

## GEZIELTE NUKLIDTHERAPIE GEGEN KREBS – WUNSCHDENKEN UND REALITÄT

*Am Paul Scherrer Institut in Villigen gelang es erstmals, radioaktives Silber ( $^{111}\text{Ag}$ ) stabil in ein tumorsuchendes Molekül einzubauen. Die Forscher und Forscherinnen versprechen sich davon eine besonders selektive Wirkung bei der Bekämpfung bestimmter Arten von Krebs. Während diese Versuche noch auf die Grundlagenforschung beschränkt sind, werden länger bekannte Therapiemoleküle bereits in ersten klinischen Studien erprobt.*

Die Chirurgie und/oder externe Strahlentherapie ist dann anwendbar, wenn der Tumor mit bildgebenden Verfahren (z. B. Computertomographie oder Kernspintomographie) diagnostiziert werden konnte. Bei sehr kleinen, nicht sichtbaren Tumoren wie frühen Metastasen braucht es andere Methoden. Am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen erforschen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen die sogenannte Radioimmuntherapie (RIT). Bei der RIT werden radioaktiv markierte tumorspezifische Antikörper in die Blutbahn eingespritzt. Die Antikörper dienen als Vehikel und suchen gezielt bestimmte Tumorzellen im Körper, koppeln an und deponieren in den Krebszellen Strahlung. Dieses bestechende Konzept – das erstmals 1906 von Paul Ehrlich vorgeschlagen wurde – stösst jedoch in der Praxis noch auf Schwierigkeiten. Zur Zeit ist das «therapeutische Fenster» zwischen einer wirksamen Dosis, welche den Tumor abtötet und einer toxischen Dosis bei vielen Krebsarten noch zu eng.

Bei der RIT verwendet man monoklonale Antikörper – oder deren künstlich hergestellte Abkömmlinge. An den Antikörper koppeln die Forscher spezielle Ligandmoleküle, in welche sie die Radionuklide in stabiler Weise einbauen können. Das gebildete Radioimmunkonjugat muss viele Anforderungen erfüllen: So darf beispielsweise die Verbindung zwischen Vehikel und Therapienuklid im Blut nicht auseinanderfallen und weil nur ein Teil des Radioimmunkonjugats an die Tumor-Zielzellen bindet, sollte der nicht gebundene Anteil möglichst schnell aus dem Körper ausgeschieden werden.

Geeignete Therapienuklide sind  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Strahler mit kleinem  $\gamma$ -Anteil (z. B.  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{111}\text{Ag}$  und  $^{67}\text{Cu}$ ). Diese Nuklide deponieren die Energie auf sehr kurzer Weglänge (hohe Zerstörungskraft); der  $\gamma$ -Anteil dient zur notwendigen Ortsdetektion von aussen. Für die Herstellung vieler Therapienuklide ist eine Neutronenquelle erforderlich; wenige Nuklide, so etwa  $^{67}\text{Cu}$ , können auch mit einem Beschleuniger erzeugt werden.

### Grundlagenforschung

Die Entwicklung von Radioimmunkonjugaten ist ein multidisziplinäres Unternehmen - am PSI arbeiten Fachleute der Radiochemie, der Komplexchemie und der Biochemie zusammen. Vor 3 Jahren entwickelten PSI-Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen eine verbesserte Methode zur Herstellung von  $^{111}\text{Ag}$  (ALBERTO et al., 1992). Nun haben sie als erste radioaktives Silber in einen geeigneten Liganden (zwei 6zählige Thiokronenäther) eingefügt.  $^{111}\text{Ag}$  erscheint besonders vielversprechend, weil dieses Nuklid ein  $\beta$ -Strahler mittlerer Energie ist (kleine Reichweite) und einen geringen  $\gamma$ -Anteil (6%) in einem gut detektierbaren Energiebereich (245 keV) aufweist. Es deponiert seine Strahlendosis in den Tumorzellen und hält die Dosis im benachbarten gesunden Gewebe klein. Dieses silberbeladene Therapiemolekül wird aber erst in der Grundlagenforschung getestet – ob es sich für klinische Behandlungen wirklich eignet, müssen Tierversuche erst noch zeigen.

### Präklinische und klinische Studien

Andere, länger bekannte Therapiemoleküle sind schon besser untersucht (NOVAK-HOFER et al., 1995) und werden bereits in ersten klinischen Studien erprobt. So führen die PSI-Leute beispielsweise in Zusammenarbeit mit dem Inselspital Bern und dem Katharinenhospital Stuttgart eine Studie mit Neuroblastoma-Patienten durch. Dieser Tumor des Nebennierenmarks ist der häufigste in das Skelett metastasierende Tumor des Kindesalters. Die Untersuchungen zeigten, dass der Neuroblastoma-spezifische Antikörper chCE7 schnell und in grossem Ausmass in die Metastasen im Knochenmark aufgenommen wird. Da diese Metastasen zudem sehr radiosensitiv sind, erscheinen diese Fälle für RIT geeignet.

Die Entwicklung auf dem Gebiet der RIT geht dahin, dass jede Tumorart ihr Vehikel und ihr Radionuklid braucht. Die Forscher und Forscherinnen sind also herausgefordert, eine breite Palette von Radioimmunkonjugaten zu entwickeln, die bei den unterschiedlichen Krebserkrankungen eingesetzt werden können.

### Literatur

- ALBERTO, R., BLÄUENSTEIN, P., NOVAK-HOFER, I., SMITH, A. & SCHUBIGER, P.A. 1992. An improved method for the separation of  $^{111}\text{Ag}$  from irradiated natural palladium. – *Appl. Radiat. Isot.* 43, 869–872.
- NOVAK-HOFER, I., AMSTUTZ, H.P., MÄCKE, H.R., SCHWARZBACH, R., ZIMMERMANN, K., MORGENTHALER, J.-J. & SCHUBIGER, P.A.

1995. Cellular processing of copper-67-labeled monoclonal antibody chCE7 by human neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 55, 46–50.

SUSANNE HALLER-BREM

### **STRANDRASEN: GEFÄHRDUNG UND SCHUTZ EINES EINZIGARTIGEN LEBENSRAUMS AM BODENSEE**

*An den Kiesufern des Bodensees wachsen in den sogenannten Strandrasen Pflanzenarten, die weltweit nur hier vorkommen. Erstmals diskutierten nun Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, Naturschutzvertreter sowie interessierte Bürger und Bürgerinnen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz während einer Tagung am 5. Mai in Konstanz über deren Schutz. Sie folgten einer Einladung des Instituts für Umweltwissenschaften der Universität Zürich, der Thurgauischen Naturforschenden Gesellschaft und des Naturschutzbunds Deutschland.*

Weit bekannt ist die Bedeutung des Bodensees als beliebtes Urlaubsziel und als Trinkwasserspeicher für 4,5 Millionen Menschen. Weniger bekannt dagegen ist die Tatsache, dass am Ufer des Bodensees Pflanzenarten zu finden sind, die weltweit nur hier vorkommen. Sie werden als «Reliktarten» gedeutet, die kurz nach der letzten Eiszeit weit verbreitet waren und heute auf die Kiesufer des Bodensees beschränkt sind. Hier wachsen sie amphibisch in der Grenzzone zwischen Wasser und Land (Litoral), wo sie während des Hochwassers im Sommer für 5–20 Wochen völlig unter Wasser stehen. Zu diesen Zeugen der letzten Eiszeit gehören Bodensee-Steinbrech (*Saxifraga oppositifolia* subsp. *amphibia*) und Riednelke (*Armeria purpurea*), die beide seit den 70er Jahren ausgestorben sind. Noch vorhanden sind dagegen Bodensee-Vergissmeinnicht (*Myosotis rehsteineri*) und Strandschmiele (*Deschampsia littoralis*). Uferhahnenfuss (*Ranunculus reptans*) und Strandling (*Littorella uniflora*) sind zwei weitere gefährdete Charakterarten, die allerdings nicht auf den Bodensee beschränkt sind.

Durch Uferverbauung, starke Freizeitnutzung und Eutrophierung des Bodensees gingen die Bestände der Eiszeitrelikte drastisch zurück. Da bereits zwei Arten ausgestorben sind, wurde 1988 mit einem Monitoring-Programm zur Beobachtung der übrigen Arten begonnen, das von den Biologen Michael Dienst und Markus Peintinger sowie der Biologin Irene Strang koordiniert wird. Durch Dauerflächenuntersuchungen und Erfassung der Grösse aller Populationen sollen Auskünfte über langfristige Populationstrends gewonnen werden. Damit können rechtzeitig notwendige Schutz- und Pflegemassnahmen ergriffen werden, wenn die Existenz der

Populationen gefährdet erscheint. Die Beobachtungen zeigen, dass fast alle Strandrasen-Arten in den letzten Jahren wieder zugenommen haben. Lediglich die Strandschmiele weist keine starke Populationsdynamik auf. Doch auch diese Art ist akut nicht vom Aussterben bedroht. Als Ursache für die Zunahme sehen die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen die niedrigen Wasserstände der letzten Jahre und die geringere Nährstoffbelastung des Bodensees. Durch intensiven Bau von Kläranlagen ist es gelungen, die Konzentration des limitierenden Nährstoffes Phosphat seit Mitte der 80er Jahre deutlich zu reduzieren. Sorge bereitet den Fachleuten aber die Zunahme von «Allerweltsarten» wie Straussgras (*Agrostis stolonifera*), Seggen (*Carex elata* und *C. acuta*) oder Rohrglanzgras (*Phalaris arundinacea*), welche die konkurrenzschwachen Strandrasen-Arten verdrängen können. Zu vermuten ist, dass diese Zunahmen auf Spätfolgen der Eutrophierung beruhen. Gesicherte Erkenntnisse hierüber liegen bisher aber nicht vor. Dennoch macht sich bei den Biologen die Hoffnung breit, dass die Eiszeitrelikte auch langfristig am Bodensee erhalten bleiben werden. Ob allerdings Pflegemassnahmen (gezieltes Entfernen von Konkurrenzarten) zukünftig unerlässlich bleiben, wird sich erst im Verlauf der weiteren Untersuchungen zeigen. Strandrasen gehören zu den natürlichen Pflanzengesellschaften, die ihre Existenz nicht menschlichem Zutun verdanken, im Gegensatz zu Streuwiesen oder Halbtrockenrasen. Eine Regulierung des Wasserstandes am Bodensee würde hingegen das sichere Ende der Strandrasen bedeuten.

Zur Erhaltung der Strandrasen regen die Wissenschaftler an, die noch bestehenden Vorkommen der Strandrasen, soweit nicht schon geschehen, unter strengen Schutz zu stellen. Die regelmässige Überwachung der Populationen muss weiterhin gewährleistet werden. Eine verstärkte Information der Grundstücksbesitzer am Bodenseeufer sollte erfolgen, denn ein grosser Teil der Vorkommen liegt auf privaten Grundstücken. Die Besitzer wissen oft nicht, welche Kostbarkeiten auf ihren Flächen gedeihen. Zudem wird angestrebt, die internationale Zusammenarbeit zu verstärken.

MARKUS PEINTINGER

Institut für Umweltwissenschaften, Universität Zürich