

Institut für Radiochemie  
der Technischen Universität München

# Entwicklung und Evaluierung neuer Methoden zur Radiomarkierung peptidischer Tracer mit $^{18}\text{F}$ und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ für die nuklearmedizinische Diagnostik

Kjerstin Bruus-Jensen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. A. Türler

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. H. J. P. Wester

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 18. 01. 2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 13. 02. 2006 angenommen.







Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2002 bis Januar 2006 in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München unter der Leitung von Herrn *Prof. Dr. H.J. Wester* angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. H.J. Wester* für die Möglichkeit dieses interessante Thema zu bearbeiten, für die vielen Ideen, die eine andere Betrachtungsweise ermöglichten, und den Gestaltungsfreiraum bei der Bearbeitung meines Themas. Die Diskussion der Ergebnisse und die Hilfestellung und die Ratschläge bei auftretenden Problemen trugen wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Bei Herrn *Prof. Dr. M. Schwaiger* möchte ich mich bedanken für die Möglichkeit, meine Dissertation in einem motivierenden multidisziplinären Umfeld durchzuführen.

Für die Bereitstellung der  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ -„Kits“ im Rahmen einer Kooperation bedanke ich mich bei der *Firma Mallinckrodt Medical B.V.* (Petten, Niederlande).

Meinen Laborkollegen Herrn *Dr. R. Haubner*, Frau *Dr. A. Hauser*, Herrn *Dr. G. Henriksen*, Herrn *Dr. B. Kühnast*, Herrn *Dr. N. Koglin*, Herrn *Dr. A. Modlinger*, Frau *Dr. R. Molls*, Herrn *S. Berger*, Herrn *W. Linke* und Herrn *T. Poethko* möchte ich herzlich danken für die gute Atmosphäre im Labor und die vielen Ratschläge und Ideen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. R. Alberto* und seinem Arbeitskreis an der Universität Zürich für die Ratschläge zur Arbeit mit dem  $^{99m}\text{Tc}$ -Tricarbonyl-Komplex und der Ermöglichung einiger Experimente in ihren Labors.

Bei meiner Kollegin *Dr. M. Schottelius* möchte ich mich sowohl für die vielseitigen Hilfestellungen bei der praktischen Arbeit als auch bei der Anfertigung diverser Manuskripte bedanken. Auch ihr Zur-Verfügung-Stellen einiger Verbindungen verdient meinen besonderen Dank. Die Gespräche mit ihr haben stets den Laboralltag angenehm aufgelockert.

Frau *Prof. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke*, Frau *C. Bodenstein*, Frau *Dr. R. Beck*, Frau *Dr. F. Rau* und ihren nicht namentlich genannten Kolleginnen und Kollegen danke ich für die zeitraubende Hilfe bei der Durchführung der Biodistributionsexperimente.

Frau *Dr. A. Hauser* danke ich für die Hilfe bei der Durchführung zahlreicher Biodistributionsexperimente.

Für die Elution der Targetspülung und die Bereitstellung des  $^{18}\text{F}$  danke ich Herrn *M. Herz*.

Dem ganzen Team des Heißlabors gilt mein Dank, da es mir die "Selbstbedienung" am  $^{99m}\text{Tc}$ -Generator ermöglichte und so ein flexibles Arbeiten unterstützte.

Herrn *B. Cordes* vom Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU München danke ich für die Durchführung der massenspektroskopischen Untersuchungen und die freundliche Hilfe bei der Auswertung.

Herrn *T. Poethko* danke ich außerordentlich für die vielseitige Unterstützung, vor allem die Einführung in die Radiofluorierung und die spezielle Auflockerung der Atmosphäre.

Für die Hilfe bei der Akquisition und Auswertung der  $\gamma$ -Kameraaufnahmen und das große Entgegenkommen bei der Terminplanung möchte ich mich bei Frau *S. Schachoff*, Frau *J. Grahneis* und ihren Kolleginnen und Kollegen bedanken.

Bei allen nicht namentlich genannten Kollegen bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Durchführung vieler Experimente und der freundlichen Atmosphäre in der Abteilung.

Für das intensive Korrekturlesen dieser Arbeit gilt mein Dank vor allem Herrn *Dr. N Koglin*, Herrn *Dr. A. Modlinger* und Frau *Dr. M. Schottelius*, und meiner Mutter.

Vielmals möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden dafür bedanken, dass sie mich auch als stressgeplagte Doktorandin ertragen haben und mir seelische Unterstützung zukommen ließen.







---

## Abkürzungsverzeichnis

% iD/g	Prozent der injizierten Dosis (Aktivität) pro Gramm Gewebe
$\delta$	chemische Verschiebung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AcOH	Essigsäure
ADME	Absorption, Distribution, Metabolismus, Eliminierung
Ar	Aromat, aromatisch
BFCA	<i>bifunctional coupling agent</i> , bifunktionaler Komplexbildner
BM	bioaktives Molekül
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bq	Becquerel (Zerfälle/Sekunde)
BSA	<i>bovine serum albumin</i>
Cel-S-	Cellobiosyl-mercaptopropionyl
Ci	Curie (= $3.7 \cdot 10^{10}$ Bq)
CM	Carboxymethyl
CT	<i>computed tomography</i> , Computertomographie
d	Dublett
DADT	Diamindithiol
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
Dde	(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)-ethyl
DHP-HM-Harz	3,4-Dihydro-2H-pyran-2-yl-methoxymethyl-polystyrolharz
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecan- <i>N,N',N'',N'''</i> -tetraessigsäure
Dpr, dap	2,3-Diaminopropansäure
DTPA	Diethyltriaminpentaessigsäure
EC <sub>50,R</sub>	<i>effective concentration</i> EC <sub>50,R</sub> = EC <sub>50</sub> (compound of interest)/EC <sub>50</sub> ([ <sup>125</sup> I]TOC)
EDDA	<i>N,N'</i> -Di-(2-essigsäure)-diaminoethan
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Essigsäureethylester
El	Elektrophil
EOB	<i>end of bombardment</i>
eq	Äquivalent
ESI	<i>electrospray ionization</i>

---

EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
fac	facial
FBA	4-Fluorbenzoesäure
FB-CHO	4-Fluorbenzaldehyd
FBOA	(4-Fluorbenzyliden)oximacetyl
FDG	2-Fluordeoxyglucose
FKS	fötales Kälberserum
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FP	Fluorpropionyl
Gluc	Glucose (Amadori gekuppelt): N-(1-Deoxy-D-fructosyl)
Gluc-S-	Glucosylsyl-mercaptopropionyl
G-Protein	<i>guanosin coupled protein</i>
h	Stunde(n)
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat
His <sup>α</sup>	N <sup>α</sup> -Carboxymethyl-histidin
His <sup>τ</sup>	N <sup>τ</sup> -Carboxymethyl-histidin, His(N <sup>τ</sup> -CM)-OH
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HYNIC	6-Hydrazin-nicotinsäure
i.v.	intravenös
IDA	Iminodiacetat
IgG	Immunglobulin G
J	Kopplungskonstante
K <sub>C2.2.2.</sub>	Kryptofix; 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo-[8.8.8]hexacosan
L	Ligand
LC-MS	<i>liquid chromatography mass spektra</i>
logP <sub>ow</sub>	Lipophilie = log(Verteilungskoeffizient) = log( [Octanol]/[Wasser] )
M	molar
m	Multiplett
MAG <sub>3</sub>	N-[N-[N-[mercaptoacetyl]glycyl]glycyl]glycine
Me	Methyl-
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Mesylat	Methansulfonat
min	Minute(n)
MLF	Peptidsequenz: Methionin-Leucin-Phenylalanin
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , Kernspintomographie

---

mRNA	messenger Ribonucleinsäure
Mtr	Maltotriose (Amadori gekuppelt)
MW	Molekulargewicht
n.c.a.	<i>no carrier added</i>
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Nosylat	4-Nitrotoloylsulfonat
NPPF	2-Fluorpropansäure-4-nitrophenylester
NT	Neurotensin
Nu	Nukleophil
p.i.	<i>post injection</i> (nach Injektion)
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBS	<i>phosphat buffered saline</i> , phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PEG	Polyethylenglycol
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , Positronenemissionstomographie
PG	<i>protection group</i> , Schutzgruppe
Pic	(Caboxymethyl-pyridin-2-yl-methylamino)essigsäure, 2-Picolylamindiessigsäure
PNA	<i>Peptide Nucleic Acid</i>
PnAO	Propylenaminnoxim
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
RCA	radiochemische Ausbeute
RGD	Peptidsequenz: Arg-Gly-Asp
RINK-Amid-AM-Harz	4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-Fmoc-aminomethyl)phenoxyacetamidonorleucylaminomethyl-Harz
ROI	<i>regions of interest</i>
RP	<i>reversed phase</i>
rpm	<i>rounds per minute</i> , Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAACs	<i>single amino acid chelates</i> , seitenketten-funktionalisierte Aminosäure (Lysin)
SFB	<i>N</i> -Succinimidyl-4-fluorbenzoesäureester
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPPS	<i>solid phase peptide synthesis</i>
SRIF	<i>Somatotropin-Release-Inhibiting-Factor</i>
sst	Somatostatinrezeptor
SST-14/-28	natives Somatostatin
t	Triplett
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
TBTU	<i>O</i> -(1H-Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat

---

tBu	<i>tert</i> -Butyl
tBuOH	<i>tert</i> -Butanol
TCP-Harz	Tritylchlorid-Polystyrol-Harz
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Thr(ol)	Threoninol
TIBS	Triisobutylsilan
TOC	Tyr <sup>3</sup> -Octreotid
TOCA	Tyr <sup>3</sup> -Octreotat
TOCam	Tyr <sup>3</sup> -Octreotamid
Tosylat	4-Methylbenzolsulfonat
t <sub>R</sub>	Retentionszeit (HPLC)
Triflat	Trimethylsulfonat
Trt	Triphenylmethyl-, Trityl-
TSTU	( <i>O</i> -( <i>N</i> -Succinimidyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium)-tetrafluorborat
UV	Ultraviolett
VIP	<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
α-MSH	<i>α-Melanocyte-Stimulating Hormone</i>

