

Nuklide für medizinische Anwendungen nach Mass

Werden radioaktive Elemente mit selektiven Molekülen kombiniert, können sie Tumore gezielt «beleuchten» oder zerstören. Alphastrahler wie Actinium-225 erzielen bei der Bekämpfung vielversprechende Erfolge, doch der weltweite Nachschub davon ist gering. Um den ungedeckten medizinischen Bedarf zu decken, forscht das METAS an den metrologischen Grundlagen und verbesserter Produktionsmethoden.

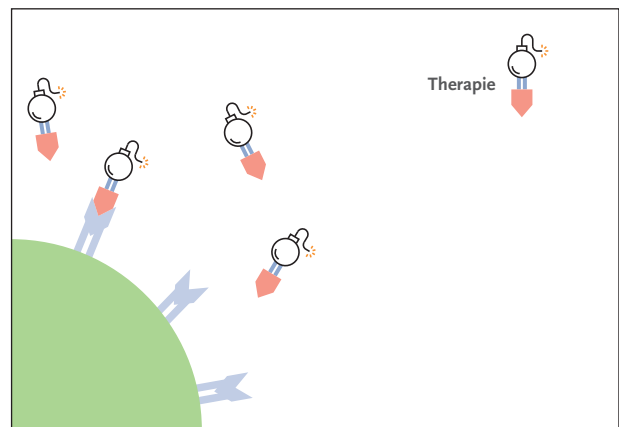
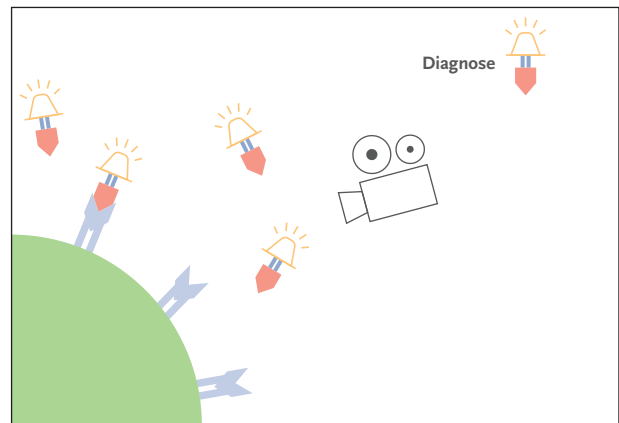
MATTHIAS LÜTHI

Die Nuklearmedizin verwendet schon länger radioaktive Elemente zu diagnostischen Zwecken. Mithilfe des Fluorisotops F-18 können beispielsweise im Positronen-Emissions-Tomographen (PET) Stoffwechselvorgänge im Körper dreidimensional dargestellt werden. Für therapeutischen Zwecke stand den Medizinern bislang nur eine begrenzte Auswahl an Radioisotopen zur Verfügung. Neue Moleküle sorgen dafür, dass die strahlenden Substanzen spezifisch an Krebszellen andocken. Teilchenbeschleuniger, Forschungsreaktoren und ausgefeilte radiochemische Techniken ermöglichen die Herstellung neuer medizinisch interessanter Radionuklide. Damit entstehen zusätzliche Möglichkeiten für die mehr als 42000 Menschen, die allein in der Schweiz jährlich an Krebs erkranken [1].

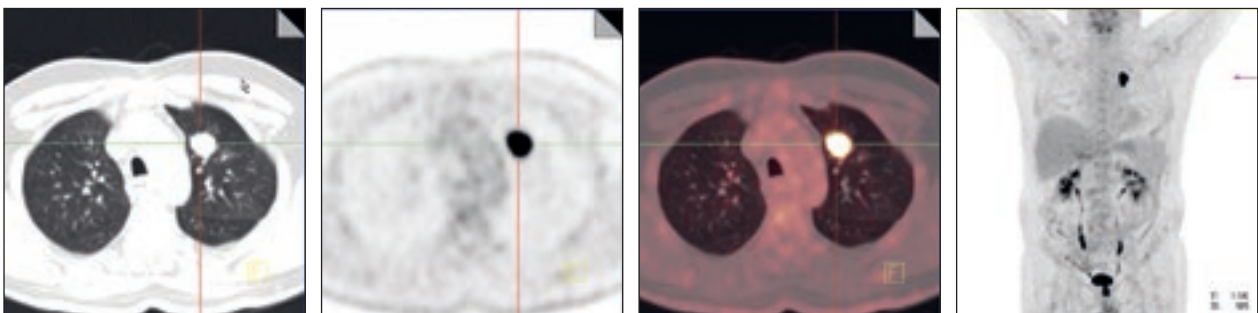
Radionuklide in der Krebsdiagnose und -therapie

Im Falle der Diagnose registrieren spezielle Kameras die abgegebene Strahlung und orten die Krebszellen im Körper. Dafür gibt es verschiedene Verfahren (z.B. PET-Scanner oder Szintigramm), die sich in Genauigkeit und Detaildichte unterscheiden. Das Radionuklid muss die richtige Strahlung aussenden und dem Körper entweichen können.

Anders im Fall der Therapie: Die Strahlung soll in der Nähe der Krebszellen absorbiert werden und diese so zerstören. Deshalb werden für Therapie und Diagnose jeweils unterschiedliche Radionuklide verwendet, welche die gewünschte Strahlung aussenden. Besonders gut geeignet sind Alphastrahler, Radionuklide, die beim Zerfall einen doppelt geladenen Heliumkern aussenden. Innerhalb weniger Zellkerne werden diese absorbiert und richten dabei grossen Schaden an. Der Alphastrahler darf nicht zu kurzlebig sein, ansonsten



1: Radionuklide sind radioaktive Atome, die bei ihrem Zerfall ionisierende Strahlung abgeben. Je nachdem welches Radionuklid an ein Molekül verbunden wird, das sich selektiv an Krebszellen bindet, kann die abgegebene Strahlung entweder zur Diagnose oder zur Therapie benutzt werden.



2: Das Fluorisotops F-18 wird im Positronen-Emissions-Tomographen (PET) eingesetzt.



3: Mit diesem Elektronenbeschleuniger können Elektronen in Gammastrahlung verwandelt werden.

zerfällt er, bevor das Medikament hergestellt werden kann. Ist der Alphastrahler zu langlebig, bleibt die Strahlungsquelle länger im Patienten als nötig und verursacht Schäden an gesunden Zellen.

Vielversprechender Kandidat Actinium-225

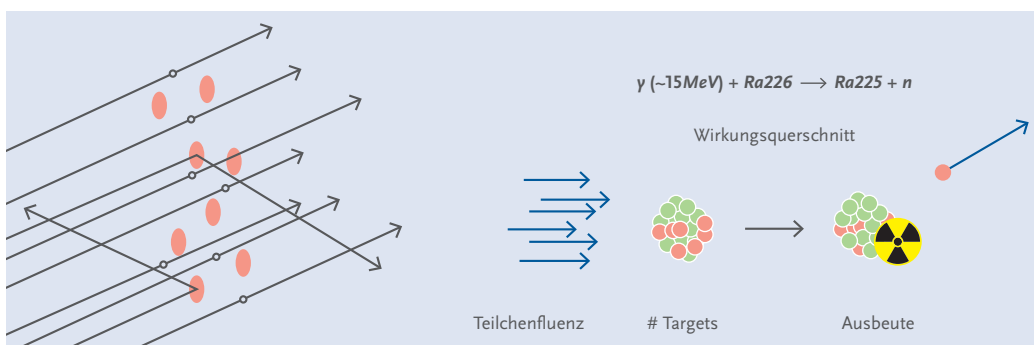
Durch diese Einschränkungen gibt es unter den Alphastrahlern nur wenige geeignete Kandidaten. Einer davon ist Actinium-225. Erstmals im Jahre 2016 wurden zwei Patienten, welche unter fortgeschrittenem Prostatakrebs litten, mit Ac-225 behandelt. Das krebspezifische Molekül PSMA (Prostata Spezifisches Membran-Antigen) bindet an die Tumorzellen, der angehängte Alphastrahler Ac-225 zerstört sie.

Diese experimentelle Behandlung in frühen Studien mit Prostatakrebspatienten zeigte in beiden Fällen eine vollständige Rückbildung der Karzinome und Metastasen. Seither wurden mehrere grösser angelegte vorklinische Studien mit ähnlichen Resultaten durchgeführt. Diese Studien stossen aber auf ein Problem, nämlich die geringe Verfügbarkeit von Actinium-225.

Photonukleare Produktionsroute

Abgesehen von winzigen Mengen, die in der Natur aus der Zerfallskette (aus Uran) stammen, ist Actinium-225 vollständig synthetisch. Als Tochternuklid von Uran-233 kann es zwar aus Reaktorabfällen isoliert werden, aufgrund der grossen Halbwertszeit von Uran-233 (159200 Jahre) ist seine Verfügbarkeit weltweit jedoch limitiert und kann die heutige Nachfrage nicht decken.

Eine Alternative stellt die photonukleare Produktion dar. Der Vorteil dieser Methode liegt in der vergleichsweise einfachen Handhabung des Bestrahlungsmaterials (Target) und der Verfügbarkeit eines Elektronenbeschleunigers, der hochenergetische Gammastrahlung erzeugt. Bei diesem Vorgang wird Radium-226 mit hochenergetischen Gammastrahlung bestrahlt und angeregt. Bei der daraus entstehenden Resonanz im Atomkern, verlässt ein Neutron den Atomkern. Dadurch entsteht Radium-225, welches dann innerhalb von 9 Tagen zu dem gewünschten Actinium-225 zerfällt.



3: Der Wirkungsquerschnitt bezeichnet das Mass für die Wahrscheinlichkeit, dass die gewünschte Reaktion stattfindet.

Kern-Kompetenz: Wirkungsquerschnitt bestimmen

Die photonukleare Produktionsroute ist vielversprechend – jedoch kaum erforscht. So wurde zum Beispiel die Ausbeute des resonanten Prozesses (und damit der Wirkungsquerschnitt) bis heute nur abgeschätzt. Der Wirkungsquerschnitt ist wichtig, denn er bezeichnet in diesem Fall das Mass für die Wahrscheinlichkeit, dass die gewünschte Reaktion, zwischen der einfallenden Gammastrahlung und dem Target, stattfindet. Der Elektronenbeschleuniger des METAS spielt dabei eine zentrale Rolle, weil er die benötigte Gammastrahlung (indirekt) erzeugen kann.

Elektronen zu Gammastrahlung

Treffen die hochenergetischen Elektronen des Beschleunigers beispielsweise auf Gold, erzeugen sie während des Bremsvorgangs Gammastrahlung. Diese sogenannte Bremsstrahlung erzeugt ein charakteristisches Energiespektrum, abhängig von der Energie der eintreffenden Elektronen.

Um eine Wirkungsquerschnitt-Messung durchzuführen, muss die Anzahl der Elektronen, die Gammastrahlen erzeugen, genau gemessen werden. Deshalb wurde der bestehende Messaufbau am Beschleuniger erweitert. Weiter wurde mit Hilfe von Monte-Carlo Simulationen das Gammastrahlungsfeld exakt bestimmt. Mit dem bestehenden Aufbau, welche für dosimetrische Messungen ausgelegt ist, wurden die Simulationen verifiziert. Weiter wurde zur Validierung der

gesamten Messmethode die Wirkungsquerschnitte von Gold und Tantalum vermessen und damit die Grundlage gelegt, die Messung des unbekanntem Wirkungsquerschnitts von Radium-226 zu Radium-225 zu bestimmen.

Grundlagen der Radionuklidproduktion

Um Wirkungsquerschnitte zu vermessen und erste kleine Mengen Actinium-225 für Forschungszwecke zu produzieren, eignet sich der Elektronenbeschleuniger des METAS hervorragend. Um aber genügend Actinium-225 für die Krebsbehandlung herzustellen, wird eine deutlich leistungsstärkere Maschine benötigt, die Bremsstrahlung im Bereich von 100 kW erzeugt, anstatt des aktuellen Kilowatts am METAS.

Eine technologische Hürde hierbei ist der Bremsstrahlungskonverter, der einen Grossteil der Leistung als Wärme abführen muss. Dafür wird im weiteren Verlauf des Projekts ein Teststand aufgebaut, mit dem Prototypen des Bremsstrahlungskonverters getestet werden. So werden am METAS, zusammen mit den Projektpartnern der Universität Bern im Rahmen des PHOR-Sinergia-Projekts des Schweizer Nationalfonds ebendieser Prozess untersucht und die Grundlagen gelegt, um in Zukunft für Krebspatienten und -patientinnen den ungedeckten medizinischen Bedarf an Actinium-225 zu decken.

Literatur

[1] <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/>



Kontakt:
 Dr. Matthias Lüthi, Wissenschaftlicher Mitarbeiter
 Labor Ionisierende Strahlung
 matthias.luethi@metas.ch
 +41 58 387 05 01

Des nucléides pour des applications médicales sur mesure

La médecine nucléaire a depuis longtemps déjà recours à des éléments radioactifs à des fins diagnostiques, par exemple avec l'isotope du fluor ^{18}F pour la tomographie par émission de positons (TEP). Jusqu'à présent, les médecins ne disposaient que d'un choix limité de radioisotopes à usage thérapeutique. Les progrès réalisés en médecine, biologie et physique offrent de nouvelles possibilités aux plus de 42 000 personnes qui, chaque année et en Suisse seulement, se voient diagnostiquer un cancer.

À cet égard, l'émetteur alpha actinium 225 laisse entrevoir un espoir. Sa demi-vie de 10 jours est idéale, mais sa disponibilité, très limitée. Hormis quelques infimes quantités provenant naturellement de la chaîne de désintégration, l'actinium 225 est entièrement synthétique. Le procédé de fabrication par rayonnement gamma est certes prometteur, mais fait l'objet de peu de recherches.

L'accélérateur d'électrons de METAS joue à cet égard un rôle capital, car il est en mesure de générer le rayonnement gamma dur requis et d'analyser les processus de résonance nucléaire (section efficace). La section efficace est importante car elle désigne en l'espèce la valeur de la probabilité de survenance de la réaction souhaitée entre le rayonnement gamma entrant et la cible.

Dans le cadre du projet PHOR-Sinergia du Fonds national suisse, METAS effectue des recherches, en collaboration avec l'Université de Berne, sur les principes métrologiques et sur l'amélioration de la méthode de production. L'objectif est de parvenir à répondre aux besoins médicaux non couverts en actinium 225 pour le traitement des patientes et patients atteints du cancer.

I nuclidi per applicazioni mediche su misura

La medicina nucleare si serve già da tempo di elementi radioattivi a scopi diagnostici, ad esempio con l'aiuto dell'isotopo del fluoro F-18 nella tomografia a emissione di positroni (PET). Tuttavia, finora i medici avevano a disposizione solo una scelta limitata di radioisotopi per le applicazioni terapeutiche. I progressi compiuti in medicina, biologia e fisica consentono alle oltre 42 000 persone che ogni anno sono colpite dal cancro solo in Svizzera di avere più possibilità.

E una delle maggiori fonti di speranza è l'attinio-225, emettitore di particelle alfa. Il suo tempo di decadimento (10 giorni) è ideale, ma la sua disponibilità è minima. Al di là di quantitativi limitatissimi che hanno origine naturale dalla catena di decadimento, l'attinio-225 è totalmente sintetico. Il procedimento produttivo tramite raggi gamma è molto promettente, ma finora è stato analizzato pochissimo.

Da questo punto di vista, l'acceleratore di elettroni del METAS svolge un ruolo importante, perché è in grado di produrre i raggi gamma duri necessari e di analizzare i processi tramite risonanza nel loro nucleo (sezione d'urto). La sezione d'urto è rilevante perché in questo caso è il termine di paragone per determinare le probabilità che si verifichi la reazione desiderata tra la radiazione gamma applicata e il target.

Nell'ambito del progetto PHOR-Sinergia del Fondo nazionale svizzero, il METAS studia insieme ai suoi partner progettuali dell'Università di Berna basi metrologiche e metodi di produzione migliorati, oltre ad aiutare a coprire le carenze di disponibilità di attinio-225 per i pazienti oncologici.

Made-to-measure nuclides for medical applications

Nuclear medicine has long used radioactive elements for diagnostic purposes. A good example is the fluorine-18 isotope in positron emission tomography (PET). Until now, however, only a limited set of radioisotopes was available to the medical community for therapeutic applications. Due to advances in medicine, biology and physics, new possibilities are being created that can help people who are diagnosed with cancer, including over 42 000 persons every year in Switzerland alone.

One ray of hope is provided by the alpha emitter actinium-225. Its half-life of ten days is ideal, but the availability is very limited. Apart from minute quantities that arise naturally from the decay chain, actinium-225 is entirely synthetic. A production approach using gamma radiation appears highly promising, but it has hardly been researched.

The electron accelerator at METAS is playing a key role because it can produce the necessary hard gamma rays and be used to investigate resonant processes in the nucleus (cross section). The cross section is important because in this case it serves as a measure of the probability that the desired reaction takes place between the incident gamma rays and the target.

As part of the Swiss National Science Foundation's Sinergia project PHOR, METAS is researching the underlying metrological principles as well as an improved production method in cooperation with its project partners at the University of Bern. This is helping to meet the high medical demand for actinium-225 on behalf of cancer patients.