

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	9
2	Einleitung	11
2.1	γ -Szintigraphie/SPECT	11
2.2	Positronenemissionstomographie (PET)	12
2.3	Radionuklide und Tracer	13
2.3.1	Diagnostische Radionuklide	14
2.3.2	Therapeutische Radionuklide	16
2.3.3	Technetium	18
2.4	Somatostatin	20
2.5	Somatostatinrezeptoren	21
2.6	Somatostatinanaloga	23
2.7	Radioaktivmarkierte Somatostatinanaloga	26
2.8	Technetiummarkierte Somatostatinanaloga	28
2.9	Technetiumcarbonyl-Komplexe	30
2.10	DHis-DLys-NOC-SS-Analogon	32
3	Aufgabenstellung	34
4	Material und Methoden	35
4.1	Material	35
4.2	Verwendete Geräte	36
4.3	HPLC-Gradienten	37
4.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften	37
4.4.1	Herstellung des ^{99m}Tc -triaquatricarbonylkations	37
4.4.2	Abspaltung der Dde-Schutzgruppe	38
4.4.3	Aufreinigung von Tc-99m-markierten Peptiden bzw. Markierungsvorläufern	38
4.5	Vorläufersynthesen	39
4.5.1	Herstellung von DHis-DLys-NOC	39
4.5.2	Herstellung von DHis-DLys-DOTA-NOC	39
4.5.3	Herstellung von DHis-DLys-TMS-NOC	40

4.6	Radiosynthesen	40
4.6.1	Herstellung von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC (Weg 1)	41
4.6.2	Herstellung von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC (Weg 2)	41
4.6.3	Synthese von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-DOTA-NOC (Weg 1)	41
4.6.4	Synthese von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-DOTA-NOC (Weg 2)	43
4.6.5	Synthese von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-TMS-NOC (Weg 1)	43
4.6.6	Synthese von [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-TMS-NOC (Weg 2)	44
4.6.7	Synthese von DHis-DLys[^{177}Lu -DOTA]-NOC	44
4.7	Sonstige Synthesen	45
4.7.1	Herstellung des Rheniumtriaquatricarbonylkations	45
4.7.2	Herstellung von [$\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC	46
4.8	Rezeptorbindungsstudien	47
4.8.1	Bindungsassay-Pufferlösung	47
4.8.2	Rezeptorbindungsassays	47
4.9	Serumstabilität	48
4.10	Biodistributionsuntersuchungen	49
5	Ergebnisse	51
5.1	Radiosynthesergebnisse	51
5.1.1	[^{99m}Tc]-Triaquatricarbonylkation	51
5.1.2	[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC	52
5.1.3	Konjugation mit DOTA-TFP-Ester	52
5.1.4	Konjugation mit Trimellitsäureanhydrid	53
5.1.5	Abspaltung der Dde-Schutzgruppe	54
5.1.6	Aufreinigung der Peptide	55
5.1.7	DHis-DLys[^{177}Lu -DOTA]-NOC	56
5.2	Nicht radioaktive Synthesen	57
5.2.1	Rhenium-triaquatricarbonylkation	57
5.2.2	[$\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC	58
5.3	Rezeptorbindungsstudien	59
5.4	Serumstabilität	60
5.5	Biodistribution	62
5.5.1	[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})$]-DHis-DLys-NOC	63

5.5.2	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-TMS-NOC	65
5.5.3	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-DOTA-NOC	67
5.5.4	DHis-DLys[¹⁷⁷ Lu-DOTA]-NOC	69
5.5.5	[¹⁷⁷ Lu]-DOTA-TATE	72
6	Diskussion	74
6.1	Radiochemische Verfahren	74
6.1.1	[^{99m} Tc]-triaquatricarbonylkation	74
6.1.2	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-NOC	74
6.1.3	Konjugation mit DOTA-TFP-Ester	75
6.1.4	Konjugation mit Trimellitsäureanhydrid (TMSA)	76
6.1.5	Abspaltung der Dde-Schutzgruppe	77
6.1.6	Aufreinigung der Peptide	77
6.1.7	Herstellung des Rheniumtriaquatricarbonylkations	78
6.1.8	Herstellung von [Re(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-NOC	78
6.1.9	DHis-DLys[¹⁷⁷ Lu-DOTA]-NOC	79
6.2	Rezeptorbindungsstudien	80
6.3	Serumstabilität/ Proteinbindung	82
6.4	Biodistribution	83
6.5	Vergleich der hergestellten SS-Analoga untereinander und mit literaturbekannten Verbindungen	86
6.5.1	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-NOC	86
6.5.2	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-DOTA-NOC	88
6.5.3	[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O)]-DHis-DLys-TMS-NOC	89
6.5.4	DHis-DLys[¹⁷⁷ Lu-DOTA]-NOC	90
6.5.5	Vergleich von DHis-DLys[¹⁷⁷ Lu-DOTA-NOC] mit [¹⁷⁷ Lu]-DOTA-TATE	91
6.6	Schlussfolgerung	92
7	Zusammenfassung und Ausblick	93
7.1	Zusammenfassung	93
7.2	Ausblick	94
8	Literaturverzeichnis	96