

60 Jahre Radiopharmazie in Rossendorf – ein Markenzeichen nicht nur in Deutschland!

Jörg Steinbach

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung

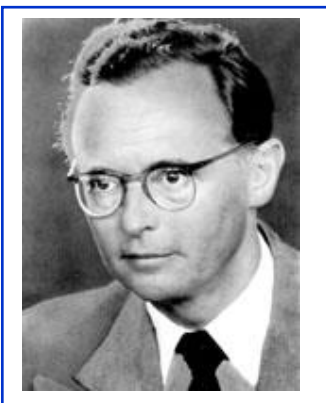
Von einem Fach „Radiopharmazie“ mit heutigem Verständnis konnte während der Gründungsphase vor 60 Jahren zunächst noch keine Rede sein, es ging um Fragen der Radionukliderzeugung am Kernreaktor, die Abtrennung von Radionukliden aus einer riesigen Matrix; um die Möglichkeiten, solche Substanzen zu reinigen, zu handhaben, chemisch umzusetzen. Es war reine Radiochemie.

Die im Aufbau befindliche Fachrichtung „Radiopharmazie“ war anorganisch wie das Denken der Wissenschaftler und erst schrittweise entwickelte sich das, was wir heute unter Radiopharmazie verstehen. So stand zuerst das Radionuklid im Mittelpunkt – heute ist es meist das biologische Target. Aber – vor 60 Jahren war der Start. Damals wurden wissenschaftliche Grundlagen gelegt, die wir im Grunde noch heute nutzen.

Damals – im selben Jahr - wurde in Dresden auch die Vorgängereinrichtung der heutigen Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der TU Dresden gegründet. Wegen ihrer sich ergänzenden vielfältigen fachlichen Berührungspunkte wurden schrittweise immer engere Kontakte zueinander geknüpft, die u.a. vielen Berührungspunkten auch zu einer gemeinsam betriebenen Einrichtung, dem PET-Zentrum Rossendorf, geführt haben.

Nach der Gründung des Forschungsstandortes Rossendorf am 01. Januar 1956 wurde sehr schnell mit den Arbeiten begonnen, die unmittelbar zur Nutzung radioaktiver Substanzen in Medizin und Wirtschaft führten. In dieser Phase gab es keine strikte Trennung zwischen Radiochemie und Radiopharmazie. Speziell in Rossendorf entwickelten sich beide Disziplinen in einem stetigen, fruchtbaren Austausch miteinander und in gegenseitiger Abhängigkeit voneinander. Diese fruchtbaren Beziehungen sind bis auf den heutigen Tag geblieben, da es eine Reihe von Gemeinsamkeiten des wissenschaftlichen Herangehens und auch der Arbeitsmethoden gibt.

Die Einrichtung gehörte zum Zentralinstitut für Kernphysik, später Zentralinstitut für Kernforschung (ZfK) im Rahmen der Akademie der Wissenschaften der DDR.

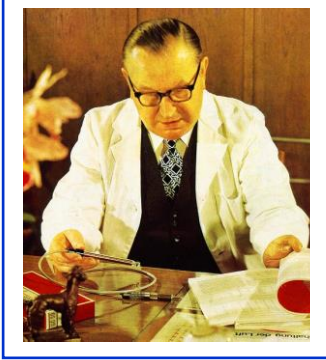


Prof. Hans-Joachim Born

Basis für die Arbeiten mit Radionukliden waren der Rossendorfer Forschungsreaktor und das Zyklotron U-120 zur Radionukliderzeugung und zugekaufte, meist langlebige Radionuklide wie Tritiumgas und [¹⁴C]Bariumcarbonat. Auf diese Grundlage konnte bereits am 06.11.1958 der erste Radiotracer, [^{80m}Br]Ethylbromid, an ein Kernphysikalisches Institut ausgeliefert werden.

Diese Gründerzeit verlief unter der Leitung von Prof. Hans-Joachim Born, gleichzeitig Professor an der Fakultät für Kerntechnik der Technischen Hochschule Dresden. Er nahm aber bereits 1957 einen Ruf an die Technische Hochschule München als ordentlicher Professor und Direktor des Instituts für Radiochemie an.

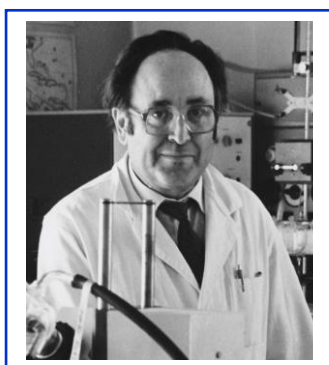
In der Folgezeit (1959 – 1969) übernahm Prof. Kurt Walter Schwabe die Direktion des Bereichs Radiochemie (Prof. Schwabe war gleichzeitig Professor für Physikalische Chemie und Rektor der Technischen Hochschule Dresden). Während seiner Amtszeit wurden die radiochemischen



Prof. Kurt Schwabe

Forschungslaboratorien (heute Gebäude 801) in Betrieb genommen und schrittweise die (kommerzielle) Produktion von radioaktiven Substanzen aufgebaut. Er überließ seinen Mitarbeitern auf vertrauens- aber auch verantwortungsvolle Weise über einen langen Zeitraum die inhaltlichen und gestalterische Freiräume, so dass sich schrittweise die sogenannte „Isotopenproduktion“, d.h. die kommerzielle Herstellung von Radiopharmaka, also eine Art Wissenschaftsbetrieb zur Herstellung von radioaktiven Präparaten für die Nutzung in Medizin und Wirtschaft, entwickelte.

In dieser Reihe folgte 1969 Prof. Rudolf Münze, der, direkt nach seiner Promotion nach Rossendorf kommend, unter Prof. Schwabe federführend die Aktivitäten zum systematischen wissenschaftlichen und technischen Ausbau der „Isotopenproduktion“ betrieb. Unter seiner Regie wurde die „Isotopenproduktion“ wissenschaftlich untersetzt, modernisiert und stark ausgeweitet. Es entstand die modernste Radiopharmaka-Herstellung im damaligen RGW-Bereich (d.h. Bereich der sowjetischen Einflussphäre) in Form neuer Produktionsgebäude, neuer Technologien, einer enormen Ausweitung der Produktpalette. Dies waren vor allem die Herstellung von Spaltmolybdän (^{99}Mo) im Aktivitätsbereich $>40\text{ TBq}$ ($>1000\text{ Ci}$) in Verbindung mit einer Anlage zur Herstellung von $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatoren (Rossendorf war damit weltweit der zweite Hersteller von Spaltmolybdän – seit 1965), die Herstellung von „Therapieiod“ (^{131}I) für die Schilddrüsenthherapie nach einem alternativen Verfahren, die Verfügbarmachung von zahlreichen Spaltprodukten und eine Reihe von Radiopharmaka basierend auf ^{131}I , ^{32}P , etc., etc. Nicht vergessen werden darf eine „Forschungsproduktion“ zur Synthese von Tritium- und ^{14}C -markierten Verbindungen für zahlreiche Anwender in Forschung und Industrie. Die Produkte wurden in Ost- und Westeuropa vertrieben.



Prof. Rudolf Münze

Diese Produktionsaktivitäten wurden stets von radiochemisch-technologischen Entwicklungsarbeiten begleitet. Daran wurde auch die Forschungsstruktur ausgerichtet.

Parallel erfolgte eine immer zielstrebigere Forschung zur Entwicklung und Herstellung neuer Radiopharmaka. Zu einem herausragenden Merkmal der Rossendorfer Forschung entwickelte sich die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chemie/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmazie, die weltweite Beachtung fand. In Fachkreisen des (östlichen) Auslandes entwickelte sich der Begriff „Rossendorfer Standard“ – Rossendorf hatte sich zur (inoffiziellen) Leiteinrichtung für die Kompetenz in der Radiopharmazie entwickelt.

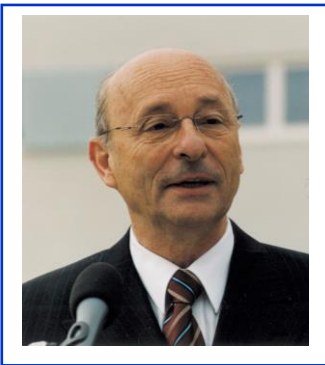
Schrittweise wurde neben der Reaktor-basierten Radionuklidherstellung auch die Erzeugung von kurzlebigen Radionukliden mit Hilfe des Zyklotrons entwickelt, zunächst Gama-emittierende Radionuklide, später auch Radionuklide für die Positronen-Emissions-Tomographie.

Mit der Wiedervereinigung Deutschlands wurde die gesamte Forschungsstruktur der ehemaligen DDR neu geordnet. Dies betraf auch die Einrichtungen der ehemaligen Akademie der Wissenschaften.

Zum 01.01.1992 wurde das Forschungszentrum Rossendorf (FZR) neu gegründet, als eines von fünf Instituten das Institut für Bioorganische und Radiopharmazeutische Chemie. Bereits im Vorfeld als Gründungsdirektor agierend, wurde Prof. Bernd Johannsen der neue Institutsdirektor. Damit wurde ein ehemaliger Rossendorfer, der zwischenzeitlich über 10 Jahre Erfahrung als leitender Radiopharmazeut in der Nuklearmedizin der Carité Berlin gesammelt hatte, sowohl Direktor des neu gegründeten Institutes als auch Professor an der TU Dresden.

Das neue Institut wurde ausschließlich auf Belange der angewandten Grundlagenforschung ausgerichtet: ^{99m}Tc -basierte Radiotracer-Entwicklungen für die Single-Photon-Computer-Tomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie – zur Nutzung für die Funktionsdiagnostik am Menschen.

Die „Isotopenproduktion“ wurde vor der Institutsneugründung zunächst organisatorisch ausgegliedert, später, auf Grund der Stilllegung des gerade rekonstruierten Forschungsreaktors, geschlossen.



Prof. Bernd Johannsen

Mit Prof. Johannsen wurde der Fokus der Entwicklungsstrategie stärker auf den biochemisch-medizinischen Hintergrund der Radiopharmazie gelenkt, um die explodierenden Erkenntnisse auf dem Gebiet der Biowissenschaften besser nutzen zu können. In dieser Weise wurde das neue Institut gegliedert: Zwei primär (radio-)chemisch orientierte Abteilungen, eine gleichberechtigte biowissenschaftliche Abteilung. Dies war ein Novum auf dem Gebiet der Radiopharmazie im internationalen Maßstab.

Der Aufbau eines PET (Positronen-Emissions-Tomographie) –Zentrums als erste derartige Einrichtung in den damals „neuen“ Bundesländern war eines der Hauptziele.

Der Neuanfang wurde von einem grundlegenden Wandel geprägt: Für das Institut und seine Mitarbeiter eröffneten sich nun auch neue Chancen der wissenschaftlichen Profilierung und Kooperation.

Mit der Neugründung ging auch eine stärkere akademische Anbindung an die TU Dresden einher: Der Institutsdirektor hat gleichzeitig eine Berufung auf eine C4-Professur. Dies eröffnete die Möglichkeit einer engeren wissenschaftlichen Kooperation, der Vermittlung von Spezialwissen über die Grundvorlesungen hinaus und gleichzeitig die Einbindung von Studenten bis hin zur Anfertigung der Promotionsarbeit.

Im Zuge des Neuaufbaus erfolgten systematisch die Ausstattung mit moderner Forschungstechnik und die Rekonstruktion der Gebäudebasis. Für das PET-Zentrum wurden bestehende Gebäude rekonstruiert; 1995 ein neues, dediziertes PET-Zyklotron in Betrieb genommen. Nach der Beschaffung einer Ganzkörper-PET-Kamera erfolgte 1997 die feierliche Einweihung des „PET-Zentrums Rossendorf“, das seitdem gemeinsam mit dem Universitätsklinikum der TU Dresden (Klinik für Nuklearmedizin) betrieben wird.

Nach Übernahme der Leitung des Forschungszentrums Rossendorf im Jahr 2003 durch Prof. Bernd Johannsen wurde als neuer Institutsdirektor Prof. Jörg Steinbach im Jahr 2005 in das Amt eingeführt, der – ebenfalls ein ehemaliger Rossendorfer, vorher Direktor des Instituts für Interdisziplinäre Isotopenforschung Leipzig war. Er lenkte die Forschungsstrategie des Instituts primär auf das Gebiet der Krebsforschung. Das Institut wurde infolge der veränderten Aufgaben und der erweiterten personellen Basis schrittweise neu gegliedert und in „Institut für Radiopharmazie“ umbenannt.

In diese Zeit (2005) fiel auch der Beginn der systematischen Strukturierung der Krebsforschung am Universitätsklinikum Dresden, an der sich das Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf als Mitbegründer des OncoRay als gemeinsam getragenes Zentrum für Innovationskompetenz beteiligt. Die weitere Entwicklung mündete über die Einbindung des Forschungszentrums in die Helmholtz-Gemeinschaft (2011) in die Programmstruktur der Krebsforschung. Die wissenschaftlichen Arbeiten des nunmehrigen „Instituts für Radiopharmazeutische Krebsforschung“ sind in der Helmholtz-Gemeinschaft vernetzt, das Institut ist in die großen Verbünde, das NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden/ Heidelberg) und das DKTK (Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung), eingebunden. Die Finanzierung der Forschungsaktivitäten des Instituts erfolgt aus dem Programm Krebsforschung.

Im Jahr 2010 erfolgte die Integration einer der beiden Abteilungen des ehemaligen Instituts für Interdisziplinäre Isotopenforschung Leipzig in das Institut, der jetzigen Abteilung Neuroradiopharmaka.

Mit der Berufung von Prof. Michael Bachmann als weiteren Institutsdirektor (2012) umfasst das Institut sechs Abteilungen: Radiopharmazeutische und Chemische Biologie (Prof. Jens Pietzsch), Radionuklid-Theragnostika (Dr. Hans-Jürgen Pietzsch), Neuroradiopharmaka (Leipzig - Prof. Peter Brust), Positronen-Emissions-Tomographie (Prof. Jörg van den Hoff), Radiopharmaka-Herstellung (Dr. Frank Füchtner) und Radioimmunologie (Prof. Michael Bachmann).

Nach 20 Jahren Patientenbetrieb am PET-Zentrum Rossendorf und ca. 17.000 Untersuchungen an der PET- und der PET/MRT-Kamera wurde 2015 das PET-Zentrum neu organisiert: Die Untersuchungen verlaufen nun Patienten-nah im Universitätsklinikum, die Radiopharmaka werden weiterhin in Rossendorf produziert.

Gegenwärtig entsteht das ZRT – das Zentrum für radiopharmazeutische Tumorforschung, eine komplexe Gebäude-Forschungsinfrastruktur mit den Funktionsbereichen Radiopharmaka-Herstellung, Radiopharmazeutische Chemie, Chemische Biologie incl. Kleintierbildgebung, Radionuklidherstellung (Zyklotron) sowie Arbeitsmöglichkeiten für die Entwicklung von Verfahren der quantitativen tomographischen Bildgebung.

Die Großinvestition ZRT geht ab Herbst 2016 – pünktlich zum 60-jährigen Bestehen der Arbeitsrichtung in Rossendorf – schrittweise in Betrieb. Dies erweitert deutlich die qualitativen und quantitativen Möglichkeiten der Forschung und führt die verteilten Standorte des Instituts räumlich zusammen.

Das HZDR legt mit dem ZRT die Grundlage für die erfolgreiche Zukunft des Instituts!

Das Institut hat sich regional, national und international einen hervorragenden Namen erarbeitet und zieht Forscher aus der ganzen Welt an. Das soll so bleiben und ausgebaut werden!

Diese kontinuierliche Entwicklung hat auch dazu geführt, dass sich im Umfeld Dresden mehrere international agierende Firmen mit Radiopharmazie-Bezug angesiedelt haben – ein positiver Effekt für die Region, ein schöner Beweis für das langfristige Ausstrahlen wissenschaftlicher Einrichtungen auf wirtschaftliche Entwicklungen!

Vgl. auch:

Fifty Years of radiopharmacy at Rossendorf

Spies, H.; Steinbach, J.

Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 50(2007), 895-902

<http://dx.doi.org/10.1002/jlcr.1431>

Nachwort:

Die Gründung des ZfK Rossendorf im Jahr 1956 kam nicht von ungefähr - die Ursache ist letztlich in weltpolitischen Ereignissen zu suchen.

Nach dem von Deutschland verlorenen zweiten Weltkrieg gab es massive Einschränkungen in allen Lebensbereichen. Die Alliierten wollten zum damaligen Zeitpunkt vor allem verhindern, dass Deutschland wieder erstartet – wirtschaftlich, wissenschaftlich und damit militärisch. Dazu gehörte auch, dass vor allem solche Wissenschaftsdisziplinen überhaupt nicht erst zugelassen wurden, die das Erhalten oder gar Ausbauen des ja noch vorhandenen militärisch relevanten wissenschaftlich-technischen Know-hows beförderten.

Eine der Schlüsseltechnologien war die Kerntechnik auf Basis der in Deutschland von Hahn, Strassmann und Meitner 1938 entdeckten Kernspaltung, die zunächst den USA, dann auch der UdSSR einen strategischen Vorsprung (Atom- und Wasserstoffbombe) sicherte. Erkenntnisse auf diesem Gebiet wurden strengstens gehütet.

Die ersten radiochemischen Arbeiten nach dem Krieg in Deutschland wurden zu Beginn der fünfziger Jahre in sehr begrenztem Umfang in Mainz unter Strassmann durch das Wirken von Frederik Joliot (der seinerseits in Frankreich durch Hahn während der Besatzungszeit massiv unterstützt wurde) zugelassen. Außerdem wurden erste Radionuklide für die medizinische Nutzung importiert. In Deutschland wurden alle Arten der Tätigkeit mit radioaktiven Substanzen erst nach Aufhebung der Anordnungen des Alliierten Kontrollrates bzw. der Alliierten Hohen Kommission, die bis dahin das Wirken auf dem Gebiet der angewandten Kernphysik sowie den Gebrauch von Strahlungsmessgeräten grundsätzlich verboten hatten, möglich. Dies bedeutete bis dahin auch jegliches Arbeitsverbot auf dem Gebiet der Radiochemie – mit den erwähnten Ausnahmen.

Die Grundlage für die Aufhebung des Verbots war die „Internationale Konferenz über die friedliche Nutzung der Atomenergie“, die unter UNESCO-Schirmherrschaft im Jahr 1955 in Genf den Beginn einer breiten internationalen Kernforschung – so zu Reaktorphysik, Radiochemie, Kernphysik, Kerntechnik ermöglichte. So auch für Deutschland – in Ost und West.

Dies war der Startschuß in beiden deutschen Staaten zur Errichtung von Kernforschungszentren – Karlsruhe, Rossendorf, Jülich - Lehrstühlen für Kernchemie, Kernphysik, Reaktorphysik - ich erinnere an die Fakultät für Kerntechnik in Dresden oder das Max-Planck-Institut für Physik in München unter

Leitung von Werner Heisenberg. Auch die Industrie reagierte sehr schnell: Die damaligen Siemens-Schuckert-Werke errichteten 1956 in Erlangen ein Radiochemisches Labor, in Dresden entstand eine Industrie für Kernmesstechnik.

In Deutschland konnte auf mannigfache Erfahrungen zurückgegriffen werden: Es waren vor allem die eigenen Fachleute aus der Hahn'schen Schule und anderen Labors, die wieder aus alliierter Internierung zurückgekommen waren, dort aber Entwicklungsarbeiten geleistet hatten. Dazu die umfangreichen, nunmehr veröffentlichten, beispielsweise radiochemischen Arbeiten der Atombombenprojekte in West und Ost – z. B. die „Unclassified Reports“ zum Manhattan-Projekt.

Die technische, vorwiegend friedliche Nutzung der Kernenergie hatte in West und Ost quasi zeitgleich begonnen, es setzte eine wahre Atom-Euphorie ein: 1954 hatte der erste Kernreaktor zur Stromerzeugung in Obninsk, UdSSR, mit 5 MW elektr. Leistung (27.6.) den Betrieb aufgenommen, 1955 wurde das erste Atom-U-Boot (Nautilus) in den USA in Betrieb gestellt, Großbritannien und Frankreich bauten konsequent Kernkraftwerke.

Ich möchte hier noch auf einen weiteren Umstand aufmerksam machen: Die enorme Geschwindigkeit, mit der diese Entwicklung verlief:

1896 – Entdeckung der Radioaktivität, danach 40 Jahre Forschung mit Erkennen der wichtigsten Kernbauteilchen, Aufklären grundlegender Phänomene und Methoden wie 1913 das Radiotracerprinzip, 1938 die Kernspaltung – die schon 4 Jahre später in großtechnische Anlagen umgesetzt war.

Auch die Nutzung von Radionukliden in der Medizin hatte – mit ersten Anwendungen von I-131 bereits 1939 – begonnen. Es entwickelte sich die Nuklearmedizin, in wechselseitigem Austausch parallel dazu die Radiopharmazie. Um die Bedeutung des Faches Radiopharmazie in Verbindung mit der Nuklearmedizin zu demonstrieren: Deutschlandweit werden jährlich über 2 Millionen nuklearmedizinische diagnostische Untersuchungen und ca. 60.000 nuklearmedizinische Therapien unter Nutzung offener Radionuklide durchgeführt.

Unter den oben genannten Randbedingungen begann also auch in Rossendorf das Arbeiten der Radiochemiker, die die Aufgabe hatten, radioaktive Verbindungen für die wirtschaftliche, wissenschaftliche sowie medizinische Nutzung zur Verfügung zu stellen.

In Deutschland besteht eine nun 60-jährige Erfahrung in der kontinuierlichen Nutzung dieser Entwicklungen – auch im Rossendorfer Institut.