die 3 Kontrollgruppen mit und ohne Therapie ein schnelles Tumorwachstum und eine Abnahme des Körpergewichts aufwiesen (maximales Überleben 40 Tage, Abb. 1c-e). Das Überleben der Tiere mit NIS-positiven Tumoren verlängerte sich nach Therapie mit Astat-211 hochsignifikant. Nach 6 bzw. 12 Monaten waren noch 96 bzw. 60% der Tiere bei einer natürlichen Lebenserwartung von etwa 1,5 Jahren am Leben, Abb. 2a). Szintigraphische Kontrollen mit dem Jodid-Analogen und NIS-Substrat Tc-99m-Perthecnetat ergaben eine intensive Radionuklid-anreicherung in den NIS-Tumoren ohne Therapie (Abb. 2b, tu) neben physiologischer Darstellung von nicht hormonell geblockter Schilddrüse (thy), Magen (sto) und Blase (bla). Nach At-211-Therapie fand sich bei keinem der Tiere eine pathologische Tumoranreicherung (Abb. 2c) bzw. vitales Tumorgewebe nach histologischer Aufarbeitung (GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg). Neben der Atrophie der Schilddrüse sind als mögliche Nebenwirkungen der Astat-Therapie mäßig ausgeprägte entzündliche Veränderungen in Lunge, Leber und Magen-Darm-Trakt zu nennen sowie eine geringe Zahl von Zweitumoren (Angiosarkom der Haut n=4, AML n=1, Ovarial-Ca n=1). Die Blutbild-Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine signifikante Knochenmarksdepression durch die Astat-211-Therapie.

Unter Verwendung des Alphastrahlers Astat-211 in anionischer Form ist es erstmalig gelungen, auf der Grundlage des NIS-Genstransfers experimentelle Tumore dauerhaft (über einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr) zu therapieren. Mit diesen Ergebnissen zeichnet sich das weitere Vorgehen ab, das in der Entwicklung geeigneter Vektoren für die In-vivo-Transfektion und in der Prüfung von Modalitäten zur Reduktion der Nebenwirkungen an gesunden Organen bestehen wird.

■ Mitarbeiter: T. Petrich, E. Pötter, Z. Korkmaz, G.J. Meyer, H.J. Helmeke, W. H. Knapp

## Weitere Forschungsprojekte

### **Radioimmuntherapie zur Knochenmarkablation bei Patienten mit rezidivierter Leukämie vor Knochenmarktransplantation**

■ Projektleiter: Dr. med. M. Hofmann; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung.

### **Untersuchung zentraler Cannabinoid CB1-Rezeptoren bei Schizophrenie mittels I-124-AM281 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).**

■ Projektleiter der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. G. Berding, Kooperation mit der Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie der MHH.

### **Evaluation eines verbesserten Protokolls für PET-Aktivierungsstudien der Hörbahn, mit durch 3D-Akquisition ermöglichter Reduktion der Radioaktivitätsgabe (Strahlenexposition) und statistischer Datenanalyse.**

■ Projektleiter in der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. G. Berding, Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der MHH.

### **Vergleichsstudie der Ammoniakaufnahme im ZNS von Patienten mit Leberfibrose und gesunden Kontrollpersonen zur Klärung pathogenetischer – möglicherweise therapierelevanter – Voraussetzungen der hepatischen Enzephalopathie.**

■ Projektleiter in der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. G. Berding, Kooperation mit der Neurologischen Klinik der MHH. Projektleiter der Klinik für

### **Einsatz eines Xenonspirometers für Kleinkinder und Kinder zur Erfassung von obstruktiven Ventilationsstörungen.**

■ Projektleiter in der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. G. Berding, Kooperation mit der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie der MHH.

### **Entwicklung radioaktiv markierter Antikörper und Peptide für die nuklearmedizinische Therapie.**

■ Projektleiter: Dr. rer. nat. P. Gielow.

### **Magenentleerungsstudie bei Kindern mit Gastro-oesophageal-Refluxkrankheit vor laparoskopischer Fundoplicatio.**

■ Projektleiter in der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. K.-F. Gratz, Kooperation mit der Abteilung Kinderchirurgie der MHH.

### **Untersuchung der Störung der Oesophagusfunktion bei Patienten mit Bronchial-Ca.**

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K.-F. Gratz, Kooperation mit der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Hannover Heidehaus.

### **Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren zur Abklärung von FUO.**

■ Projektleiter: Prof. Dr. med. K.-F. Gratz; Kooperation mit der Abteilung Rheumatologie der MHH

### **SLN-Szintigraphie bei Squamus Zell Karzinomen des Mundbodens.**

■ Projektleiter der Klinik für Nuklearmedizin: Prof. Dr. med. K.-F. Gratz, Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der MHH,

## Originalpublikationen

- Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, Fischer-Wasels D, Köstler H, Hecker H, **Burchert W**. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 73-9.
- Attaran M, Schneider A, Grote C, Zwiens C, Flemming P, **Gratz KF**, Jochheim A, Bahr MJ, Manns MP, Ott M. Regional and transient ischemia/reperfusion injury in the liver improves therapeutic efficacy of allogeneic intraportal hepatocyte transplantation in low-density lipoprotein receptor deficient Watanabe rabbits. *J Hepatol* 2004; 41: 837-44.
- Berding G**, Müller-Vahl K, Schneider U, **Gielow P**, **Fitschen J**, Stuhrmann M, **Härke H**, Buchert R, Donnerstag F, **Hofmann M**, **Knoop BO**, Brooks DJ, Emrich HM, **Knapp WH**. [123I]AM281 single-photon emission computed tomography imaging of central cannabinoid CB1 receptors before and after Delta-9-tetrahydrocannabinol therapy and whole-body scanning for assessment of radiation dose in tourette patients. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 904-15.
- Chavan A, Caselitz M, **Gratz KF**, Lotz J, Kirchhoff T, Piso P, Wagner S, Manns M, Galanski M. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol* 2004; 14: 2079-85.
- Helmeke HJ**, Mahnke E, Schaardt U, **Knapp WH**. External targets for the production of <sup>211</sup>At - review and status of the target development at the Hannover cyclotron. *Z Med Phys* 2004; 14: 195-9.
- Högemann-Savellano D, Köstler H, Baus S, Mössinger M, **Gratz KF**, Weimann A, Galanski M. Assessment of sequential enhancement patterns of focal nodular hyperplasia and hepatocellular carcinoma on mangafodipir trisodium enhanced MR imaging. *Invest Radiol* 2004; 39: 305-12.
- Massoudi-Nickel S, Kampen WU, Henze E, **Knapp WH**, Hornik S. Unkomplizierte Schwangerschaft und Geburt eines gesunden Kindes bei Schilddrüsenkarzinom nach 68 GBq Iod-131. *Nuklearmedizin* 2004; 43: N68-70.
- Meyer GJ**, Macke H, Schuhmacher J, **Knapp WH**, **Hofmann M**. <sup>68</sup>Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1097-104.
- Neumayer E, Ückert S, Truss M, Tsikas D, **Scheller F**, Jonas U: In vitro effects of a novel class of NO-donating compounds on isolated human urinary bladder. *Urologe A* 2004; 43: 32.
- Otto D**, **Börner AR**, **Hofmann M**, **Brunkhorst T**, **Meyer GJ**, **Petrich T**, Scheumann GF, **Knapp WH**. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with <sup>11</sup>C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1405-12.
- Schöffski P, Thate B, Beutel G, Bolte O, **Otto D**, **Hofmann M**, Ganser A, Jenner A, Cheverton P, Wanders J, Oguma T, Atsumi R, Satomi M. Phase I and pharmacokinetic study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative, administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks in patients with advanced refractory cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 671-9.

Tietge UJ, Cichon G, Buttner C, Genschel J, Heeren J, **Gielow P**, Grewe N, Dogar M, Beisiegel U, Manns MP, Lochs H, **Burchert W**, Schmidt HH. A sensitive noninvasive method for monitoring successful liver-directed gene transfer of the low-density lipoprotein receptor in Watanabe hyperlipidemic rabbits in vivo. *Gene Ther* 2004; 11: 574-80.

Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, **Burchert W**, Müller MJ, Manns MP, Böker KH. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1030-40.

Ückert S, Becker AJ, Stief CG, **Scheller F**, **Knapp WH**, Jonas U: Further evidence for an involvement of cortisol in the pathophysiology of male erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1: 101.

Walles T, Giere B, **Hofmann M**, Schanz J, Hofmann F, Mertsching H, Macchiaroni P. Experimental generation of a tissue-engineered functional and vascularized trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:900-6.

Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, Müller-Brand J, **Hofmann M**. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 Published online: 18 November 2004. DOI: 10.1007/s00259-004-1697-4.

### Übersichtsarbeiten

Machtens S, Börner AR, **Hofmann M**, **Knapp WH**, Jonas U. Positronenemissions-

tomographie (PET) zur Diagnostik und zum Therapiemonitoring bei urologischen Tumoren. *Urologe A* 2004; 43: 1397-409.

Weissenborn K, Bokemeyer M, Ahl B, Fischer-Wasels D, Giewekemeyer K, **van den Hoff J**, Köstler H, **Berding G**. Functional imaging of the brain in patients with liver cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 269-80.

### Buchbeiträge, Monographie, Herausgeberschaften

L. Geworski, **B.O. Knoop**, D.L. Munz Bildgebende Messtechnik in der Nuklearmedizin. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York 2004

### Abstracts

2004 wurden 14 Abstracts publiziert.

### Weitere Publikationen

Fischer M, Behr T, Grünwald F, Knapp WH, Trümper L, von Schilling C.: Leitlinie für die Radioimmuntherapie des rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 171-6.

### Promotionen

Christoph Meinecke (Dr. med.): Untersuchung der striatalen Dopamin D2-Rezeptorbindungsfähigkeit und des zerebralen Glukosemetabolismus bei Chorea Huntington.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. W. H. Knapp: Präsident der wissenschaftlichen Fachgesellschaft DGN und in dieser Eigenschaft Delegierter bei der AWMF und der European Association of Nuclear

Medicine; Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats und Mitglied des Kuratoriums des Instituts für Interdisziplinäre Isotopenforschung Leipzig (IIF); stellvertretender Vorsitzender des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Leipzig; Vorsitzender der Juries für die Vergabe des „EANM-Springer Prize“, des „von-Hevesy-Preises“ für Nuklearmedizin, des Brahms-Forschungspreises für Schilddrüsenerkrankungen sowie Mitglied der Jury des Röntgenpreises der Deutschen Röntgengesellschaft und der Jury des Wolfgang-Becker-Gedächtnispreises für Radioimmuntherapie. Er ist ferner nominiert als Experte des Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) und Mitglied des Kuratoriums der Claudia-von-Schilling-Stiftung für Krebsforschung.

Prof. Dr. G. Berding: Vorsitzender der Gesellschaft für Nuklearmedizin der Länder Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen wieder gewählt.