

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
des Universitätsklinikums des Saarlandes,  
Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. C.- M. Kirsch)

**Vergleich von geträgertem und trägerfreiem  
<sup>123</sup>I- Metaiodobenzylguanidin (MIBG)  
zur szintigraphischen Darstellung  
der sympathischen Innervation des Herzens**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

vorgelegt von: Georgios Farmakis  
geb. am: 21.04.1977 in Thessaloniki, Griechenland

*In Erinnerung an meinen Vater und an meine Schwester Chrissa*

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	4
2. Einleitung.....	8
2.1 Entwicklung des Radiopharmakons MIBG .....	8
2.2 MIBG: Grundlagen .....	9
2.3 Anwendungsbereiche von MIBG .....	11
2.4 Problematik .....	12
2.5 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	12
3. Materialien und Methoden .....	13
3.1 Selektionskriterien .....	13
3.2 Patientenkollektiv .....	13
3.3 Radiopharmaka .....	16
3.4 Applikation.....	16
3.5 Bildgebung .....	17
3.6 Auswertung .....	18
3.6.1 Visuelle Beurteilung .....	18
3.6.2 Semiquantitative Auswertung.....	19
3.7 Dosimetrie .....	21
3.8 Statistische Auswertung .....	21
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Visuelle Beurteilung.....	22
4.2 Semiquantitative Auswertung .....	23
4.3 Dosimetrie .....	29
5. Diskussion .....	39
5.1 Selektion des Patientenkollektives .....	39
5.2 Einflussfaktoren auf die Biodistribution von MIBG.....	40
5.3 Normvarianten der myokardialen MIBG Aufnahme .....	42
5.4 Vergleich mit Literaturdaten.....	44
5.5 Dosimetrie .....	46
6. Schlussfolgerung .....	48
7. Appendix.....	50
8. Abkürzungen .....	53
9. Literaturverzeichnis .....	54
10. Danksagung .....	60
11. Publikationen .....	61
12. Lebenslauf .....	62

# **1. Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Die Szintigraphie mit Metaiodobenzylguanidin (MIBG) ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, die Anfang der 80er Jahre entwickelt wurde und hauptsächlich zur Diagnostik von Phäochromozytomen und Neuroblastomen eingesetzt wurde. Eine weitere Indikation der MIBG-Szintigraphie ist die Visualisierung der sympathischen Innervation des Herzens. Handelsübliches  $^{123}\text{I}$ -MIBG enthält neben dem radiojodierten MIBG noch nicht-radioaktives MIBG, ist also geträgert. Spezielle Verfahren erlauben die Herstellung von trägerfreiem („no-carrier-added“, n.c.a.) MIBG. Man diskutiert, ob sich die Biodistribution unterscheidet und durch den Einsatz von trägerfreiem (n.c.a.)  $^{123}\text{I}$ -MIBG statt des handelsüblichen geträgerten („carrier-added“, c.a.)  $^{123}\text{I}$ -MIBG ein diagnostischer Zugewinn entsteht.

## **Fragestellung**

Ziel der Arbeit war es, die Biodistribution im Menschen und die daraus resultierende Strahlenexposition von trägerfreiem und geträgertem  $^{123}\text{I}$ -MIBG zu vergleichen.

## **Methoden**

Die Arbeit analysiert retrospektiv Patientenuntersuchungen, die im Zeitraum von 1997 bis 2001 an der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurden. Das Beobachtungsgut umfasste 89 Patienten mit szintigraphischem Ausschluss eines Phäochromozytoms oder Neuroblastoms ohne kardiale oder neurodegenerative Erkrankungen in der Anamnese, die mit Störungen der autonomen Innervation von Organen assoziiert sein können (z.B. Morbus Parkinson). Die Untersuchungen wurden als planare Ganzkörperszintigraphien an einer Doppelkopf-Gammakamera zu mehreren Zeitpunkten bis 24 h p.i. durchgeführt. Die Auswertung erfolgte visuell und semiquantitativ. Bei der visuellen Beurteilung wurde die myokardiale MIBG-Anreicherung bewertet. Die semiquantitative Auswertung eines Subkollektivs von 39 Patienten erfolgte über regionengestützte Messungen von Zählratendichten in verschiedenen Organen mit relativen Vergleichen über Quotienten. Die Strahlenexpositionen der beiden Applikationsformen des  $^{123}\text{I}$ -MIBG wurden mittels aufwändiger dosimetrischer Messungen an jeweils vier Patienten ermittelt. Die Berechnung der effektiven Dosen erfolgte dabei nach dem MIRD-Konzept mit zwei verschiedenen Dosimetrie-programmen (MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM). Dadurch war zusätzlich der Vergleich der Auswerteprogramme möglich.

## **Ergebnisse**

Die visuelle Auswertung des Gesamtkollektives ergab häufiger eine erhöhte myokardiale MIBG-Aufnahme durch den Einsatz von trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG. 22% der mit trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG untersuchten Patienten zeigten eine gleich starke Anreicherung des Radiopharmakons in Herz und Leber, während nur 5% der mit geträgertem  $^{123}\text{I}$ -MIBG untersuchten Patienten eine in Herz und Leber vergleichbar starke Anreicherung aufwiesen. Die semiquantitative Auswertung des Subkollektives konnte diesen Vorteil jedoch nicht bestätigen. Die Radioaktivitätsverhältnisse zwischen Myokard und Mediastinum betragen 4-6 h p.i.  $1,56 \pm 0,17$  für das trägerfreie und  $1,58 \pm 0,40$  für das geträgerte  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $p=0,945$ ) und 24h p.i.  $1,41 \pm 0,2$  für das trägerfreie und  $1,40 \pm 0,35$  für das geträgerte  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $p=0,874$ ). Die dosimetrische Analyse zeigte eine verlängerte Retention der trägerfreien gegenüber der geträgerten Substanz in den Organen. Damit war eine geringfügig, aber nicht signifikant höhere Strahlenexposition verbunden (Effektive Dosis: MIRDOSE3.1:  $1,11 \pm 0,1 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq für n.c.a. versus  $1,07 \pm 0,24 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq für c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG, OLINDA/EXM:  $1,05 \pm 0,11 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq für n.c.a. versus  $1,01 \pm 0,1 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq für c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG). Die durch das OLINDA/EXM- Programm ermittelten effektiven Dosen waren geringfügig niedriger als bei der Verwendung von MIRDOSE3.1.

## **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieses interindividuellen Vergleiches zeigen, dass bei der Anwendung von trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG statt des handelsüblichen geträgerten  $^{123}\text{I}$ -MIBG kein Unterschied in der Biodistribution zu finden ist. Bei vergleichbaren Anreicherungsintensitäten im Myokard erscheinen beide Substanzformen zur Darstellung der sympathischen Innervation gleich gut geeignet. Die Strahlenexposition der Patienten durch geträgertes beziehungsweise trägerfreies  $^{123}\text{I}$ -MIBG zeigt keinen signifikanten Unterschied. Die dosimetrischen Auswerteprogramme MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM liefern keinen wesentlichen Unterschied bei der Ermittlung der effektiven Dosen.

## **Summary**

### **Background and aim**

MIBG scintigraphy is a diagnostic procedure developed in the early 80s and used in the diagnosis of pheochromocytomas and neuroblastomas. Another indication for the use of MIBG is the visualization of the adrenergic innervation of the heart. Commercial  $^{123}\text{I}$ -MIBG contains cold MIBG besides radiolabelled MIBG and therefore is named carrier-added. Special procedures allow the production of carrier-free MIBG. Controversy surrounds the matter whether the biodistribution of the two substances differ from each other and whether the use of no-carrier-added (n.c.a.) instead of the commercial carrier-added (c.a.)  $^{123}\text{I}$ -MIBG results in a diagnostic gain.

### **Objective**

The aim of this work was to compare the biodistribution and radiation exposure of no-carrier-added and carrier-added  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

### **Methods**

The present work evaluates patient examinations retrospectively, which were performed in the period from 1997 to 2001 in the Department of Nuclear Medicine of the Saarland University Medical Center. The population consisted of 89 patients with scintigraphically excluded pheochromocytoma or neuroblastoma and without any history of cardiac or neurodegenerative diseases, which may be associated with alterations of the adrenergic nervous system (for e.g. Parkinson's disease). Imaging was performed as planar whole body scintigraphies using a dual-head gamma camera at several points on time up to 24 h p.i.. The evaluation includes a visual interpretation and a semiquantitative analysis. The visual evaluation investigated whether MIBG exhibited a higher uptake in the heart. The semiquantitative analysis measured the count rate density of the various organs in a subpopulation of 39 patients by regions of interest (ROIs). The radiation exposure by  $^{123}\text{I}$ -MIBG was assessed by dosimetric measurements in 4 patients for each formulation (n.c.a. or c.a). The estimation of the effective doses according to the MIRD-concept was performed twice via commonly used dosimetric software packages (MIRDSE3.1 and OLINDA/EXM), thus allowing a comparison of these two tools.

## Results

The visual evaluation yielded a higher myocardial uptake of n.c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG more frequently. 22% of the patients examined with n.c.a. MIBG showed an equal accumulation of the tracer in heart and liver, while only 5% of the group examined with c.a. MIBG exhibited a comparably strong accumulation. However, the semiquantitative evaluation of the before mentioned subpopulation could not confirm this advantage. The uptake ratio heart to mediastinum was calculated, which reached  $1.56\pm 0.17$  at 4-6 h p.i. for n.c.a. and  $1.58\pm 0.40$  for c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $p=0.945$ ) and  $1.41\pm 0.20$  at 24 h p.i. for n.c.a. and  $1.40\pm 0.35$  for c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $p=0.874$ ). The dosimetric evaluation showed an extended residence time of the carrier-free substance in the organs, which results in a slightly, but not significantly higher radiation exposure (Effective dose: MIRDOSE3.1:  $1.11\pm 0.1 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq for n.c.a. versus  $1.07\pm 0.24 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq for c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG; OLINDA/EXM:  $1.05\pm 0.11 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq for n.c.a. versus  $1.01\pm 0.1 \cdot 10^{-2}$  mSv/MBq for c.a. MIBG). The estimated effective doses by OLINDA/EXM are slightly lower compared to those as calculated by MIRDOSE3.1.

## Conclusion

The results of this interindividual comparison indicate that the biodistribution of no-carrier-added  $^{123}\text{I}$ -MIBG does not differ from the biodistribution of the commercial available carrier-added  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Resulting in an equivalent myocardial accumulation both substances seem to be suitable for visualising the adrenergic innervation of the heart. The radiation exposure of the patients does not differ significantly between n.c.a. and c.a. MIBG. The comparison of both dosimetric programmes showed no differences in the calculation of the effective doses.

## 2. Einleitung

### 2.1 Entwicklung des Radiopharmakons MIBG

Meta-Iodobenzylguanidin (MIBG) stellt ein Pharmakon dar, das im Jahr 1980 von Wieland et al. vorgestellt wurde (Wieland 1980).

Es wurde zunächst als  $^{125}\text{I}$ -IBG in allen drei Isomerformen (ortho-, meta-, para-Isomer) an 41 Hunden präklinisch getestet. Um die Biodistribution der Substanz zu beurteilen, wurde Gewebe aus 18 verschiedenen Organen entnommen und mit einem Gammacounter gemessen. Es zeigte sich eine große Affinität sowohl des meta- als auch des para-Isomers für die Nebennieren. Das meta-Isomer zeigte den Vorteil einer deutlich niedrigeren Strahlenexposition der Schilddrüse. Zusätzlich wurden Aufnahmen mit para- $^{131}\text{I}$ -Benzylguanidin (PIBG) von drei Hunden für die Lokalisation der Nebennieren an verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die Bildgebung zeigte vergleichbare Bilder von den Nebennieren aller drei Hunde.

Ein Jahr später wurde von der gleichen Forschergruppe (Wieland 1981) das MIBG an Hunden und 15 Affen getestet. Es wurden Szintigraphien sowohl mit  $^{123}\text{I}$ -,  $^{131}\text{I}$ -MIBG als auch mit  $^{131}\text{I}$ -PIBG angefertigt. Studien zur Biodistribution dieser radioaktiven Substanzen wurden mit  $^{125}\text{I}$ -MIBG und  $^{125}\text{I}$ -PIBG durchgeführt. Eine um ca. 50% höhere Konzentration der radioaktiven Substanz in der Leber wurde beim Einsatz von PIBG festgestellt, so dass bei der Bildgebung störende Überlagerungsprobleme auftreten. Somit war das Radiopharmakon der Wahl für die Szintigraphie der Nebennieren das meta-Isomer MIBG. Weiterhin wurde festgestellt, dass das  $^{131}\text{I}$ -MIBG zu früheren und kontraststärkeren Aufnahmen der Nebennieren im Vergleich zum  $^{131}\text{I}$ -PIBG führte. Dies war auf die höhere Resistenz des MIBG bei der Dejodierung in vivo zurückzuführen (Wieland 1981). Aufgrund dieser Eigenschaften hat sich unter den drei Isomeren das meta-IBG behauptet (Abbildung 1).

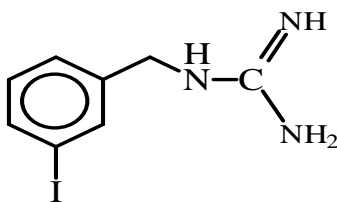


Abbildung 1: Strukturformel MIBG.



## 2.2 MIBG: Grundlagen

MIBG ist ein Guanethidin-Analogon, das die Freisetzung von Noradrenalin blockiert (Wieland 1980). Strukturmorphologisch ähnelt der Aufbau von MIBG dem Norepinephrin (siehe Abbildung 2).

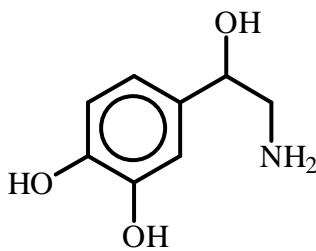
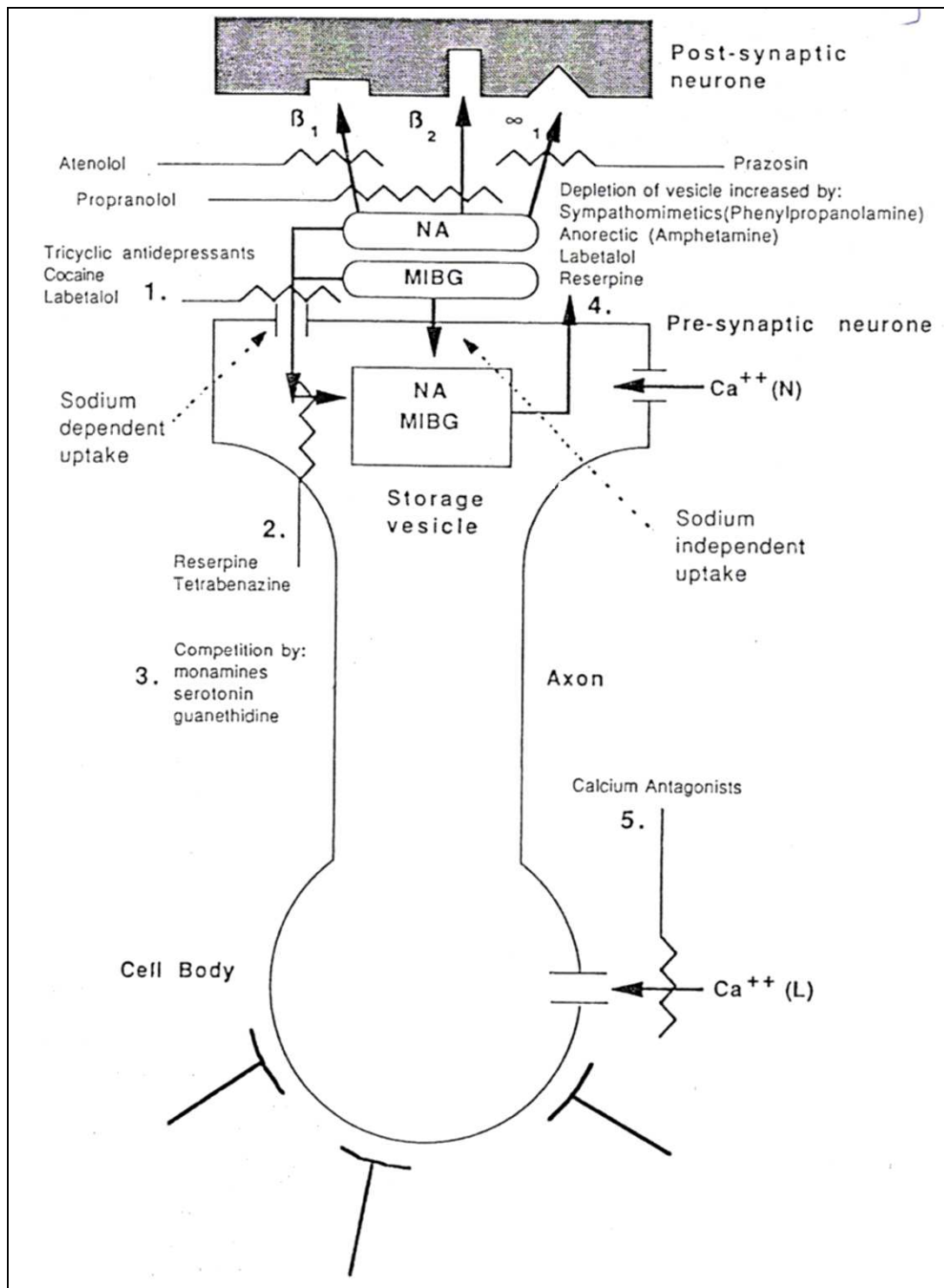


Abbildung 2: Strukturformel Norepinephrin.

Deshalb wird die Substanz wie der endogene Neurotransmitter Noradrenalin über die spezifischen Transporter in die präsynaptischen Nervenenden aufgenommen und dort gespeichert (Glowniak 1993). MIBG ist kein Substrat der Monoaminoxidase (MAO) oder der Katechol-O-Methyl-Transferase (COMT) und unterliegt daher im Bereich der Synapsen keiner Metabolisierung (Wieland 1981).

Hauptsächlich werden zwei Aufnahmemechanismen unterschieden; ein spezifisches, energieabhängiges, durch ein Transportprotein vermitteltes System (uptake type I) und ein unspezifisches, energieunabhängiges System entsprechend einer passiven Diffusion (uptake type II) (Tobes 1985; Gasnier 1986). Ein Schema der Transportwege von MIBG ist in Abbildung 3 dargestellt. In den niedrigeren Konzentrationen wie bei der Szintigraphie wird MIBG zum größten Teil über den Uptake-I-Mechanismus aufgenommen. Im Gegensatz dazu dominiert bei den höheren Konzentrationen, wie z.B. bei den Therapien, die passive Diffusion (Mayer 2000). Pharmakologisch zeigt MIBG wenig Wirkung, da seine Affinität zu den postsynaptischen adrenergen Rezeptoren nur gering ist (Carrio 2001).



**Abbildung 3:** Darstellung einer noradrenergen Synapse mit den Aufnahme-mechanismen und den wichtigsten interferierenden Medikamenten (Solanki 1992).

Zur Markierung von MIBG stehen hauptsächlich zwei Jod-Isotope zur Verfügung, die Gamma-Strahlung emittieren und somit für szintigraphische Aufnahmen geeignet sind: <sup>123</sup>I und <sup>131</sup>I. Durch den technischen Fortschritt und die Optimierung der Verfahren zur <sup>123</sup>I-Synthese ist heutzutage die Herstellung von reinem <sup>123</sup>I ohne

wesentliche  $^{124}\text{I}/^{125}\text{I}$  Kontamination, was früher ein großes Problem darstellte, möglich. Eine Auflistung der wichtigsten Merkmale der beiden Nuklide ist in der Tabelle 1 enthalten.

MIBG	HWZ [h]	Energie [keV]	Relative effektive Dosis [ $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ]
$^{123}\text{I}$	13,2	159	13
$^{131}\text{I}$	192	$\beta$ : 190	200
		$\gamma$ : 364	

Tabelle 1: Die Eigenschaften von  $^{123}\text{I}$ - und  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, daß  $^{123}\text{I}$  gegenüber  $^{131}\text{I}$  aus strahlenhygienischen Gründen und wegen der deutlich kürzeren Halbwertszeit in Kombination mit dem für die Szintigraphie günstigeren Energiefenster im mittleren Energiebereich, das Isotop der Wahl für die Diagnostik darstellt. Deshalb wird heutzutage auch hauptsächlich  $^{123}\text{I}$ -MIBG in der Diagnostik eingesetzt.

### 2.3 Anwendungsbereiche von MIBG

MIBG wird heutzutage sowohl in der Diagnostik von Tumoren der chromaffinen Zellen (Sisson 1981; McEwan 1985) als auch in der Abbildung des autonomen adrenergen Nervensystems (Sisson 1987) und insbesondere des Herzens eingesetzt (Kline 1981; Carrio 2001).

Der letzte Punkt ist von besonderer aktueller Bedeutung, da die Darstellung der sympathischen Innervation des Herzens eine zunehmend größere Rolle bei der Diagnostik des Morbus Parkinson (Yoshita 1997; Braune 1998; Iwasa 1998) eingenommen hat. Es wurde festgestellt, dass Morbus Parkinson nicht nur das zentrale, sondern auch das periphere autonome Nervensystem betrifft (Wakabayashi 1997; Goldstein 2003). Somit stellt die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie auch eine zuverlässige Methode zu der Differentialdiagnose Morbus Parkinson und sekundäres Parkinsonsyndrom (Taki 2004) dar.

Der Einsatz von  $^{131}\text{I}$ -MIBG hat sich auf therapeutische Anwendungen eingeschränkt und hat für die Diagnostik aufgrund der höheren Strahlenexposition einen eher historischen Wert.

## **2.4 Problematik**

Anders als die meisten Radiopharmazeutika enthält das kommerziell verfügbare  $^{123}\text{I}$ -MIBG unterschiedlich hohe Anteile von nicht radioaktiv markiertem MIBG. Diese Art der pharmakologischen Formulierung bezeichnet man als geträgert. Im Gegensatz dazu kann radiochemisch mit speziellen Syntheseverfahren die reine, trägerfreie Substanz hergestellt werden, die eine hohe spezifische Aktivität von etwa 4,5 TBq/ $\mu\text{mol}$  aufweist. Der Ausgangsstoff für die Herstellung der Substanz kann sowohl Meta-Bromobenzylguanidin (MBBG) (Samnick 1999) als auch Meta-Trimethylsilylbenzylguanidin (Vaidyanathan 1995) sein. Die genaue Synthese des trägerfreien  $^{123}\text{I}$ -MIBG, das im Rahmen dieser Arbeit von unserem radiochemischen Labor hergestellt wurde, ist in Kapitel 3.3 aufgeführt.

Bisher ist jedoch noch nicht geklärt, ob Unterschiede in der Biodistribution der beiden Substanzen bestehen, was zu unterschiedlichen Strahlenexpositionen in den verschiedenen Organen führen würde.

Zwei weitere Forschergruppen haben sich in der Vergangenheit mit dem Vergleich beider Substanzen befasst (Farahati 1997; Knickmeier 2000) und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Während Farahati et al. keinen Unterschied bei der Biodistribution beider Substanzen feststellen konnten, zeigte die Arbeit von Knickmeier et al. eine vermehrte myokardiale Anreicherung beim Einsatz von dem trägerfreien MIBG.

## **2.5 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Diese Arbeit vergleicht interindividuell das reine, trägerfreie, in unserem radiochemischen Labor hergestellte  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit der geträgerten, kommerziell erhältlichen Substanz bei der Darstellung der sympathischen Innervation des Herzens und bei der Strahlenexposition der Patienten.

Zusätzlich werden die beiden gängigen Dosimetrie-Programme (MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM), die zur Ermittlung der Strahlenexposition eingesetzt wurden, verglichen.

### 3. Materialien und Methoden

#### 3.1 Selektionskriterien

Die Arbeit berücksichtigt retrospektiv <sup>123</sup>I-MIBG Szintigraphien, die im Zeitraum von 1997 bis 2001 an der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurden. Die Indikation zur Durchführung der Szintigraphie war der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms oder Neuroblastoms, der jedoch szintigraphisch nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung keine kardiale, neurodegenerative oder sonstige systemische Erkrankung, die die sympathische Innervation beeinträchtigen könnte, vorbeschrieben.

Es ist eine Reihe von Medikamenten bekannt, die die Aufnahme von MIBG beeinflussen. Eine Liste der potentiell interferierenden Medikamenten (Bombardieri 2003) mit Angabe ihres Wirkmechanismus ist in der Tabelle 3 dargestellt. Bei allen untersuchten Patienten wurden Medikamente, die mit der Aufnahme von MIBG interferieren könnten, gemäß diesen Empfehlungen abgesetzt.

#### 3.2 Patientenkollektiv

89 Patienten (36 Frauen und 53 Männer) mit einem mittleren Alter von 53±17 Jahren (Spannweite 1-77 Jahre, 4 Patienten <18 Jahre) und einem szintigraphisch nicht bestätigten Verdacht auf Phäochromozytom oder Neuroblastom wurden in die Auswertung eingeschlossen. 46 Patienten wurden mit der trägerfreien und 43 Patienten mit der geträgerten Substanz untersucht. Die Geschlechtsverteilung nach Art des applizierten <sup>123</sup>I-MIBG ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

<sup>123</sup> I-MIBG	männlich	weiblich	gesamt
trägerfrei	27	19	46
geträgert	26	17	43
gesamt	53	36	89

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung nach Art des applizierten <sup>123</sup>I-MIBG.

<b>Medikamente</b>	<b>Störungsmechanismus (bekannt oder erwartet)</b>	<b>Empfohlenes Absetzen vor MIBG-Szintigraphie</b>
<b>Opioide</b> <b>Kokain</b> <b>Tramadol</b>	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1)	7- 14 Tage
<b>Trizyklische Antidepressiva</b>	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1)	7- 21 Tage
<b>Sympathomimetika</b>	Entleerung der Granula	7- 14 Tage
<b>Antihypertensiva/ Kardiaka</b>		
Labetalol Metoprolol Amiodaron	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1) und Entleerung	21 Tage
Reserpin	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1) und Transport	14 Tage
Bretylium, Guanethidin	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1) und Transport	14 Tage
Calcium- Antagonisten	Verstärkte Aufnahme und Retention	14 Tage
<b>ACE- Hemmer</b>	Verstärkte Aufnahme und Retention	14 Tage
<b>Antipsychotika</b>		
Phenothiazine Thioxanthene Butyrophenone	Hemmung der Aufnahme (Uptake 1)	21- 28 Tage

Tabelle 3: Liste der interferierenden Medikamenten und ihr Wirkmechanismus (modifiziert nach Bombardieri 2003).

Die digital archivierten Szintigraphien eines Subkollektives von 39 dieser Patienten (18 Frauen und 21 Männer) mit einem mittleren Alter von  $50 \pm 20$  Jahren (Spannweite 1-76 Jahre, 3 Patienten <18 Jahre), wurden zusätzlich quantitativ ausgewertet. In dieser Subpopulation erhielten 21 Patienten die trägerfreie Substanz, während 18 Patienten mit geträgertem  $^{123}\text{I}$ -MIBG untersucht wurden. Die Geschlechtsverteilung nach Art des applizierten  $^{123}\text{I}$ -MIBG ist in der Tabelle 4 enthalten.

$^{123}\text{I}$ -MIBG	männlich	weiblich	gesamt
trägerfrei	11	10	21
geträgert	10	8	18
gesamt	21	18	39

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der semiquantitativ ausgewerteten Patienten.

Untersuchungsdaten einer weiteren Untergruppe von 8 Patienten (2 Frauen und 6 Männer) mit einem mittleren Alter von  $55 \pm 18$  Jahren wurden zur Ermittlung der Strahlenexposition über dosimetrische Auswertungen herangezogen. Jeweils 4 dieser Patienten erhielten das trägerfreie bzw. geträgerte  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Bei der dosimetrischen Auswertung wurden zusätzlich Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ausgeschlossen. Die Verteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht und Substanz sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Pat-Nr.	$^{123}\text{I}$ -MIBG	Geschlecht	Alter
1	c.a.	weiblich	66
2	c.a.	weiblich	21
3	c.a.	männlich	73
4	c.a.	männlich	56
5	n.c.a.	männlich	38
6	n.c.a.	männlich	52
7	n.c.a.	männlich	65
8	n.c.a.	männlich	70

Tabelle 5: Patientenkollektiv für die Dosimetrie (c.a.: geträgert, n.c.a.: trägerfrei).

### 3.3 Radiopharmaka

$^{123}\text{I}$  für die Markierung wurde als [ $^{123}\text{I}$ ]-Natriumiodid in 0,01 N NaOH-Lösung vom Forschungszentrum Karlsruhe und von der Firma Amersham bezogen. Das nicht radioaktiv markierte MIBG wurde von der Firma Sigma-Aldrich (Deisenhofen) bezogen, während kommerzielles  $^{123}\text{I}$ -MIBG, welches auch zur chromatographischen Identifizierung vom trägerfreien  $^{123}\text{I}$ -MIBG eingesetzt wurde, von der Firma Bristol-Myers Squibb bezogen wurde.

Trägerfreies  $^{123}\text{I}$ -MIBG wurde durch einen Brom- [ $^{123}\text{I}$ ]-Jod-Austausch in Gegenwart von Cu(I) bei 170-175°C mit  $86\pm 6\%$  radiochemischer Ausbeute und hoher spezifischer Aktivität ( $4,3\text{TBq}/\mu\text{mol}$ ) ausgehend von Meta-Bromobenzylguanidin (MBBG) (Firma Sigma-Aldrich) hergestellt (Samnick 1999). Die Synthesezeit einschließlich der HPLC-Reinigung und der Bereitstellung der Injektionslösung betrug weniger als 60 min. Die radiochemische Ausbeute lag bei 90%.

Die erneute Chromatographie der gereinigten Verbindungen zeigte keinerlei Zersetzung innerhalb von 8 Stunden. Biologische Untersuchungen der gereinigten und sterilfiltrierten Substanz ergaben, dass es sich um isotonische, sterile und pyrogenfreie Lösungen handelt, die sich als Injektionslösungen für die klinischen Untersuchungen eignen (Samnick 1999).

### 3.4 Applikation

Aktivitäten von  $200\pm 30$  MBq trägerfreiem bzw. geträgertem  $^{123}\text{I}$ -MIBG wurden nach Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse mit 300 mg Perchlorat (Irenat®) langsam in eine periphere Vene appliziert. Die Applikation erfolgte unter laufender Überwachung des Blutdruckes und der Herzfrequenz.



### 3.5 Bildgebung

Planare Ganzkörperszintigraphien aus ventraler und dorsaler Sicht wurden 10 min nach Injektion (Gleichverteilungsphase), 4-6 h p.i. sowie 24 h p.i. angefertigt. Sämtliche Aufnahmen wurden mit einer Doppelkopf-Gamma-Kamera (MULTISPECT 2, Siemens Medical Systems) mit niederenergetischen, hochauflösenden (LEHR) Kollimatoren in einer 256x1024 Matrix akquiriert (Energiefenster  $\pm 10\%$ , Peak 159 keV, Pixelgröße 2,4 mm, FWHM der Kamera  $\approx 8$  mm im Abstand von 10 cm in Wasser).

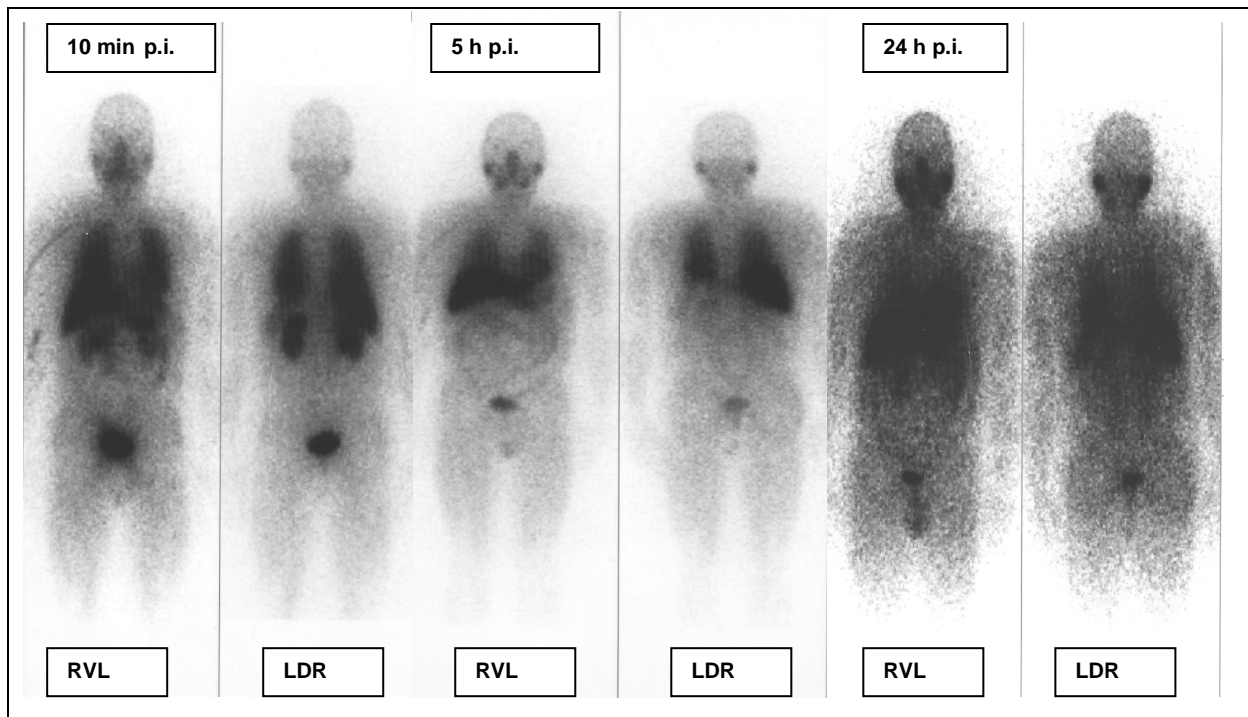


Abbildung 4: Beispiele für Ganzkörperszintigraphien 10 min, 5 h und 24 h p.i. aus ventraler und dorsaler Projektion.

### 3.6 Auswertung

Die Auswertung besteht aus einem visuellen und einem semiquantitativen Teil.

#### 3.6.1 Visuelle Beurteilung

Im Rahmen der visuellen Beurteilung wurden die Ganzkörperszintigraphien 4-6 h p.i. und 24 h p.i. berücksichtigt. Bei der Gleichverteilungsphase handelt es sich um Aufnahmen, die kurz nach Injektion stattfinden und somit nicht spezifisch für die Speicherung in den Organen sind, sondern auf eine erhöhte Blutfülle hinweisen können. Die Aufnahmen 4-6 h p.i. sind dagegen diejenigen, die für die Beurteilung der sympathischen Innervation des Herzens geeignet sind, da zu diesem Zeitpunkt die maximale myokardiale Speicherung zu verzeichnen ist (Wellmann and Zipes 1990) . Deshalb wurde die Anreicherung der radioaktiven Substanz in Myokard und Leber in den Aufnahmen 4-6 h und 24 h p.i. verglichen. Die Leber wurde wegen ihrer starken MIBG-Speicherung als Vergleichsorgan ausgewählt. Eine dreistufige Einteilung mit den Intensitätsstärken (schwächer, gleich stark, stärker) kam zum Einsatz. Die Abbildungen 5-7 zeigen beispielhaft die verschiedenen Intensitätsstufen.

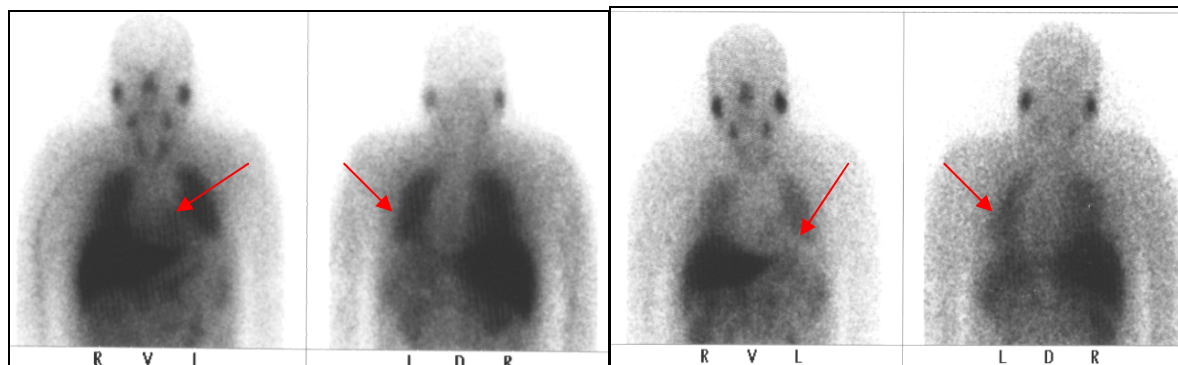
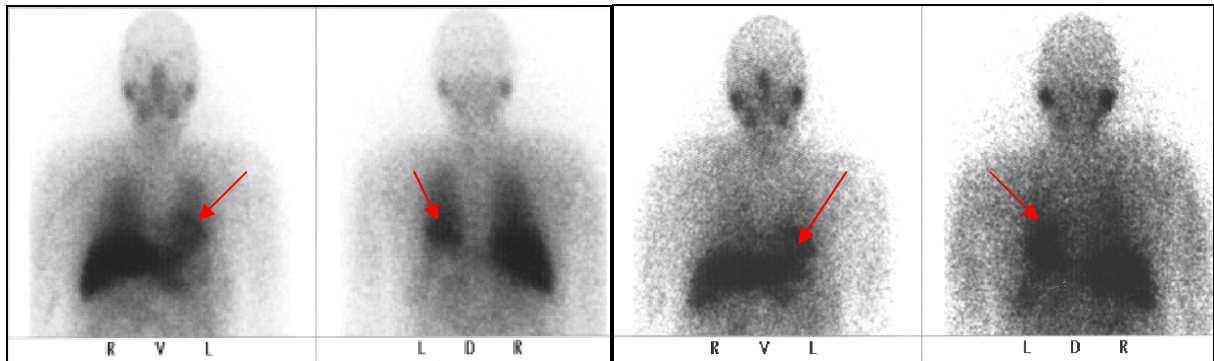
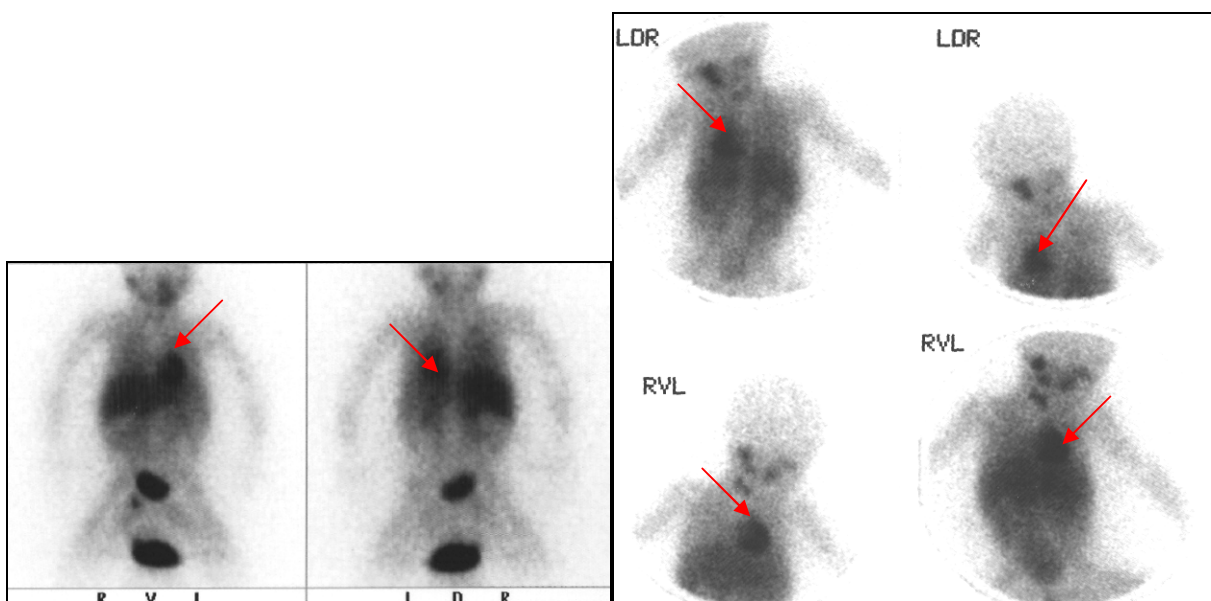


Abbildung 5: Schwächere Anreicherung im Bereich des Herzens im Vergleich zur Leber 4-6 h und 24 h p. i.



**Abbildung 6:** Gleich starke Anreicherung im Bereich des Herzens im Vergleich zur Leber 4-6 h und 24 h p. i.



**Abbildung 7:** Stärkere Anreicherung im Bereich des Herzens im Vergleich zur Leber 4-6 h und 24 h p. i.

Der Vergleich erfolgte durch zwei unabhängige Untersuchern. Nicht übereinstimmende Einstufungen wurden gemeinsam diskutiert und im Konsens festgelegt.

### 3.6.2 Semiquantitative Auswertung

Die semiquantitative Auswertung erfolgte mittels ROI-Technik (regions of interest). Mit Hilfe von ROIs wurden Zählratendichten in verschiedenen Organen bestimmt. Irreguläre ROIs wurden bei den ventralen, planaren Aufnahmen der Gleichverteilungsphase um das Herz, die Leber, die linke und die rechte Lunge, das Mediastinum, den linken Oberbauch und die Schulter als Weichteilregion gezeichnet. Die ROIs wurden sowohl spiegelbildlich auf die dorsale Projektion als auch auf die

Spätaufnahmen übertragen und durch Verschiebung an die Lage der Organe angepasst. Insgesamt wurden 273 ROIs bei 39 Patienten gezeichnet.

Die Abbildung 8 zeigt ein typisches Beispiel mit der Definition der irregulären ROIs um die verschiedenen Organe.

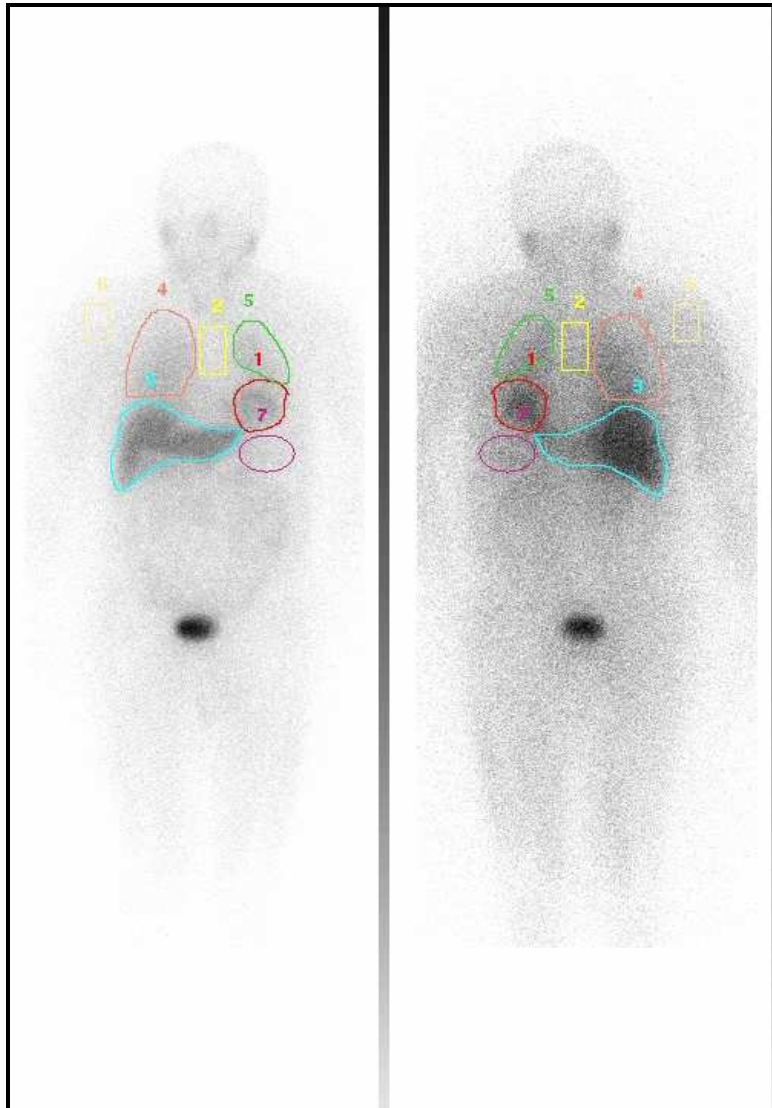


Abbildung 8: Beispiel für eine regionengestützte Quantifizierung der Ganzkörper-szintigraphien mittels ROI-Technik 5 h p.i. (ROI\_1: Herz, ROI\_2: Mediastinum, ROI\_3: Leber, ROI\_4: rechte Lunge, ROI\_5: linke Lunge, ROI\_6: Schulter, ROI\_7: linker Oberbauch).

Um eine Interobserver-Variabilität bei der quantitativen Bildauswertung zu vermeiden, wurden alle Regionen von einem erfahrenen Untersucher definiert. Quotienten von den Zählraten vom Myokard zu Leber (MLQ), Mediastinum (MMQ) und rechter Lunge (MPQ) wurden gebildet und miteinander verglichen.

### **3.7 Dosimetrie**

Die Daten eines Subkollektives von 8 der 39 quantitativ ausgewerteten Patienten wurden zusätzlich zur Berechnung der Dosimetrie eingesetzt. Die Dosimetrie wurde nach dem MIRD-Konzept (MIRD: medical internal radiation dose) (Dillman 1970) berechnet. Der MIRD-Formalismus basiert auf einem vereinfachten geometrischen Modell der verschiedenen Organe. Der Körper wird als eine Reihe von Quellorganen (source organs), welche die radioaktive Substanz aufnehmen, und eine Reihe von Zielorganen (target organs), welche durch die Quellorgane bestrahlt werden, betrachtet. Eine homogene Verteilung der radioaktiven Substanz in jedem Quellorgan wird angenommen.

Für die dosimetrische Auswertung wurden die Ganzkörperszintigraphien zu drei verschiedenen Zeitpunkten bis 24 h p.i. benutzt und mit Hilfe der NucliDose-Software (Siemens) quantifiziert. Um die Organe, die den Großteil an Aktivität anreichern, wurden ROIs gesetzt. Zeit-Aktivitäts-Kurven [time-activity-curves (TACs)] wurden für jedes Organ berechnet und daraus die Anteile an injizierter Aktivität angegeben. Unter Annahme eines monoexponentiellen Verlaufs der Zeit-Aktivitäts-Kurve konnte die Verweilzeit aus den Aktivitätsmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten für jedes Organ berechnet werden. Die Verweilzeit entspricht der Zeit, über welche sich die Aktivität ohne Berücksichtigung von physikalischem Zerfall oder biologischer Ausscheidung konstant im Quellorgan befinden müsste, um die gleiche Strahlenexposition zu verursachen wie die kumulierte Aktivität.

Die errechneten Verweilzeiten wurden sowohl in das MIRDDOSE3.1 (Stabin 1996; Stabin 1999) als auch in das OLINDA/EXM Programm (Stabin 2005) eingesetzt, um die aufgetretene Strahlenexposition abzuschätzen.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Die Werte von Patientengruppen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Zum quantitativen Vergleich der beiden Substanzgruppen wurde ein u-Test eingesetzt. p- Werte kleiner 0,05 gelten als statistisch signifikant. Zusammenhänge zwischen den Quotienten wurden mit Hilfe von Pearsonschen Korrelationskoeffizienten berechnet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programmpaket SPSS 11.0 und Excel-Programm (Microsoft Office).

## 4. Ergebnisse

Pathologische Änderungen der überwachten Vitalparameter waren in keinem Fall nachweisbar. Subjektive Beschwerden wurden ebenfalls keine angegeben.

### 4.1 Visuelle Beurteilung

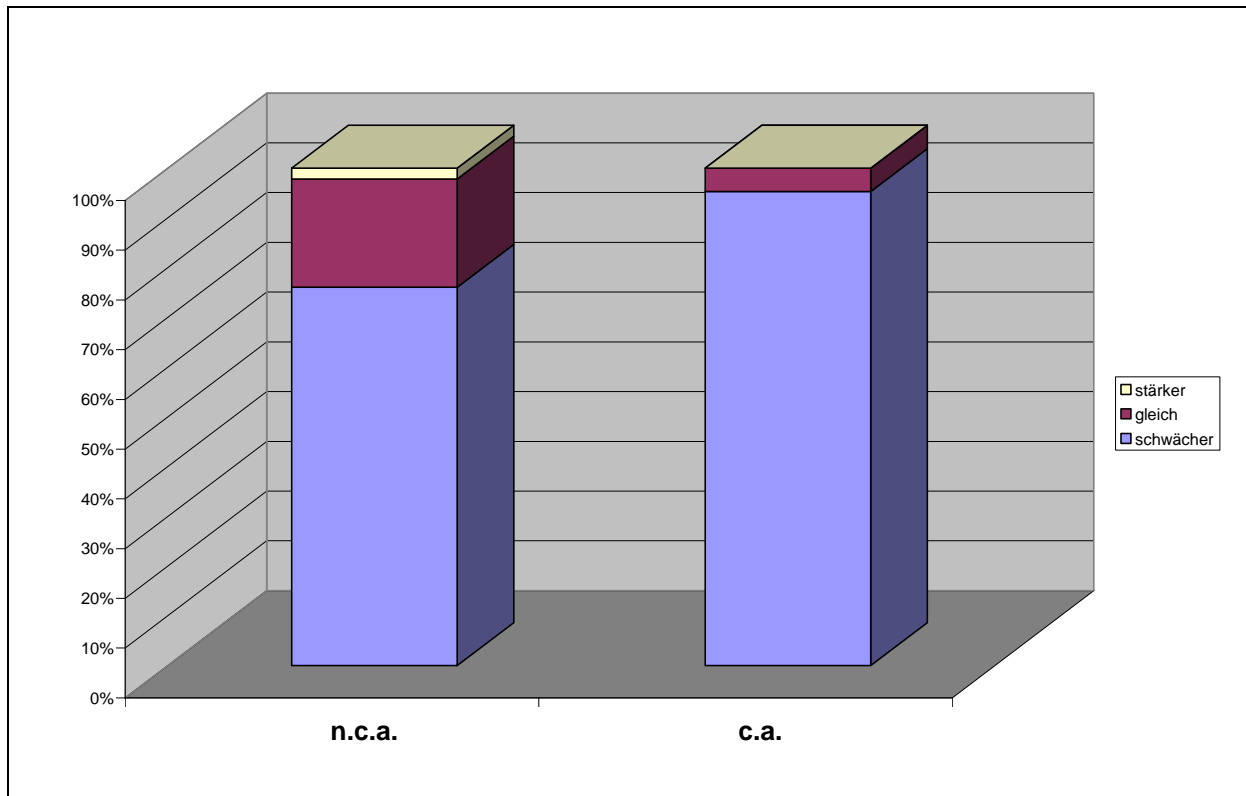
Die visuelle Auswertung zeigte häufiger eine stärkere myokardiale Aufnahme des trägerfreien  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Es kam subjektiv häufiger zu einer stärkeren Anreicherung der radioaktiven Substanz im Myokard im Vergleich zu den Nachbarorganen und vor allem im Vergleich zur Leber. Im Einzelnen sind die Ergebnisse der visuellen Auswertung der Tabelle 6 im Appendix zu entnehmen. Die Häufigkeiten der Anreicherungsintensitäten der visuellen Auswertung ist in Tabelle 7 ersichtlich.

	trägerfrei	Prozent	geträgert	Prozent	gesamt	Prozent
schwächer	35	76	41	95	76	85
gleich	10	22	2	5	12	14
stärker	1	2	0	0	1	1

Tabelle 7: Häufigkeiten von Anreicherungsintensitäten im Myokard gegenüber der Leber.

Auffallend ist bei der Statistik, dass lediglich ein einziger der 89 untersuchten Patienten eine stärkere Anreicherung der Substanz im Herzen im Vergleich zur Leber aufwies. Dieser Patient ist, wie es an der Tabelle 6 zu erkennen ist, ein 1 jähriges Kind gewesen, das mit trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG untersucht wurde.

Am Balkendiagramm der Abbildung 9 ist die häufigere myokardiale Mehranreicherung im Vergleich zu der Leber beim Einsatz von trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG zu erkennen.



**Abbildung 9:** Grafik der Häufigkeiten der visuell bewerteten Anreicherungs-Scores für n.c.a. und c.a. <sup>123</sup>I-MIBG (blau= schwächer, lila= gleich stark, weiß= stärker).

## 4.2 Semiquantitative Auswertung

Bei einem Subkollektiv von 39 Patienten war eine semiquantitative Auswertung möglich. Die Ergebnisse der visuellen Beurteilung der Anreicherungsintensitäten für diese Patienten zeigt Tabelle 8.

	trägerfrei	geträgert	gesamt
schwächer	18	15	33
gleich stark	4	1	5
stärker	1	0	1

**Tabelle 8:** Ergebnisse der visuellen Beurteilung im Subkollektiv mit zusätzlicher Quantifizierung.

Bei der semiquantitativen Auswertung dieses Subkollektives lässt sich die bei der qualitativen Auswertung vermutete stärkere myokardiale Anreicherung der trägerfreien Substanz nicht bestätigen.

Die aus der statistischen Auswertung des ROI-Programmes errechneten geometrischen Mittel wurden zur Berechnung der unterschiedlichen Quotienten eingesetzt. Ein Beispiel der Auswertung des ROI-Programmes ist in der Tabelle 9 enthalten.

	<b>anterior</b>	<b>posterior</b>	<b>geometr. Mittel</b>	<b>Bildpunkte</b>
<b>Pool</b>				
Leber	92,6	65,7	78	3194
linke Lunge	42,3	35	38,5	677
rechte Lunge	46,5	38,9	42,5	1256
Herz	59,2	47,2	52,9	830
Oberbauch	40,2	40,4	40,3	640
Mediastinum	35,8	29,4	32,4	360
Schulter	18,4	16,1	17,2	754
<b>4-6 h p.i.</b>				
Leber	77,5	49,3	61,8	3194
linke Lunge	37,6	31,9	34,7	677
rechte Lunge	39,9	32,8	36,2	1256
Herz	52,7	42,5	47,3	830
Oberbauch	29,8	27,4	28,5	640
Mediastinum	32,6	27	29,7	360
Schulter	21,4	19	20,1	754
<b>24 h p.i.</b>				
Leber	6,6	4,7	5,6	3194
linke Lunge	3,4	6,2	4,6	677
rechte Lunge	4	2,8	3,4	1256
Herz	4,6	2,8	3,6	830
Oberbauch	4,9	2,1	3,2	640
Mediastinum	3,6	6,4	4,8	360
Schulter	2,3	0,1	0,5	754

Tabelle 9: Beispiel der Quantifizierung der MIBG-Szintigraphien: Impulsdichten in den Organ-ROIs, deren geometrische Mittel sowie ROI-Größen.



Die Myokard-Mediastinum-(MMQ), Myokard-Leber-(MLQ) und Myokard-Lunge-Quotienten (MPQ) sind den Tabellen 10-12 zu entnehmen. Die Tabellen enthalten die Mittelwerte der Quotienten für jede der drei Aufnahmephasen und deren Standardabweichungen.

In den Abbildungen 10-12 sind die Streudiagramme dieser Quotienten mit dem Alter für den Messzeitpunkt 4-6 h p.i. zu erkennen.

<sup>123</sup> I-MIBG	10 min p.i.	4-6 h p.i.	24 h p.i.
trägerfrei	1,53±0,40	1,56±0,17	1,41±0,20
geträgert	1,49±0,46	1,58±0,40	1,40±0,35
insgesamt	1,51±0,42	1,56±0,30	1,41±0,28

Tabelle 10: MMQ für die beiden Tracer (Mittelwert± SD), n=39.

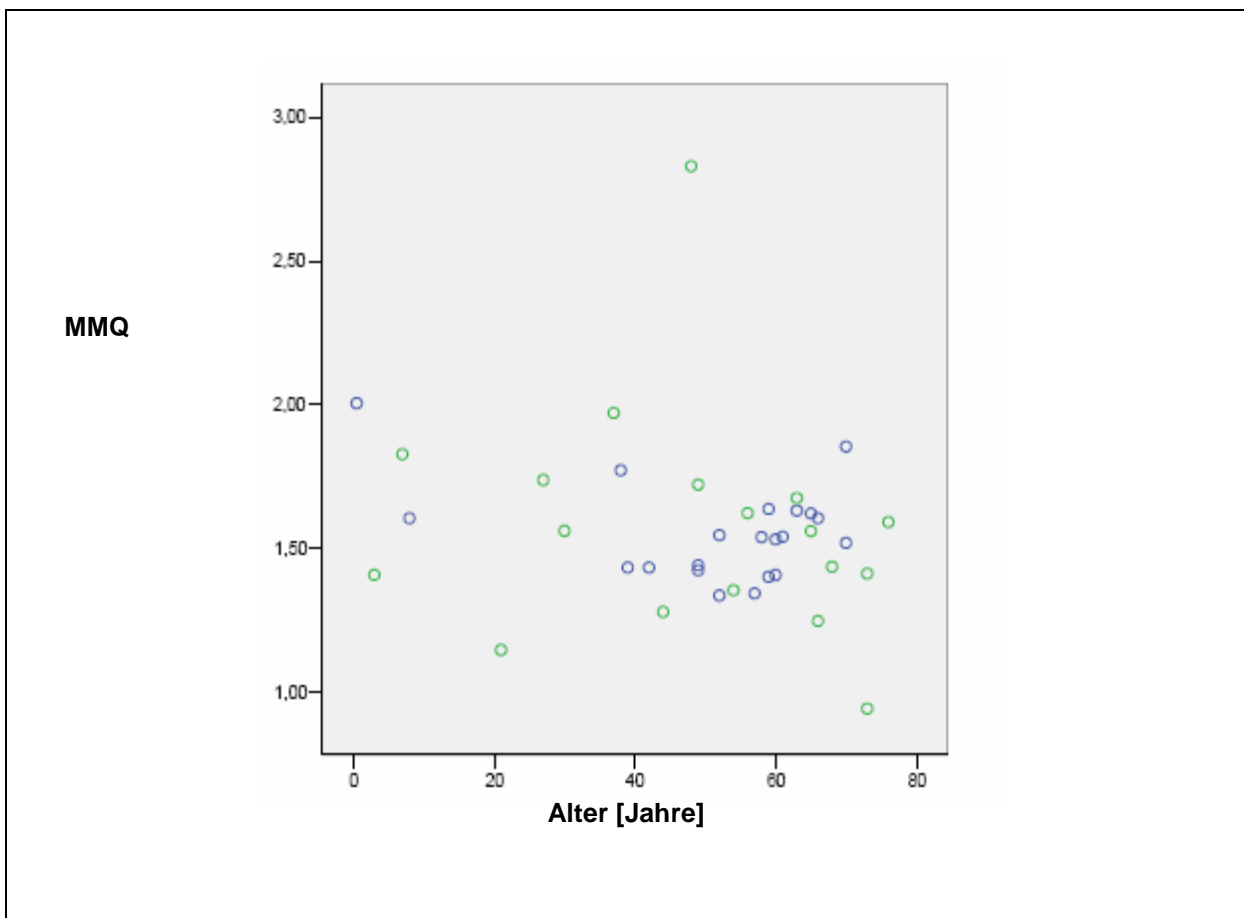


Abbildung 10: Streudiagramm des MMQ mit dem Alter (blau= n.c.a. , grün= c.a.).

<sup>123</sup> I-MIBG	10 min p.i.	4-6 h p.i.	24 h p.i.
trägerfrei	0,91±0,21	0,75±0,19	0,81±0,16
geträgert	0,75±0,18	0,71±0,09	0,80±0,13
insgesamt	0,84±0,21	0,74±0,15	0,80±0,14

Tabelle 11: MLQ für die beiden Tracer (Mittelwert± SD), n=39.

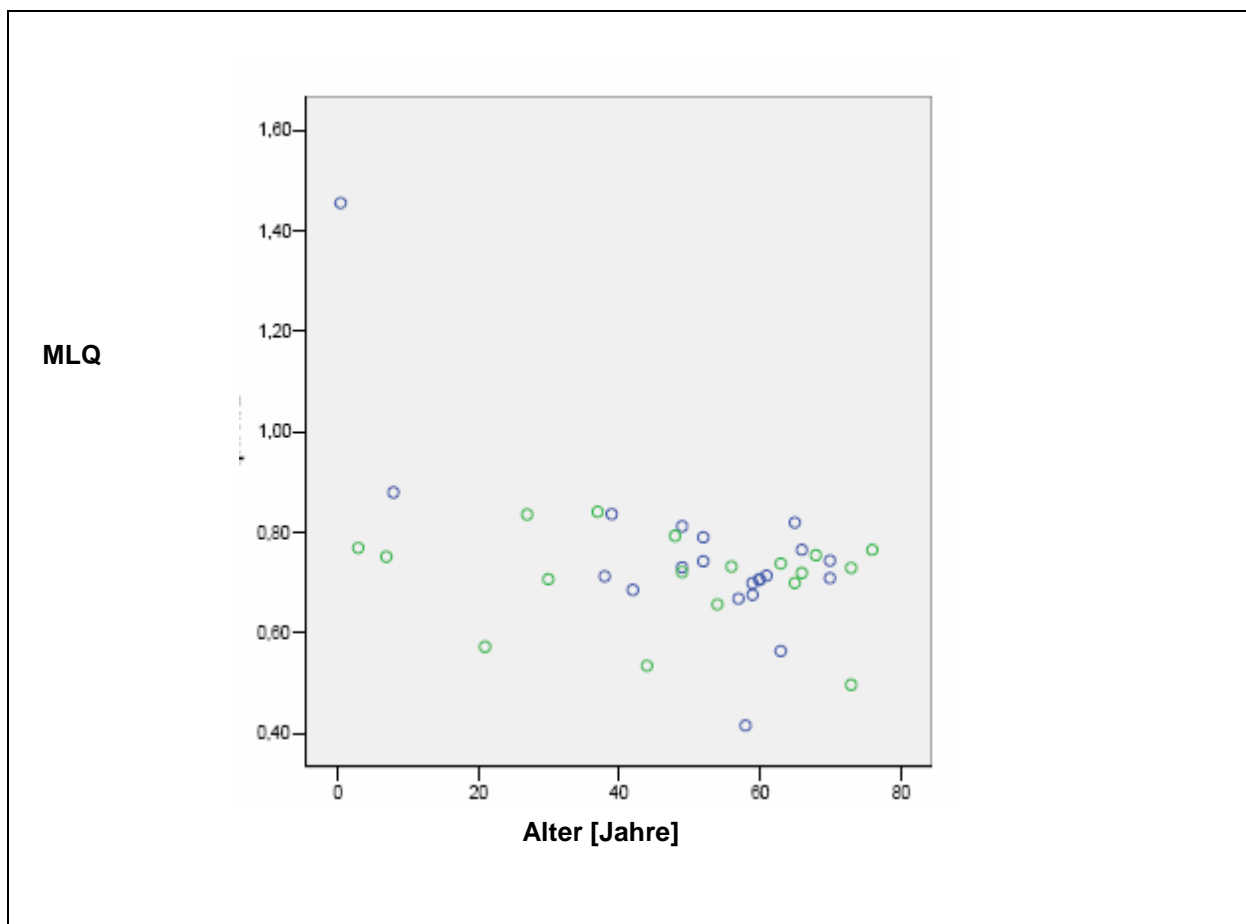


Abbildung 11: Streudiagramm des MLQ mit dem Alter (blau= n.c.a., grün= c.a.).

<sup>123</sup> I-MIBG	10 min p.i.	4-6 h p.i.	24 h p.i.
Trägerfrei	1,16±0,23	1,20±0,27	1,22±0,20
Geträgert	1,30±0,37	1,14±0,20	1,19±0,20
insgesamt	1,22±0,29	1,18±0,24	1,21±0,19

Tabelle 12: MPQ für die beiden Tracer (Mittelwert± SD), n=39.

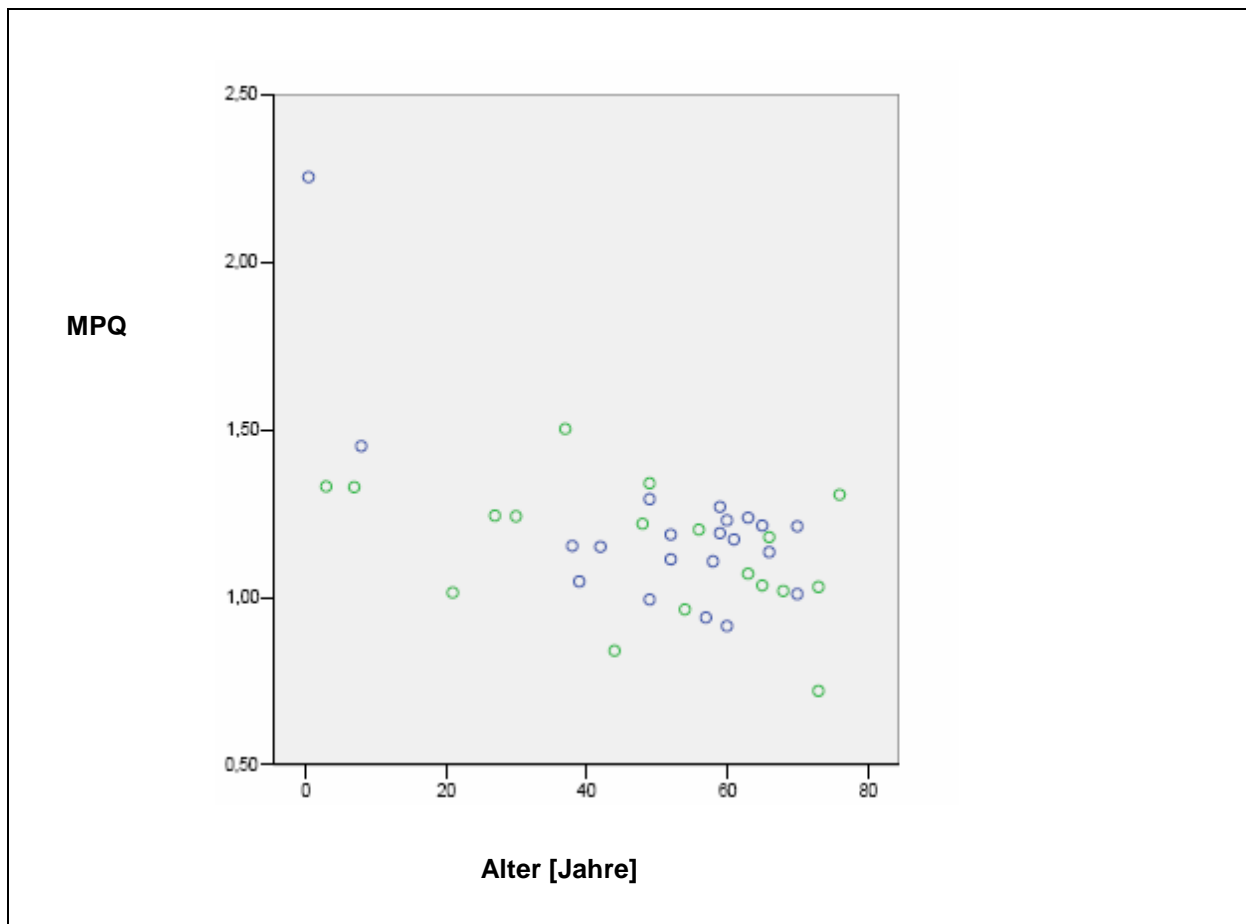


Abbildung 12: Streudiagramm des MPQ mit dem Alter (blau= n.c.a., grün= c.a.).

Mit Hilfe eines u-Tests wurden diese Quotienten miteinander (geträgert versus trägerfrei) und untereinander (MMQ 4-6 h p.i. versus MMQ 24 h p.i., MLQ 4-6 h p.i. versus MLQ 24 h p.i. usw.) verglichen.

Für MMQ war der p-Wert 4-6 h p.i. 0,945 und 24 h p.i. 0,874, für MLQ war der entsprechende Wert 4-6 h p.i. 0,945 und 24 h p.i. 0,874, und für MPQ jeweils 0,945 und 0,828. Keiner dieser Unterschiede ist statistisch signifikant.

Für MMQ (früh versus spät) war  $p=0,001$  für c.a. und  $p=0,002$  für n.c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG, für MLQ 0,002 für c.a. und  $<0,001$  für n.c.a. und für MPQ 0,039 für das geträgerte und 0,023 für das trägerfreie MIBG. Sämtliche dieser Unterschiede sind statistisch signifikant und zeigen einen Abfall der Quotienten im zeitlichen Verlauf.

Zusätzlich wurden die Quotienten zwischen den Geschlechtern verglichen.

Im u-Test ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=1,0$ ).

Aus den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten wurde ersichtlich, dass die Quotienten MLQ und MPQ mit dem Alter korrelieren ( $p=0,004$  und  $p<0,001$ ), während MMQ nicht mit dem Alter korreliert ( $p=0,206$ ). Sämtliche errechnete Quotienten korrelieren für den gleichen Zeitpunkt miteinander.

### 4.3 Dosimetrie

Beispiele für die Zeit-Aktivitäts-Kurven, aus denen die Verweilzeiten errechnet wurden, werden in den Abbildungen 13-17 dargestellt.

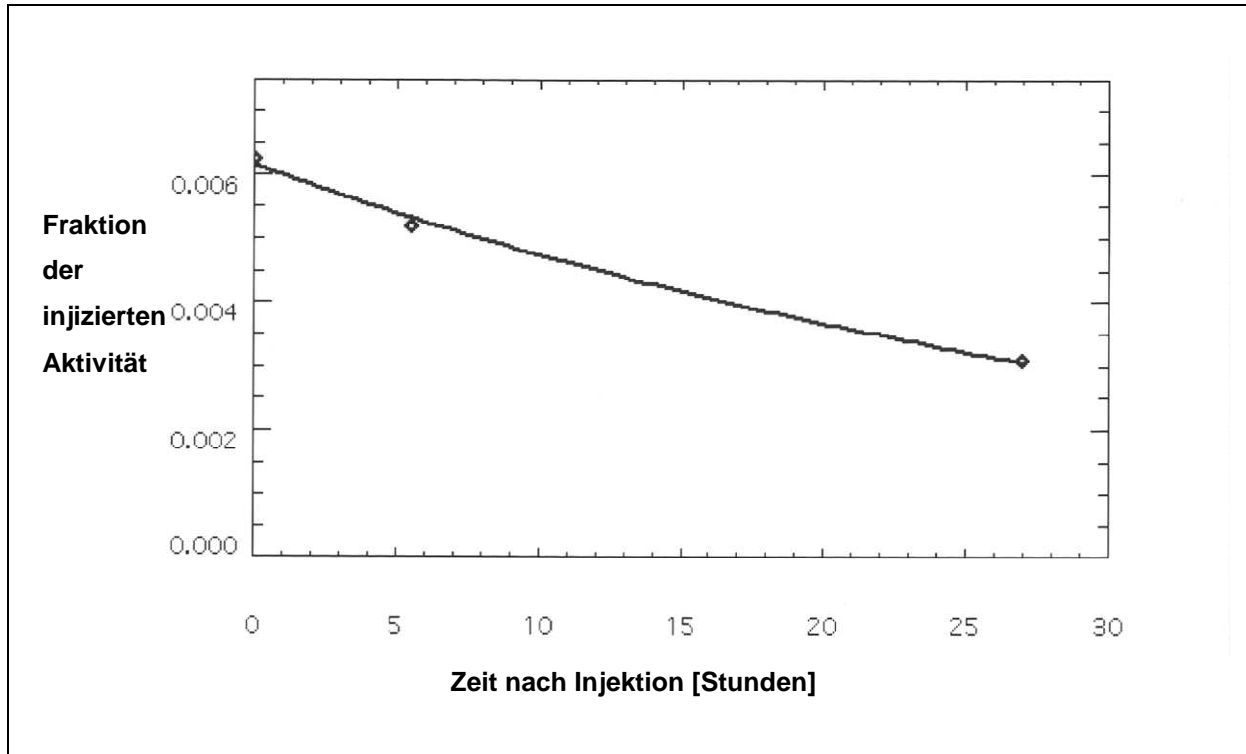


Abbildung 13: Beispiel einer Zeit-Aktivitäts-Kurve der Lungen.

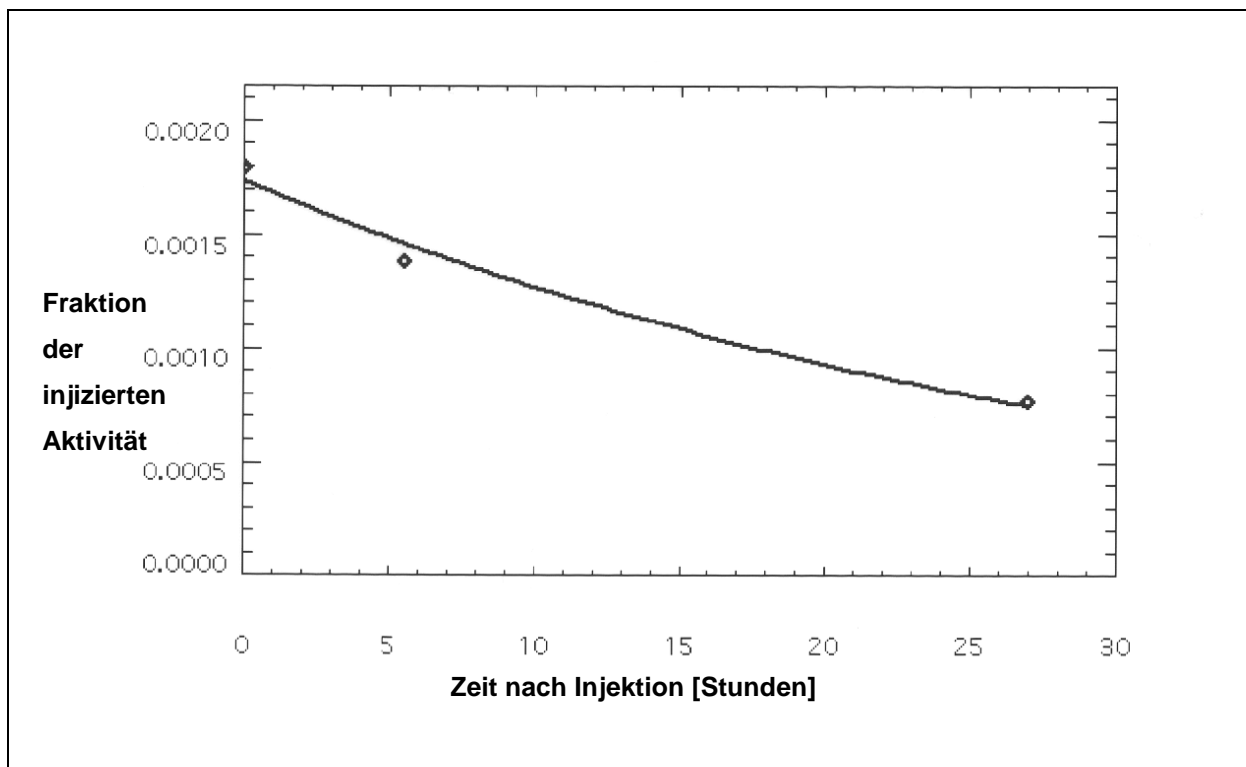


Abbildung 14: Beispiel einer Zeit-Aktivitäts-Kurve der Herzwand.

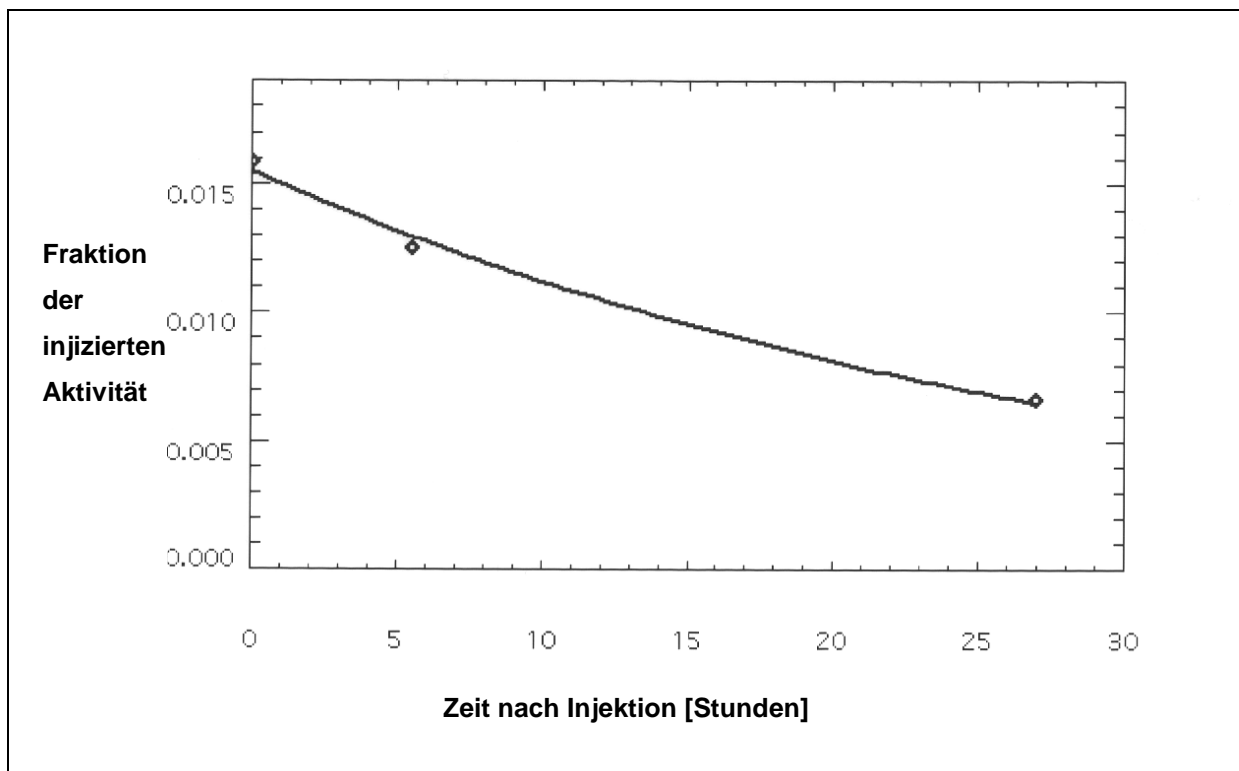


Abbildung 15: Beispiel einer Zeit-Aktivitäts-Kurve der Leber.

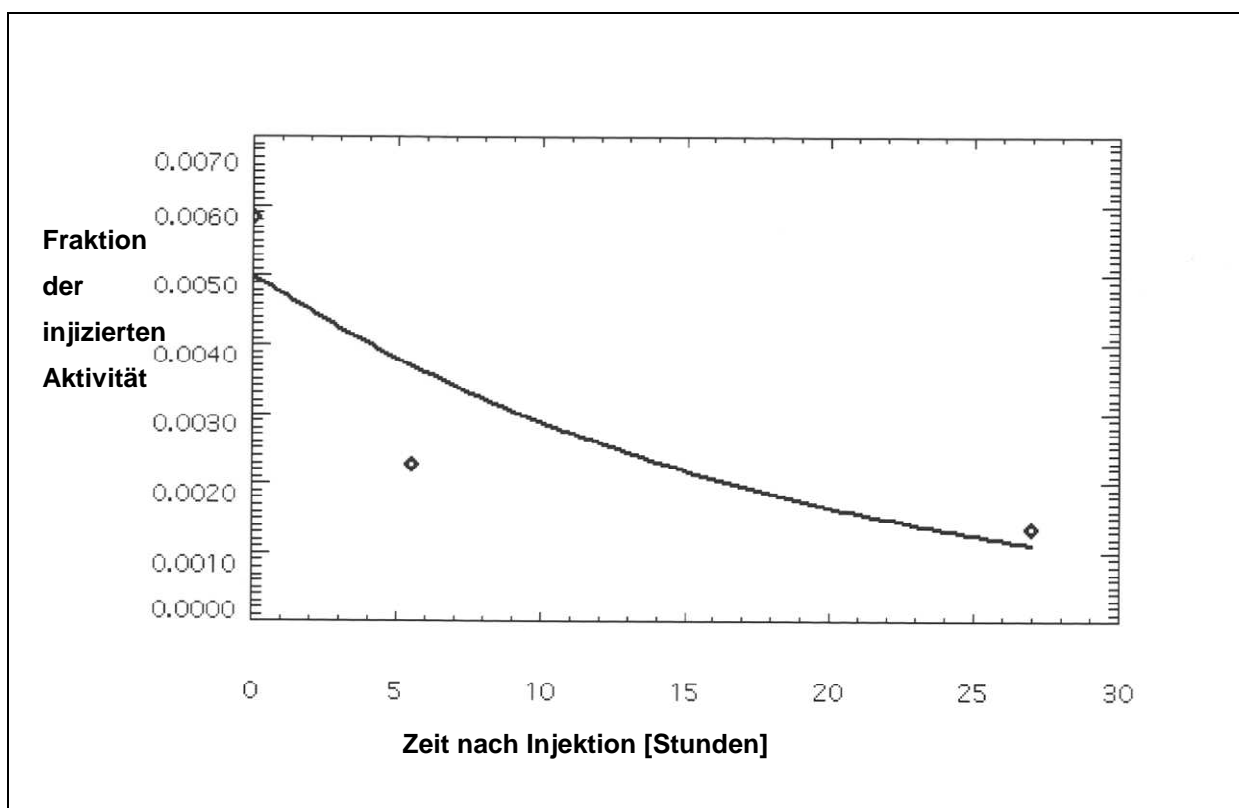


Abbildung 16: Beispiel einer Zeit-Aktivitäts-Kurve der Nieren.

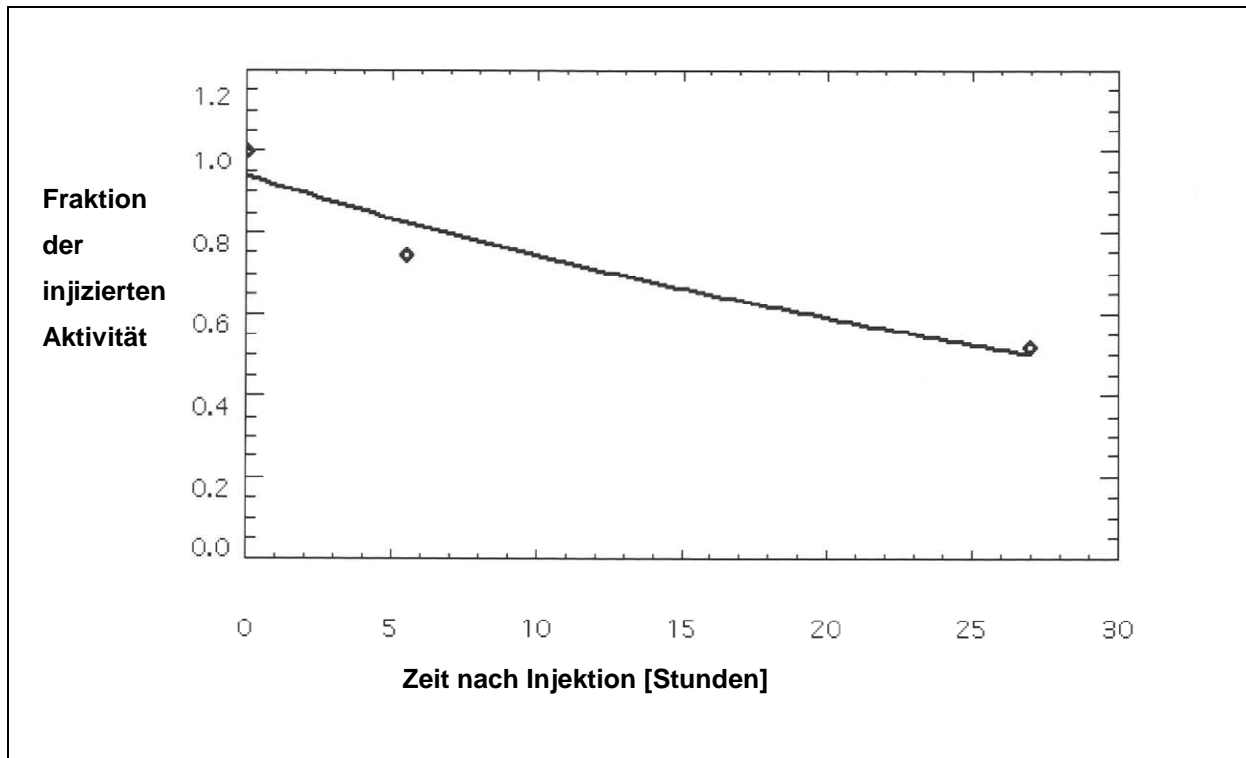


Abbildung 17: Beispiel einer Zeit-Aktivitäts-Kurve des Ganzkörpers.

Die mit Hilfe des NucliDose-Programms ermittelten Verweilzeiten der beiden Substanzen in den verschiedenen Organen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen sind den Tabellen 13 und 14 zu entnehmen.

Organ	Verweilzeiten [h]				Mittelwert± SD
	P1	P2	P3	P4	
Nieren	0,04	0,06	0,07	0,04	0,05±0,02
Herz	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02±0,01
Leber	0,07	0,12	0,08	0,07	0,08±0,02
Lunge	0,04	0,09	0,08	0,05	0,07±0,02
Ganzkörper	12,68	10,13	12,46	8,66	10,98±1,93

Tabelle 13: Verweilzeiten in Stunden des getragerten <sup>123</sup>I-MIBG in den verschiedenen Organen.

Organ	Verweilzeiten [h]				Mittelwert± SD
	P5	P6	P7	P8	
Nieren	0,05	0,04	0,07	0,08	0,06±0,02
Herz	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03±0,01
Leber	0,10	0,15	0,18	0,17	0,15±0,04
Lunge	0,06	0,06	0,11	0,10	0,08±0,03
Ganzkörper	11,44	13,51	11,69	14,24	12,72±1,37

Tabelle 14: Verweilzeiten in Stunden des trägerfreien <sup>123</sup>I-MIBG in den verschiedenen Organen.

Die errechneten Verweilzeiten wurden in beide Programme zur Dosisabschätzung (MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM) eingegeben. So konnte die Organdosis für einzelne Organe sowie die effektive Dosis für den Ganzkörper berechnet werden. Ein Beispiel des Ausgabebogens von beiden Programmen ist in Tabelle 15 und 16 zu finden.

Wie man an der Tabelle 16 erkennen kann, wird bei OLINDA/EXM der Anteil jeder Strahlungsart an der gesamten Organdosis separat angegeben. Weiterhin wird am Ende des Ausgabeformulars das für die vorgegebene Patientengeometrie eingesetzte Organgewicht angegeben, sodass die Möglichkeit der Anpassung dieser Größen gegeben ist.

Im Gegensatz dazu wird bei MIRDOSE3.1 lediglich zwischen primären und sekundären mitwirkenden Organen bei der Entstehung der Organdosis unterschieden.



04-23-2005

MIRDOSE (IBM PC VERSION 3.1 - AUGUST 1995)

Radiation Dose Estimates for the REFERENCE ADULT  
for 123-I-53

TARGET ORGAN	TOTAL DOSE mGy/MBq	PRIMARY rad/mCi	PRIMARY CONTRIBUTOR	%	SECONDARY CONTRIBUTOR	%
1) Adrenals	1.15E-02	4.26E-02	Rem. Body	95.2%	Kidneys	2.3%
2) Brain	9.65E-03	3.57E-02	Rem. Body	100.0%	Lungs	0.0%
3) Breasts	7.75E-03	2.87E-02	Rem. Body	98.0%	Lungs	1.2%
4) Gallbladder Wall	1.16E-02	4.30E-02	Rem. Body	95.5%	Liver	3.1%
5) LLI Wall	1.26E-02	4.66E-02	Rem. Body	99.8%	Kidneys	0.1%
6) Small Intestine	1.27E-02	4.70E-02	Rem. Body	99.1%	Kidneys	0.5%
7) Stomach	1.15E-02	4.25E-02	Rem. Body	98.3%	Kidneys	0.7%
8) ULI Wall	1.22E-02	4.51E-02	Rem. Body	98.8%	Liver	0.5%
9) Heart Wall	9.49E-03	3.51E-02	Rem. Body	85.9%	Heart Conte	11.1%
10) Kidneys	1.24E-02	4.60E-02	Kidneys	50.9%	Rem. Body	48.0%
11) Liver	6.10E-03	2.26E-02	Rem. Body	70.6%	Liver	26.0%
12) Lungs	8.09E-03	2.99E-02	Rem. Body	73.1%	Lungs	24.7%
13) Muscle	9.81E-03	3.63E-02	Rem. Body	98.8%	Lungs	0.4%
14) Ovaries	1.30E-02	4.81E-02	Rem. Body	99.7%	Kidneys	0.2%
15) Pancreas	1.24E-02	4.57E-02	Rem. Body	96.8%	Kidneys	1.3%
16) Red Marrow	9.66E-03	3.57E-02	Rem. Body	98.5%	Kidneys	0.6%
17) Bone Surfaces	1.83E-02	6.79E-02	Rem. Body	99.0%	Lungs	0.3%
18) Skin	7.12E-03	2.64E-02	Rem. Body	99.3%	Lungs	0.2%
19) Spleen	1.14E-02	4.21E-02	Rem. Body	96.9%	Kidneys	2.1%
20) Testes	9.77E-03	3.62E-02	Rem. Body	100.0%	Kidneys	0.0%
21) Thymus	1.03E-02	3.82E-02	Rem. Body	97.4%	Heart Conte	1.3%
22) Thyroid	1.09E-02	4.04E-02	Rem. Body	99.6%	Lungs	0.3%
23) Urin Bladder Wall	1.22E-02	4.51E-02	Rem. Body	99.9%	Kidneys	0.0%
24) Uterus	1.31E-02	4.85E-02	Rem. Body	99.8%	Kidneys	0.1%
27) Total Body	1.02E-02	3.79E-02	Rem. Body	97.9%	Liver	0.7%
28) EFF DOSE EQUIV	1.12E-02	4.15E-02	Remainder	33.8%	Gonads	29.0%
29) EFF DOSE	1.09E-02	4.03E-02	Gonads	23.9%	Colon	13.9%

Units of EDE and ED are mSv/MBq or rem/mCi.

RESIDENCE TIMES:

Heart Contents	2.96E-02 hr
Kidneys	6.94E-02 hr
Liver	7.81E-02 hr
Lungs	8.10E-02 hr
Remainder	1.25E+01 hr

Tabelle 15: Beispiel einer Dosisabschätzung mit dem MIRDOSE3.1- Programm.

<b>Organdosis (mSv/MBq), Nuklid: I-123 (1.33E01 h), Erwachsener Mann</b>						
<b>Zielorgan</b>	<b>Alpha</b>	<b>Beta</b>	<b>Photon</b>	<b>Total</b>	<b>EDE Cont</b>	<b>ED Cont</b>
Nebennieren	0.00E000	2.59E-03	8.67E-03	1.13E-02	0.00E000	5.63E-05
Hirn	0.00E000	2.59E-03	6.79E-03	9.38E-03	0.00E000	4.69E-05
Mammae	0.00E000	2.59E-03	4.88E-03	7.47E-03	1.12E-03	3.73E-04
Gallenblasenwand	0.00E000	2.59E-03	8.76E-03	1.13E-02	0.00E000	0.00E000
LLI Wall	0.00E000	2.59E-03	9.74E-03	1.23E-02	7.40E-04	1.48E-03
Small Intestine	0.00E000	2.59E-03	9.85E-03	1.24E-02	7.46E-04	6.22E-05
Magenwand	0.00E000	2.59E-03	8.64E-03	1.12E-02	0.00E000	1.35E-03
ULI Wall	0.00E000	2.59E-03	9.35E-03	1.19E-02	0.00E000	5.97E-05
Herzwand	0.00E000	3.08E-03	7.55E-03	1.06E-02	0.00E000	0.00E000
Nieren	0.00E000	3.55E-03	8.70E-03	1.22E-02	7.35E-04	6.12E-05
Leber	0.00E000	6.26E-04	5.46E-03	6.09E-03	0.00E000	3.04E-04
Lungen	0.00E000	1.24E-03	6.80E-03	8.04E-03	9.65E-04	9.65E-04
Muskeln	0.00E000	2.59E-03	6.95E-03	9.54E-03	0.00E000	4.77E-05
Ovarien	0.00E000	2.59E-03	1.02E-02	1.27E-02	3.19E-03	2.55E-03
Pancreas	0.00E000	2.59E-03	9.51E-03	1.21E-02	7.26E-04	6.05E-05
Knochenmark	0.00E000	2.14E-03	6.80E-03	8.94E-03	1.07E-03	1.07E-03
Osteogene Zellen	0.00E000	1.73E-02	1.55E-02	3.28E-02	9.83E-04	3.28E-04
Haut	0.00E000	2.59E-03	4.25E-03	6.83E-03	0.00E000	6.83E-05
Milz	0.00E000	2.59E-03	8.52E-03	1.11E-02	0.00E000	5.55E-05
Testes	0.00E000	2.59E-03	6.91E-03	9.50E-03	0.00E000	0.00E000
Thymus	0.00E000	2.59E-03	7.48E-03	1.01E-02	0.00E000	5.03E-05
Schilddrüse	0.00E000	2.59E-03	8.07E-03	1.07E-02	3.20E-04	5.33E-04
Harnblasenwand	0.00E000	2.59E-03	9.35E-03	1.19E-02	0.00E00	5.97E-04
Uterus	0.00E000	2.59E-03	1.03E-02	1.29E-02	7.71E-04	6.43E-05
Ganzkörper	0.00E000	2.64E-03	7.47E-03	1.01E-02	0.00E000	0.00E000
Effektive Äquivalentdosis				1,14E-02		
Effektivdosis				1.02E-02		

Fortsetzung auf Seite 35

Anzahl der Zerfälle		Masse der Zielorgane	
Nebennieren	0.00E000 MBq-h/MBq	Nebennieren	1.63E001 g
Hirn	0.00E000 MBq-h/MBq	Hirn	1.42E003 g
Mammae	0.00E000 MBq-h/MBq	Mammae	3.51E002 g
Gallenblaseninhalt	0.00E000 MBq-h/MBq	Gallenblasenwand	1.05E001 g
Dickdarm (unteres)	0.00E000 MBq-h/MBq	Dickdarm (unteres)	1.67E002 g
Dünndarm	0.00E000 MBq-h/MBq	Dünndarm	6.77E002 g
Magen	0.00E000 MBq-h/MBq	Magenwand	1.58E002 g
Dickdarm (oberes)	0.00E000 MBq-h/MBq	Dickdarm (oberes)	2.20E002 g
Herzinhalt	2.96E-02 MBq-h/MBq	Herzwand	3.16E002 g
Herzwand	0.00E000 MBq-h/MBq	Nieren	2.99E002 g
Nieren	6.94E-02 MBq-h/MBq	Leber	1.91E003 g
Leber	7.81E-02 MBq-h/MBq	Lungen	1.00E003 g
Lungen	8.10E-02 MBq-h/MBq	Muskeln	2.80E004 g
Muskeln	0.00E000 MBq-h/MBq	Ovarien	8.71E000 g
Ovarien	0.00E000 MBq-h/MBq	Pankreas	9.43E001 g
Pankreas	0.00E000 MBq-h/MBq	Knochenmark	1.12E003 g
Knochenmark	0.00E000 MBq-h/MBq	Osteogene Zellen	1.20E002 g
Knochenkotikalis	0.00E000 MBq-h/MBq	Haut	3.01E003 g
Knochen trabekel	0.00E000 MBq-h/MBq	Milz	1.83E002 g
Milz	0.00E000 MBq-h/MBq	Testes	3.91E001 g
Testes	0.00E000 MBq-h/MBq	Thymus	2.09E001 g
Thymus	0.00E000 MBq-h/MBq	Schilddrüse	2.07E001 g
Schilddrüse	0.00E000 MBq-h/MBq	Harnblasenwand	4.76E001 g
Inhalt der Harnblase	0.00E000 MBq-h/MBq	Uterus	7.90E001 g
Uteruswand	0.00E000 MBq-h/MBq	Ganzkörper	7.37E004 g
Restkörper	1.25E001 MBq-h/MBq		

Tabelle 16: Beispiel einer Dosisabschätzung für den gleichen Patient mit dem OLINDA/EXM- Programm.

Die aus beiden Programmen ermittelten effektiven Dosen werden in Tabelle 17 dargestellt.

Effektivdosis [ $10^{-2}$ mSv/MBq]			Effektivdosis [ $10^{-2}$ mSv/MBq]		
geträgert	MIRDOSE3.1	OLINDA/EXM	trägerfrei	MIRDOSE3.1	OLINDA/EXM
P1	1,34	1,25	P5	1,00	0,93
P2	1,11	1,04	P6	1,15	1,10
P3	1,09	1,02	P7	1,05	0,98
P4	0,75	0,71	P8	1,22	1,18
Mittelwert ± SD	1,07±0,24	1,01±0,22	Mittelwert ± SD	1,11±0,1	1,05±0,11

Tabelle 17: Vergleich der spezifischen effektiven Dosis für das geträgerte und trägerfreie  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM.

Aus der Tabelle 17 werden zwei Tatsachen ersichtlich: einerseits führt der Einsatz von trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG zu einer geringfügig höheren Abschätzung der Strahlenexposition (OLINDA/EXM: c.a.  $1,01 \pm 0,22$  versus n.c.a.  $1,05 \pm 0,11$  und MIRDOSE3.1: c.a.  $1,07 \pm 0,24$  versus n.c.a.  $1,11 \pm 0,1$  ( $10^{-2}$  mSv/MBq)), andererseits ist die Dosisabschätzung mittels OLINDA/EXM leicht niedriger als mittels MIRDOSE3.1 ausgefallen.

Die Tabellen 18 und 19 enthalten die Mittelwerte und Standardabweichungen der durch beide Programme ermittelten Organdosen.

Die meisten Organdosen liegen in der gleichen Größenordnung, die durch OLINDA/EXM ermittelten Werte sind meistens geringfügig niedriger. Den einzigen größeren Unterschied kann man bei der Ermittlung der Dosis auf die Knochenoberfläche erkennen. Sie ist bei OLINDA/EXM ca. doppelt so hoch wie bei MIRDOSE3.1 (c.a.:  $3,31 \cdot 10^{-2} \pm 8,15 \cdot 10^{-3}$  versus  $1,81 \cdot 10^{-2} \pm 4,22 \cdot 10^{-3}$ , n.c.a.:  $3,35 \cdot 10^{-2} \pm 3,60 \cdot 10^{-3}$  versus  $1,85 \cdot 10^{-2} \pm 1,71 \cdot 10^{-3}$  (mSv/MBq)).

Zielorgane	MIRDOSE3.1	OLINDA/EXM
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD
Nebennieren	$1,15 \cdot 10^{-2} \pm 2,68 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^{-2} \pm 2,63 \cdot 10^{-3}$
Hirn	$9,66 \cdot 10^{-3} \pm 2,34 \cdot 10^{-3}$	$9,41 \cdot 10^{-3} \pm 2,23 \cdot 10^{-3}$
Mammae	$7,82 \cdot 10^{-3} \pm 1,89 \cdot 10^{-3}$	$7,53 \cdot 10^{-3} \pm 1,83 \cdot 10^{-3}$
Gallenblasenwand	$1,14 \cdot 10^{-2} \pm 2,50 \cdot 10^{-3}$	$1,11 \cdot 10^{-2} \pm 2,41 \cdot 10^{-3}$
Dickdarmwand (distal)	$1,25 \cdot 10^{-2} \pm 2,93 \cdot 10^{-3}$	$1,22 \cdot 10^{-2} \pm 2,89 \cdot 10^{-3}$
Dünndarm	$1,20 \cdot 10^{-2} \pm 2,42 \cdot 10^{-3}$	$1,17 \cdot 10^{-2} \pm 2,36 \cdot 10^{-3}$
Magen	$1,15 \cdot 10^{-2} \pm 2,72 \cdot 10^{-3}$	$1,12 \cdot 10^{-2} \pm 2,63 \cdot 10^{-3}$
Dickdarmwand (proximal)	$1,22 \cdot 10^{-2} \pm 2,92 \cdot 10^{-3}$	$1,19 \cdot 10^{-2} \pm 2,84 \cdot 10^{-3}$
Herzwand	$8,92 \cdot 10^{-3} \pm 1,77 \cdot 10^{-3}$	$1,01 \cdot 10^{-2} \pm 2,68 \cdot 10^{-3}$
Nieren	$1,08 \cdot 10^{-2} \pm 2,22 \cdot 10^{-3}$	$1,07 \cdot 10^{-2} \pm 2,19 \cdot 10^{-3}$
Leber	$6,53 \cdot 10^{-3} \pm 1,48 \cdot 10^{-3}$	$6,48 \cdot 10^{-3} \pm 1,46 \cdot 10^{-3}$
Lungen	$8,06 \cdot 10^{-3} \pm 1,82 \cdot 10^{-3}$	$7,96 \cdot 10^{-3} \pm 1,76 \cdot 10^{-3}$
Muskeln	$9,70 \cdot 10^{-3} \pm 2,25 \cdot 10^{-3}$	$9,42 \cdot 10^{-3} \pm 2,16 \cdot 10^{-3}$
Ovarien	$1,27 \cdot 10^{-2} \pm 2,86 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-2} \pm 2,81 \cdot 10^{-3}$
Pankreas	$1,22 \cdot 10^{-2} \pm 2,80 \cdot 10^{-3}$	$1,20 \cdot 10^{-2} \pm 2,75 \cdot 10^{-3}$
Knochenmark	$9,52 \cdot 10^{-3} \pm 2,17 \cdot 10^{-3}$	$8,75 \cdot 10^{-3} \pm 1,97 \cdot 10^{-3}$
Knochenoberfläche	$1,81 \cdot 10^{-2} \pm 4,22 \cdot 10^{-3}$	$3,31 \cdot 10^{-2} \pm 8,15 \cdot 10^{-3}$
Haut	$6,98 \cdot 10^{-3} \pm 1,58 \cdot 10^{-3}$	$6,70 \cdot 10^{-3} \pm 1,52 \cdot 10^{-3}$
Milz	$1,13 \cdot 10^{-2} \pm 2,65 \cdot 10^{-3}$	$1,10 \cdot 10^{-2} \pm 2,57 \cdot 10^{-3}$
Testes	$8,27 \cdot 10^{-3} \pm 2,11 \cdot 10^{-3}$	$8,05 \cdot 10^{-3} \pm 2,06 \cdot 10^{-3}$
Thymus	$1,05 \cdot 10^{-2} \pm 2,57 \cdot 10^{-3}$	$1,02 \cdot 10^{-2} \pm 2,44 \cdot 10^{-3}$
Schilddrüse	$1,02 \cdot 10^{-2} \pm 2,02 \cdot 10^{-3}$	$9,97 \cdot 10^{-3} \pm 1,98 \cdot 10^{-3}$
Harnblasenwand	$1,19 \cdot 10^{-2} \pm 2,64 \cdot 10^{-3}$	$1,16 \cdot 10^{-2} \pm 2,59 \cdot 10^{-3}$
Uterus	$1,27 \cdot 10^{-2} \pm 2,76 \cdot 10^{-3}$	$1,24 \cdot 10^{-2} \pm 2,71 \cdot 10^{-3}$
Ganzkörper	$1,01 \cdot 10^{-2} \pm 2,29 \cdot 10^{-3}$	$9,98 \cdot 10^{-3} \pm 2,29 \cdot 10^{-3}$
Effektivdosis	$1,07 \cdot 10^{-2} \pm 2,41 \cdot 10^{-3}$	$1,01 \cdot 10^{-2} \pm 2,24 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 18: Spezifische Organdosen (in mSv/MBq) mittels MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM für das geträgerte  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

Zielorgane	MIRDOSE3.1	OLINDA/EXM
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD
Nebennieren	$1,17 \cdot 10^{-2} \pm 1,08 \cdot 10^{-3}$	$1,16 \cdot 10^{-2} \pm 1,23 \cdot 10^{-3}$
Hirn	$9,70 \cdot 10^{-3} \pm 9,00 \cdot 10^{-4}$	$9,58 \cdot 10^{-3} \pm 1,03 \cdot 10^{-3}$
Mammae	$7,85 \cdot 10^{-3} \pm 7,29 \cdot 10^{-4}$	$7,65 \cdot 10^{-3} \pm 8,20 \cdot 10^{-4}$
Gallenblasenwand	$1,20 \cdot 10^{-2} \pm 1,17 \cdot 10^{-3}$	$1,19 \cdot 10^{-2} \pm 1,26 \cdot 10^{-3}$
Dickdarmwand (distal)	$1,27 \cdot 10^{-2} \pm 1,20 \cdot 10^{-3}$	$1,26 \cdot 10^{-2} \pm 1,36 \cdot 10^{-3}$
Dünndarm	$1,28 \cdot 10^{-2} \pm 1,19 \cdot 10^{-3}$	$1,27 \cdot 10^{-2} \pm 1,40 \cdot 10^{-3}$
Magen	$1,16 \cdot 10^{-2} \pm 1,08 \cdot 10^{-3}$	$1,15 \cdot 10^{-2} \pm 1,23 \cdot 10^{-3}$
Dickdarmwand (proximal)	$1,23 \cdot 10^{-2} \pm 1,14 \cdot 10^{-3}$	$1,23 \cdot 10^{-2} \pm 1,31 \cdot 10^{-3}$
Herzwand	$9,52 \cdot 10^{-3} \pm 1,00 \cdot 10^{-3}$	$1,10 \cdot 10^{-2} \pm 1,19 \cdot 10^{-3}$
Nieren	$1,17 \cdot 10^{-2} \pm 2,02 \cdot 10^{-3}$	$1,16 \cdot 10^{-2} \pm 1,99 \cdot 10^{-3}$
Leber	$7,58 \cdot 10^{-3} \pm 1,03 \cdot 10^{-3}$	$7,57 \cdot 10^{-3} \pm 1,06 \cdot 10^{-3}$
Lungen	$8,31 \cdot 10^{-3} \pm 9,80 \cdot 10^{-4}$	$8,30 \cdot 10^{-3} \pm 1,02 \cdot 10^{-3}$
Muskeln	$9,89 \cdot 10^{-3} \pm 9,11 \cdot 10^{-4}$	$9,74 \cdot 10^{-3} \pm 1,03 \cdot 10^{-3}$
Ovarien	$1,31 \cdot 10^{-2} \pm 1,22 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-2} \pm 1,40 \cdot 10^{-3}$
Pankreas	$1,25 \cdot 10^{-2} \pm 1,19 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-2} \pm 1,34 \cdot 10^{-3}$
Knochenmark	$9,74 \cdot 10^{-3} \pm 9,15 \cdot 10^{-4}$	$9,13 \cdot 10^{-3} \pm 9,61 \cdot 10^{-4}$
Knochenoberfläche	$1,85 \cdot 10^{-2} \pm 1,71 \cdot 10^{-3}$	$3,35 \cdot 10^{-2} \pm 3,60 \cdot 10^{-3}$
Haut	$7,18 \cdot 10^{-3} \pm 6,75 \cdot 10^{-4}$	$7,10 \cdot 10^{-3} \pm 6,35 \cdot 10^{-4}$
Milz	$1,14 \cdot 10^{-2} \pm 1,07 \cdot 10^{-3}$	$1,13 \cdot 10^{-2} \pm 1,21 \cdot 10^{-3}$
Testes	$9,85 \cdot 10^{-3} \pm 9,50 \cdot 10^{-4}$	$9,71 \cdot 10^{-3} \pm 1,06 \cdot 10^{-3}$
Thymus	$1,06 \cdot 10^{-2} \pm 1,00 \cdot 10^{-3}$	$1,03 \cdot 10^{-2} \pm 1,09 \cdot 10^{-3}$
Schilddrüse	$1,10 \cdot 10^{-2} \pm 1,01 \cdot 10^{-3}$	$1,09 \cdot 10^{-2} \pm 1,17 \cdot 10^{-3}$
Harnblasenwand	$1,23 \cdot 10^{-2} \pm 1,13 \cdot 10^{-3}$	$1,22 \cdot 10^{-2} \pm 1,31 \cdot 10^{-3}$
Uterus	$1,32 \cdot 10^{-2} \pm 1,25 \cdot 10^{-3}$	$1,31 \cdot 10^{-2} \pm 1,40 \cdot 10^{-3}$
Ganzkörper	$1,04 \cdot 10^{-2} \pm 9,86 \cdot 10^{-4}$	$1,04 \cdot 10^{-2} \pm 1,11 \cdot 10^{-3}$
Effektivdosis	$1,11 \cdot 10^{-2} \pm 9,88 \cdot 10^{-4}$	$1,05 \cdot 10^{-2} \pm 1,13 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 19: Spezifische Organdosen (in mSv/MBq) mittels MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM für das trägerfreie  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

## 5. Diskussion

Unsere Ergebnisse ließen im Rahmen der visuellen Auswertung eine häufiger höhere myokardiale Aufnahme von  $^{123}\text{I}$ -MIBG beim Einsatz von der trägerfreien Substanz vermuten, die jedoch von der semiquantitativen Auswertung nicht bestätigt wurde. Die MMQ (4-6 h p.i. 0,945, 24 h p.i. 0,874), MLQ (4-6 h p.i. 0,945, 24 h p.i. 0,874) und MPQ (4-6 h p.i. 0,945, 24h p.i. 0,828) wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Bezüglich der Dosimetrie war eine geringfügig, aber nicht signifikant höhere Strahlenexposition durch den Einsatz von trägerfreiem  $^{123}\text{I}$ -MIBG festzustellen.

Der Vergleich von beiden dosimetrischen Programmen ergab keinen wesentlichen Unterschied bei der Ermittlung der effektiven Dosen. Lediglich bei der Berechnung der Knochendosis war die Organdosis im OLINDA/EXM- etwa doppelt so hoch wie im MIRDOSE3.1-Programm.

### 5.1 Selektion des Patientenkollektives

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kontrollkollektiv aus Patienten mit Verdacht auf Phäochromozytom oder Neuroblastom gebildet. Der klinische Verdacht auf Phäochromozytom oder Neuroblastom sollte sich szintigraphisch nicht bestätigt haben.

Eine Reihe von Studien hat den Einfluss von verschiedenen Erkrankungen auf die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme belegt. Bei den ausgewählten Patienten waren derartige Erkrankungen anamnestisch ausgeschlossen.

Eine weitere Bedingung zum Einschluss in das Kontrollkollektiv war ein rechtzeitiges Absetzen sämtlicher interferierender Medikamente. Die ausführliche Auflistung dieser Substanzen und ihr Wirkmechanismus sind der Tabelle 3 zu entnehmen (Bombardieri 2003).

Daher kann bei dem Kontrollkollektiv von einer physiologischen Verteilung des Radiopharmakons ausgegangen werden. Die genaue Auswirkung dieser Störfaktoren wird nachfolgend diskutiert.

## 5.2 Einflussfaktoren auf die Biodistribution von MIBG

Neben der Interaktion von Medikamenten kann eine Reihe von kardialen, neurologischen und systemischen Erkrankungen die myokardiale MIBG-Aufnahme beeinflussen.

Nakajima et al. haben als erste die durch die hypertrophe Kardiomyopathie verursachte Veränderungen der sympathischen Innervation des Herzens beschrieben (Nakajima 1990). Dieses Ergebnis haben seitdem mehrere Forschergruppen bestätigt (Ido 1997; Shimizu 2002).

Ähnliche Effekte wurden ebenfalls bei anderen Formen der Kardiomyopathie, zum Beispiel der dilatativen (Suzuki 1995; Yamazaki 1997; Momose 1999), der restriktiven (Matsuo 2002) und der medikamenteninduzierten Form (z.B. Anthrazykline) (Valdes Olmos 1995; Takano 1996) beobachtet.

Weiterhin wird im Rahmen eines Myokardinfarktes nicht nur die Perfusion des betroffenen Gebietes verhindert, sondern kommt es auch zu einer transienten oder chronischen Denervierung des Myokards (Satoh 1990; Sisson 1990; Podio 1995).

Hartikainen et al. haben in einer klinischen Studie 31 Patienten untersucht. 19 dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte ein Infarktgeschehen, während 12 Patienten an einer KHK ohne Infarktanamnese litten. Diese Patienten wurden mittels <sup>123</sup>I-MIBG- und Myokardperfusionsszintigraphie in Ruhe und unter Belastung untersucht. Sie konnten feststellen, dass das myokardiale adrenerge Gewebe sehr sensibel auf Ischämie reagiert, so dass bereits eine stabile KHK ohne stattgehabten Infarkt zu einer regionalen Denervierung führen könnte (Hartikainen 1997).

Auf den gleichen pathophysiologischen Mechanismus ist ebenfalls eine reduzierte myokardiale <sup>123</sup>I-MIBG Speicherung bei Patienten mit einem koronaren Vasospasmus (Takano 1995; Taki 1998) zurückzuführen.

Von den kardialen Erkrankungen abgesehen können auch diverse systemische Erkrankungen das autonome Nervensystem und somit auch die sympathische Innervation des Herzens beeinträchtigen.

Den häufigsten Vertreter stellt der Diabetes mellitus dar. Es ist bekannt, dass Diabetes sowohl zu einer Neuropathie (Poly-, Mono- oder autonom) als auch zu einer Mikroangiopathie führen kann. Deshalb kommt es bei diabetischen Patienten zu



einer gestörten sympathischen Innervation im Bereich des Herzens (Miyanaga 1995; Schnell 1995; Kim 1996).

Zu einer Polyneuropathie mit Beteiligung des autonomen Nervensystems und somit zu einer reduzierten  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme myokardial können ebenfalls verschiedene Amyloidose-Formen führen (Nakata 1995; Delahaye 1999; Coutinho 2004).

Außerdem stehen mehrere neurodegenerative Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der sympathischen Innervation des Herzens.

Das wichtigste und aktuell erforschte Krankheitsbild mit einer besonderen Bedeutung ist der Morbus Parkinson. Es ist nachgewiesen, dass im Rahmen eines M. Parkinson nicht nur zentrale dopaminerge Neuronen der Pars compacta der substantia nigra degenerieren, sondern auch periphere sympathische Nerven (Wakabayashi 1997; Goldstein 2003). Dies zeigt sich an einer Abnahme der myokardialen  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme (Yoshita 1997; Iwasa 1998; Spiegel 2005).

Die gleiche Beobachtung wurde bei Patienten mit einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (Yamamoto 1996; Druschky 1999) gemacht.

Bei verschiedenen Muskeldystrophien kommt es ebenfalls zu einer reduzierten myokardialen  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme (Machida 1994; Kaminaga 2001). Zu diesem Thema haben jedoch keine größeren Studien stattgefunden sondern nur vereinzelte Fälle sind beschrieben.

Im Gegensatz zu den vorbeschriebenen Krankheitsbildern kann es bei der Hypothyreose zu einer verstärkten Aufnahme des  $^{123}\text{I}$ -MIBG kommen. Momose et al. haben eine Gruppe von 8 hypothyreoten Patienten und eine Kontrollgruppe von 10 gesunden Probanden mittels planaren  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie untersucht, um die kardiale sympathische Aktivität zu überprüfen (Momose 1997). Die hypothyreoten Patienten wurden erneut nach Einstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage szintigraphiert. Sie konnten feststellen, dass sowohl die  $^{123}\text{I}$ -MIBG Aufnahme, die myokardiale Clearance von  $^{123}\text{I}$ -MIBG als auch der Noradrenalin-Plasmaspiegel signifikant höher bei den hypothyreoten Patienten als bei der Kontrollgruppe oder bei den gleichen Patienten nach Einleitung der Substitutionstherapie waren.

### 5.3 Normvarianten der myokardialen MIBG Aufnahme

An dieser Stelle sollte die physiologische Variabilität der MIBG-Speicherung diskutiert werden. Trotz Abwesenheit der vorbeschriebenen Erkrankungen (Kapitel 5.2) kann eine Beeinträchtigung der myokardialen  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Aufnahme vorliegen.

Tsuchimochi et al. untersuchten 29 gesunde Probanden mittels geträgerter  $^{123}\text{I}$ -MIBG Szintigraphie (Tsuchimochi 1995). Die Aufnahmen erfolgten 15 min (planar) und 4 h p.i. (planar+ SPECT). Das linksventrikuläre Myokard wurde in den SPECT-Aufnahmen in 9 Segmente unterteilt (polar map) und ausgewertet. Eine Abnahme der MIBG Aufnahme der inferioren Herzwand konnte mit zunehmendem Alter und vor allem bei Männern festgestellt werden.

Zu vergleichbaren Ergebnissen sind auch Estorch et al. im Jahr 1995 gekommen (Estorch 1995). 39 krebserkrankte Patienten wurden vor Chemotherapie mit Doxorubicin mittels geträgerter  $^{123}\text{I}$ -MIBG Szintigraphie untersucht. Der Quotient Herz zu Mediastinum wurde für die 4 h p.i. Aufnahmen bestimmt. Es wurde beobachtet, dass die myokardiale Aufnahme des MIBG vom Alter abhängig ist. Der Quotient lag für Patienten unter 20 Jahre bei 2,07, für Patienten zwischen 20 und 40 Jahre 1,89, für Patienten zwischen 40 und 60 1,83 und für Patienten über 60 Jahre 1,56. Der p-Wert war  $<0,001$  und somit statistisch signifikant.

Morozumi et al. haben 15 gesunde Probanden mittels geträgerter  $^{123}\text{I}$ -MIBG und Elektrokardiographie (EKG) mit dynamischer Spektralanalyse (DSA) untersucht (Morozumi 1997). Die Akquisition der planaren Aufnahmen erfolgte zu 5 Zeitpunkten: 15 min, 60 min, 110 min, 180 min und 240 min p.i., und die der SPECT-Aufnahmen 25 min und 250 min p.i.. Während der 15 min Aufnahme wurde gleichzeitig die DSA durchgeführt, um die neuronale Aktivität abzuschätzen. Der Prozentsatz der niedrigen Frequenzen wurde als Zeichen der sympathischen neuronalen Aktivität, während die hohen Frequenzen als Zeichen der parasympathischen neuronalen Aktivität gedeutet wurden. Der Quotient Herz zu Mediastinum ( $p<0,01$ ) und Auswaschraten des MIBG vom Herz ( $p<0,05$ ) zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Prozentsatz der niedrigen Frequenzen der DSA. Die regionale MIBG-Aufnahme der inferioren Herzwand korrelierte signifikant mit dem Prozentsatz der hohen ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ), aber nicht mit dem der niedrigen Frequenzanteilen.

Sie konnten zusätzlich feststellen, dass die myokardiale MIBG-Aufnahme bei Gesunden mit der sympathischen neuronalen Aktivität korreliert und dass eine inhomogene Verteilung des MIBG im linken Ventrikel eher physiologisch ist und eher mit dem Vagotonus als mit dem Sympathotonus korrelieren könnte.

Yano et al. untersuchten 7 gesunde, männliche Probanden mit dem Ziel zu klären, ob körperliche Aktivität und Lageänderung Einfluss auf die Kinetik von geträgertem <sup>123</sup>I-MIBG haben (Yano 1999). Alle Probanden unterlagen drei unterschiedlichen Studienprotokollen: liegend, sitzend und unter Belastungsbedingungen. Die Aufnahmen erfolgten 15 min, 1 h und 4 h p.i. Sie stellten fest, dass die Auswaschrates von geträgertem <sup>123</sup>I-MIBG gegenüber der Untersuchung im Liegen beschleunigt unter Belastungsbedingungen und im Sitzen war. Gleichzeitig wurde auch eine Erhöhung des Noradrenalinspiegels im Blut für diese beiden Protokolle nachgewiesen. Im Liegen war diese Veränderung nicht zu beobachten.

Mehrere Forschergruppen haben sich mit der myokardialen <sup>123</sup>I-MIBG-Aufnahme bei Ausdauersportlern beschäftigt (Estorch 1997; Koyama 2001).

Sie konnten feststellen, dass bei diesem Kollektiv die myokardiale MIBG-Aufnahme deutlich geringer im Vergleich zum Normalkollektiv ist und dass der Vagotonus die MIBG-Aufnahme beeinflussen könnte.

Zusammenfassend ist eine Übersicht der Einflussfaktoren der myokardialen <sup>123</sup>I-MIBG-Aufnahme in der Tabelle 20 zu finden.

<b>Erkrankungen</b>	kardial neurodegenerativ systemisch
<b>Iatrogen/ medikamenteninduziert</b>	(Tabelle 3)
<b>Physiologische Variabilität</b>	Alter Geschlecht sympathische neuronale Aktivität -Trainingsstatus -Untersuchungsbedingungen

Tabelle 20: Übersicht der Einflussfaktoren der myokardialen <sup>123</sup>I-MIBG-Aufnahme.

#### 5.4 Vergleich mit Literaturdaten

In dieser Arbeit wird das trägerfreie  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit der kommerziell erhältlichen, geträgerten Substanz bei einem Normalkollektiv verglichen.

Farahati et al. haben im Jahr 1996 (Farahati 1997) eine Untersuchung zum intraindividuellen Vergleich der beiden Formulierungen des MIBG an drei männlichen gesunden Probanden durchgeführt. In Abstand von 3 Wochen wurden die Probanden sowohl mit trägerfreiem als auch mit geträgertem  $^{123}\text{I}$ -MIBG untersucht. Blutentnahmen, Urinproben und Szintigraphien (planar und SPECT-Technik) wurden zu mehreren Zeitpunkten akquiriert, so dass die Bestimmung der Kinetik, der Clearance und die Abschätzung der Strahlenexposition möglich waren. Die Aufnahmen wurden mittels ROI-Technik semiquantitativ ausgewertet. Es wurde festgestellt, dass es zu einer signifikant höheren Aufnahme der trägerfreien Substanz im Herzen kommt. Die p-Werte der errechneten Quotienten Herz/Leber ( $p=0,96$ ) und Herz/Lunge ( $p=0,42$ ) haben jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied belegen können. Bei längeren Verweilzeiten der trägerfreien Substanz in den Organen wurde zusätzlich eine höhere Strahlenexposition nachgewiesen [Effektivdosis  $2,24 \cdot 10^{-2}$  (n.c.a.) versus  $1,76 \cdot 10^{-2}$  (c.a.) (mSv/MBq)].

Knickmeier et al. (Knickmeier 2000) haben 24 Patienten, die an Tachyarrhythmien litten, untersucht. Jeweils 12 dieser Patienten erhielten geträgertes und trägerfreies  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Zur Auswertung wurden keine planaren, sondern SPECT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen 4 h p.i. akquiriert. Im visuellen Vergleich der Intensitäten in Herz und Nachbarorganen wurde beobachtet, dass es zu einer stärkeren myokardialen MIBG-Anreicherung der trägerfreien Substanz kommt. Mit Hilfe von ROIs wurden in den SPECT-Bildern Quotienten für Herzwand zu Herzhalt, Herzwand zu Leber und Herzwand zu Lunge sowie Herzhalt zu Leber und Herzhalt zu Lunge für beide Gruppen berechnet und miteinander verglichen. Es kam zu einem deutlich höheren Quotienten zugunsten der trägerfreien Substanz für die Herzwand ( $p$  jeweils  $<0,005$ ), während der Vergleich der Quotienten von Herzhalt zu Organen keinen wesentlichen Unterschied für beide Stoffe ergab ( $p=0,39$  und  $p=0,21$ ). Somit hat diese Arbeitsgruppe eine höhere myokardiale Aufnahme der trägerfreien Substanz festgestellt. Eine dosimetrische Auswertung wurde nicht durchgeführt.

Die Tatsache jedoch, dass Radioaktivitätsverhältnisse zwischen Herzwand und Herzhalt unterschieden wurden, muss scharf kritisiert werden. Die Problematik des "spillovers" ist in der Nuklearmedizin, insbesondere in der Nuklearkardiologie, bekannt. Spillover ist ein Phänomen, das auf die eingeschränkte räumliche Auflösung des Mess-Systems zurückzuführen ist. Es repräsentiert die scheinbare Aktivität, die aus einem Bereich, in dem sich der Tracer stärker akkumuliert (z.B. in diesem Fall das Myokard), in eine benachbarte Region mit geringer Tracerkonzentration (in diesem Fall die Herzkammer) wegen der eingeschränkten räumlichen Auflösung „hineinstrahlt“. Dies führt zu falsch rekonstruierten Konzentrationen in beiden Regionen.

Verberne et al. haben Anfang dieses Jahres (Verberne 2006) eine Arbeit veröffentlicht, in der n.c.a. mit c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG bei der Beurteilung der sympathischen Innervation des Herzens verglichen wurden. Zum Einsatz kamen zwei Formen von c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit unterschiedlich hohen spezifischen Aktivitäten (MIBG-1 mit 200 MBq/ $\mu\text{mol}$  und MIBG-2 mit 40 MBq/ $\mu\text{mol}$ ) und n.c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit einer spezifischen Aktivität von 1,7 GBq/ $\mu\text{mol}$ . Die Aktivitäten wurden an 3 unterschiedlichen Gruppen von jeweils 6 Ratten appliziert: die erste Gruppe war die Kontrollgruppe, die zweite wurde mit Desipramin (Uptake-1 Blocker) und die dritte Gruppe mit Phenoxybenzamin (Uptake-2 Blocker) vorbehandelt. SPECT-Aufnahmen wurden 2 h nach Injektion der radioaktiven Substanz akquiriert. Die Biodistribution wurde ebenfalls untersucht (% der applizierten Aktivität pro Gramm Gewebe). N.c.a. wies die höchste absolute myokardiale Aufnahme auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum c.a. MIBG-1 konnte jedoch nicht festgestellt werden ( $p=0,05$ ). Die Blockade von Uptake-1 resultierte in einer signifikanten Abnahme der absoluten myokardialen Aufnahme lediglich für das n.c.a. MIBG ( $p=0,004$ ). Die Blockade von Uptake-2 führte zu einer signifikanten Reduktion der myokardialen Aufnahme von c.a. MIBG-1 ( $p<0,001$ ), jedoch nicht von n.c.a. oder c.a. MIBG-2. Die SPECT-Aufnahmen von n.c.a. MIBG zeigten die höchste relative myokardiale Aufnahme. Schlechter Kontrast zwischen Myokard und umgebendem Gewebe verhinderte die Beurteilung der relativen myokardialen Aufnahme von beiden geträgerten Formen. Bei einer höheren myokardialen Aufnahme, die auf einer höheren spezifischen und einer niedrigeren nicht-neuronalen Aufnahme zurückzuführen sei, wäre nach Ansicht dieser

Forschergruppe das n.c.a. MIBG das Radiopharmakon der Wahl zur Beurteilung der sympathischen Innervation des Herzens.

Die Übertragbarkeit jedoch von Tierexperimenten auf den Menschen ist fraglich und sollte kritisch hinterfragt werden. Weiterhin arbeitete diese Gruppe, wie auch Knickmeier et al., mit Quantifizierung von SPECT-Aufnahmen. Unser Einwand dazu wurde bereits extensiv geschildert. Überraschend ist, dass der Kontrast bei beiden geträgerten Formulierungen des MIBG so schlecht sei, dass die relative myokardiale Aufnahme nicht ermittelt werden konnte. Das ist ein Problem, das aus der Literatur noch nicht bekannt war, und ebenfalls für die schlechte Übertragbarkeit von Tierexperimenten auf den Menschen spricht.

Die Ergebnisse aus den eigenen Untersuchungen an 89 Patienten konnten visuell eine häufig höhere myokardiale MIBG-Aufnahme durch die trägerfreie Substanz bestätigen. Bei der semiquantitativen Auswertung von 39 Patienten haben wir jedoch, wie Farahati et al., die ROIs um das ganze Herz gelegt, und sind zu dem gleichen Ergebnis gekommen, nämlich dass der Einsatz von n.c.a.  $^{123}\text{I}$ -MIBG keine signifikante Steigerung der myokardialen MIBG-Aufnahme mit sich bringt. Die errechneten p-Werte für MMQ (4-6 h p.i. 0,945, 24 h p.i. 0,874), MLQ (4-6 h p.i. 0,945, 24 h p.i. 0,874) und MPQ (4-6 h p.i. 0,945, 24h p.i. 0,828) waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen trägerfreier und geträgerter Formulierung des MIBG. Auf eine getrennte Auswertung von Myokard und Blutpool mittels SPECT-Aufnahmen wurde wegen des Spillover verzichtet.

## 5.5 Dosimetrie

Bei der zusätzlich durchgeführten Dosimetrie zeigt sich ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis mit den Daten von Farahati (Farahati 1997).

Die Verweilzeiten sind für trägerfreies  $^{123}\text{I}$ -MIBG leicht verlängert [Ganzkörper:  $11 \pm 1,9$  h (c.a.) versus  $12,7 \pm 1,4$  h (n.c.a.)], was zu einer geringfügig höheren Strahlenexposition als bei der geträgerten Substanz führt [Effektive Dosis ( $10^{-2}$  mSv/MBq):  $1 \pm 0,2$  (c.a.) versus  $1,1 \pm 0,1$  (n.c.a.)].

Zur Abschätzung der Strahlenexposition stehen uns heutzutage zwei unterschiedliche Programme zur Verfügung: MIRDOSE3.1 und OLINDA/EXM.

MIRDOSE3.1 wurde im Jahr 1996 von Stabin vorgestellt (Stabin 1996).

Dieses Programm basiert auf dem MIRD-Formalismus (MIRD: Medical Internal Radiation Dose) Die angewandten S-Werte wurden im MIRD Pamphlet 11 im Jahr 1975 von Snyder et al. veröffentlicht (Snyder 1975). OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/ EXponential Modeling) stellt den Nachfolger von MIRDOSE3.1 dar. Das Programm wurde von Stabin im Jahr 2005 vorgestellt (Stabin 2005) und basiert ebenfalls auf dem MIRD-Formalismus. Die hierzu benutzten S-Werte wurden von Stabin (Stabin 2003) publiziert und werden ständig aktualisiert. Die aktualisierten S-Werte sind im Netz unter [www.doseinfo-radar.com](http://www.doseinfo-radar.com) einzusehen. Ein erster Vergleich von beiden Programmen fand in der Publikation von Stabin (Stabin 2005) statt.

Bei den effektiven Dosen fanden wir eine Abweichung von  $5,9\% \pm 1,1\%$  zwischen beiden Programmen. Bei den meisten Organdosen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,2$ ). Alle Dosisabschätzungen sind jedoch mit OLINDA/EXM leicht niedriger ausgefallen als mit MIRDOSE3.1.

Lediglich die Abschätzung der Knochendosis lieferte bei OLINDA/EXM etwa doppelt so hohe Dosiswerte wie bei MIRDOSE3.1 (n.c.a.: MIRDOSE3.1:  $1,85 \cdot 10^{-2} \pm 1,71 \cdot 10^{-3}$  versus OLINDA/EXM:  $3,35 \cdot 10^{-2} \pm 3,60 \cdot 10^{-3}$ , c.a.: MIRDOSE3.1:  $1,81 \cdot 10^{-2} \pm 4,22 \cdot 10^{-3}$  versus OLINDA/EXM:  $3,31 \cdot 10^{-2} \pm 8,15 \cdot 10^{-3}$  mSv/MBq).

Unsere Beobachtung ist kongruent mit den Ergebnissen von Stabin.

Stabin fand eine weitgehende Übereinstimmung zwischen beiden Programmen mit nur 1-2% Abweichung. Zwei Unterschiede konnte er allerdings feststellen. Der erste Unterschied betraf die Knochendosis. Dies sei auf Modifizierungen der absorbierten Fraktion für die angewandten Dosis-Modelle zurückzuführen (Stabin 2002). Der zweite Unterschied hing mit der Hautdosis zusammen. Sie sei bei OLINDA/EXM kleiner wegen eines Fehlers der MIRDOSE-Kodierung in dieser Berechnung (Stabin 2005). Bei den hier betrachteten Radiopharmaka liefert die Hautexposition jedoch keinen wesentlichen Dosisbeitrag.

## 6. Schlussfolgerung

Die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie ist eine bewährte Methode zur Darstellung der chromaffinen Zellen des sympathischen/adrenergen Systems. Neben der Diagnostik des Phäochromozytoms und von Tumoren des Grenzstranges wird heutzutage die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie im Rahmen der Parkinsondiagnostik vermehrt in Anspruch genommen. Meistens erfolgt die Untersuchung kombiniert mit einer Myokardperfusionsszintigraphie, um störende myokardiale Perfusionsminderungen auszuschließen. Deshalb haben wir als sinnvoll erachtet, eine Arbeit über die myokardiale MIBG Aufnahme anzufertigen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die zwei unterschiedliche Formen des  $^{123}\text{I}$ -MIBG miteinander verglichen: die geträgerte, im Handel erhältliche Form mit der trägerfreien, in unserem radiochemischen Labor hergestellte Form.

Der Vergleich hat drei Faktoren berücksichtigt:

- 1) die Qualität der Aufnahmen, die visuell festzustellen ist.
- 2) die mit Hilfe von ROIs objektivierbare MIBG-Aufnahme durch die Organe.
- 3) die Strahlenexposition der Patienten.

Visuell war häufig eine höhere myokardiale Aufnahme des trägerfreien  $^{123}\text{I}$ -MIBG im Vergleich zur Leber zu erkennen. Diese Ergebnisse konnten jedoch durch die ROI-gestützte semiquantitative Auswertung nicht bestätigt werden. Die errechneten Quotienten wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Formen des MIBG (c.a./n.c.a.) auf. Die leicht verlängerte Verweilzeit der trägerfreien Substanz in den Organen führte zu einer geringfügig, aber nicht signifikant höheren Strahlenexposition.

Zusätzlich erfolgte der Vergleich von dem bekannten und bewährten MIRDOSE3.1 zum OLINDA/EXM-Programm. Beide Programme lieferten vergleichbare Ergebnisse mit leicht reduzierten Dosisabschätzungen durch OLINDA/EXM. Lediglich bei der Organdosis für die Knochenoberfläche war ein größerer Unterschied zu verzeichnen. Durch OLINDA/EXM wurden etwa doppelt so hohe Dosiswerte für die Knochenoberfläche berechnet. Dies ist auf Modifikationen der absorbierten Fraktion für diese Modelle zurückzuführen.



Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit keinen signifikanten Unterschied der Biodistribution der trägerfreien oder geträgerten Substanz nachweisen. Beide Formulierungen von  $^{123}\text{I}$ -MIBG scheinen somit für die Darstellung der sympathischen Innervation des Herzens gleichgut geeignet.

Der Vergleich der beiden dosimetrischen Programme zeigte, dass beide Programme sehr ähnliche Ergebnisse liefern und gleichgut für die Dosisabschätzung von Radiopharmaka geeignet sind.

## 7. Appendix

Tabelle 6: Ergebnisse der visuellen Auswertung mit Vergleich der myokardialen Anreicherungsintensität gegenüber der Leber .

Patient-Nr.	Geschlecht	Alter	MIBG	4-6 h p.i.	24 h p.i.	Vergl. zur Leber (4-6 h p.i.)
1	m	27	n.c.a.	+	+	gleich
2	m	73	c.a.	+	+	schwächer
3	w	39	c.a.	+	+	schwächer
4	m	74	n.c.a.	+	+	schwächer
5	w	66	n.c.a.	+	+	schwächer
6	m	62	n.c.a.	+	+	schwächer
7	w	49	c.a.	+	+	schwächer
8	m	70	n.c.a.	+	+	schwächer
9	m	38	n.c.a.	+	+	gleich
10	w	63	n.c.a.	+	+	schwächer
11	w	50	n.c.a.	+	+	schwächer
12	m	70	n.c.a.	+	+	gleich
13	m	71	c.a.	+	+	schwächer
14	m	61	n.c.a.	+	+	gleich
15	m	38	c.a.	+	+	schwächer
16	m	68	c.a.	+	+	schwächer
17	w	66	n.c.a.	+	+	schwächer
18	w	56	n.c.a.	+	+	schwächer
19	w	63	c.a.	+	+	schwächer
20	m	61	c.a.	+	+	schwächer
21	m	42	c.a.	+	+	schwächer
22	w	60	n.c.a.	+	+	schwächer
23	m	44	c.a.	+	+	schwächer
24	m	65	n.c.a.	+	+	schwächer
25	m	58	c.a.	+	+	schwächer
26	m	7	c.a.	+	+	schwächer
27	w	21	c.a.	+	+	schwächer

Fortsetzung auf Seite 51

28	w	65	c.a.	+	+	schwächer
29	w	28	n.c.a.	+	+	gleich
30	m	66	c.a.	+	+	gleich
31	m	1	n.c.a.	+	+	stärker
32	m	52	c.a.	+	+	schwächer
33	w	64	n.c.a.	+	+	schwächer
34	m	50	c.a.	+	+	schwächer
35	w	61	c.a.	+	+	schwächer
36	w	69	c.a.	+	+	schwächer
37	w	37	c.a.	+	+	schwächer
38	w	61	c.a.	+	+	schwächer
39	m	52	n.c.a.	+	+	gleich
40	w	58	n.c.a.	+	+	schwächer
41	m	65	c.a.	+	+	schwächer
42	m	8	n.c.a.	+	+	gleich
43	w	38	n.c.a.	+	+	schwächer
44	w	53	n.c.a.	+	+	schwächer
45	m	77	c.a.	+	+	schwächer
46	m	54	n.c.a.	+	+	schwächer
47	m	39	n.c.a.	+	+	schwächer
48	m	72	n.c.a.	+	+	schwächer
49	w	68	c.a.	+	+	schwächer
50	m	61	c.a.	+	+	schwächer
51	m	24	c.a.	+	+	schwächer
52	m	56	c.a.	+	+	schwächer
53	m	65	n.c.a.	+	+	schwächer
54	w	66	c.a.	+	+	schwächer
55	m	58	c.a.	+	+	schwächer
56	m	59	n.c.a.	+	+	schwächer
57	w	57	n.c.a.	+	+	schwächer
58	w	42	n.c.a.	+	+	schwächer
59	m	76	n.c.a.	+	+	schwächer

Fortsetzung auf Seite 52

60	m	66	n.c.a.	+	+	gleich
61	m	58	c.a.	+	+	schwächer
62	m	52	n.c.a.	+	+	schwächer
63	w	76	c.a.	+	+	schwächer
64	m	32	n.c.a.	+	+	gleich
65	w	56	c.a.	+	+	gleich
66	m	66	c.a.	+	+	schwächer
67	m	3	c.a.	+	+	schwächer
68	w	74	c.a.	+	+	schwächer
69	m	60	c.a.	+	+	schwächer
70	w	60	n.c.a.	+	+	schwächer
71	w	76	c.a.	+	+	schwächer
72	w	59	n.c.a.	+	+	schwächer
73	w	45	c.a.	+	+	schwächer
74	w	27	c.a.	+	+	schwächer
75	w	59	n.c.a.	+	+	schwächer
76	m	52	n.c.a.	+	+	schwächer
77	m	47	n.c.a.	+	+	schwächer
78	w	49	n.c.a.	+	+	schwächer
79	m	46	c.a.	+	+	schwächer
80	m	55	n.c.a.	+	+	schwächer
81	m	30	c.a.	+	+	schwächer
82	m	41	n.c.a.	+	+	schwächer
83	w	53	n.c.a.	+	+	schwächer
84	m	73	n.c.a.	+	+	schwächer
85	m	73	c.a.	+	+	schwächer
86	m	70	n.c.a.	+	+	gleich
87	w	63	n.c.a.	+	+	schwächer
88	m	48	c.a.	+	+	schwächer
89	m	49	n.c.a.	+	+	schwächer

## 8. Abkürzungen

c.a.	carrier added= geträgert
DSA	Dynamische Spektral Analyse
LDR	Links-Dorsal-Rechts
MIBG	Meta-IodoBenzylGuanidin
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MLQ	Myokard-Leber-Quotient
MMQ	Myokard-Mediastinum-Quotient
MPQ	Myokard-Lunge-Quotient
n.c.a	no carrier added= trägerfrei
	Organ Level Internal Dose Assessment/
OLINDA/EXM	Exponential Modeling
p.i.	post injectionem
PIBG	Para-IodoBenzylGuanidin
ROI	Region of Interest
RVL	Rechts-Ventral-Links
SD	Standardabweichung
	Single Photon Emission Computed
SPECT	Tomography
	Time-Activity-Curves=
TAC	Zeit-Aktivitäts-Kurven

## 9. Literaturverzeichnis

1. Bombardieri, E., C. Aktolun, R. P. Baum, A. Bishof-Delaloye, J. Buscombe, J. F. Chatal, et al. (2003). "<sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(12): BP132-9.
2. Braune, S., M. Reinhardt, J. Bathmann, T. Krause, M. Lehmann und C. H. Lucking (1998). "Impaired cardiac uptake of meta-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure." Acta Neurol Scand **97**(5): 307-14.
3. Carrio, I. (2001). "Cardiac neurotransmission imaging." J Nucl Med **42**(7): 1062-76.
4. Coutinho, C. A., I. Conceicao, A. Almeida, G. Cantinho, L. Sargento und M. C. Vagueiro (2004). "Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I." Rev Port Cardiol **23**(2): 201-11.
5. Delahaye, N., S. Dinanian, M. S. Slama, H. Mzabi, D. Samuel, D. Adams, et al. (1999). "Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability." Eur J Nucl Med **26**(4): 416-24.
6. Dillman, L. T. (1970). "NM-MIRD pamphlet 6: radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation. 2." J Nucl Med: Suppl **4**:7-32.
7. Druschky, A., A. Spitzer, G. Platsch, D. Claus, H. Feistel, K. Druschky, et al. (1999). "Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by <sup>123</sup>I-MIBG-SPECT." Acta Neurol Scand **99**(5): 308-14.
8. Estorch, M., I. Carrio, L. Berna, J. Lopez-Pousa und G. Torres (1995). "Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine <sup>123</sup> uptake relates to age." J Nucl Cardiol **2**(2 Pt 1): 126-32.
9. Estorch, M., R. Serra-Grima, I. Carrio, A. Flotats, A. Lizarraga, L. L. Berna, et al. (1997). "Influence of prolonged exercise on myocardial distribution of <sup>123</sup>I-MIBG in long-distance runners." J Nucl Cardiol **4**(5): 396-402.
10. Farahati, J., D. Bier, M. Scheubeck, M. Lassmann, L. F. Schelper, I. Grelle, et al. (1997). "Effect of specific activity on cardiac uptake of iodine-123-MIBG." J Nucl Med **38**(3): 447-51.
11. Gasnier, B., M. P. Roisin, D. Scherman, S. Coornaert, G. Desplanches und J. P. Henry (1986). "Uptake of meta-iodobenzylguanidine by bovine chromaffin granule membranes." Mol Pharmacol **29**(3): 275-80.

12. Glowniak, J. V., J. E. Kilty, S. G. Amara, B. J. Hoffman und F. E. Turner (1993). "Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters." J Nucl Med **34**(7): 1140-6.
13. Goldstein, D. S. (2003). "Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities." Lancet Neurol **2**(11): 669-76.
14. Hartikainen, J., J. Mustonen, J. Kuikka, E. Vanninen und R. Kettunen (1997). "Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction." Am J Cardiol **80**(3): 273-7.
15. Ido, A., N. Hasebe, H. Nakamura, S. Ohi, S. Tsuji, A. Yokoyama, et al. (1997). "[Clinical significance of 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with hypertrophic cardiomyopathy]." Kaku Igaku **34**(9): 807-14.
16. Iwasa, K., K. Nakajima, H. Yoshikawa, A. Tada, J. Taki und M. Takamori (1998). "Decreased myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease." Acta Neurol Scand **97**(5): 303-6.
17. Kaminaga, T., K. Matsumura, H. Hatanaka und T. Shimizu (2001). "Abnormality of the myocardial sympathetic nervous system in a patient with Becker muscular dystrophy detected with iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy." Clin Nucl Med **26**(8): 701-3.
18. Kim, S. J., J. D. Lee, Y. H. Ryu, P. Jeon, Y. W. Shim, H. S. Yoo, et al. (1996). "Evaluation of cardiac sympathetic neuronal integrity in diabetic patients using iodine-123 metaiodobenzylguanidine." Eur J Nucl Med **23**(4): 401-6.
19. Kline, R. C., D. P. Swanson, D. M. Wieland, J. H. Thrall, M. D. Gross, B. Pitt, et al. (1981). "Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine." J Nucl Med **22**(2): 129-32.
20. Knickmeier, M., P. Matheja, T. Wichter, K. P. Schafers, P. Kies, G. Breithardt, et al. (2000). "Clinical evaluation of no-carrier-added meta-<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine for myocardial scintigraphy." Eur J Nucl Med **27**(3): 302-7.
21. Koyama, K., T. Inoue, A. Hasegawa, N. Oriuchi, E. Okamoto, Y. Tomaru, et al. (2001). "Alternating myocardial sympathetic neural function of athlete's heart in professional cycle racers examined with iodine-123-MIBG myocardial scintigraphy." Ann Nucl Med **15**(4): 307-12.
22. Machida, K., N. Honda, T. Mamiya, T. Takahashi, T. Kamano, A. Kashimada, et al. (1994). "Abnormal sympathetic innervation of the heart in a patient with myotonic dystrophy detected with I-123 MIBG cardiac SPECT." Clin Nucl Med **19**(11): 968-72.
23. Matsuo, S., I. Nakae, M. Takada, K. Murata und Y. Nakamura (2002). "Noninvasive identification of myocardial sympathetic and metabolic abnormalities in a patient with restrictive cardiomyopathy--in comparison with perfusion imaging." Ann Nucl Med **16**(8): 569-72.

24. Mayer, S., G. Karanikas, M. Rodrigues und H. Sinzinger (2000). "Influence of drugs on myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake in rabbit myocardium." Eur J Nucl Med **27**(3): 340-5.
25. McEwan, A. J., B. Shapiro, J. C. Sisson, W. H. Beierwaltes und D. M. Ackery (1985). "Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors." Semin Nucl Med **15**(2): 132-53.
26. Miyanaga, H., S. Yoneyama, T. Kamitani, S. Kawasaki, T. Takahashi und H. Kunishige (1995). "Clinical usefulness of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in diabetic patients with cardiac sympathetic nerve dysfunction." Jpn Circ J **59**(9): 599-607.
27. Momose, M., S. Inaba, T. Emori, K. Imamura, K. Kawano, T. Ueda, et al. (1997). "Increased cardiac sympathetic activity in patients with hypothyroidism as determined by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy." Eur J Nucl Med **24**(9): 1132-7.
28. Momose, M., H. Kobayashi, N. Iguchi, N. Matsuda, Y. Sakomura, H. Kasanuki, et al. (1999). "Comparison of parameters of 123I-MIBG scintigraphy for predicting prognosis in patients with dilated cardiomyopathy." Nucl Med Commun **20**(6): 529-35.
29. Morozumi, T., H. Kusuoka, K. Fukuchi, A. Tani, T. Uehara, S. Matsuda, et al. (1997). "Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects." J Nucl Med **38**(1): 49-52.
30. Nakajima, K., H. Bunko, J. Taki, M. Shimizu, A. Muramori und K. Hisada (1990). "Quantitative analysis of 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy." Am Heart J **119**(6): 1329-37.
31. Nakata, T., K. Shimamoto, S. Yonekura, N. Kobayashi, T. Sugiyama, K. Imai, et al. (1995). "Cardiac sympathetic denervation in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: detection with iodine-123-MIBG." J Nucl Med **36**(6): 1040-2.
32. Podio, V., M. T. Spinnler, T. Spandonari, C. Moretti, G. Castellano, M. Bessone, et al. (1995). "Regional sympathetic denervation after myocardial infarction: a follow-up study using [123I]MIBG." Q J Nucl Med **39**(4 Suppl 1): 40-3.
33. Samnick, S. und C. M. Kirsch (1999). "[A simple and rapid routine preparation of no-carrier added meta-I-123- and I-131-iodobenzylguanidine (I-123-MIBG and I-131-MIBG) for clinical nuclear medicine applications]." Nuklearmedizin **38**(7): 292-6.
34. Satoh, K., K. Katoh, H. Murata, S. Nishimura und H. Yamaguchi (1990). "[Assessment of ischemic damage of the cardiac sympathetic nerve function by semiquantitative analysis of 123I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)-SPECT--comparison with 201TI-CI-SPECT]." Kaku Igaku **27**(8): 821-31.



35. Schnell, O., C. M. Kirsch, J. Stemplinger, M. Haslbeck und E. Standl (1995). "Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy." Diabetologia **38**(11): 1345-52.
36. Shimizu, M., H. Ino, M. Yamaguchi, H. Terai, K. Hayashi, K. Nakajima, et al. (2002). "Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy." J Nucl Med **43**(1): 15-20.
37. Sisson, J. C., M. S. Frager, T. W. Valk, M. D. Gross, D. P. Swanson, D. M. Wieland, et al. (1981). "Scintigraphic localization of pheochromocytoma." N Engl J Med **305**(1): 12-7.
38. Sisson, J. C., D. M. Wieland, P. Sherman, T. J. Mangner, M. C. Tobes und S. Jacques, Jr. (1987). "Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function." J Nucl Med **28**(10): 1620-4.
39. Sisson, J. C., J. Johnson, G. Bolgos, J. J. Lynch, Jr., A. Uprichard, E. Driscoll, et al. (1990). "Portrayal of adrenergic denervation in the presence of myocardial infarction: a feasibility study." Am J Physiol Imaging **5**(4): 151-66.
40. Solanki, K. K., J. Bomanji, J. Moyes, S. J. Mather, P. J. Trainer und K. E. Britton (1992). "A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG)." Nucl Med Commun **13**(7): 513-21.
41. Spiegel, J., M. O. Mollers, W. H. Jost, G. Fuss, S. Samnick, U. Dillmann, et al. (2005). "FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease." Mov Disord **20**(5): 552-61.
42. Stabin, M. G. (1996). "MIRDose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine." J Nucl Med **37**(3): 538-46.
43. Stabin, M. G., M. Tagesson, S. R. Thomas, M. Ljungberg und S. E. Strand (1999). "Radiation dosimetry in nuclear medicine." Appl Radiat Isot **50**(1): 73-87.
44. Stabin, M. G., K. F. Eckerman, W. E. Bolch, L. G. Bouchet und P. W. Patton (2002). "Evolution and status of bone and marrow dose models." Cancer Biother Radiopharm **17**(4): 427-33.
45. Stabin, M. G. und J. A. Siegel (2003). "Physical models and dose factors for use in internal dose assessment." Health Phys **85**(3): 294-310.
46. Stabin, M. G., R. B. Sparks und E. Crowe (2005). "OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine." J Nucl Med **46**(6): 1023-7.

47. Suzuki, Y., T. Toyama, T. Kanda, J. Tsukagoshi, N. Isobe, H. Nagaoka, et al. (1995). "[Prognostic significance of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in dilated cardiomyopathy]." Kaku Igaku **32**(11): 1207-15.
48. Takano, H., T. Nakamura, T. Satou, K. Umetani, A. Watanabe, T. Ishihara, et al. (1995). "Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm." Am J Cardiol **75**(5): 324-9.
49. Takano, H., H. Ozawa, I. Kobayashi, S. Hamaoka, J. Nakajima, T. Nakamura, et al. (1996). "Myocardial sympathetic dysinnervation in doxorubicin cardiomyopathy." J Cardiol **27**(2): 49-55.
50. Taki, J., S. Yasuhara, T. Takamatsu, K. Nakajima, R. Tatami, S. Ishise, et al. (1998). "Value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with vasospastic angina." Eur J Nucl Med **25**(3): 229-34.
51. Taki, J., M. Yoshita, M. Yamada und N. Tonami (2004). "Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease." Ann Nucl Med **18**(6): 453-61.
52. Tobes, M. C., S. Jaques, Jr., D. M. Wieland und J. C. Sisson (1985). "Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine." J Nucl Med **26**(8): 897-907.
53. Tsuchimochi, S., N. Tamaki, E. Tadamura, M. Kawamoto, T. Fujita, Y. Yonekura, et al. (1995). "Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging." J Nucl Med **36**(6): 969-74.
54. Vaidyanathan, G. und M. R. Zalutsky (1995). "No-carrier-added meta-[123I]iodobenzylguanidine: synthesis and preliminary evaluation." Nucl Med Biol **22**(1): 61-4.
55. Valdes Olmos, R. A., W. W. ten Bokkel Huinink, R. F. ten Hoeve, H. van Tinteren, P. F. Bruning, B. van Vlies, et al. (1995). "Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [123I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy." Eur J Cancer **31A**(1): 26-31.
56. Verberne, H. J., K. de Bruin, J. B. Habraken, G. A. Somsen, J. L. Eersels, F. Moet, et al. (2006). "No-carrier-added versus carrier-added(123)I-metaiodobenzylguanidine for the assessment of cardiac sympathetic nerve activity." Eur J Nucl Med Mol Imaging **33**(4): 483-90.
57. Wakabayashi, K. und H. Takahashi (1997). "Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease." Eur Neurol **38 Suppl 2**: 2-7.
58. Wieland, D. M., J. Wu, L. E. Brown, T. J. Mangner, D. P. Swanson und W. H. Beierwaltes (1980). "Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine." J Nucl Med **21**(4): 349-53.

59. Wieland, D. M., L. E. Brown, W. L. Rogers, K. C. Worthington, J. L. Wu, N. H. Clinthorne, et al. (1981). "Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog." J Nucl Med **22**(1): 22-31.
60. Wieland, D. M., L. E. Brown, M. C. Tobes, W. L. Rogers, D. D. Marsh, T. J. Mangner, et al. (1981). "Imaging the primate adrenal medulla with [123I] and [131I] meta-iodobenzylguanidine: concise communication." J Nucl Med **22**(4): 358-64.
61. Yamamoto, T., N. Tamura, K. Nomura, A. Kaneko und K. Hamaguchi (1996). "[A case of familial amyotrophic lateral sclerosis with markedly decreased accumulation on 123I-MIBG myocardial scintigraphy and atonic bladder]." Rinsho Shinkeigaku **36**(2): 341-4.
62. Yamazaki, J., H. Muto, S. Ishiguro, K. Okamoto, H. Hosoi, H. Nakano, et al. (1997). "Quantitative scintigraphic analysis of 123I-MIBG by polar map in patients with dilated cardiomyopathy." Nucl Med Commun **18**(3): 219-29.
63. Yano, T., H. Yamabe und M. Yokoyama (1999). "Washout rate of 123I-metaiodobenzylguanidine increased by posture change or exercise in normal volunteers." Ann Nucl Med **13**(2): 89-93.
64. Yoshita, M., M. Hayashi und S. Hirai (1997). "[Iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the cases of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy]." Rinsho Shinkeigaku **37**(6): 476-82.
65. Wellmann HN und Zipes DP (1990). "Cardiac sympathetic imaging with radioiodinated metaiodobenzylguanidin (MIBG)." Progr Cardiol **3**: 161-174, 1990
66. W.S. Snyder, Mary R. Ford, G.G. Warner, and S. B. Watson. MIRD Pamphlet #11: S, Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs (PART 2). 1975; Society of Nuclear Medicine, Reston, VA. (<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=2199&RPID=1372>)
67. [www.doseinfo-radar.com](http://www.doseinfo-radar.com)

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und klinischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. Carl- Martin Kirsch, dem Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Entstehung dieser Arbeit.

Ich möchte mich herzlich bei meinem Betreuer und leitenden Oberarzt, Herrn Dr. med. Diplom- Physiker Dirk Hellwig, für die umfangreiche und engagierte Betreuung meiner Arbeit in jeder Phase ihrer Entstehung bedanken.

Auch danken möchte ich Frau Dr. Andrea Schaefer, Medizinphysikerin, für die ständige Unterstützung in EDV und dosimetrische Fragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Radiochemiker der Klinik Prof. Dr. Samuel Samnick, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner Freundin Maria gilt mein Dank für ihre Geduld.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie und ganz besonders meiner Mutter für ihre ununterbrochene Unterstützung und Motivation bedanken.

## 11. Publikationen

-M. O. Möllers, J. Spiegel, G. Farmakis, S. Samnick, C. M. Kirsch

“Comparison of pulmonary  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in patients with early parkinsonism.”

Nuklearmedizin 2005; 44: 49-68, Kongress der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Basel 2005

-G. Farmakis, D. Hellwig, A. Schaefer, S. Samnick, C. M. Kirsch

“Vergleich der Dosisabschätzung mittels MIRDOSE 3.1 und OLINDA am Beispiel von  $^{123}\text{I}$ -MIBG.”

Nuklearmedizin 2006; 45: 63-96, Kongress der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Berlin 2006.

-G. Farmakis, M. O. Möllers, J. Spiegel, U. Dillmann, S. Samnick, C. M. Kirsch

“Impact of pulmonary  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in patients with early parkinsonism.”

Hell. Journal of Nuclear Medicine, in press

-G. Farmakis, D. Hellwig, A. Schaefer, S. Samnick, C. M. Kirsch

“A comparison of carrier-added and no-carrier-added  $^{123}\text{I}$ -MIBG in the visualisation of the cardiac sympathetic innervation.”

Vortrag, European Association of Nuclear Medicine, Athens 2006

## 12. Lebenslauf

<b>Geburtsdatum</b>	21.04.1977
<b>Geburtsort</b>	Thessaloniki, GR
<b>Staatsangehörigkeit</b>	Griechisch
<b>Konfession</b>	Griechisch-Orthodox
<b>Familienstand</b>	Ledig
<b>Wohnort</b>	Saarbrückerstrasse 13 66424 Homburg
<b>Ausbildung</b>	
<b>1983-1989</b>	Grundschule in Thessaloniki
<b>1989-1995</b>	Gymnasium an der Deutschen Schule Thessaloniki
<b>1993</b>	Erwerb des englischen Sprachdiploms
<b>1995</b>	Abitur
<b>WS 96/97- SS 03</b>	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
<b>1999</b>	Ärztliche Vorprüfung
<b>WS 99/00</b>	Im Rahmen des ECTS Programms in Thessaloniki, GR
<b>09/2001</b>	1. Staatsexamen
<b>03/2002</b>	2. Staatsexamen
<b>05/2003</b>	3. Staatsexamen
<b>07/2003- 09/2004</b>	Arzt im Praktikum an der Klinik für Nuklearmedizin des Universitäts- klinikums des Saarlandes
<b>10/2004- jetzt</b>	Assistenzarzt an der Klinik für Nuklearmedizin des Universitäts- klinikums des Saarlandes