

Aus der  
Klinik für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)  
Universitätsklinikum des Saarlandes

Tumorale Aufnahme, Biokinetik und Dosimetrie von  
I-123-, I-124- und I-131-markiertem p-Iodo-L-Phenylalanin  
bei Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

vorgelegt von

Eric Gouverneur

Geboren am 16.03.1977 in Saarlouis

**Inhaltsverzeichnis**

1	Zusammenfassung .....	3
2	Einleitung .....	7
2.1	Bildgebende Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas .....	7
2.2	Nuklearmedizinischer Ansatz zur Diagnostik .....	8
2.3	Dosimetrie von Radiopharmaka .....	9
2.4	Fragestellung .....	11
3	Methodik .....	12
3.1	Patientenkollektiv .....	12
3.2	Tracerherstellung und -formulierung .....	13
3.3	Patientenvorbereitung und Tracerapplikation .....	14
3.4	Ganzkörperszintigraphien .....	14
3.5	SPECT-Akquisition .....	14
3.6	Bildanalyse .....	15
3.7	Ausscheidung des Tracers .....	16
3.8	Berechnung der Strahlenexposition durch IPA .....	17
3.8.1	MIRD-Schema .....	17
3.8.2	Datenanalyse und Dosisberechnung .....	20
3.8.3	Dosimetrie für weitere Iodisotope .....	20
3.9	Statistik .....	21
4	Ergebnisse .....	22
4.1	Tumorale I-123-IPA-Aufnahme .....	22
4.2	Eliminationspfad .....	23
4.3	Quantitative Daten zur Biodistribution .....	24
4.4	Dosisabschätzung für I-123-IPA .....	25
4.5	Dosisabschätzung für I-124-IPA .....	27
4.6	Dosisabschätzung für I-131-IPA .....	29
5	Diskussion .....	31
5.1	Darstellung von Adenokarzinomen des Pankreas am Menschen .....	31
5.2	Die Biodistribution und Biokinetik von IPA .....	32
5.3	Therapeutischer Einsatz von I-131-IPA in der Nuklearmedizin .....	35
5.4	Potentielle Limitationen .....	37
6	Schlussfolgerung .....	39
7	Literaturverzeichnis .....	40
8	Verzeichnis der Abbildungen .....	45
9	Verzeichnis der Tabellen .....	46
10	Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation .....	47
11	Danksagung .....	48
12	Lebenslauf .....	49

### 1 Zusammenfassung

#### Tumorale Aufnahme, Ganzkörperkinetik und Dosimetrie von

#### I-123-, I-124- und I-131-markiertem p-Iodo-L-Phenylalanin in Patienten mit

#### Adenokarzinomen des Pankreas

##### Zielsetzung

Kürzlich wurde p-I-123-Iodo-L-Phenylalanine (I-123-IPA) klinisch validiert für die Diagnostik von hirneigenen Tumoren. Ebenso zeigten tierexperimentelle Studien eine erhöhte Aufnahme in Adenokarzinome des Pankreas, sodass die klinische Anwendung diskutiert wurde. Eine erste erfolgreiche Tumorbehandlung mit I-131-IPA konnte in einem C6-Gliom-Modell an Ratten gezeigt werden. Ziel dieser Arbeit war es, erstmals die tumorale Aufnahme von IPA bei Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas zu untersuchen, die Biodistribution von IPA zu analysieren und die Dosimetrie zur Berechnung der Strahlenexposition im diagnostischen und therapeutischen Einsatz zu erfassen. Desweiteren sollte die Strahlenexposition von I-124-IPA als PET-Tracer abgeschätzt werden sowie die Strahlenexposition beim therapeutischen Einsatz von I-131-IPA.

##### Methodik

In einer prospektiven Studie wurden bei 7 Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas Ganzkörperszintigraphien und SPECT-Aufnahmen bis zu 24 Stunden nach intravenöser Applikation von 250 MBq I-123-IPA angefertigt. Die tumorale Aufnahme von IPA wurde visuell beurteilt. Zeit-Aktivitätskurven wurden gemessen und die Verweilzeiten für den Ganzkörper, Nieren, Leber, Milz, Lungen, Herzhalt, Gehirn und bei Männern Hoden berechnet. Die mittlere absorbierte Dosis für verschiedene Organe und die effektive Dosis wurden mit dem MIRD-Formalismus unter Verwendung von OLINDA/EXM berechnet. Neben den Dosiswerten für das bei den Messungen eingesetzte I-123-IPA wurden mittels Nuklidswitch die Organdosen und die effektiven Dosen für I-131-IPA und I-124-IPA berechnet.

### Ergebnisse

p-I-123-Iodo-L-Phenylalanin (I-123-IPA) zeigte keine erhöhte Aufnahme in bekannte Manifestationen von Adenokarziomen des Pankreas. IPA wurde ausschließlich renal eliminiert und zeigte eine schnelle und langsame Komponente bei der Clearance aus dem Blut. Die Verweilzeiten waren  $0,26 \pm 0,09$  h für die Nieren,  $0,38 \pm 0,19$  h für die Leber,  $0,15 \pm 0,07$  h für die Milz,  $0,51 \pm 0,20$  h für die Lungen,  $0,22 \pm 0,07$  h für den Herzhalt,  $0,11 \pm 0,05$  h für das Gehirn,  $0,014 \pm 0,005$  h für die Hoden und  $6,4 \pm 2,1$  h für den Restkörper (sogenannter „Remainder“). Die höchste Organdosis fand sich in Harnblasenwand und Nieren. Gemäß ICRP-60 ergab sich für I-123-IPA eine effektive Dosis von  $14,9 \pm 3,5$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Für I-124-IPA konnte eine effektive Dosis von  $165,1 \pm 62,3$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  berechnet werden. Die effektive Dosis für I-131-IPA betrug  $139,2 \pm 75,8$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Kritische Organe bei allen Iodisotopen waren Harnblase und Niere, während die Organdosis für das rote Knochenmark für I-131-IPA lediglich  $36,9 \pm 17,5$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  betrug.

Damit ergab sich beim Einsatz einer typischen Aktivitätsmenge von 250 MBq I-123-IPA eine effektive Dosis von  $3,6 \pm 0,7$  mSv. Beim Einsatz von 74 MBq I-124-IPA ergab sich eine effektive Dosis von  $12,3 \pm 4,6$  mSv. Werden 74 MBq I-131-IPA verabreicht, berechnete man eine effektive Dosis von  $10,3 \pm 5,6$  mSv.

### Schlussfolgerung

Im Gegensatz zur Diagnostik hirneigener Tumore eignet sich p-I-123-Iodo-L-Phenylalanin nicht zur Darstellung von Adenokarzinomen des Pankreas.

I-123-IPA kann mit vertretbarer Strahlenexposition in der Diagnostik eingesetzt werden. Ebenso ist der Einsatz I-131-IPA in der prätherapeutischen Dosimetrie mittels Ganzkörperszintigraphien vor Behandlung mit I-131-IPA vertretbar. Die Anwendung von I-124-IPA als PET-Tracer sollte nur unter strenger Indikationsstellung für die Bestimmung der prätherapeutischen tumoralen Herddosis erfolgen.

### Summary

#### **Tumor uptake, whole-body kinetics and dosimetry of I-123-, I-124- and I-131-labeled p-Iodo-L-Phenylalanine in patients with pancreatic adenocarcinoma**

#### **Aim**

Recently, p-I-123-Iodo-L-Phenylalanine (I-123-IPA) was clinically validated for brain tumor imaging. Preclinical studies also demonstrated uptake of IPA into pancreatic adenocarcinoma suggesting its diagnostic application in patients with pancreatic tumors. The first successful treatment of tumors using I-131-IPA was demonstrated in a C6 glioma model in rats. The aim was to study the tumor uptake of IPA in patients with pancreatic adenocarcinoma and to analyse its biodistribution and dosimetry to assess the radiation dose resulting from its diagnostic use. Furthermore this study should assess the radiation dose resulting from the diagnostic use of I-124-IPA for PET and of I-131-IPA in an individual dosimetry before treatment.

#### **Methods**

In this prospective study seven patients with pancreatic adenocarcinoma underwent whole-body scintigraphies and SPECT up to 24 h after administration of 250 MBq of I-123-IPA. Tumor uptake of IPA was assessed visually. Time activity curves and the corresponding residence times were determined for whole-body, kidneys, liver, spleen, lung, heart content, brain and -in men- testes. Mean absorbed doses for various organs and the effective dose were assessed for I-123-IPA based on the MIRD formalism using OLINDA/EXM. Using the nuclide-switch in OLINDA/EXM the absorbed doses for various organs and the effective dose were calculated for I-131-IPA and I-124-IPA.

### Results

p-I-123-Iodo-L-phenylalanine (I-123-IPA) exhibited no accumulation in proven manifestations of pancreatic adenocarcinomas. IPA was exclusively eliminated by the urine and showed a delayed clearance from blood. Residence times were  $0.26 \pm 0.09$  h for kidneys,  $0.38 \pm 0.19$  h for liver,  $0.15 \pm 0.07$  h for spleen,  $0.51 \pm 0.20$  h for lungs,  $0.22 \pm 0.07$  h for heart content,  $0.11 \pm 0.05$  h for brain,  $0.014 \pm 0.005$  h for testes and  $6.4 \pm 2.1$  h for the remainder. The highest absorbed doses were determined in the urinary bladder wall and in the kidneys. According to the ICRP-60 the resulting effective dose for I-123-IPA was  $14.9 \pm 3.5$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . The resulting effective dose for I-124-IPA was  $165.1 \pm 62.3$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . The effective dose for I-131-IPA was calculated with  $139.2 \pm 75.8$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . The highest absorbed doses for all isotopes were determined in the urinary bladder wall and in the kidneys. The absorbed dose for I-131-IPA in the red bone marrow was only  $36.9 \pm 17.5$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ .

The effective dose resulting from a typical amount of activity of 250 MBq I-123-IPA was  $3.6 \pm 0.7$  mSv. The effective dose using 74 MBq I-124-IPA was  $12.3 \pm 4.6$  mSv. The effective dose for 74 MBq I-131-IPA is calculated to  $10.3 \pm 5.6$  mSv.

### Conclusion

Besides its proven validity for brain tumour imaging, p-I-123-Iodo-L-Phenylalanine (I-123-IPA) does not appear to be suitable as an imaging agent for pancreatic cancer in humans. I-123-IPA can be used in diagnostic nuclear medicine with acceptable radiation doses. I-131-IPA can also be used with an acceptable radiation dose in an individual dosimetry using whole-body scans before treatment with I-131-IPA.

Because of its comparably high radiation dose the use of I-124-IPA should be limited to the determination of the individual tumor dose before a treatment.

## 2 Einleitung

### 2.1 Bildgebende Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas

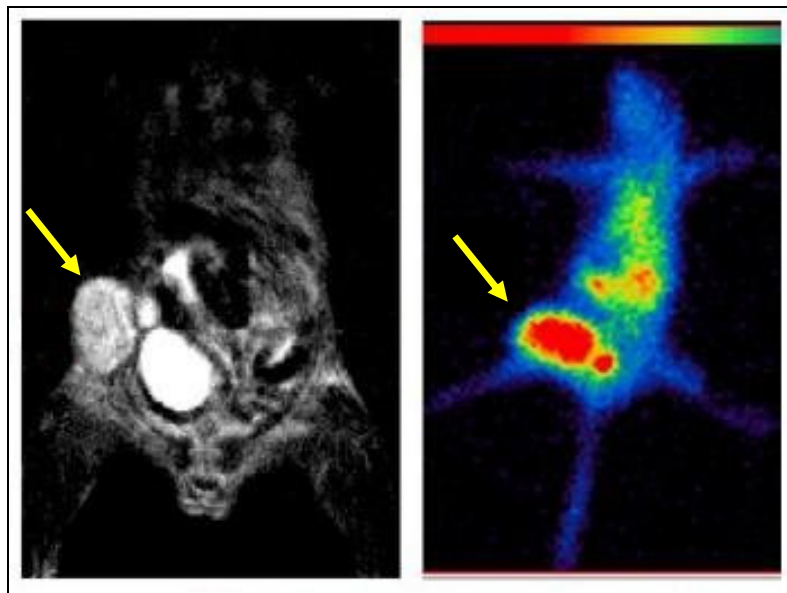
In Deutschland liegt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen mit Pankreaskarzinomen für Männer bei etwa 6.000 und für Frauen bei etwa 6.600. Etwa 3% aller Krebserkrankungen sind Pankreaskarzinome. Sie sind allerdings für 6,1% aller Krebstodesfälle verantwortlich sowie die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen und fünfhäufigste bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei über 68 Jahren und für Frauen bei etwa 76 Jahren (GeKiD 2006).

Adenokarzinome des Pankreas werden selten in einem frühen Stadium diagnostiziert und sind daher mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Das mittlere Überleben beträgt 18 Monate, falls eine chirurgische Resektion möglich ist, und weniger als 1 Jahr bei nicht resektablen Tumoren (Linder 2007). Die wesentlichen Informationen im Primärstaging von Pankreasneoplasien liefern anatomische Bildgebungsverfahren wie die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS), die Computertomographie (CT) oder die Kernspintomographie (NMR). Mit diesen Methoden gelingt es nur begrenzt, differentialdiagnostisch zwischen einer chronischen Pankreatitis und einer Neoplasie im Pankreas zu unterscheiden (Chari 2007). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) kann die Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas mit hoher Genauigkeit leisten (Reske 2001). Allerdings wird die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt durch Hyperglykämien bei Patienten mit endokriner Pankreasinsuffizienz sowie durch FDG-Akkumulationen im Rahmen einer akuten Phase einer Pankreatitis (Diederichs 2000).

### 2.2 Nuklearmedizinischer Ansatz zur Diagnostik

Viele Malignome zeigen im Vergleich zu Normalgewebe und nicht-neoplastischen Veränderungen wie Entzündungsreaktionen eine vermehrte Aminosäure-Aufnahme. Daher können Aminosäuren in der klinischen Bildgebung von Tumoren für PET und Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) eingesetzt werden (Jager 2001).

p-I-123-Iodo-Phenylalanin (IPA) wurde als neue radioaktiv markierte Aminosäure zur Dignitätsbeurteilung von Hirnläsionen und in der Rezidivdiagnostik hirneigener Tumore vorgestellt (Hellwig 2005a, Samnick 2002). In Experimenten an Zellkulturen konnte sowohl eine erhöhte Aufnahme als auch eine anhaltende intrazelluläre Retention von IPA in humanen Gliomzellen und Pankreaskarziomzellen gezeigt werden (Samnick 2004, Samnick 2001). Diese Ergebnisse wurden im Tierexperiment mit Mäusen bestätigt, denen humane Adenokarzinome des Pankreas implantiert worden waren (Hellwig 2005b, Samnick 2004).



**Abbildung 1:** Links T2-gewichtete Kernspintomographie und rechts die korrespondierende planare Szintigraphie einer SCID-Maus mit heterotop implantierten Pankreas-Adenokarzinom (modifiziert nach (Hellwig 2005b))



IPA zeigte in diesen Experimenten eine intensive Aufnahme in die heterotop implantierten Tumoren, wohingegen eine nur geringe Aufnahme von IPA in experimentellen Entzündungen, sowohl in akuten als auch in subakuten, zu finden war. Daher erschien IPA ein vielversprechender nuklearmedizinischer Tracer für die Diagnostik von Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas.

Der diagnostische Wert von IPA bei Gliomen wurde bereits in einer prospektiven kontrollierten Studie belegt (Hellwig 2005a). Daher ist es gerechtfertigt, IPA in der Diagnostik von Adenokarzinomen des Pankreas zu erproben.

### **2.3 Dosimetrie von Radiopharmaka**

Um radioaktive Arzneimittel in der nuklearmedizinischen Diagnostik einsetzen zu können, ist es notwendig, die mit diesen Substanzen verursachte Strahlenexposition für den Patienten zu wissen. Die Dosisabschätzung erfolgt dabei aus szintigraphischen Messungen der Biodistribution in Kombination mit Ausscheidungsanalysen. Über die Biodistribution im zeitlichen Verlauf können nach dem MIRD-Schema die Organdosen ermittelt werden (Loevinger 1991).

Neben dem Risiko für deterministische Strahlenschäden für einzelne Organe eignen sich die Organdosen zur Abschätzung des strahlenbedingten stochastischen Krebsrisikos über die Umrechnung mittels biologischer Gewichtungsfaktoren in die effektive Ganzkörperdosis.

Für I-123-IPA existieren bislang nur wenige Daten über die Dosimetrie und die Biodistribution am Menschen, die lediglich aus Messungen stammen, die an einer einzelnen Patientin durchgeführt wurden (Samnick 2002). Für das mit dem Therapie-

Nuklid I-131 markierte I-131-IPA sowie das mit dem PET-Nuklid I-124 markierte I-124-IPA fehlen bislang Angaben zur Dosimetrie.

Vor einem eventuellen Einsatz von I-131-IPA in der nuklearmedizinischen Therapie ist es erforderlich, eine patientenbezogene Dosimetrie zu berechnen und die Dosis in kritischen Organen zu ermitteln. I-124-IPA eignet sich als Tracer für PET-Untersuchungen und eröffnet die Vorteile einer hohen Auflösung verbunden mit der Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung. Dies sind Voraussetzungen für eine individuelle prätherapeutische Planung der tumoralen Herddosis und der Dosis im Normalgewebe.

Zur Dosisabschätzung für I-131-IPA und I-124-IPA eignen sich die Messungen der Biodistribution und Biokinetik mittels I-123-IPA unter Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften der Schwesterisotope I-131 und I-124 (sogenannter Nuklidswitch).

### 2.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Zeigt sich eine tumorale Aufnahme von IPA bei Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas?
2. Wie sind Biodistribution und Biokinetik von IPA im Menschen?
3. Wie hoch ist die Strahlenexposition beim Einsatz von I-123-IPA in der Diagnostik?
4. Wie hoch ist die geschätzte Strahlenexposition beim Einsatz von I-124-IPA in der Diagnostik?
5. Wie hoch ist die geschätzte Strahlenexposition von I-131-IPA und welches sind die kritischen Organe bei einer eventuellen therapeutischen Anwendung?

### 3 Methodik

#### 3.1 Patientenkollektiv

In dieser prospektiven Studie wurden von Oktober 2003 bis Juli 2004 insgesamt 7 Patienten (5 Männer, 2 Frauen) im Alter zwischen 59 und 80 Jahren (Median: 68 Jahre) untersucht. Die Patienten hatten ein histologisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas. Ausschlusskriterien waren ein Karnofsky-Index kleiner als 60%, vorangegangene tumorspezifische Therapie (Operation/Resektion, Radiatio oder Chemotherapie), die Unfähigkeit, an der Studie teilzunehmen, sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Die Studie wurde durch die zuständigen Behörden und die Ethikkommission geprüft und genehmigt. Alle Patienten willigten schriftlich ein. Alle Patienten hatten normale Leber- und Nierenfunktionsparameter.

Tabelle 1: Basisdaten der Patienten

Nummer	Alter [Jahre]	Ge- schlecht	Lokalisation	Weitere Manifestationen
1	66	M	Pankreas-Schwanz	Leber- und Milzfiliae Ascites
2	63	M	Pankreas-Schwanz	Leberfiliae
3	68	M	Pankreas-Kopf	Leberfiliae
4	59	M	Pankreas-Kopf	Leber- und Skelettfiliae
5	73	W	Primärherd nicht identifiziert	Maligner Ascites Peritonealkarzinose
6	78	M	Pankreas-Corpus	Leberfiliae
7	80	W	Pankreas-Kopf	keine

M: männlich, W: weiblich

### 3.2 Tracerherstellung und -formulierung

Eine Mischung aus Natrium-I-123-iodid (100-150 MBq in 20-50  $\mu\text{l}$  0,01 N NaOH) und 5  $\mu\text{l}$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (4,0 mg  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5/\text{ml}$ ) wurde unter Stickstoff in einem Reaktionsgefäß bei 100 °C getrocknet. Anschließend wurden 100  $\mu\text{l}$  p-Bromo-L-Phenylalaninhydrochlorid (0,25 mg/ml 0,1 N  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), 10  $\mu\text{l}$  L-Ascorbinsäure (10 mg/ml) und 5  $\mu\text{l}$  Cu(I)-sulfat (0,10 mol/l) hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde für 60 min auf 160 °C in einer Heizplatte (Fa. Pierce, Rockford, USA) erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und mit 150  $\mu\text{l}$  Ethanol verdünnt.

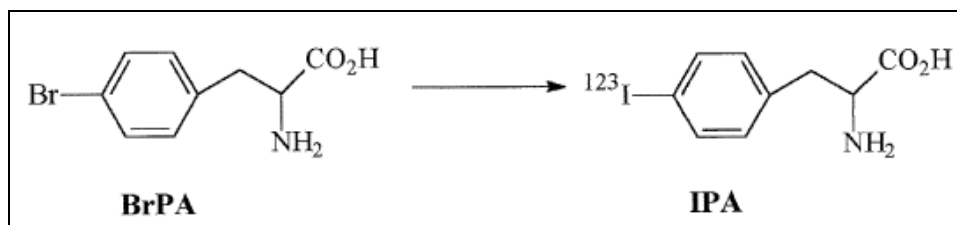


Abbildung 2: Synthese von IPA mittels Brom-Iod-Austausch

Das markierte Produkt wurde von nicht reagiertem Edukt und Verunreinigungen mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) unter Verwendung einer RPC18 Säule (250 x 4 mm, 5 $\mu\text{m}$ , Nucleosile) und Wasser/Ethanol/Essigsäure (89:10:1, v/v/v) als Elutionsmittel mit 1,1 ml/min getrennt. Das Syntheseprodukt wurde anschließend mit 0,6 M Phosphatpuffer (pH 7,0; Firma Braun, Melsungen, Deutschland), mit Wasser (aqua ad inj.; Firma Braun, Melsungen, Deutschland) verdünnt und durch einen 0,22  $\mu\text{m}$  Sterilfilter (Firma Millex GS, Millipore) zu einem isotonisch formulierten Radiopharmakon aufgezogen.

Die radiochemische Ausbeute betrug  $90\pm 6\%$  bei einer radiochemischen Reinheit größer als 99% (Samnick 2002, Samnick 2001).

### 3.3 Patientenvorbereitung und Tracerapplikation

Die Patienten erschienen nüchtern zur Untersuchung. Die Schilddrüsenblockade erfolgte mit 900 mg/d Perchlorat (Irenat®, Bayer, Germany) oral vor Beginn der Untersuchung sowie für weitere 3 Tage. Alle Patienten erhielten eine intravenöse Injektion mit 250 MBq I-123-IPA über eine Venen-Verweil-Kanüle.

### 3.4 Ganzkörperszintigraphien

Die Ganzkörperszintigraphien aus dorsaler und ventraler Sicht begannen 2 min p.i. und wurden bis zu 24 h p.i. an einer 2-Kopf-Ganzkörper-Gamma-Kamera (Millenium VE „Hawkeye“, GE Medical Systems, Milwaukee/Wisconsin, USA) angefertigt, die mit Mittelenergie-Parallelloch-Kollimatoren ausgestattet war. Die Aufnahme-geschwindigkeit wurde an die zu erwartende Zählrate angepasst, so dass der Tischvorschub zwischen 5 und 15 cm/min betrug. Ein 20%-Energiefenster wurde über den Photopeak von I-123 bei 159 keV gelegt. Mindestens 3 Ganzkörper-szintigraphien wurden bis zu 24 h p.i. durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, die Blase vor jeder Ganzkörperszintigraphie zu entleeren.

### 3.5 SPECT-Akquisition

Zusätzlich wurden SPECT-Aufnahmen des Abdomens 30 min p.i. und – zu verschiedenen Zeitpunkten je nach Verfügbarkeit der Gammakamera – bis zu 24 h p.i. auf demselben Kamerasystem durchgeführt. Die Projektionen wurden in einer 128 x 128 Matrix mit 3° Winkelschritten über eine 360°-Drehung aufgenommen. Die Schwächungskorrektur der SPECT-Aufnahmen erfolgte anhand einer Röntgen-Transmissionsmessung mit der Niedrigenergie-CT-Einheit an der Gammakamera. Die Transversalschnitte wurden mit dem OSEM-Algorithmus (Hudson 1994) unter

Einbeziehung der Schwächungsfaktoren ( $\mu$ -maps) aus der Transmissionsmessung rekonstruiert.

### 3.6 Bildanalyse

Die Ganzkörperszintigraphien und SPECT-Bilder wurden visuell bezüglich pathologischer Anreicherungen von IPA im Vergleich zur Anreicherungsintensität im Normalgewebe oder Blutpool untersucht. Zur semiquantitativen Auswertung der Ganzkörperszintigraphien wurden Bilder der geometrischen Mittelwerte aus dorsaler und ventraler Sicht für jeden Patienten und zu jedem Messzeitpunkt erzeugt. Dabei darf angenommen werden, dass die Verteilung der Zerfallsereignisse innerhalb des geometrischen Mittels proportional zur Aktivitätsverteilung innerhalb des Körpers ist (Sorensen 1974).

Um die prozentuale Aktivität in einem Organ zu ermitteln, wurde die zerfallskorrigierte Summe der Ereignisse innerhalb einer „Region of interest“ (ROI), welche über diesem Organ definiert wurde, ins Verhältnis zur Zählrate im gesamten Körper zum ersten Untersuchungszeitpunkt gesetzt. ROIs wurden über Gehirn, Nieren, Leber, Lunge, Milz, Herzhohlraum und Blase, bei männlichen Patienten zusätzlich über die Hoden, gelegt. Die Schilddrüse stellte sich bei allen Patienten zu keinem Zeitpunkt dar, so dass eine getrennte Auswertung der prozentualen Organaktivität der Schilddrüse weder möglich noch erforderlich war.

Alle ROIs wurden für die verschiedenen Patienten von einem Untersucher gelegt, um untersucherabhängige Unterschiede zu vermeiden. Die ROIs wurden bei allen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung über die Organe aus ventraler Ansicht definiert. Bei Niere und Milz erfolgte die Definition zunächst aus dorsaler Sicht. Anschließend wurden die ROIs auf spätere Zeitpunkte kopiert. Die quantitative

ROI-Analyse erfolgte an einer Hermes-Workstation (Hermes medical solutions, Stockholm, Schweden).

#### 3.7 Ausscheidung des Tracers

Alle Patienten wurden gebeten, ihren Urin nach jeder Blasenentleerung bis 24 h p.i. zu sammeln. Auch wenn von den Patienten das Sammeln von Urin verlangt wurde, lagen häufig nur unvollständige Urinsammlungen vor, insbesondere bei Frauen. Daher mussten für die Quantifizierung der Retention des Tracers schließlich die Zählraten in den Szintigraphien genutzt werden, um den im Körper verbleibenden Anteil an Radioaktivität zu ermitteln. Die Aktivitätskonzentrationen in den Urinproben wurde gegen eine bekannte Standardaktivität in einem Szintillationszähler in Ereignissen pro Minute und Milliliter gemessen. Anschließend wurden die Urinproben nach Methanol- oder Acetonitril-Auszug durch SEP-PAK C-18 Cartridges gefolgt von einer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie auf Metabolite von IPA untersucht. Hierzu wurde eine Nucleosil C-18 Säule (250x4 mm, 5µm) mit 1% Essigsäure/Ethanol (90:10, v/v) als Elutionsmittel und zusätzlicher Dünnschichtchromatographie („thin-layer chromatography“, TLC) mit 2 unterschiedlichen Chromatographiesystemen: Silica-Gelplatten (Gelman ITLC-SG) und Ethanol/1% Essigsäure, 40/60 (v/v) als mobile Phase, ebenso Silica-Gelplatten (Merck) mit Methanol/Essigsäure (99:1, v/v) als stationäre Phase verwendet (Samnick 2002). Auf das Sammeln von Faeces wurde verzichtet, da weniger als 0,2% der injizierten Aktivität in früheren Studien, die ein Razemat von L- und D-Enantiomeren von IPA nutzten, gefunden wurde (Macfarlane 1996).



### 3.8 Berechnung der Strahlenexposition durch IPA

#### 3.8.1 MIRD-Schema

Die Bestimmung der Strahlendosis, die durch inkorporierte Radionuklide auf die Organe übertragen wird, und die Ermittlung der daraus resultierenden effektiven Dosis ist Gegenstand der internen Strahlendosimetrie. Das MIRD-Schema (MIRD: medical internal radiation dose) stellt eine einfache, einheitliche Methode für derartige Dosisberechnungen dar (Howell 1999, Loevinger 1991). Dieses erlaubt in seiner traditionellen Form die Ermittlung der für ein Zielorgan resultierenden mittleren Energiedosis, die durch die als homogen verteilt betrachtete Radioaktivität in einem oder mehreren Quellorganen verursacht wird.

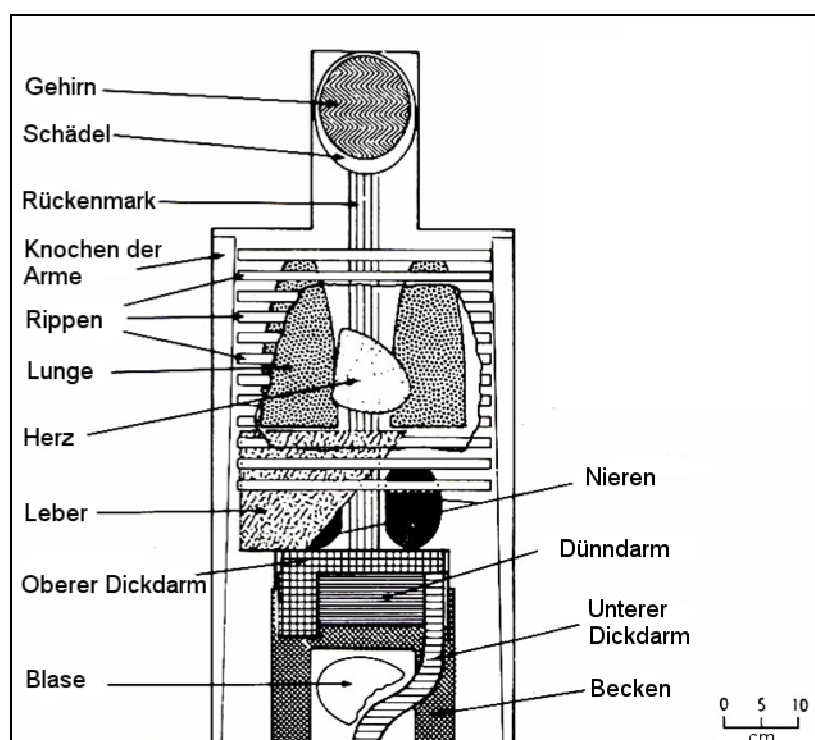


Abbildung 3: MIRD-Phantom modifiziert nach (Snyder 1969). Abbildung aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne Darstellung von Nebenniere, Magen, Knochenmark, Pankreas, Haut, Milz, Ovarien, Hoden, Thymus, Schilddrüse, Uterus und Knochen der Beine.

Gemäß MIRD-Schema wird die Energiedosis berechnet aus der kumulierten Aktivität

$\tilde{A}$ , den Energiebeiträgen  $\Delta_i$  verschiedener Emissionen eines Kernzerfalls, den

absorbierten Bruchteilen  $\varphi_i$  (Anteil der im Zielorgan absorbierten Strahlenenergie) und der Masse  $m_k$  des Zielorgans:

$$\overbrace{D(r_k)}^{\text{Energiedosis im Zielorgan } r_k} = \frac{1}{\underbrace{m_k}_{\text{Masse des Zielorgans}}} \cdot \underbrace{\sum_h}_{\text{Summe über Quellorgane } h} \cdot \underbrace{\int_0^T A_h(t) dt}_{\text{Kumulierte Aktivität im Quellorgan } A_h \text{ (Zahl der Kernzerfälle)}} \cdot \underbrace{\sum_i}_{\text{Summe über Emissionen in Quellorganen}} \cdot \underbrace{\Delta_i}_{\text{Mittlere Energie pro Kernzerfall über Emission } i} \cdot \underbrace{\varphi_i(r_k \leftarrow r_h)}_{\substack{\text{in Zielorgan } k \\ \text{absorbierter Anteil der Energie} \\ \text{aus Emission } i \text{ in Quellorgan } h}}$$

S-Wert  $S(r_k \leftarrow r_h)$

Die kumulierte Aktivität in einem Organ ist das Zeitintegral über die Radioaktivitätsmenge und stellt die Anzahl der Kernzerfälle während der Integrationsdauer dar. Die Berechnung der kumulierten Aktivität erfolgt üblicherweise anhand einer multi-exponentiellen Kurvenanpassung unter Berücksichtigung aller beteiligten Prozesse.

Dividiert man die kumulierte Aktivität durch die applizierte Aktivität, so erhält man die Verweilzeit. Sie entspricht der Zeit, über welche sich die applizierte Aktivität ohne Berücksichtigung von physikalischem Zerfall oder biologischer Ausscheidung vollständig im Quellorgan befinden müsste, um die gleiche Strahlenexposition zu verursachen wie die kumulierte Aktivität.

Zur Berechnung der Energiedosis  $D$  im Zielorgan verwendet man die sogenannten S-Werte. Die S-Werte beinhalten zum einen die vom Radionuklid emittierten Energien, die durch dessen physikalische Eigenschaften bestimmt sind. Zum anderen stellen sie den Zusammenhang her zwischen der in einem Quellorgan bei der Emission emittierten Strahlung und der dadurch im Zielorgan verursachten Dosis, wiedergegeben durch den spezifischen absorbierten Bruchteil. Dieser wird durch die geometrischen Gegebenheiten im Organismus (Abstand, Volumen und Gewebezusammensetzung von Quell- und Zielorganen) sowie durch Art und Energie der Emissionen bestimmt. Die numerischen Daten der S-Werte sind in ICRP-53

tabelliert (International Commission on Radiological Protection 1987) und stammen aus Monte-Carlo-Berechnungen, die auf anthropomorphen Phantomen mit durchschnittlichen Organgrößen und -verteilungen bei Frauen und Männern verschiedener Altersstufen basieren.

Besondere Bedeutung in der Dosisermittlung nach dem MIRD-Schema kommt dem Restkörper (sogenannter „remainder“) zu. Darunter versteht man den Aktivitätsanteil, der nicht konkret einem Organ zugeordnet werden kann, sich aber rechnerisch aus der Differenz der Radioaktivität im gesamten Körper abzüglich der Radioaktivität in den direkt quantifizierbaren Organen ergibt. Diese Aktivitätsmenge wird konventionsgemäß bei der Dosisermittlung den fünf nicht direkt quantifizierten Organen mit den höchsten Gewebe-Wichtungsfaktoren zugewiesen.

Gemäß der deutschen Strahlenschutz-Verordnung (StrlSchV) werden zu Berechnungszwecken als Restkörper („Remainder“) folgende Gewebe herangezogen: Nebennieren, Gehirn, Dünndarm, Niere, Muskel, Pankreas, Milz, Thymus und Uterus. Falls eines dieser Organe eine höhere Äquivalentdosis als eines der explizit aufgelisteten Organe erhält, ist hierfür sowie für die restlichen sonstigen Organe jeweils ein Gewebe-Wichtungsfaktor von 0,025 zu verwenden (BMU 2001). Der Begriff der Äquivalentdosis in einem Gewebe oder einem Organ, kurz: Organdosis (Formelzeichen  $H_T$ , „organ“- oder „tissue-equivalent dose“), berücksichtigt die unterschiedliche biologische Wirkung verschiedener Strahlenarten auf den Organismus.

Aus den mit den Gewebe-Wichtungsfaktoren multiplizierten Organdososen kann das kritische Organ identifiziert werden, welches am meisten zum Strahlenrisiko beiträgt.

### 3.8.2 Datenanalyse und Dosisberechnung

Für die Dosimetrie wurde angenommen, dass die Elimination von IPA ausschließlich renal erfolgt. Die Ganzkörperaktivität für jeden Zeitpunkt wurde nach Subtraktion der Aktivität in der Blase berechnet. Um die Zählraten im sogenannten „Remainder“ zu berechnen, wurde die Summe der Zählraten in den mittels ROIs ausgewerteten Organen von den Zählraten im Ganzkörper subtrahiert (Howell 1999).

Die Daten für den Ganzkörper und die Quellorgane wurden an biexponentielle Kurven angepasst und die Verweilzeit berechnet. Dazu diente das Modul EXM des Dosimetrie-Programmes OLINDA (Stabin 2005). Die Verweilzeit für die Harnblase wurde nach der Cloutier-Methode (Cloutier 1973) unter Annahme eines Blasenentleerungsintervalls von 4 Stunden aus den Daten der Exkretionsanalyse abgeleitet. Mit Hilfe der Quellorgane wurden durch das oben beschriebene MIRD-Schema die Organdosen berechnet (Loevinger 1991, Snyder 1975).

Zusätzlich wurde die spezifische effektive Dosis in mSv/MBq gemäß ICRP-60 als Strahlendosis-Modell mit 15 Organen berechnet (International Commission on Radiological Protection 1991). Zur Berechnung wurde das Programm OLINDA/EXM genutzt (Stabin 2005). Hierzu wurden die separaten Modelle für männliche und weibliche Patienten durchgerechnet.

### 3.8.3 Dosimetrie für weitere Iodisotope

Die biochemischen Eigenschaften von IPA sind wegen des Isotopenprinzips für alle Iodisotope gleich. Daher konnten die zerfallskorrigierten Verteilungsdaten aus den Untersuchungen mittels I-123-IPA zur Berechnung der Organdosen und effektiven Dosis für I-124-IPA und I-131-IPA herangezogen werden. Dazu wurden die entsprechenden S-Werte für I-131 und I-124 bei den Berechnungen in OLINDA/EXM verwendet. Dies wird als „Nuklid-Switch“ bezeichnet.

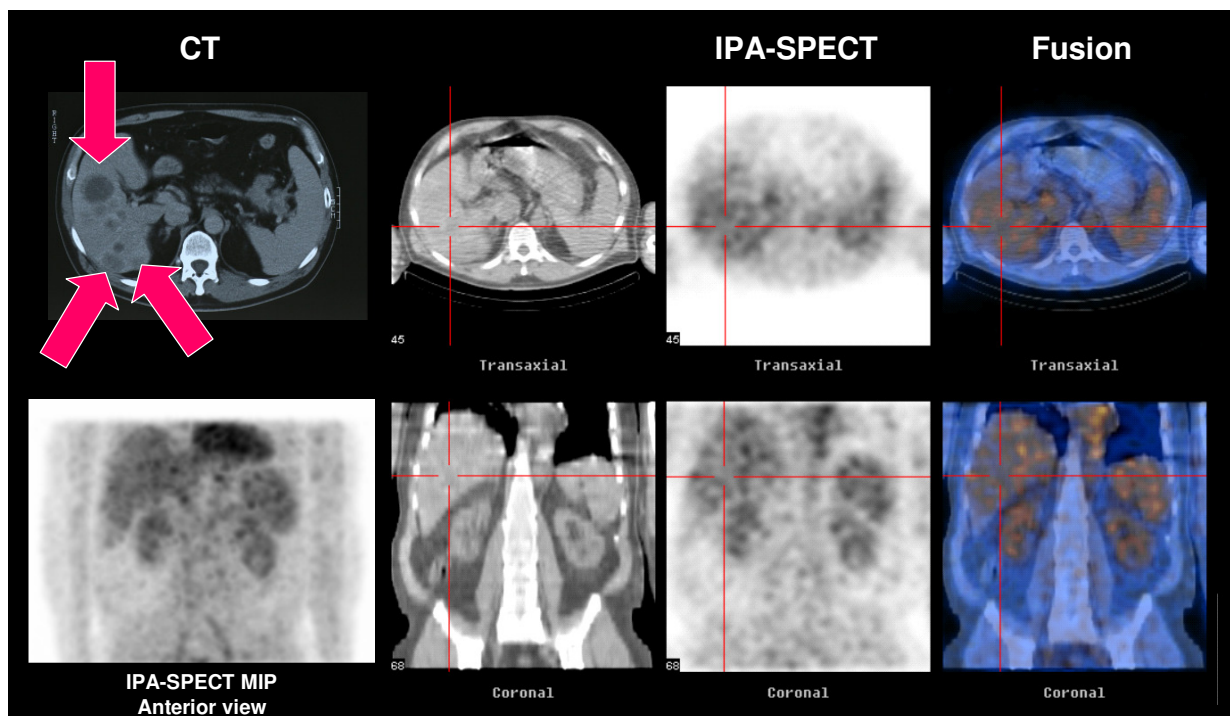
### 3.9 Statistik

Alle Zahlenwerte sind als Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tumorale I-123-IPA-Aufnahme

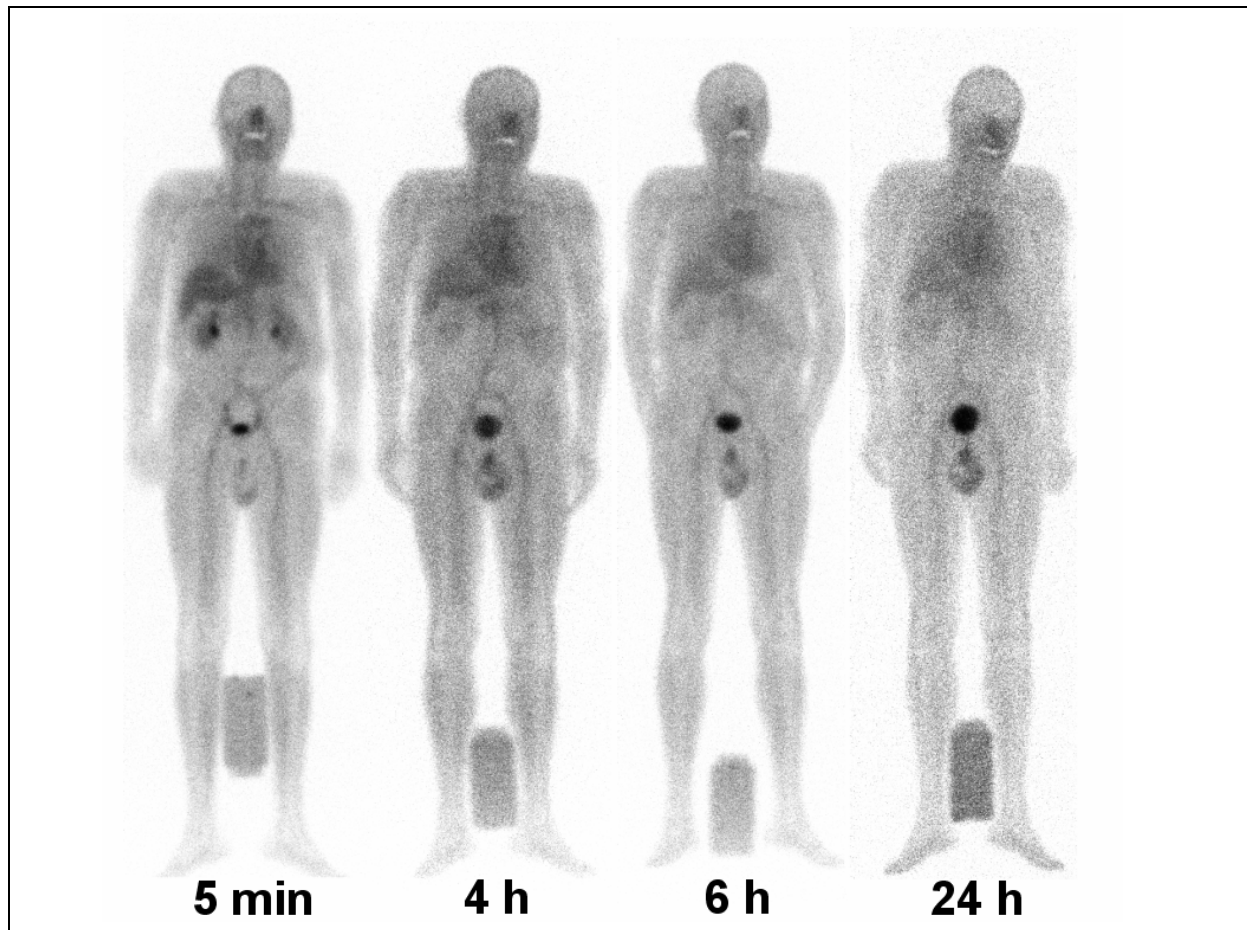
Bei allen Untersuchungen konnte in der visuellen Beurteilung der Szintigraphien und SPECT-Bilder keine erhöhte Aufnahme von IPA im Primärtumor oder bekannten Metastasen gefunden werden. Lediglich in Nieren, Harnblase, Leber, Milz und großen Blutgefäßen zeigten sich erhöhte Anreicherungsintensitäten. Die Abbildung 4 illustriert ein Beispiel für ein falsch-negatives IPA-SPECT bei einem Patienten mit multiplen Lebermetastasen eines Adenokarzinoms des Pankreas.



**Abbildung 4:** IPA-SPECT 3 h p.i. und korrespondierendes CT-Bild (links oben) nach Kontrastmittel-Applikation bzw. nativ (2. Bild von links, oben) bei einem Patienten (Nr. 2) mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas mit multiplen Lebermetastasen. Es findet sich keine erhöhte Aufnahme von IPA in der bekannten Leberfiliae. MIP: maximum intensity projection.

## 4.2 Eliminationspfad

Abbildung 5 stellt typische Ganzkörperszintigraphien dar, die 5 Minuten, 4, 6 und 24 Stunden nach i.v. Applikation von I-123-IPA bei einem Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas angefertigt wurden.



**Abbildung 5: Ganzkörperszintigraphien eines 68-jährigen Patienten (Nr. 3) mit Adenokarzinom des Pankreas 5 Minuten, 4 Stunden, 6 Stunden, 24 Stunden nach intravenöser Injektion von I-123-IPA.**

Die visuelle Beurteilung zeigte, dass der Tracer ausschließlich renal eliminiert wird. Kein anderes größeres Organ zeigte eine wesentliche Retention von IPA. Man fand keine Akkumulation in der Gallenblase oder im Darmtrakt, sodass es keine Hinweise auf eine hepatobiliäre Exkretion von IPA gab. Zudem bestand bei allen Patienten zu keinem Zeitpunkt eine erhöhte Aufnahme von I-123 in der Schilddrüse.

### 4.3 Quantitative Daten zur Biodistribution

Die Ganzkörper-Szintigraphien von sieben Patienten konnten zur quantitativen Bestimmung der Biodistribution genutzt werden. Die Daten einer Patientin mussten wegen eines Datentransferproblems ausgeschlossen werden. Tabelle 2 zeigt die prozentualen Radioaktivitätsanteile, die im zeitlichen Verlauf in den Organen gemessen wurden. Die zerfallskorrigierte Radioaktivität fällt in den einzelnen Organen und im gesamten Körper kontinuierlich ab.

**Tabelle 2: Prozentualer Anteil injizierter Aktivität (%ID): Verteilung (Mittelwert± Standardabweichung) für I-123-IPA in verschiedenen Organen von Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Messungen zu den Zeitpunkten um 2 und 4 Stunden nach Injektion zusammengefasst.**

<b>Zeit p.i.</b>	<b>5 min (n = 6)</b>	<b>2,3±0,2 h (n = 4)</b>	<b>3,8±0,4 h (n = 3)</b>	<b>21,3±2,7 h (n = 6)</b>
Gehirn	1,5±0,3%	1,2±0,3%	0,9±0,7%	0,3±0,2%
Herzinhalt	3,7±0,4%	2,3±0,4%	1,8±1,0%	0,6±0,3%
Niere	4,5±1,3%	2,7±0,4%	2,1±1,2%	0,8±0,4%
Leber	6,8±2,0%	4,6±1,0%	2,4±2,1%	1,1±0,8%
Lungen	7,4±1,9%	5,5±0,8%	4,3±2,6%	1,4±0,9%
Milz	2,2±0,7%	1,3±0,3%	1,2±0,9%	0,4±0,3%
Hoden	0,12±0,02%	0,14±0,03%	0,11±0,07%	0,04±0,02%
Remainder	74±4%	66±8%	53±32%	16±9%
Gesamtaktivität	100%	83%	66%	21%

Die biologische Halbwertszeit der renalen Ausscheidung lag bei 9,5±3,2 h.

Nach 24 Stunden wurden in den Urinproben zirka 8% der injizierten Aktivität als freies Jodid gefunden. Es konnten keine Metaboliten von I-123-IPA nachgewiesen werden.



#### 4.4 Dosisabschätzung für I-123-IPA

Der Zeit-Aktivitäts-Verlauf in den einzelnen Organen und im restlichen Körper konnte sehr gut mit bi-exponentiellen Modellen beschrieben werden. Es waren eine schnelle Komponente (Abklingrate: 0,3-1,2 Stunden) und eine langsame Komponente (4-14 Stunden) zu beobachten. Basierend auf den gemessenen Aktivitätsdaten in einzelnen Organen (Tabelle 2) und den nach dem Cloutier-Modell berechneten Aktivitäten in der Harnblase wurden die Verweilzeiten berechnet (ausschließliche renale Elimination, Blasen-Entleerungs-Intervall 4 Stunden) und damit die Dosisabschätzung nach dem MIRDSchema durchgeführt. Tabelle 3 listet die Verweilzeiten für die Quellorgane. Tabelle 4 listet die Dosisabschätzung für einzelne Organe. Die höchste Organdosis wurde in der Harnblasenwand ( $109 \pm 36 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ) und in den Nieren gefunden ( $27 \pm 12 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ) mit einer großen interindividuellen Spannweite. Die effektive Dosis für Erwachsene wurde mit  $14,9 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$  bestimmt. Bei einer üblichen Aktivität von 250 MBq I-123-IPA beträgt somit die effektive Dosis  $3,6 \pm 0,7 \text{ mSv}$ .

**Tabelle 3: Verweildauer von I-123-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA.**

Quellorgan	Verweildauer in Stunden		
Gehirn	0,110	±	0,047
Herz	0,216	±	0,071
Nieren	0,264	±	0,093
Leber	0,380	±	0,186
Lungen	0,508	±	0,195
Milz	0,147	±	0,067
Hoden	0,014	±	0,005
Remainder	6,387	±	2,162
Blase	1,205	±	0,196

Tabelle 4: Dosisabschätzung für I-123-IPA für Erwachsene basierend auf der MIR-D-Methode

<b>Organ</b>	<b>Absorbierte Dosis [<math>\mu\text{Sv}/\text{MBq}</math>]</b>
Brustdrüse	5,0 $\pm$ 2,1
Dünndarm	8,2 $\pm$ 2,8
Gallenblasenwand	8,3 $\pm$ 3,4
Gehirn	4,6 $\pm$ 2,2
Harnblasenwand	109,4 $\pm$ 35,7
Haut	4,1 $\pm$ 1,6
Herzwand	16,0 $\pm$ 8,2
Hoden	13,4 $\pm$ 5,6
Leber	10,3 $\pm$ 5,2
Lunge	17,6 $\pm$ 7,3
Magen	7,5 $\pm$ 3,1
Milz	24,0 $\pm$ 12,0
Muskulatur	6,6 $\pm$ 2,3
Nebennieren	8,6 $\pm$ 3,6
Nieren	26,5 $\pm$ 11,6
Oberer Dickdarm	7,9 $\pm$ 2,9
Osteogene Zellen	18,9 $\pm$ 7,7
Ovarien	10,2 $\pm$ 2,8
Pankreas	9,0 $\pm$ 3,8
Rotes Knochenmark	5,9 $\pm$ 2,2
Schilddrüse	5,8 $\pm$ 2,5
Thymus	7,0 $\pm$ 2,9
Unterer Dickdarm	10,4 $\pm$ 2,7
Uterus	15,3 $\pm$ 2,8
Ganzkörper	7,3 $\pm$ 2,7
Effektive Dosis*	14,9 $\pm$ 3,5

\*  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

#### 4.5 Dosisabschätzung für I-124-IPA

Basierend auf den Aktivitätsdaten in den einzelnen Organen, die in aus den Daten für I-123-IPA (Tabelle 2) und Urin ermittelt wurden, wurden die Verweilzeiten und Dosisabschätzungen für I-124-IPA mittels Nuklidswitch in OLINDA/EXM berechnet. Die Verweilzeiten für die Quellorgane werden in Tabelle 5 gelistet und die resultierenden Organdosen und effektive Dosis in Tabelle 6 gezeigt. Die höchste Organdosis wurde in der Harnblasenwand ( $939,7 \pm 167,4 \mu\text{Sv/MBq}$ ) und in den Nieren gefunden ( $489,6 \pm 397,0 \mu\text{Sv/MBq}$ ) mit einer großen interindividuellen Spannweite. Die effektive Dosis Erwachsene wurde bestimmt mit  $165,1 \pm 62,3 \mu\text{Sv/MBq}$ .

**Tabelle 5: Verweildauer von I-124-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM auf I-124.**

Quellorgan	Verweildauer in Stunden
Gehirn	0,273 ± 0,290
Herz	0,342 ± 0,146
Nieren	0,818 ± 0,715
Leber	1,140 ± 1,121
Lungen	1,567 ± 1,405
Milz	0,246 ± 0,130
Hoden	0,029 ± 0,014
Remainder	10,828 ± 4,740
Blase	1,919 ± 0,093

Tabelle 6: Dosisabschätzung für I-124-IPA für Erwachsene basierend auf der MIRD-Methode nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM

Organ	Absorbierte Dosis	
	[ $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ]	
Brustdrüse	59,5	$\pm$ 27,7
Dünndarm	84,9	$\pm$ 32,0
Gallenblasenwand	99,3	$\pm$ 49,9
Gehirn	56,9	$\pm$ 49,0
Harnblasenwand	939,7	$\pm$ 167,4
Haut	49,2	$\pm$ 19,9
Herzwand	151,7	$\pm$ 68,3
Hoden	154,4	$\pm$ 64,3
Leber	175,2	$\pm$ 140,3
Lunge	277,2	$\pm$ 219,9
Magen	82,1	$\pm$ 36,2
Milz	282,3	$\pm$ 139,5
Muskulatur	69,8	$\pm$ 27,2
Nebennieren	102,8	$\pm$ 51,9
Nieren	489,6	$\pm$ 397,0
Oberer Dickdarm	83,6	$\pm$ 32,1
Osteogene Zellen	89,6	$\pm$ 37,1
Ovarien	95,9	$\pm$ 28,2
Pankreas	101,4	$\pm$ 47,9
Rotes Knochenmark	68,1	$\pm$ 28,9
Schilddrüse	60,5	$\pm$ 26,7
Thymus	76,3	$\pm$ 34,7
Unterer Dickdarm	95,2	$\pm$ 26,8
Uterus	129,7	$\pm$ 27,0
Ganzkörper	78,4	$\pm$ 33,5
Effektive Dosis*	165,1	$\pm$ 62,3

\*  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

#### 4.6 Dosisabschätzung für I-131-IPA

Basierend auf den Aktivitätsdaten in den einzelnen Organen, die in aus den Daten für I-123-IPA (Tabelle 2) ermittelt wurden, konnten die Verweilzeiten und Dosisabschätzungen für I-131-IPA mittels Nuklidswitch in OLINDA/EXM berechnet werden. Die Verweilzeiten für die Quellorgane werden in Tabelle 7 gelistet und die Strahlendosisabschätzung in Tabelle 8 gezeigt. Für das mit dem Therapienuklid I-131 markierte I-131-IPA wurde die höchste Organdosis in der Harnblasenwand ( $713,3 \pm 110,9 \mu\text{Sv/MBq}$ ) und in den Nieren gefunden ( $584,9 \pm 630,2 \mu\text{Sv/MBq}$ ) mit einer großen interindividuellen Spannweite. Die Knochenmarks-Dosis beträgt  $36,9 \pm 17,5 \mu\text{Sv/MBq}$ . Die effektive Dosis Erwachsene wurde mit  $139,2 \pm 75,8 \mu\text{Sv/MBq}$  bestimmt.

**Tabelle 7: Verweildauer von I-131-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM auf I-131.**

<b>Quellorgan</b>	<b>Verweildauer in Stunden</b>
Gehirn	0,395 ± 0,567
Herz	0,365 ± 0,157
Nieren	1,319 ± 1,467
Leber	1,838 ± 2,180
Lungen	2,514 ± 2,851
Milz	0,260 ± 0,139
Hoden	0,031 ± 0,016
Remainder	11,415 ± 5,128
Blase	2,005 ± 0,070

Tabelle 8: Dosisabschätzung für I-131-IPA für Erwachsene basierend auf der MIRN-Methode nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM

Organ	Absorbierte Dosis [ $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ]			
	MW	SD	Min	Max
Brustdrüse	35,9 ±	18,1	7,8	62,8
Dünndarm	45,8 ±	18,9	13,8	71,0
Gallenblasenwand	57,7 ±	33,2	11,4	106,0
Gehirn	47,2 ±	61,0	6,2	170,0
Harnblasenwand	713,3 ±	110,9	657,0	939,0
Haut	30,1 ±	13,0	7,7	47,2
Herzwand	103,6 ±	49,1	24,8	169,0
Hoden	116,9 ±	54,7	34,5	178,0
Leber	164,0 ±	175,8	16,7	412,0
Lunge	328,7 ±	354,1	36,4	926,0
Magen	45,7 ±	21,9	10,2	77,1
Milz	213,8 ±	110,3	36,5	319,0
Muskulatur	39,3 ±	16,9	11,0	62,6
Nebennieren	59,2 ±	34,1	11,1	113,0
Nieren	584,9 ±	630,2	53,6	1550,0
Oberer Dickdarm	45,7 ±	19,4	12,7	72,0
Osteogene Zellen	71,6 ±	31,0	17,7	112,0
Ovarien	49,3 ±	16,4	19,7	68,7
Pankreas	57,1 ±	30,5	11,4	103,0
Rotes Knochenmark	36,9 ±	17,5	9,4	63,0
Schilddrüse	35,1 ±	16,1	8,3	56,9
Thymus	43,3 ±	21,5	9,6	75,0
Unterer Dickdarm	48,8 ±	15,6	20,6	66,7
Uterus	62,9 ±	15,9	34,0	81,3
Ganzkörper	50,9 ±	26,8	12,2	93,3
Effektive Dosis*	139,2 ±	75,8		

\*  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

MW: Mittelwert

SD: Standardabweichung

### 5 Diskussion

I-123-IPA wurde als mögliches Radiopharmakon zur Darstellung von Adenokarzinomen des Pankreas vorgeschlagen (Samnick 2004, Samnick 2001). Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, zeigte I-123-IPA im Tierexperimenten eine erhöhte und anhaltende Tumoraufnahme (Hellwig 2005b). Daher war es gerechtfertigt, eine Pilotstudie an Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas durchzuführen. Zusätzlich konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass sich I-123-IPA auch zur Darstellung von Gliomen eignet (Hellwig 2005a). Bisher standen lediglich Daten zur Biodistribution und Dosimetrie für I-123-IPA zur Verfügung, die an einer einzigen Patientin erhoben wurden (Samnick 2002).

Deshalb war es notwendig, erstmals die Tumoraufnahme in Adenokarzinomen des Pankreas, die Biodistribution, Ganzkörperkinetik und die Strahlendosen von I-123-IPA im Menschen genauer zu untersuchen.

#### 5.1 Darstellung von Adenokarzinomen des Pankreas am Menschen

In dieser prospektiven Studie mussten wir feststellen, dass die Darstellung bekannter Tumor-Manifestationen bei allen sieben Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas fehlschlug. Weder der Primärtumor noch bekannte Metastasen von Adenokarzinomen des Pankreas zeigten eine erhöhte Aufnahme von IPA zu irgendeinem Messzeitpunkt. Daher eignet sich IPA nicht als Diagnostikum für Pankreas-Karzinome.

Die fehlende Darstellung von menschlichen Pankreas-Adenokarzinomen in-vivo könnte mit folgendem Problem zusammenhängen: Die Zellkulturen, die während der Tierexperimente von IPA an Adenokarzinom des Pankreas genutzt wurden, stammten von Pankreastumoren mit erhöhter Aminosäure-Aufnahme und erhöhter

Proliferation, wie es zur Etablierung einer Tumorzellkultur notwendig ist (Hellwig 2005b). Die Adenokarzinome des Pankreas bei den Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, könnten sich in ihrem biologischen Verhalten von den in den Experimenten genutzten unterscheiden.

Als weitere potentielle Möglichkeit falsch negativer Befunde sind Auflösungseffekte bei bildgebenden Verfahren bekannt. Eine mögliche Abhängigkeit von der Läsionsgröße ist hier allerdings eher unwahrscheinlich, da auch in großen Tumoren keine erhöhte Aufnahme von IPA zu beobachten war (siehe Abbildung 4). Daher liefert IPA keine zusätzlichen diagnostischen Informationen bei Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas entgegen der Ergebnisse unserer präklinischen Experimente (Hellwig 2005b, Samnick 2004, Samnick 2001).

Ähnliches ist bekannt für L-3-I-123-Iodo-Alpha-Methyl-Tyrosin (IMT). Als es 1979 eingeführt wurde, sollte es auch zur Bildgebung des Pankreas genutzt werden (Tisljar 1979). IMT ist mittlerweile als Radiopharmakon zur Darstellung von primären Hirntumoren etabliert (Vander Borgh 2006), wohingegen dessen klinischer Einsatz zur Darstellung von Pankreaskarzinomen nicht überzeugte.

### **5.2 Die Biodistribution und Biokinetik von IPA**

Die Blutclearance von IPA im Plasma der Patienten wurde bereits veröffentlicht. Die Analyse ergab, dass IPA im Plasmaaktivität einen schnellen initialen Abfall zeigt (> 65% nach 10 min) gefolgt von einer Phase langsamer Clearance, welche ein Plateau ab 50 min p.i. zeigt (Samnick 2002).



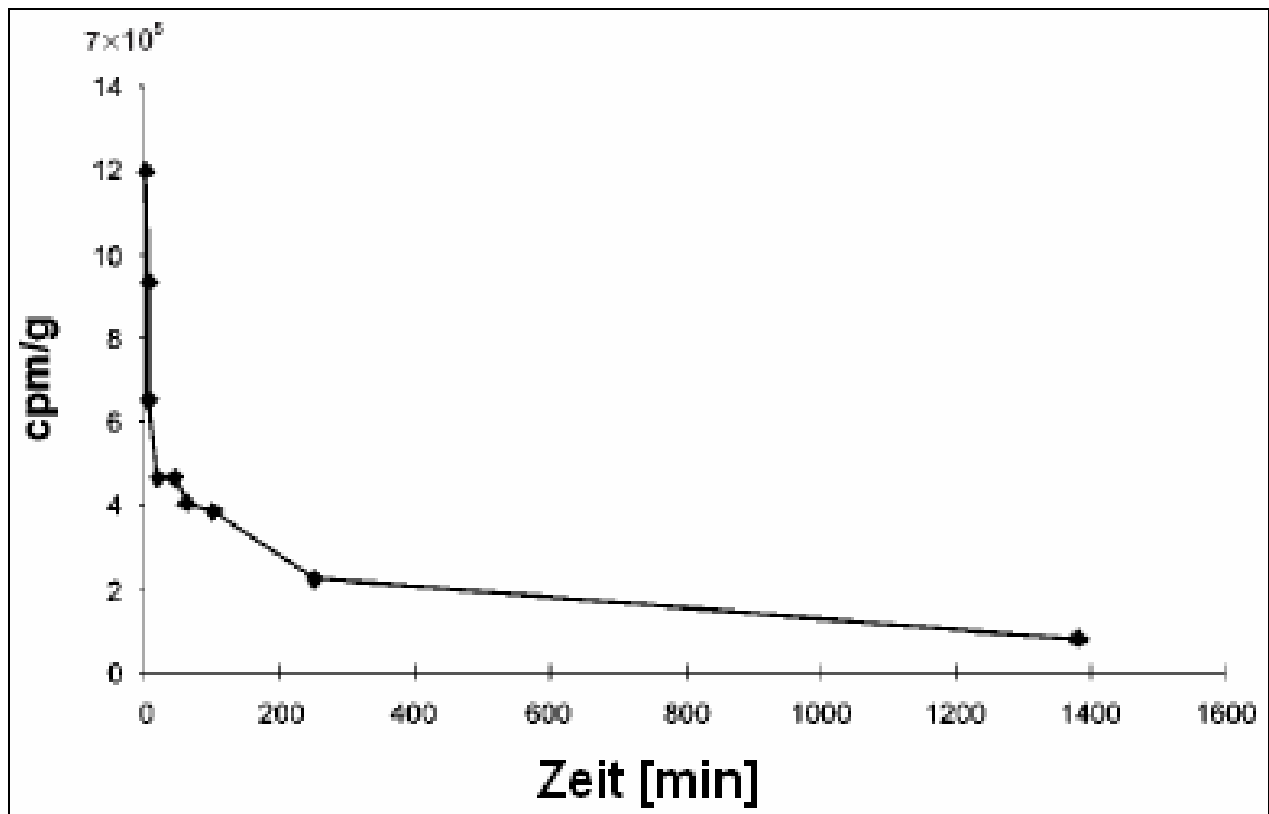


Abbildung 6: Blutclearance von p-I-123-Iodo-L-Phenylalanin (IPA), modifiziert nach (Samnick 2002)

Diese Beobachtung wird durch die Veröffentlichung von Lahoutte et al. unterstützt und stimmt überein mit den Daten über die Biodistribution des Razemates von D- und L-Enantiomeren von IPA, die von Macfarlane et al veröffentlicht wurden (Lahoutte 2003, Macfarlane 1996).

Obwohl eine diskrete IPA-Aufnahme in der Leber beobachtet wurde, konnte keine fokale Radioaktivität in der Gallenblase oder den Gallenwegen beobachtet werden.

Kein anderes Organsystem außer dem Harntrakt zeigte eine erkennbare Exkretion von IPA. Dies stimmt mit den zuvor veröffentlichten Daten zur Ganzkörperdistribution für eine Gliom-Patientin überein (Samnick 2002). Weiterhin konnten keine Unterschiede der Biodistribution im Abdomen von Patienten mit Pankreaskarzinomen im Vergleich zu der Gliompatientin der Pilotstudie gefunden werden.

Auch die SPECT-Aufnahmen zeigten keine relevante Akkumulation des Tracers im Dünn- oder Dickdarm. Diese Beobachtung lässt eine relevante Ausscheidung des Tracers über den enterohepatischen Weg nahezu unmöglich erscheinen. Dies deckt sich mit der Beobachtung von Macfarlane et. al., dass weniger als 0,2% ID in den Fäces von Patienten nachgewiesen wurde, denen ein Razemat aus links- und rechtsdrehenden Enantiomeren von IPA injiziert wurde (Macfarlane 1996).

Basierend auf einer renalen Eliminationshalbwertszeit von  $9,5 \pm 3,2$  Stunden (Spannbreite: 5,8-13,7 Stunden) bei einer Blasen-Entleerungs-Zeit von 4 Stunden berechnete sich für I-123-IPA die absorbierte Dosis der Harnblasenwand zu  $109 \pm 36$   $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Eine signifikante Reduktion der Dosis auf die Harnblasenwand könnte durch häufigere Blasenentleerung während der ersten Stunden nach Injektion des Radiopharmakons erreicht werden. Ein optimaler Blasenentleerungsplan kann prinzipiell mit Hilfe des MIRD Dose Estimate Reports 14 (Thomas 1999) ermittelt werden, der patientenspezifische Parameter berücksichtigt.

Es wurde innerhalb der ersten 24 Stunden p.i. keine Radioaktivität in der Schilddrüse beobachtet. Dies könnte auf die vollständige Blockade der Iodidaufnahme mittels Perchlorat oder aber auf die hohe chemische Stabilität von IPA im menschlichen Organismus zurückzuführen sein. Die Hypothese einer hohen chemischen Stabilität von IPA wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Menge freien radioaktiven Jods im Urin nach Injektion von IPA weniger als 10% der injizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden betrug und keine radioaktiven Metabolite in den Urinmessungen gefunden wurden (Samnick 2002).

### 5.3 Therapeutischer Einsatz von I-131-IPA in der Nuklearmedizin

Die langandauernde Retention von IPA in Gliomzellen eröffnet eventuell die Möglichkeit eines therapeutischen Einsatzes als I-131-IPA. In Zellkulturen mit C6-Gliomzellen konnte eine Reduktion der Zelldichte nach Inkubation mit I-131-IPA innerhalb von 24 Stunden um 77-79% beobachtet werden. Eine erfolgreiche Behandlung mit I-131-IPA wurde in Ratten, denen zuvor C6-Gliome orthotop implantiert wurden, ebenfalls gezeigt. Die mit I-131-IPA behandelten Ratten zeigten ein signifikant verlängertes Überleben (Romeike 2004).

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die Therapie von menschlichen Gliompatienten erfordert eine detaillierte Untersuchung der zu erwartenden Strahlenexposition mit I-131-IPA.

Von Seiten der strahlenbiologischen Effekte sind die fraktionierten perkutanen Bestrahlung und die „targeted radio-therapy“ (TRT), also die interne Radionuklidtherapie, vergleichbar (Dale 2005). Somit lässt sich das linear-quadratische Modell für die strahlenbiologischen Effekte der konventionellen Strahlentherapie (Alpha-Beta-Modell) auch auf die interne Radionuklidtherapie übertragen. Allerdings muss dabei festgehalten werden, dass mit es diesem Alpha-Beta-Modell nicht möglich ist, zusätzlich die Biokinetik, also Aufnahme und Elimination von Radiopharmaka abzubilden.

In der Fraktionierung der externen Bestrahlung wird angenommen, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-50% innerhalb von 5 Jahren nach Behandlung eine radiogene Nephritis auftritt, wenn die Nieren einer Organdosis von 23-28 Gy ausgesetzt waren (Emami 1991). Für die eine radiogene Blasenkontraktur mit Volumenverlust ist eine Blasenwanddosis von 65-80 Gy ermittelt worden. Eine radiogene Lungenfibrose wird bei einer Lungendosis von 17,5 – 24,5 Gy ausgelöst.

Madsen et al. nehmen für die Dosisberechnung in der Radioimmuntherapie an, dass die toxische Knochenmarkdosis bei bis zu 3 Gy liegt (Madsen 2006).

**Tabelle 9: Ermittlung der maximal tolerablen Therapieaktivität für I-131-IPA**

<b>Organ</b>	<b>Schwellendosis [Gy]</b>	<b>Maximale spezifische Organdosis I-131-IPA [<math>\mu</math>Gy/MBq]</b>	<b>Maximale tolerable Aktivität [GBq]</b>
Niere	23	1550,0	14,8
Blasenwand	65	939,0	69,2
Lunge	17,5	926,0	18,9
Knochenmark	3	63,0	47,6

Die Tabelle 9 zeigt die Ermittlung der maximal möglichen Therapieaktivität von I-131-IPA anhand der in dieser Arbeit berechneten maximalen spezifischen Organdosen aus Tabelle 8. Somit ist es möglich, eine Therapie mit maximal 14,8 GBq I-131-IPA durchzuführen, ohne dass gehäuft bestrahlungsbedingte Komplikationen an Niere, Lunge, Knochenmark oder Harnblase auftreten sollten.

Die Möglichkeit, IPA mit I-124 zu markieren, erlaubt den Einsatz von IPA in der Positronen-Emissions-Tomographie. Sie bietet den Ansatz einer quantitativen Auswertung und Tumordosimetrie vor einer Therapie mit I-131-IPA bei gleichzeitig höherer räumlicher Auflösung als in der konventionellen Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT-Technik). Dadurch ist eine Abschätzung und Planung der individuellen Tumordosis möglich. Die in dieser Arbeit berechnete effektive Dosis von 12,3 mSv beim Einsatz von 74 MBq I-124-IPA erfordert eine strenge

Indikationsstellung. Der klinische Einsatz von I-124-IPA sollte beschränkt sein auf die Anwendung zur prätherapeutischen Dosimetrie und nicht bei der Dignitätsbeurteilung unklarer Hirnläsionen erfolgen.

### 5.4 Potentielle Limitationen

Aus ethischen Gründen wurden in diese Studie ausschließlich Patienten mit nachgewiesenen Neoplasien eingeschlossen. Der Vergleich der Ganzkörper-Szintigraphien zwischen der Gliompatientin in der Homburger Pilotstudie und den hier untersuchten Patienten mit Pankreas-Karzinomen zeigte eine im wesentlichen übereinstimmende physiologische Distribution im Körper (Samnick 2002). Wir haben keine erhöhte Aufnahme von IPA in bekannten Manifestationen von Adenokarzinomen des Pankreas gefunden. Es kann daher angenommen werden, dass sich die Biodistribution weder in Hirntumor-Patienten noch in Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas aus dieser Studie signifikant von denen in gesunden Menschen unterscheidet. Daher ist es gerechtfertigt, die Dosimetriedaten auf gesunde Menschen und Gliompatienten zu übertragen.

In dieser Studie wurde nicht versucht, lokal unterschiedliche Strahlungsabschwächung mittels Röntgen-Transmissions-Messungen zu korrigieren. Obwohl dies die Qualität der Daten verbessern könnte, zeigte eine Dosimetriestudie zu I-123-Iomazenil keinen Unterschied zwischen den aus Ganzkörperszintigraphien und nach Schwächungskorrektur gewonnen Dosiswerten (Dey 1994). Dies zeigt auch der Vergleich zu den bereits veröffentlichten dosimetrischen Daten zu I-123-IPA, die auf schwächungskorrigierten Ganzkörperszintigraphien und dem MIRDOSE 3.1-Programm basierten. Die in der Homburger Pilotstudie beobachtete effektive Dosis von 3,8 mSv nach der Gabe von 250 MBq IPA reiht sich gut in die Streuweite der

hier berichteten effektiven Dosis von  $3,6\pm 0,7$  mSv ein (Samnick 2002). Auch hier finden sich vergleichbare effektive Dosen bei der Benutzung von OLINDA/EXM ohne Schwächungskorrektur (3,8 mSv gegenüber  $3,6\pm 0,7$  mSv).

Ein Problem ist nach dem traditionellen MIRD-Modell die Abschätzung der Nierendosis fehlerbehaftet. Es gibt keine Unterscheidung zwischen Unterkompartimenten der Niere wie Rinde, Mark und Kelchsystem. Daher kommt es bei inhomogenen intrarenalen Verteilungen zur Unterschätzung der tatsächlichen Dosis auf Organanteile. So ist beispielsweise bekannt, dass bei Peptidrezeptorliganden eine Resorption des glomerulär filtrierte Radiopharmakons im proximalen Tubulus (über Megalin-Rezeptor) erfolgt und dadurch tubulär verstärkt angereichert werden. Daher entsteht eine höhere Dosis im proximalen Tubulus als im Nierenmark (De Jong 2004).

Die große Streubreite der individuellen Dosiswerte wurde oben dokumentiert (Tabelle 8). Um das Risiko für deterministische Strahlenschäden an den relevanten Organen abzuschätzen, ist daher eine individuelle prätherapeutische Dosimetrie sinnvoll. Auch wenn die aus der Gabe von I-131-IPA bzw. I-124-IPA resultierenden Dosiswerte deutlich über der Dosis von I-123-IPA liegen, ist die Anwendung dieser Tracer klinisch erforderlich und aus strahlenhygienischer Sicht vertretbar.

### 6 Schlussfolgerung

Im Gegensatz zur Diagnostik hirneigener Tumore eignet sich p-I-123-Iodo-L-Phenylalanin nicht zur Darstellung von Adenokarzinomen des Pankreas.

I-123-IPA kann mit vertretbarer Strahlenexposition in der Diagnostik eingesetzt werden. Ebenso ist der Einsatz I-131-IPA in der prätherapeutischen Dosimetrie mittels Ganzkörperszintigraphien vor Behandlung mit I-131-IPA vertretbar.

Der Einsatz von I-124-IPA als PET-Tracer sollte nur unter strenger Indikationsstellung für die Bestimmung der prätherapeutischen tumoralen Herddosis erfolgen.

### 7 Literaturverzeichnis

1. BMU (2001) Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (StrlSchV). Bundesgesetzblatt I:1714 (2002, 1459)
2. Chari ST (2007) Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin Oncol* 34:284-294
3. Cloutier RJ, Smith SA, Watson EE, Snyder WS, Warner GG (1973) Dose to the fetus from radionuclides in the bladder. *Health Phys* 25:147-161
4. Dale R, Carabe-Fernandez A (2005) The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 20:47-51
5. De Jong M, Valkema R, Van Gameren A, Van Boven H, Bex A, Van De Weyer EP, Burggraaf JD, Korner M, Reubi JC, Krenning EP (2004) Inhomogeneous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [(111)In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med* 45:1168-1171
6. Dey HM, Seibyl JP, Stubbs JB, Zoghbi SS, Baldwin RM, Smith EO, Zubal IG, Zea-Ponce Y, Olson C, Charney DS, et al. (1994) Human biodistribution and dosimetry of the SPECT benzodiazepine receptor radioligand iodine-123-*iomazenil*. *J Nucl Med* 35:399-404
7. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ, Beger HG, Reske SN (2000) Values and limitations of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 20:109-116
8. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109-122



9. GeKiD (2006) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland - Häufigkeit und Trends.
10. Hellwig D, Ketter R, Romeike BF, Sell N, Schaefer A, Moringlane JR, Kirsch CM, Samnick S (2005a) Validation of brain tumour imaging with p-[(123)I]iodo-L-phenylalanine and SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1041-1049
11. Hellwig D, Menges M, Schneider G, Moellers MO, Romeike BF, Menger MD, Kirsch CM, Samnick S (2005b) Radioiodinated phenylalanine derivatives to image pancreatic cancer: a comparative study with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in human pancreatic carcinoma xenografts and in inflammation models. *Nucl Med Biol* 32:137-145
12. Howell RW, Wessels BW, Loevinger R, Watson EE, Bolch WE, Brill AB, Charkes ND, Fisher DR, Hays MT, Robertson JS, Siegel JA, Thomas SR (1999) The MIRD perspective 1999. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med* 40:3S-10S
13. Hudson HM, Larkin RS (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 13:601-609
14. International Commission on Radiological Protection (1987) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press, New York
15. International Commission on Radiological Protection (1991) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, New York
16. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA (2001) Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med* 42:432-445

17. Lahoutte T, Mertens J, Caveliers V, Franken PR, Everaert H, Bossuyt A (2003) Comparative biodistribution of iodinated amino acids in rats: selection of the optimal analog for oncologic imaging outside the brain. *J Nucl Med* 44:1489-1494
18. Linder S, Bostrom L, Nilsson B (2007) Pancreatic carcinoma incidence and survival in Sweden in 1980-2000: A population-based study of 16,758 hospitalized patients with special reference to different therapies. *Eur J Surg Oncol* 33:616-622
19. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE (1991) *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations Revised*. Society of Nuclear Medicine, New York, NY
20. Macfarlane D, Gonin J, Wieland D, Mangner T, Froelich J, Beierwaltes W, Shapiro B (1996) Successful and unsuccessful approaches to imaging carcinoids: comparison of a radiolabelled tryptophan hydroxylase inhibitor with a tracer of biogenic amine uptake and storage, and a somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 23:131-140
21. Madsen MT, Bushnell DL, Juweid ME, Menda Y, O'Dorisio MS, O'Dorisio T, Besse IM (2006) Potential increased tumor-dose delivery with combined <sup>131</sup>I-MIBG and <sup>90</sup>Y-DOTATOC treatment in neuroendocrine tumors: a theoretic model. *J Nucl Med* 47:660-667
22. Reske SN, Kotzerke J (2001) FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 28:1707-1723
23. Romeike BF, Hellwig D, Heimann A, Kempfski O, Feiden W, Kirsch CM, Samnick S (2004) Action and efficacy of p-[<sup>131</sup>I]iodo-L-phenylalanine on primary human glioma cell cultures and rats with C6-gliomas. *Anticancer Res* 24:3971-3976

24. Samnick S, Hellwig D, Bader JB, Romeike BF, Moringlane JR, Feiden W, Kirsch CM (2002) Initial evaluation of the feasibility of single photon emission tomography with p-[123 I]iodo-L-phenylalanine for routine brain tumour imaging. Nucl Med Comm 23:121-130
25. Samnick S, Romeike BF, Kubuschok B, Hellwig D, Amon M, Feiden W, Menger MD, Kirsch CM (2004) p-[123I]iodo-L-phenylalanine for detection of pancreatic cancer: basic investigations of the uptake characteristics in primary human pancreatic tumour cells and evaluation in in vivo models of human pancreatic adenocarcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31:532-541
26. Samnick S, Schaefer A, Siebert S, Richter S, Vollmar B, Kirsch CM (2001) Preparation and investigation of tumor affinity, uptake kinetic and transport mechanism of iodine-123-labelled amino acid derivatives in human pancreatic carcinoma and glioblastoma cells. Nucl Med Biol 28:13-23
27. Snyder WS, Fisher HL, Jr., Ford MR, Warner GG (1969) Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. J Nucl Med:Suppl 3:7-52
28. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB (1975) "S," absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet No. 11. The Society of Nuclear Medicine, New York
29. Sorensen J (1974) Quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole - body counting. Hine GJ et al, editors. Instrumentation in nuclear medicine. New York:311-347
30. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E (2005) OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med 46:1023-1027

31. Thomas SR, Stabin MG, Chen CT, Samaratunga RC (1999) MIRDO Pamphlet No. 14 revised: A dynamic urinary bladder model for radiation dose calculations. Task Group of the MIRDO Committee, Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 40:102S-123S
32. Tisljar U, Kloster G, Ritzl F, Stöcklin G (1979) Accumulation of radioiodinated L-alpha-methyltyrosine in pancreas of mice: concise communication. J Nucl Med 20:973-976
33. Vander Borght T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K, Varrone A, Tatsch K (2006) EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:1374-1380

### 8 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Links T2-gewichtete Kernspintomographie und rechts die korrespondierende planare Szintigraphie einer SCID-Maus mit heterotop implantierten Pankreas-Adenokarzinom (modifiziert nach (Hellwig 2005b)).....	8
Abbildung 2: Synthese von IPA mittels Brom-Iod-Austausch .....	13
Abbildung 3: MIRD-Phantom modifiziert nach (Snyder 1969). Abbildung aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne Darstellung von Nebenniere, Magen, Knochenmark, Pankreas, Haut, Milz, Ovarien, Hoden, Thymus, Schilddrüse, Uterus und Knochen der Beine.....	17
Abbildung 4: IPA-SPECT 3 h p.i. und korrespondierendes CT-Bild (links oben) nach Kontrastmittel-Applikation bzw. nativ (2. Bild von links, oben) bei einem Patienten (Nr. 2) mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas mit multiplen Lebermetastasen. Es findet sich keine erhöhte Aufnahme von IPA in der bekannten Leberfiliae. MIP: maximum intensity projection.....	22
Abbildung 5: Ganzkörperszintigraphien eines 68-jährigen Patienten (Nr. 3) mit Adenokarzinom des Pankreas 5 Minuten, 4 Stunden, 6 Stunden, 24 Stunden nach intravenöser Injektion von I-123-IPA.....	23
Abbildung 6: Blutclearance von p-I-123-Iodo-L-Phenylalanin (IPA), modifiziert nach (Samnick 2002) .....	33

### 9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Basisdaten der Patienten.....	12
Tabelle 2: Prozentualer Anteil injezierter Aktivität (%ID): Verteilung (Mittelwert± Standardabweichung) für I-123-IPA in verschiedenen Organen von Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Messungen zu den Zeitpunkten um 2 und 4 Stunden nach Injektion zusammengefasst. ....	24
Tabelle 3: Verweildauer von I-123-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA.....	25
Tabelle 4: Dosisabschätzung für I-123-IPA für Erwachsene basierend auf der MIRD-Methode .....	26
Tabelle 5: Verweildauer von I-124-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM auf I-124. ....	27
Tabelle 6: Dosisabschätzung für I-124-IPA für Erwachsene basierend auf der MIRD-Methode nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM.....	28
Tabelle 7: Verweildauer von I-131-IPA für unterschiedliche Quellorgane, ermittelt aus Messungen mit I-123-IPA nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM auf I-131. ....	29
Tabelle 8: Dosisabschätzung für I-131-IPA für Erwachsene basierend auf der MIRD-Methode nach Nuklidswitch in OLINDA/EXM.....	30
Tabelle 9: Ermittlung der maximal möglichen Therapiedosis für I-131-IPA .....	36

### 10 Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse wurden bereits teilweise in als Kongressbeitrag in Vortragsform und in einem Journal als Originalarbeit veröffentlicht:

**Gouverneur E.**, Hellwig D., Schäfer A., Kirsch C.-M., Samnick S.

Dosimetrie und Kinetik von p-[Jod-123]-Iodo-Phenylalanin (IPA).

V167

45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2007, Hannover

Hellwig D., **Gouverneur E.**, Schäfer A., Raedle J., Menges M., Kirsch C.-M., Samnick S.

para-[<sup>123</sup>I]iodo-L-phenylalanine in patients with pancreatic adenocarcinoma:

Tumour uptake, whole-body kinetics, dosimetry.

Nuklearmedizin 2008

Im Druck

### 11 Danksagung

Diese Dissertationsarbeit begann während meiner Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg. Mein Dank gilt allen, die zum Fortschreiten der Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. Dr. C.-M. Kirsch für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas. Weiterhin bedanke ich mich bei ihm dafür, dass durch seine Initiative mein Interesse an wissenschaftlichem Arbeiten geweckt wurde.

Ich möchte mich auch besonders für die gute Betreuung bei Herrn PD Dr. med. Dirk Hellwig, Leitender Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin, bedanken. Durch seine Hilfe und Bemühen konnte ich diese Arbeit zu Ende führen.

Herrn Professor Dr. Samuel Samnick möchte ich für seine Unterstützung und die Synthese der verschiedenen IPA-Varianten danken.

Frau Dr. Andrea Schaefer danke ich für die fundierte Anleitung bei dosimetrischen Quantifizierungen und die Unterstützung bei der Datenverarbeitung.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin.

Weiterhin bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, insbesondere Herrn PD Dr. J. Rädle, Leitender Oberarzt der Klinik, ohne dessen Interesse diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während meines Studiums.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Gaby und meinen Kinder Lena und Philipp für deren Geduld und Fürsorge bedanken.



**12 Lebenslauf**

16.03.1977	geboren in Saarlouis, verheiratet, 2 Kinder
1983-1987	Grundschule an der Privaten Grund- und Hauptschule des Bistums Trier in Lebach
1987-1996	Johannes-Kepler-Gymnasium Lebach, Abitur
1996-1997	Zivildienst Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Saarlouis, Rettungswache Lebach
1998-2005	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg
11/1999-10/2006	Tätigkeit als Customer Care Consultant bei AOL Deutschland GmbH & Co KG
05/2000	Ärztliche Vorprüfung
09/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16.07.2004	Heirat mit Gabriele Gouverneur geb. Averbek
22.11.2004	Geburt von Lena
05/2004 – 05/2005	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik des Saarlandes, Wahlfach Pädiatrie
05/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation
seit 11/2005	Assistenzarzt Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)
12.08.2007	Geburt von Philipp