

**Einflussgrößen der Nephrotoxizität eines
Radiotracers am Beispiel der Radioimmuntherapie
mit ^{188}Re -anti-CD66**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung eines doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Liane Oehme

aus Görlitz

Dresden 2008

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke

2. Gutachter: Frau PD Dr. med. U. Nestle, Freiburg

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 2008

gez.: Prof. Dr. med. G. Wozel
Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Einführung in die Thematik.....	1
1.2.	Nierentoxizität bei Radionuklidtherapie	2
1.3.	Einflussgrößen und Zielstellung	2
1.3.1.	Mittlere Energiedosis in den Nieren.....	2
1.3.2.	Inhomogene Dosisverteilung.....	3
1.3.3.	Dosisleistung und Fraktionierung.....	4
1.3.4.	Sonstige Einflüsse	4
2.	Material und Methoden	5
2.1.	Ablauf der Radioimmuntherapie (RIT) zur Knochenmarkskonditionierung.....	5
2.1.1	Patientengut.....	5
2.1.2.	Einordnung der RIT in das Therapieschema.....	8
2.2.	Dosimetrie der Nieren.....	9
2.2.1.	Dosisbestimmung nach MIRD	9
2.2.1.1.	Grundprinzip	9
2.2.1.2.	Korrektur für individuelle Organgrößen	11
2.2.1.3.	Einbeziehung von inhomogenen Dosisverteilungen.....	12
2.2.2.	Strahlenphysikalische Eigenschaften potentieller Therapienuklide.....	13
2.2.3.	Dosimetrisches Standardvorgehen im Rahmen der Studie.....	13
2.2.4.	Neuberechnung der Nierendosen	15
2.2.4.1.	Abschätzung der individuellen Nierengröße.....	15
2.2.4.2.	Abschätzung der Aktivitätsverteilung innerhalb der Nieren	16
2.2.4.3.	Berechnungen nach dem Multiregionen-Modell	17
2.3.	Quantifizierung von biologischen Strahleneffekten	18
2.3.1.	Linear-Quadratisches-Modell und Biologisch Effektive Dosis (BED).....	18
2.3.2.	Biologisch Effektive Dosis in der Radionuklidtherapie	19
2.3.3.	Fraktionierung der Radionuklidapplikation	20
2.3.3.	Berechnung der BED für die Studie	21
2.3.3.1.	Effektive Halbwertszeiten und Dosen	21

2.3.3.2.	Gewebeparameter und Toleranzdosen	22
2.3.3.3.	Mehrfache Applikation des Radiopharmakons.....	23
2.3.3.4.	Hypothetische BED für andere Therapienuklide	23
3.	Ergebnisse	24
3.1.	Konventionell ermittelte Nierendosen.....	24
3.2.	Nierendosen bei Einbeziehung der individuellen Nierengröße	25
3.3.	Nierendosen bei inhomogener Verteilung des Radionuklids	28
3.4.	Biologisch Effektive Nierendosen.....	33
3.4.1.	Retrospektive Abschätzung der BED für die Studie.....	33
3.4.2.	Einfluss der fraktionierten Applikation	36
3.4.3.	BED bei Markierung des Antikörpers mit anderen Radionukliden	39
4.	Diskussion	44
4.1.	Kritische Beleuchtung des Dosimetrieverfahrens.....	45
4.1.1.	Bestimmung der Residenzzeit	45
4.1.2.	Einfluss der Nierenmasse.....	47
4.2.	Inhomogenität der Aktivitätsverteilung.....	49
4.3.	Verbesserte dosimetrische Verfahren.....	52
4.4.	Einschätzung der biologischen Wirkung.....	54
4.4.1.	Bewertung der BED für die Studie.....	54
4.4.2.	Gewebeparameter und Toleranzdosen	56
4.4.3.	Anwendbarkeit des BED-Konzepts.....	58
4.4.4.	Auswirkung von inhomogenen Dosisverteilungen.....	60
4.5.	Limitationen und Ausblick	61
5.	Zusammenfassung	64
6.	Literaturverzeichnis	66
7.	Anhang	75
A.	Radionephropathie	75
B.	Relevante Dosisfaktoren	75

C.	BED bei initialem Uptake gefolgt von biexponentieller Dosisleistung	77
D.	BED für fraktionierte Radionuklidapplikation.....	78
E.	Beispiele für den Zusammenhang von Dosis und BED	80
F.	Fehlerschätzung für die BED bei monoexponentieller Dosisleistung.....	84
Eidesstattliche Erklärung		88
Danksagung		89
Thesen		90

Verzeichnis der Abkürzungen

BED	Biological Effective Dose, Biologisch Effektive Dosis
BMT	Bone Marrow Transplantation, Knochenmarkstransplantation
BVH	Volumen-Histogramm der Biologisch Effektiven Dosis
DF	Dose Factor, Dosisfaktor
DVH	Dose Volume Histogram, Dosis-Volumen-Histogramm
EUD	Equivalent Uniform Dose, Äquivalente Homogene Dosis
LQ-Modell	Linear-Quadratisches Modell
MIRD	Medical Internal Radiation Dosimetry: die Abkürzung bezeichnet sowohl das Komitee als auch die von diesem entwickelte Methodik
OLINDA	Organ Level INternal Dose Assessment, Programmbezeichnung
PSL	Photo Stimulable Luminescence, Photostimulierte Lumineszenz
RADAR	RAdiation Dose Assessment Resource
RE	Relative Effectiveness, Relative Effektivität
RIT	Radioimmuntherapie
ROI	Region of Interest
TBI	Total Body Irradiation, Externe Ganzkörperbestrahlung

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

In den vergangenen Jahren ist das Spektrum von systemischen Therapien mit offenen Radionukliden über die traditionelle Radiojodtherapie von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen hinaus verbreitert worden. Bei vielen Tumorerkrankungen werden radioaktiv markierte Antikörper bzw. Antikörperfragmente und Peptide therapeutisch eingesetzt, auch Schmerztherapien bei ossären Metastasen werden immer häufiger durchgeführt. Dies hängt einerseits mit einer zunehmenden Inzidenz von Tumorerkrankungen zusammen, z.B. von Lymphomen, Karzinomen, Prostata- und Mammakarzinomen [57], andererseits auch mit dem wachsenden Verständnis für die molekularen Prozesse auf zellulärer Ebene, welches die Entwicklung geeigneter Radiopharmaka befördert. Molekulare Targets können immer besser adressiert werden, jedoch bleiben unspezifische—Anreicherungen des Radiopharmakons in Geweben und Organen, welche nicht Ziel der Therapie sind, unvermeidlich [9]. Bei der Radioimmuntherapie (RIT) werden Antikörper radioaktiv markiert, diese richten sich gegen entsprechende Antigene, welche z.B. von Tumorzellen verstärkt exprimiert werden. Der Uptake im Tumor ist in Kombination mit einem geeigneten Strahler ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg, während die mit dem Blut zirkulierende Radioaktivität wegen der damit verbundenen Knochenmarkstoxizität häufig dosislimitierend wirkt [37]. Eine besondere Form der Radionuklidtherapie bildet die Radioimmuntherapie (RIT) mit ^{188}Re -anti-CD66-Antikörpern zur Knochenmarksablation bei Leukämiepatienten vor Stammzelltransplantation [10, 11, 53, 81]. Hier wird auf das Erreichen einer hohen Knochenmarksdosis abgezielt. Ausgenutzt wird dabei die Bindung des Antikörpers an gesunden Knochenmarkszellen, Tumorzellen werden über den so genannten Cross-fire-Effekt bestrahlt. Die Radiopharmakaakkumulation in anderen Organen (vor allem Milz, Niere und Leber) kann zu erheblichen Strahlenbelastungen führen. Die prätherapeutische Dosimetrie hat deshalb vor dem Hintergrund der besonderen Strahlensensibilität der Niere einen hohen Stellenwert. Inzwischen sind, wenn auch in geringem Maße, aus der Literatur Fälle von schwerer Nephropathie bekannt geworden [86, 112].

1.2. Nierentoxizität bei Radionuklidtherapie

Während einer Radionuklidtherapie erfolgt durch die Nieren die Clearance des Radiopharmakons aus dem Blut, eine Reabsorption kleiner Moleküle in den Tubuli oder auch Rezeptorbindung und somit längere Verweildauern im Nierengewebe sind möglich. Dadurch kann eine Radionephropathie (Anhang A) verursacht werden, einige in der Literatur veröffentlichte Fälle bei Anwendung von ^{90}Y -DOTATOC sind in der Übersichtsarbeit von Lambert et al. zusammengestellt [56]. Valkema et al. berichten über Nierenschäden nach Therapie mit ^{90}Y markierten Peptiden [104]. Barone und Mitarbeiter haben ebenfalls eine Abnahme der Kreatinin-Clearance nach Rezeptorradiotherapie festgestellt [3]. Bereits erwähnt wurden renale Schädigungen bei der Radioimmuntherapie zur Knochenmarkskonditionierung.

1.3. Einflussgrößen und Zielstellung

Diese Arbeit soll ermitteln, welche Auswirkung die Anwendung neuerer Modelle und individueller Patientendaten auf die Dosisbestimmung der Niere haben und welche Empfehlungen daraus abzuleiten sind. Dies erfolgt retrospektiv auf der Basis von Daten einer Studie, innerhalb derer eine Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 durchgeführt wurde. Die Einflussgrößen, welche das Risiko einer radiogenen Nephropathie bestimmen, sollen quantifiziert sowie die dabei auftretenden Unsicherheiten abgeschätzt werden. Zu untersuchen ist, ob aus der durchgeführten RIT für das betrachtete Patientenkollektiv Konsequenzen im Sinne einer erhöhten Nierentoxizität zu erwarten sind. Besonders betrachtet werden müssen die mittlere Nierendosis, der Einfluss einer inhomogenen Dosisverteilung und die Zeitabhängigkeit der Dosisleistung auf die biologische Strahlenwirkung, weshalb Berechnungen auch für weitere Radionuklide durchgeführt werden.

Im Folgenden werden die erwarteten Einflussgrößen eingeführt und jeweils konkretisiert, worauf bei den Ausführungen der folgenden Kapitel besonders eingegangen werden soll.

1.3.1. Mittlere Energiedosis in den Nieren

Der wichtigste Faktor überhaupt, welcher das Risiko einer Nierenerkrankung nach einer Therapie mit ionisierender Strahlung beeinflusst, ist die Energiedosis. Im Falle der externen Strahlentherapie wird versucht, durch entsprechende Bestrahlungstechnik das bestrahlte Volumen und, falls nicht die Niere selbst das Zielorgan ist, die Energiedosis so gering wie

möglich zu halten. Das paarige Auftreten des Organs und die parallele Architektur der Nieren tragen zu einer Minimierung des Strahlenrisikos bei. Bei externen Ganzkörperbestrahlungen können Abschirmungen eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu ist bei der Radionuklidtherapie die Verteilung des Radiopharmakons im Körper weniger beeinflussbar. Da für therapeutische Anwendungen Radiopharmaka eingesetzt werden, welche Strahlung kurzer Reichweite emittieren, wird die Dosis im Wesentlichen nur durch die in den Nieren selbst kumulierte Aktivität, die Nierenmasse und das Radionuklid bestimmt. Die Ermittlung der Dosis ist schwieriger und ungenauer als in der externen Strahlentherapie, da die Erfassung der Biodistribution des Radiopharmakons nur mit begrenzter räumlicher und zeitlicher Auflösung durch Szintigraphie möglich und die Quantifizierung ebenfalls mit erheblichen Fehlerquellen behaftet ist. Die Dosisberechnungen selbst wiederum basieren auf Modellannahmen. Eine direkte Dosismessung im Organ ist nicht möglich.

Näher betrachtet wird deshalb am Beispiel der Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 das Vorgehen bei der Gewinnung der biokinetischen Daten aus einer Serie von Szintigrammen und die Dosimetrie nach dem Konzept MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) hinsichtlich möglicher Unsicherheiten. Weiterhin wird die individuelle Nierenmasse nach verschiedenen Methoden retrospektiv abgeschätzt, um die erzielte Nierendosis genauer als bei Verwendung einer Standardmasse anzugeben.

1.3.2. Inhomogene Dosisverteilung

Die Aktivitätsverteilung kann sich durch unterschiedliche Uptake- und Eliminationsprozesse in verschiedenen Nierenregionen unterscheiden, dies führt zu unterschiedlichen Residenzzeiten und wird sich somit auf die lokale Dosisverteilung auswirken. Es ist zu erwarten, dass bei Einsatz von Strahlern mit kurzer Reichweite eine inhomogenere Dosisverteilung entsteht als bei Strahlern mit größerer Reichweite [38, 52]. Höhere Dosen in einzelnen Nierenregionen könnten das Risiko eines Strahlenschadens erhöhen.

Das Nierenmodell nach MIRD Pamphlet 19 erlaubt eine differenziertere Dosisbestimmung für Subkompartimente der Niere [6] und wird deshalb angewendet. Die Markierung des CD66-Antikörpers ist neben ^{188}Re auch mit ^{90}Y möglich [83], ein mit ^{131}I markierter CD45-Antikörper kann ebenso zur Knochenmarkskonditionierung eingesetzt werden [63, 74]. Für alle genannten Nuklide werden die Abweichungen der regionalen Dosen zum einfachen MIRD-Modell mit homogener Aktivitätsverteilung im Organ berechnet.

1.3.3. Dosisleistung und Fraktionierung

Aus der externen Strahlentherapie ist bekannt, dass Normalgewebe die Dosis deutlich besser toleriert, wenn fraktioniert bestrahlt wird, während die Wirkung auf Tumorgewebe nahezu unverändert bleibt. Die Begründung findet sich in dem bereits von Barendsen 1982 festgestellten nichtlinearen Zusammenhang zwischen Dosis und Strahleneffekt [2]. Während der kontinuierlichen Dosisapplikation bei der Radionuklidtherapie werden ständig Strahlenschäden erzeugt, parallel dazu verläuft der Prozess der Erholung von sublethalen Schäden. Dies führt dazu, dass die biologische Strahlenwirkung von der Dosisleistung abhängt, höhere Dosisleistungen sind biologisch wirksamer [20, 108].

Es muss geprüft werden, ob Konzept der Biologisch Effektiven Dosis (BED) anwendbar ist. Notwendige Berechnungsgrundlagen werden hergeleitet und auf das Datenmaterial angewendet. Somit kann die Auswirkung einer Markierung des Antikörpers mit Nukliden unterschiedlicher Halbwertszeit (^{188}Re , ^{90}Y , ^{131}I) auf die Nierendosis abgeschätzt werden. Die Auswirkung einer fraktionierten Applikation des Radiopharmakons muss ebenfalls berechnet werden.

Die Diskussion ist auch darauf gerichtet, welchen Stellenwert Erfahrungen der externen Strahlentherapie hinsichtlich der Nierentoleranzdosis haben und wie sich eine zusätzliche Ganzkörperbestrahlung auswirkt [86].

1.3.4. Sonstige Einflüsse

Es ist vorstellbar, dass die Toleranzdosis für die Nieren individuell variiert. Dies kann vom Alter des Patienten, genetischen Faktoren, anderen Erkrankungen (z.B. Diabetes) und Medikamenten abhängen [4]. Einen Einfluss dürften auch vorangegangene und begleitende Chemo- oder Strahlentherapien sowie der zeitliche Abstand zu diesen haben. Eine Prophylaxe von Radionephropathien scheint durch zusätzliche Gaben von Aminosäuren, welche den Uptake und somit die Energiedosis an sich senken, und/oder der Behandlung mit ACE-Hemmern oder ATII-Rezeptorantagonisten möglich [16, 56, 84].

Auf diese Faktoren wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen.

2. Material und Methoden

2.1. Ablauf der Radioimmuntherapie (RIT) zur Knochenmarkskonditionierung

Die Betrachtungen zur Nierentoxizität erfolgen beispielhaft für die Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66. In einer Phase-II-Studie („Knochenmarktargeting mit Radioimmunkonjugaten und dosisreduzierte Konditionierung bei Patienten >55 Jahre mit myelodysplastischem Syndrom“, EK 150112002) wurden Radioimmunkonjugate im Rahmen der Konditionierung vor Stammzelltransplantation eingesetzt. Das Ziel bestand darin, sowohl die therapieassoziierte Frühmortalität als auch das Rezidivrisiko zu senken. Dazu wurde eine intensitätsreduzierte Chemo/Immunkonditionierung mit einer auf das Knochenmark zielenden Radioimmuntherapie kombiniert. Durch diese Vorbehandlung sollen die vorhandenen Leukämiezellen zerstört und das Immunsystem unterdrückt werden, damit die Spenderzellen anwachsen können.

Der Ablauf der nuklearmedizinischen diagnostischen Untersuchungen und das therapeutische Vorgehen sind typisch und nicht von Patientengruppe, Erkrankung und weiteren Konditionierungsmaßnahmen abhängig. Unterschiede zu anderen Studien und klinischen Anwendungen können in der Wahl des Antikörpers, dem verwendeten Radionuklid sowie der für das Knochenmark angestrebten Dosis und den als tolerabel angesehenen Referenzdosen für die anderen Organe bestehen.

2.1.1 Patientengut

Eingeschlossen wurden Patienten im höheren Lebensalter, welche an einem myelodysplastischen Syndrom litten und für eine Knochenmarkstransplantation in Frage kamen. Insgesamt wurden innerhalb von 3 Jahren 26 Patienten rekrutiert. Dabei handelte es sich um 12 männliche und 14 weibliche Patienten, das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Radioimmuntherapie betrug 64 Jahre (53 bis 75). Eine zusammenfassende Übersicht über Erkrankungen und Behandlungen zeigt Tabelle 1.

Tab. 1: Patientengut

Pat-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Diagnose	Zeitpunkt Erstdiagnose	Zeitpunkt RIT	Vortheraipen	Vor-/ Begleiterkrankungen
1	m	65	79	172	AML nach MDS	02/2003	10/2003		
2	m	53	68	168	AML M2 nach FAB	08/2003	10/2003	2 x Polychemotherapie	Venenbypass, Typ-II- Diabetes, Hypertonie, chron. Nikotinabusus. Z.n. Thorakotomie li. u. Segmentresektion
3	m	64	83	168	AML FAB M5	09/2002	12/2003		Hyperthyreose mit knot. Struma, Typ-II- Diabetes, Hypertonie, BPH, Mb. Bechterew, Colitis ulcerosa
4	w	64	50	156	sekundäre AML bei MDS	2003	04/2004	2 x Chemotherapie	Z.n. Pilz-Pneumonie
5	w	67	62	172	AML FAB M2	03/2004	05/2004	Chemotherapie	COPD, Z.n. Hemikolektomie
6	m	65	82	171	AML M0 aus MDS	02/2004	07/2004	3 x Chemotherapie	Silikose, Prostatahyperplasie, Hypertonie, Schilddrüsenkarzinom 1995 (OP und Radioiodtherapie)
7	m	68	87	182	AML FAB M6	05/2004	08/2004	Chemotherapie	Z.n. CCE, BBH, Z.N. Ulcus ventriculi
8	w	57	102	168	AML FAB M4	2003	08/2004	mehrere Poly-Chemotherapien	Adipositas, akutes Nierenversagen nach Vancomycin-Therapie
9	w	65	69	170	AML FAB M1	06/2004	09/2004	Induktionschemotherapie	COPD, Z.n. Hepatitis B
10	w	67	57	160	AML FAB M5a	05/2000	09/2004	zweimalige Induktionstherapie	Hypertonie, Glaukom, Mb. Bechterew
11	m	67	61	165	AML FAB M1/2	08/2004	10/2004	Induktionschemotherapie	Chlorom, Aspergillose u. Thrombose 08/2004
12	w	61	78	168	AML FAB M5	11/2005	03/2005	Induktionschemotherapie	Lupus erythematodes (MTX-Therapie), KHK
13	m	65	66	172	AML FAB M1	10/2004	05/2005	Induktionschemotherapie	arterielle Hypertonie, chemotherapieinduzierte Anämie

Tab. 1 (Fortsetzung): Patientengut

14	w	64	58	160	AML FAB M2	03/2005	06/2005	2 x Induktionschemotherapie	Typ-II-Diabetes, Hypertonie
15	w	64	59	150	AML FAB M5b	04/2005	07/2005	2x Chemotherapie	Splenektomie nach Milzruptur 04/2005
16	m	62	111	178	AML FAB M4	05/2005	09/2005	Doppelinduktionstherapie	Hyperurikämie, Hypertonie, alter Myokardinfarkt, Stent, Typ-II-Diabetes
17	f	64	61	158	AML FAB M1	02/2004	09/2005	Mehrfache Induktionstherapie	Diabetes, Hypertonie
18	m	66	64	180	AML nach MDS RAB	12/2003	10/2005		MRSA-Infektion, Mukositis nach Radatio re. Hals 06/2005
19	f	64	59	149	AML FAB M4	05/2005	10/2005	Doppelinduktion u. Konsolidierungstherapie	arzneimittelinduzierte Agronulozytose (< 20 Tage), Glaukom, Hepatitis C, Zervix-Ca 1990
20	f	61	75	168	AML aus MDS	09/2005	11/2005		Rheumatoide Arthritis, Osteoporose
21	m	75	76	163	AML	06/2005	11/2005	2 x Chemotherapie	
22	m	68	70	179	AML FAB M0	09/2005	01/2006		alter Myokardinfarkt, Hypertonie, initial Langzeit-Leukopenie
23	f	64	78	165	AML FAB M2, sekundäres MDS	11/2001	03/2006	Chemotherapie, autologe Stammzelltransplantation	
24	f	67	78	169	AML FAB M4	06/2006	09/2006	Induktionschemotherapie	sekund. Thrombozytopenie, Typ-II-Diabetes mit Augenkomplikationen, Hypertonie, Pilz-Pneumonie, Hypothyreose
25	f	66	59	161	sekundäres AML FAB M0/M1	07/2006	10/2006	intermittierende Chemo- u. Induktionstherapie	Polyzythemia vera (vor 23 J.), Hyperkaliämie, Pilz-Pneumonie
26	m	64	75	168	MDS	06/2004	12/2006		COPD, Hämosiderose, Gelenkimplantate

2.1.2. Einordnung der RIT in das Therapieschema

Im Vorfeld der geplanten Stammzelltransplantation erhielten alle Patienten eine szintigraphische Nierenuntersuchung mit ^{99m}Tc -MAG3, um eine Nierenfunktionsstörung im Sinne einer verzögerten Ausscheidung und deutlich verminderter MAG3-Clearance auszuschließen. Eine Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc -Granulocyte (Scintimun® Schering AG) wurde durchgeführt, um aus der Verteilung des Antikörpers zu erkennen, ob die Intention der lokalen Knochenmarksbestrahlung überhaupt sinnvoll ist. Es handelt sich dabei genau um jenen anti-CD66a,b,c,e-Antikörper, der auch für die Therapie eingesetzt wird.

14 Tage vor dem Tag der geplanten Transplantation startete in der Klinik für Nuklearmedizin die eigentliche Vorbereitung (dargestellt in Abb. 1) mit der Gabe einer Testdosis ^{188}Re -anti-CD66, den Verteilungsmessungen zur Dosimetrie und der Gabe der daraus berechneten Aktivitätsmenge ^{188}Re -anti-CD66 zur Knochenmarksbestrahlung. Nach 48 Stunden wurden die Patienten unter Einhaltung der gesetzlichen Auflagen in die Medizinische Klinik verlegt, wo die Chemotherapie eingeleitet und schließlich die Übertragung der Knochenmarksstammzellen des Spenders vorgenommen wurde.

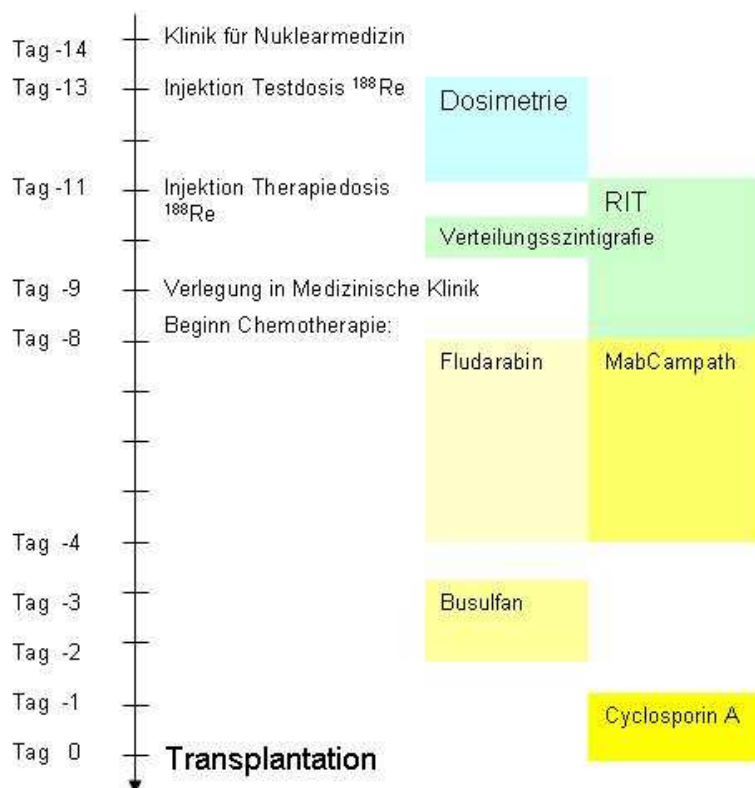


Abb. 1: Gesamtablauf der Behandlung

Nachuntersuchungen wurden in der Medizinischen Klinik durchgeführt, um den Erfolg der Transplantation zu beurteilen. Gleichzeitig wurden 28, 180 und 360 Tage nach Transplantation eventuelle Organtoxizitäten (insbesondere Schleimhaut, Lunge, Leber, Darm, Niere) erfasst.

2.2. Dosimetrie der Nieren

Die biologischen Wirkungen bei Anwendung offener Radionuklide basieren primär darauf, dass Strahlungsenergie in Geweben und Organen absorbiert wird. Aufgabe der Dosimetrie ist es, die entsprechende Dosis, nämlich absorbierte Energie pro Masseinheit Gewebe, zu ermitteln. Die Bestimmung dieser Energiedosen für die einzelnen Organe und Gewebe ist Grundvoraussetzung:

- zur Abschätzung von Strahlenrisiken bei diagnostischen Untersuchungen
- bei Radionuklidtherapien zur Optimierung (meist Maximierung) des Effekts in der Zielstruktur bei gleichzeitiger Minimierung der radiotoxischen Wirkungen in den übrigen Organen und Geweben, immer hinsichtlich einer bestmöglichen Individualisierung der Therapie
- beim Vergleich therapeutischer Ergebnisse verschiedener Institutionen
- zur Untersuchung radiobiologischer Zusammenhänge zwischen applizierten Dosen und beobachteten Strahlenwirkungen
- zur vergleichenden Beurteilung von Radionuklidtherapie und externer Bestrahlung.

Dosimetrische Berechnungen erfolgen auf der Basis einer allgemein anerkannten Methode (MIRD, Medical Internal Radiation Dosimetry) und erfordern die Kenntnis der räumlichen und zeitlichen Verteilung des Radiopharmakons. Das Vorgehen im Detail ist jedoch schwierig und nicht standardisiert. Eine grundsätzliche Handlungsanleitung ist in den Arbeiten [45, 92] zu finden.

2.2.1. Dosisbestimmung nach MIRD

2.2.1.1. Grundprinzip

Der in den 60er Jahren entwickelte Formalismus zur Dosimetrie (MIRD-Schema) erlaubt die Bestimmung der mittleren Dosis in einem Organ, hier Zielorgan (Targetorgan) genannt, wenn die Zeit-Aktivitätskurven in den Quellorganen (Sourceorganen) bekannt sind und ein bestimmtes stilisiertes antropomorphes Modell zugrunde gelegt wird [60]. Das Zielorgan ist

Empfänger von Strahlungsenergie, welche ihren Ursprung in allen Quellorganen hat, das sind also alle jene, welche in irgendeinem Zeitraum Radioaktivität enthalten, inklusive ggf. des Zielorgans selbst. Die Dosisbeiträge aller Quellorgane summieren sich.

$$D_T = \sum_S D_{T \leftarrow S} \quad (1)$$

D_T Dosis im Targetorgan T

$D_{T \leftarrow S}$ Dosis im Targetorgan T, welche aus Strahlung des Sourceorgans S resultiert

Dabei wird im Zielorgan jeweils nur ein bestimmter Bruchteil der von der Quelle emittierten Energie absorbiert.

$$D_{T \leftarrow S} = \frac{\tilde{A}_S * \Delta * \varphi_{T \leftarrow S}}{m_T} = \tilde{A}_S * S_{T \leftarrow S} \quad (2)$$

\tilde{A}_S Kumulierte Aktivität im Sourceorgan S

Δ Gesamtenergie, die pro Zerfallsereignis emittiert wird

$\varphi_{T \leftarrow S}$ Bruchteil der Energie, die bei einem in S stattfindenden Zerfall in T absorbiert wird

m_T Masse des Targetorgans

$S_{T \leftarrow S}$ der so genannte S-Wert für das Target-Source-Paar, fasst die drei letztgenannten Größen zusammen

Die Zerfallsenergie ist durch das Radioisotop gegeben und in entsprechenden Tabellen zu finden, wobei meist eine detaillierte Unterteilung entsprechend der Art der Emission (α , β , γ , Auger-Elektronen) vorgenommen ist. Der absorbierte Bruchteil ist abhängig von der Art und Energie der Emission, von den geometrischen Beziehungen zwischen Source- und Targetorgan (Größe, Form, Abstand) sowie der Gewebecharakteristik (Dichte, Massenzahl) von Source, Target und dazwischen liegendem Gewebe. Zur Bestimmung des absorbierten Bruchteils wurden idealisierte Modelle definiert, d.h. eine Anordnung entsprechender stilisierter Organe in bestimmter Größe, Form und Zusammensetzung. Per Monte-Carlo-Rechnung wurden für viele Radionuklide und Souce-Target-Paare die absorbierten Bruchteile berechnet.

Die daraus abgeleiteten S-Werte sind tabelliert und beschreiben also die Dosis in einem Targetorgan pro Einheit kumulierte Aktivität in einem Sourceorgan [94]. Entsprechende Angaben sind beispielsweise durch die RADAR Gruppe (gegründet von M. Stabin 2001) im Internet verfügbar gemacht (www.doseinfo-radar.com). Eine Übersichtsdarstellung ist in

[95] zu finden. Ebenfalls von Stabin wurde ein Programmpaket OLINDA entwickelt und vertrieben, in welches diese Daten integriert worden sind [96]. Gleichung (2) wird hier noch modifiziert, indem zunächst durch die injizierte Aktivität A_I dividiert wird. Der Quotient aus kumulierter Aktivität und injizierter Aktivität wird als Residenzzeit τ bezeichnet. Anstelle des S-Wertes hat sich die Bezeichnung Dosisfaktor DF (Dose Conversion Factor) durchgesetzt:

$$\frac{D_{T \leftarrow S}}{A_I} = \frac{\tilde{A}_S}{A_I} * S_{T \leftarrow S} = \tau_S * DF_{T \leftarrow S} \quad (3)$$

Die Limitationen der S-Werte liegen darin, dass bei ihrer Ermittlung von homogenen Aktivitätsverteilungen in den Sourceorganen und der Standardgeometrie eines bestimmten Phantoms ausgegangen wurde. Dosisabschätzungen auf dieser Grundlage sind für Individuen, welche sich in Form und Größe des Gesamtkörpers und der Organe stark von diesen Phantomen unterscheiden, mit großen Fehlern behaftet.

In der praktischen Anwendung werden als Quellorgane jene verwendet, in denen merkliche Anreicherungen des Radionuklids auftreten und die kumulierte Aktivität bestimmbar ist. Alle anderen Organe und Gewebe werden als Restkörper (remainder) zusammengefasst.

2.2.1.2. Korrektur für individuelle Organgrößen

Die im Programmpaket OLINDA integrierten Modelle für Erwachsene gehen von einem Körpergewicht von 73,7 kg für den Mann und 56,9 kg für die Frau aus. Die Nierenmasse beträgt 299 g bzw. 275 g. Den Abweichungen des individuellen Individuums vom Referenzmenschen (Standardmodell) kann in gewissen Umfang mittels Skalierung der S-Werte Rechnung getragen werden (MIRD Pamphlet 11 [94]). Ein mögliches Korrekturverfahren könnte auch die Interpolationsmethode nach Shen sein [91]. Bei therapeutisch eingesetzten Radionukliden wie im vorliegenden Falle entsteht der Hauptanteil der jeweiligen Organdosen (>98%) infolge Selbstbestrahlung (Source = Target) durch die β -Komponente des Radionuklids. In guter Näherung kann man die nach dem Referenzmodell entsprechend MIRD ermittelte Dosis mit dem Verhältnis von Referenzorganmasse zur individuellen Organmasse multiplizieren. Dies entspricht einer Skalierung des S-Wertes [109]. Praktisch erreicht man den gleichen Effekt durch Skalierung der Residenzzeit und Verwendung des S-Wertes für den Referenzmenschen [27]. Für die Selbstbestrahlung der Niere (Masse m_N) beträgt die so korrigierte Nierendosis D demnach:

$$D_N = D_{MIRD} \frac{m_{ref}}{m} = \tau_N DF_{N \leftarrow N} A_I \frac{m_{ref}}{m_N} \quad (4)$$

(Auf den Index N wird im Weiteren verzichtet.)

2.2.1.3. Einbeziehung von inhomogenen Dosisverteilungen

Eine Grundannahme des bisher skizzierten MIRD-Modells ist die Betrachtung eines Organs als Gewebe, in welchem die Aktivitätskonzentration örtlich nicht und in allen Volumenelementen zeitlich gleich variiert. Eine inhomogene Verteilung des Radionuklids, genauer gesagt der kumulierten Aktivität, ist realistischer und bewirkt eine inhomogene Dosisverteilung. Für die Niere haben Bouchet et al. ein Multiregionen-Modell entwickelt und berechnet [6]. Innerhalb der Veröffentlichungen des MIRD-Komitees ist dies das MIRD Pamphlet 19. Die Anatomie der Niere wird in einem mathematischen Modell beschrieben, in welchem Nierenrinde, Markpyramiden, das Nierenbecken sowie die Papillen als geometrische Figuren aufgefasst werden, die Volumenanteile am Gesamtvolumen betragen in dieser Reihenfolge 70%, 25%, 4% und 1%. Für das Modell eines männlichen Erwachsenen beträgt das Gesamtvolumen beider Nieren 288 ml, bei einer angenommenen Dichte von 1,04 g/ml entspricht dies der Masse im Standardmodell.

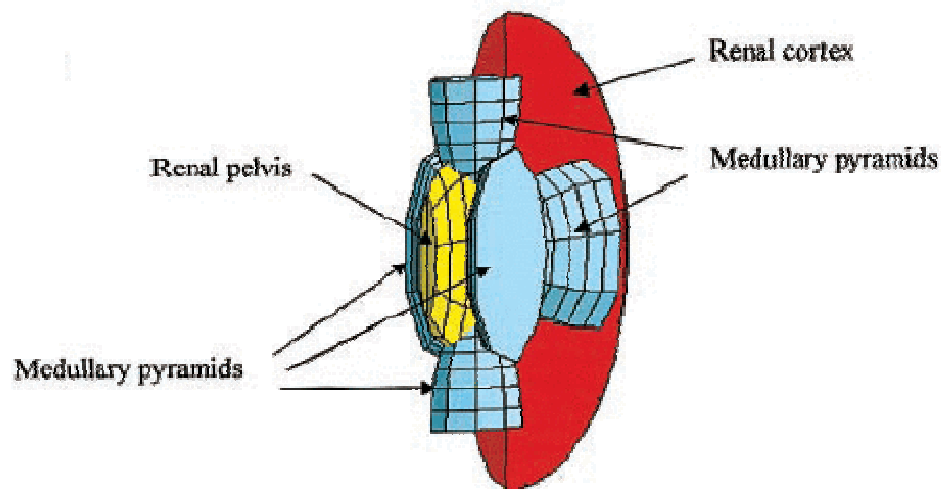


Abb. 2: Aufbau des Multiregionen-Nierenmodells nach Bouchet [6]

Analog zu dem in 2.2.1.1 beschriebenen MIRD-Formalismus fungieren die genannten Regionen als Source- und Targetregionen, für welche Dosisfaktoren für viele Radionuklide zur Verfügung gestellt werden. Das Modell ist mit den entsprechenden Dosisfaktoren ebenfalls im Programm OLINDA integriert. Wenn die Residenzzeiten in den genannten vier Nierenregionen bekannt sind, lassen sich die Dosen für diese analog zu Gleichung (1) ermitteln.

2.2.2. Strahlenphysikalische Eigenschaften potentieller Therapienuklide

An dieser Stelle seien die Eigenschaften von gegenwärtig häufig eingesetzten Therapienukliden zusammengestellt. Die Zerfallsart ist der β^- -Zerfall, dabei tragen die entstehenden Elektronen den größten Teil der Zerfallsenergie und sind somit für die große Energiedosis in der Nähe des Zerfallsortes verantwortlich. Sofern zusätzlich eine geeignete γ -Komponente vorhanden ist, kann diese für die Szintigraphie genutzt werden, im Falle von ^{90}Y ist man auf Bremsstrahlungsbilder (schlechte Bildqualität), oder Szintigraphie mit einem Surrogat-Marker angewiesen. Für die betrachtete Radioimmuntherapie zur Knochenmarksablation sind die Nuklide ^{90}Y und ^{131}I als Alternativen für ^{188}Re anzusehen, die Markierung von entsprechenden Antikörpern mit ^{177}Lu ist bisher nicht bekannt.

In dieser Arbeit sind deshalb neben Berechnungen für ^{188}Re auch Simulationsrechnungen mit den Nukliden ^{131}I und ^{90}Y bei inhomogener Aktivitätsverteilung in den Nieren sowie zur biologischen Wirksamkeit ausgeführt.

Tab. 2: Strahlenphysikalische Eigenschaften von therapeutisch eingesetzten Radionukliden

Nuklid	Halbwertszeit [h]	Mittlere β -Energie [keV]	Maximale β -Energie [keV]	Maximale Reichweite [cm]	Häufigste γ -Energien [keV]	Häufigkeit [%]
^{188}Re	17,0	765	2119	1,05	155	15,1
^{90}Y	64,1	935	2280	1,13	---	
^{131}I	192,5	182	807	0,40	364 637	81,7 7,2
^{177}Lu	161,5	133	497	0,18	208	11,0

2.2.3. Dosimetrisches Standardvorgehen im Rahmen der Studie

Die Hauptaufgabe zur Dosisabschätzung für die ^{188}Re -anti-CD66-Therapie bestand darin, den Zeit-Aktivitäts-Verlauf für wesentliche Quellorgane und den Ganzkörper zu ermitteln und die Residenzzeiten zu bestimmen. Entsprechend den Ausführungen in 2.2.1.1. waren dann Organdosen für den Referenzmenschen ermittelt worden.

Die Bestimmung der räumlichen und zeitlichen Verteilung des Radiopharmakons in den Organen erfolgte analog zum Vorgehen von Kotzerke et al. [54]. Das in der Routine eingesetzte Vorgehen sei hier kurz rekapituliert. Für jeden Patienten war an einer Doppelkopf-Szintillationskamera (SOLUS, Fa. Philips) zunächst ein Ganzkörper-

szintigramm nach Applikation von ^{99m}Tc -Granulocyte aufgenommen worden, um die Indikation der RIT zu evaluieren. In diesem Szintigramm wurden die für die Dosimetrie relevanten Organe (Leber, Milz, Nieren, Knochenmark) als ROIs zur Bestimmung der Organgröße (gemessen in Anzahl Pixel) abgegrenzt. Für die Nieren wurde meist die Pixelzahl der überlagerungsfrei abgebildeten linken Niere verdoppelt, die Größe des Knochenmarks wurde aus einer Kombination aus ROI über einer Thoraxhälfte, ROI über der Wirbelsäule und ROI über einem Oberschenkelknochen bestimmt.

Eine Serie von 6 Ganzkörperszintigrammen wurde nach Injektion einer Testdosis von ca. 1 GBq ^{188}Re -anti-CD66 an derselben Szintillationskamera, nun ausgestattet mit Hochenergiekollimatoren, in derselben Matrix wie das Technetium-Szintigramm aufgenommen. Gemessen wurde über dem Photopeak von ^{188}Re , also bei 155 keV (Fensterbreite 15 %) ohne Streustrahlkorrektur. Die Zeitpunkte waren 0,5 Stunden, 1,5 Stunden, 3 Stunden, 18 Stunden, 26 Stunden und 44 Stunden nach Injektion. Dabei wurde die Scangeschwindigkeit der durch Ausscheidung und radioaktivem Zerfall erwarteten Abnahme der Ganzkörperaktivität angepasst. Aus den Aufnahmen von ventral und dorsal wurde pixelweise das geometrische Mittel bestimmt, wodurch in gewissem Maße die Schwächung der Strahlung im Körper berücksichtigt werden kann. Vor dem ersten Szintigramm durfte der Patient die Blase nicht entleeren, in den Zeiten zwischen den Szintigrammen erfolgte die Sammlung des Urins.

Für jeden Zeitpunkt wurde die mittlere Aktivität in den Organen (gemessen in Impulsen) durch kleinere zentral positionierte ROIs bestimmt. Überlagerungen durch vor oder hinter dem Organ befindliche Aktivität konnten mittels Untergrund-ROIs berücksichtigt werden. Die ROI für das Knochenmark war über dem 4. Lendenwirbelkörper platziert. Die Organaktivität, gemessen als Produkt von Organgröße und mittlerer Impulszahl, konnte dann ins Verhältnis zur ebenso durch ROI bestimmten Ganzkörperaktivität gesetzt werden. Eine Kalibrierung der Ganzkörperimpulszahl in Aktivität erfolgte über die im Urin ausgeschiedene Aktivität (ermittelt aus dem jeweils ausgeschiedenen Volumen und der im Probenwechsler gemessenen Aktivität einer Probe).

Die kumulierten Aktivitäten für Niere, Leber, Milz, Knochenmark und Restkörper ergaben sich aus der jeweiligen Zeit-Aktivitätskurve durch Addition des numerischen Integrals bis zum letzten Messwert und analytische Integration des extrapolierten Kurvenverlaufs. Dieser resultierte aus der Berechnung einer effektiven Halbwertszeit aus den letzten 3 Messpunkten. Unter Zugrundelegung der in OLINDA verfügbaren Dosisfaktoren wurden aus den

Residenzzeiten die Organdosen infolge der Gabe der Testaktivität bestimmt. Individuelle Organgrößen fanden keine Berücksichtigung.

Daraus ließ sich unter Berücksichtigung der vorher als Richtwert festgelegten Organdosen (Tab. 3) bestimmen, welche maximale Therapieaktivität appliziert werden konnte. Die Gesamtdosis für die Organe durch die RIT ist also die Summe aus einem kleineren Anteil infolge der Testaktivität und einem größeren Anteil durch die eigentliche Therapieaktivität. Für das Knochenmark entspricht die Dosis einer Zieldosis, für die anderen Organe sind die Dosen im Sinne einer Toleranzdosis aufzufassen. Im Einzelfall ließ sich nicht genügend Aktivität aus dem Radionuklidgenerator gewinnen, deshalb erfolgte eine weitere Aktivitätsgabe zwei Tage später.

Tab. 3: Richtwerte für Organdosen

Organ	Dosis [Gy]
Niere	12
Knochenmark	27
Leber	20
Milz	100
Lunge	25

2.2.4. Neuberechnung der Nierendosen

Eine Reevaluation der Dosis des Zielorgans Niere erfolgte hinsichtlich der Masse nach Gleichung (4) und bezüglich möglicher inhomogener Aktivitätsverteilungen nach dem in 2.2.1.3. beschriebenen Multiregionen-Modell der Niere. Die Berechnung nach MIRD 19 setzt die Kenntnis der Residenzzeiten in den Nierenregionen Rinde, Mark, Becken und Papillen voraus. Das Vorgehen ist in den nachfolgenden drei Abschnitten dargelegt.

2.2.4.1. Abschätzung der individuellen Nierengröße

Üblicherweise kann das Nierenvolumen sonographisch ermittelt werden, dabei werden maximaler Längsdurchmesser (a), Querdurchmesser in Hilusebene (Nierenbreite) (b) und Tiefendurchmesser in Hilusebene (Nierentiefe) (c) gemessen und das Volumen mit Ellipsoidformel berechnet (näherungsweise $V = 0,5 a b c$). Alternativ kann das Volumen auch bestimmt werden, wenn eine computertomographische Aufnahme (CT, MRT, SPECT, PET)

des entsprechenden Abdominalbereichs vorliegt, entweder werden dann die Nieren schichtweise abgegrenzt oder dreidimensional segmentiert. Für die in die Datenanalyse einbezogenen Patienten lagen keine entsprechenden Voruntersuchungen vor. Deshalb wurden retrospektiv die nachfolgenden Abschätzungen vorgenommen.

- Aus der Nierenfunktionsszintigraphie mit $^{99m}\text{Tc-MAG3}$:

Im planaren Szintigramm aus posteriorer Sicht stellen sich die Nieren als aktivitätsspeichernde Areale deutlich dar. Längs- und Querachse (a,b) sowie die Projektionsfläche F wurden im Summenbild zwischen 40. und 150. Sekunde für jede Niere getrennt ermittelt. Für die Dicke (Tiefe) des Organs sei zusätzlich angenommen, dass sie mit der Querachse b übereinstimmt.

Dann kann näherungsweise das Volumen beider Nieren wie folgt bestimmt werden:

$$V = \frac{1}{6} \pi (a_R b_R^2 + a_L b_L^2) \quad \text{Methode 1} \quad (5)$$

oder

$$V = \frac{2}{3} (F_R b_R + F_L b_L) \quad \text{Methode 2} \quad (6)$$

Die Szintigramme wurden mit dem Programm Rover (Fa. ABX biochemical compounds, Radeberg) ausgewertet, die Abgrenzung der Fläche erfolgte für jede Niere bei einem Schwellwert von 40%

- Aus der Körpermasse:

In einer Untersuchung an gesunden Lebendnierenspendern wurde herausgefunden, dass sich das Nierenvolumen in Kubikzentimeter am einfachsten und hinreichend genau aus dem Körpergewicht in Kilogramm abschätzen lässt, indem man mit 2 multipliziert [88]. Für beide Nieren ergibt sich demnach

$$V[\text{ml}] = 4G[\text{kg}] \quad \text{Methode 3} \quad (7)$$

Zur Bestimmung der Masse wurde eine von der Dichte 1,04 g/ml angenommen.

2.2.4.2. Abschätzung der Aktivitätsverteilung innerhalb der Nieren

Bei einigen Patienten war einmalig im Anschluss an eine Ganzkörperszintigraphie zusätzlich eine SPECT-Untersuchung der Nierenregion mit dem Ziel durchgeführt worden, eventuelle regionale Anreicherungsunterschiede zu erkennen.

Weiterhin waren anschließend an einen anderweitig durchgeführten Tierversuch zwei Ratten 60 Minuten nach Injektion von ca. 10 MBq $^{188}\text{Re-anti-CD66}$ getötet und die Nieren

entnommen worden. Jeweils benachbarte Schnitte wurden histologisch gefärbt bzw. es wurde eine Autoradiographie angefertigt (Radioluminographie-Scanner BAS 5000, Fuji). Diese standen für die semiquantitative Auswertung mit dem Programm Aida (V 4.14, raytest Isotopenmessgeräte GmbH, Straubenhardt) zur Verfügung. Die Pixelgröße beträgt $25 \mu\text{m}^2$. Das PSL-Signal (Photostimulierte Lumineszenz), welches der Aktivitätskonzentration proportional ist [51], wurde für verschiedene Bereiche des Schnittes (Rinde, Mark und Nierenbecken) mittels ROI-Technik ausgemessen. In Variante 1 wurde jeweils eine elliptische ROI (region of interest) in das Nierenbecken gelegt sowie je 6 kreisförmige ROIs an verschiedenen repräsentativen Stellen in Mark und Rinde platziert (5 Schnitte). In Variante 2 fand die Abgrenzung möglichst der gesamten Regionen durch Freihand-ROIs statt (20 Schnitte). Die gemittelten Konzentrationsverhältnisse der Regionen zueinander sind auch für die menschliche Niere angenommen.

2.2.4.3. Berechnungen nach dem Multiregionen-Modell

Die Normierung der Aktivitätskonzentrationen mit der mittleren Aktivitätskonzentration, welche unter Berücksichtigung der in MIRD 19 genannten Volumenanteile von Cortex, Medulla und Pelvis ermittelt werden kann, erwies sich als praktisch. Die Papillen blieben unberücksichtigt, ihr Volumen wurde dem Nierenbecken zugerechnet. Die Bestimmung von anteiligen Residenzzeiten der Nierenregionen an der Gesamtresidenzzeit fand unter der vereinfachenden Annahme gleicher Biokinetik in allen Nierenregionen statt. Die Dosisfaktoren aus den Tabellen B3 bis B5 des Anhangs B wurden nicht direkt verwendet, sondern der noch durch den Dosisfaktor für die Gesamtniere als Quell- und Zielorgan dividiert. Als Resultat dieses Vorgehens kann direkt die jeweilige relative Dosisänderung des Multiregionen-Modells im Vergleich zum Standard-MIRD-Modell kalkuliert werden. In Ergänzung zu der experimentell bestimmten Aktivitätsverteilung wurde das Multiregionen-Modell auch für verschiedene Verhältnisse der Aktivitätskonzentration von Rinde und Mark zwischen 0,5 und 2 sowie die Extremfälle einer über die gesamte Niere konstanten Aktivitätskonzentration und die alleinige Residenz von Aktivität in der Nierenrinde kalkuliert. Zusätzlich zur Berechnung mit dem Radionuklid ^{188}Re erfolgten Simulationsrechnungen für ^{90}Y und ^{131}I sowie für das kleinere Nierenmodell eines 15-Jährigen.

2.3. Quantifizierung von biologischen Strahleneffekten

Aus der externen Strahlentherapie ist lange bekannt, dass die Kenntnis der Dosis allein Strahleneffekte nicht voraussagen kann. Das Schema der zeitlichen Auslieferung der Energiedosis, die Eigenschaften der Strahlung selbst, radiobiologische Gewebeeigenschaften und individuelle Charakteristika des Patienten, insbesondere Krankengeschichte und Vorbehandlungen, beeinflussen die Wirkung einer bestimmten Dosis [40, 41, 98].

In den folgenden Absätzen wird kurz das Vorgehen zur Bewertung der Strahlenwirkung erläutert. Im Anhang E sind einige Diagramme aufgeführt, welche die Zusammenhänge nach dem beschriebenen Modell allgemein darstellen.

2.3.1. Linear-Quadratisches-Modell und Biologisch Effektive Dosis (BED)

Beschrieben wird der aus der externen Strahlentherapie bekannte nichtlineare Zusammenhang zwischen Dosis und Strahlenwirkung heute meist mit dem Linear-Quadratischen-Modell (LQ-Modell), in welchem der gewebespezifische α/β -Quotient ein Maß für die Nichtlinearität zwischen Dosis und Strahlenwirkung darstellt. Dabei sind α und β gewebe- und effektspezifische Parameter [2]. Für eine einzeitige Bestrahlung gilt das LQ-Modell in der einfachen Form, E ist der Strahleneffekt:

$$E = D(\alpha + \beta D) \quad (8)$$

Der natürliche Logarithmus der Überlebensfraktion (d.h. der Anteil an klonogenen Zellen, welcher eine Bestrahlung überlebt), ist ein solches Effektmaß. Strahleneffekte, welchen an bestimmten biologischen Endpunkten gemessen werden, sollten mit dem Überleben von klonogenen Zellen korrelieren. Bei fraktionierter externer Bestrahlung mit hoher Dosisleistung (n Fraktionen, d Dosis/Fraktion, D Gesamtdosis) gilt, wenn das Gewebe zwischen den Fraktionen ausreichend Zeit zur Erholung von sublethalen Strahlenschäden hat:

$$E = nd(\alpha + \beta d) = D(\alpha + \beta d) \quad (9)$$

Wird die Dosis fraktioniert, ist also die Strahlenwirkung geringer als bei einzeitiger Dosisapplikation, und zwar ist der Unterschied umso größer, je kleiner der α/β -Quotient ist. Dies trifft für die meisten Normalgewebe eher zu als für Tumore. Abgeleitet ist der Begriff der Biologisch Effektiven Dosis BED (Biologically Effective Dose).

$$BED = E / \alpha = D(1 + \frac{\beta}{\alpha} d) \quad (10)$$

Für ein bestimmtes Gewebe ist der Zusammenhang von Strahlenwirkung E und BED durch den Parameter α gegeben. Die BED gibt an, welche Dosis zur Erzielung eines bestimmten Effekts E nötig wäre, würde man in unendlich kleinen Fraktionen bestrahlen. Die BED ist geeignet, um unterschiedliche Fraktionierungen zu vergleichen, Schemata mit gleicher BED gelten als isoeffektiv. Die Eins in Gleichung (10) gilt für Niedrig-LET-Strahlung (Elektronen, Photonen) und muss bei Strahlung mit größerer LET durch die RBE ersetzt werden. Die Repopulierung eines Tumors kann durch einen Zusatzterm in die Betrachtung einbezogen werden. Die Verkürzung der Pausen zwischen den Fraktionen und/oder protrahierte Bestrahlung mit geringerer Dosisleistung modifizieren Gleichung (8-10) durch Einführung einer zeitabhängigen Funktion $G(t)$ in den β -Term, auf Details soll hier verzichtet werden [20, 65, 100]. Neben der Zeitabhängigkeit der Dosisleistung gehen die Bestrahlungsdauer sowie Annahmen über den Verlauf der Erholung des Gewebes von sublethalen Strahlenschäden ein.

2.3.2. Biologisch Effektive Dosis in der Radionuklidtherapie

Die Gewebeerholung wird meist als monoexponentieller Prozess mit einer Halbwertszeit T_μ angesehen. Die Anwendung radioaktiver Substanzen bedeutet eine kontinuierliche Bestrahlung; Erholungs- und Reparaturprozesse verlaufen parallel dazu. Die Dosisleistung spielt eine entscheidende Rolle, inwieweit sublethale Strahlenschäden, die aus verschiedenen Strahlungsereignissen stammen, miteinander interagieren und lethale Schäden formen. Im allgemeinen Fall resultiert die Dosisleistung im betrachteten Organ aus Beiträgen verschiedener Quellorgane. Da bei der Radionuklidtherapie jedoch gerade die Energiedeposition durch kurzreichweitige Teilchenstrahlung ausgenutzt wird, sind Anteile der Dosisleistung durch Bestrahlungskomponenten anderer Organe und Gewebe vernachlässigbar. Die Dosisleistung ist nur proportional zum Zeitverlauf der Aktivitätsverteilung im betrachteten Organ selbst. Kann sie durch eine monoexponentiell abfallende Funktion mit einer effektiven Halbwertszeit T_e beschrieben werden (Bestrahlungsdauer T ist unendlich), ergibt sich der einfache Zusammenhang [18, 19, 65]:

$$BED = D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} D \frac{T_\mu}{T_\mu + T_e} \right) \quad (11)$$

bzw. $BED = D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} DG \right)$ mit $G = \frac{\lambda}{\mu + \lambda}$ (12)

Hier stehen λ für $\ln(2)/T_e$ und μ für $\ln(2)/T_\mu$ zur vereinfachten Schreibweise in weiteren Betrachtungen. R_0 ist die Anfangsdosisleistung, es gilt $D = R_0 / \lambda$.

Gleichung (11) bzw. (12) kann verwendet werden, um die radiobiologische Wirkung an Organen bei der Therapie mit offenen Radionukliden abzuschätzen. Eine Abschätzung des Fehlers der nach Gleichung (11) berechneten BED ist im Anhang F zu finden und dort an einem Beispiel demonstriert.

Die Gleichung für einen biexponentiellen Verlauf der Dosisleistung ist in [44] hergeleitet für den Fall, dass der Uptake in das betrachtete Organ nicht unmittelbar (unendlich schnell) erfolgt, sondern ein langsamer Einstrom mit exponentiellem Verhalten vorliegt.

Unter Umständen kann der Zeitverlauf der Aktivität auch komplizierter sein. Für die Niere ist vorstellbar, dass nach sehr schneller initialer Aufnahme ein Teil des Radiopharmakons (z.B. freier Tracer) schnell eliminiert, ein anderer Teil in vivo chemisch umgewandelt wird (z.B. Fragmentierung des Antikörpers), so dass eine langsame Akkumulation und Elimination vonstatten geht. Stark vereinfachend kann die Aktivitäts-Zeitkurve dann ebenfalls als biexponentiell angesehen werden, sie startet jedoch nicht beim Nullpunkt, sondern der Nierenuptake wird bereits zur Startzeit als endlich angesehen. Die BED kann in diesem Fall nach Gleichung (13) berechnet werden. Die entsprechende Herleitung ist in Anhang C ausgeführt.

$$BED = D + \frac{\beta}{\alpha} \frac{1}{\lambda_2^2 - \lambda_1^2} \left[\frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \mu} (D^2 \lambda_2^2 - R_0^2) - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 + \mu} (D^2 \lambda_1^2 - R_0^2) \right] \quad (13)$$

Hierbei sind D die Gesamtdosis, R_0 die initiale Dosisleistung resultierend aus unmittelbarem Uptake und λ_1 sowie λ_2 die effektiven Zeitkonstanten für die langsame Elimination bzw. Akkumulation von Aktivität in der Niere.

Häufig erhält ein Patient mehrere Radionuklidtherapien in Zeitabständen von mehreren Wochen bzw. Monaten, wobei auch unterschiedliche Radiopharmaka eingesetzt werden können. In diesem Fall (die Zeitabstände zwischen den Therapien sind wesentlich größer als die effektiven Halbwertszeiten der Radionuklide) würde für eine Gesamtbetrachtung des biologischen Effektes die Summe der BEDs der einzelnen Zyklen gebildet werden.

2.3.3. Fraktionierung der Radionuklidapplikation

Wird eine Folgetherapie in sehr kurzem Zeitabstand zur ersten Therapie und mit demselben Radiopharmakon durchgeführt, kann man von einer fraktionierten Radionuklidtherapie sprechen. Die BED ist nur dann eine additive Größe, wenn bei der Folgeapplikation keine

sublethalen Strahlenschäden mehr vorliegen. Dies kann für die betrachteten Therapienuklide beispielsweise bei Applikation innerhalb zweier Tage nicht vorausgesetzt werden. Andererseits wird die Wirkung geringer als bei einzeitiger Applikation der Gesamtdosis sein. Deshalb wird dieser Fall näher untersucht. Angenommen wird dieselbe Zeitkonstante für den monoexponentiellen Abfall der Dosisleistung bei allen Applikationen. Die Verringerung der BED bei Teilung der Aktivität in zwei Anteile gegenüber einmaliger Applikation wird nach folgender Formel berechnet (Herleitung im Anhang D):

$$BED_{loss} = \frac{2D^2 f(1-f) \left(1 - \frac{\mu e^{-\lambda \vartheta} - \lambda e^{-\mu \vartheta}}{\mu - \lambda}\right)}{\frac{\alpha}{\beta} \frac{\lambda + \mu}{\lambda}} \quad (14)$$

Dabei bezeichnet f den Anteil der ersten Teildosis an der Gesamtdosis, es ist

$\mu = \ln(2)/T_\mu$ und $\lambda = \ln(2)/T_e$, ϑ ist der Zeitabstand zwischen den Aktivitätsgaben.

Im Falle der Gabe der Aktivität in 3 Teilen (zu den Zeiten 0, ϑ_1 und ϑ_2) wird zur Berechnung der BED die Gleichung

$$BED = D_1 + D_2 + D_3 + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}(\lambda + \mu)} \left[D_1^2 + D_2^2 + D_3^2 + \frac{2D_1 D_2 (\mu e^{-\lambda \vartheta_1} - \lambda e^{-\mu \vartheta_1})}{\mu - \lambda} \right. \\ \left. + \frac{2D_1 D_3 (\mu e^{-\lambda \vartheta_2} - \lambda e^{-\mu \vartheta_2})}{\mu - \lambda} + \frac{2D_2 D_3 (\mu e^{-\lambda(\vartheta_2 - \vartheta_1)} - \lambda e^{-\mu(\vartheta_2 - \vartheta_1)})}{\mu - \lambda} \right] \quad (15)$$

verwendet (Herleitung siehe ebenfalls Anhang D).

2.3.3. Berechnung der BED für die Studie

2.3.3.1. Effektive Halbwertszeiten und Dosen

Die Berechnung der BED der Nieren nach Gleichung (11) basiert auf einem monoexponentiellen Abfallen der Dosisleistung. Dies ist für die vorliegenden Zeit-Aktivitäts-Kurven nur eine Näherung, welche für die Frage einer ersten retrospektiven Abschätzung der möglichen biologischen Strahlenwirkung sinnvoll ist. Die effektive Halbwertszeit wurde näherungsweise durch Anpassung einer einzelnen Exponentialfunktion an alle Messpunkte der nicht zerfallskorrigierten Nierenkurve bestimmt, obwohl das biologische Verhalten keineswegs durch eine einzelne Exponentialfunktion beschrieben werden kann. Die Nierenkurve ist hier stets ausgedrückt als Uptake in der Niere im Zeitverlauf, d.h. Aktivität in der Niere bezogen auf die injizierte Aktivität. Nach

Multiplikation mit injizierter Aktivität und Dosisfaktor stünde die Dosisleistungskurve zur Verfügung. Die Anfangsdosisleistung für eine mit der ermittelten effektiven Halbwertszeit exponentiell fallende Kurve müsste nun gerade so groß sein, dass das Zeitintegral die aus der tatsächlichen Nierenkurve ermittelte Dosis liefert. Die Berechnung der BED erfolgte zunächst für die in der Routine ermittelten Dosen. Die auf der Basis der Nierengrößenabschätzung bestimmten Dosen bildeten die Grundlage für weitere Berechnungen der BED.

2.3.3.2. Gewebeparameter und Toleranzdosen

Die BED dient ausschließlich vergleichenden Betrachtungen. Die Dosis D der betrachteten Strahlenanwendung bewirkt den gleichen Effekt, wie ihn eine Dosis der Größe BED verursachen würde, wenn die Strahlung in extrem kleinen Fraktionen bzw. mit kleinster Dosisleistung appliziert würde. Für Art, Schweregrad und Häufigkeit von Strahleneffekten liegen jahrzehntelange Erfahrungen an großen Patientenkollektiven für die externe Strahlentherapie vor. Gewebeparameter wurden deshalb gängiger strahlentherapeutischer Praxis entnommen [41, 98]. Für den α/β -Quotienten wurden 2 Gy angesetzt, als Halbwertszeit für die Gewebereparatur wurde 2 h angenommen. Wegen der bekannten großen Streubreiten wurden auch Rechnungen für je zwei andere Werte für α/β und μ durchgeführt (Tab. 4).

Tab. 4: Verwendete Kombinationen der gewebespezifischen Parameter

α/β [Gy]	2	2,5	3	2	2,5	3	2	2,5	3
T_μ [h]	2	2	2	1	1	1	3	3	3
$(\mu$ [1/h])	0,35	0,35	0,35	0,69	0,69	0,69	0,2	0,23	0,23

In der externen Strahlentherapie werden Risikoabschätzungen für Normalgewebe mit dem Begriff der Toleranzdosis verbunden. Für die Niere nimmt man an, dass bei Bestrahlung der Niere mit 20 Gy das Risiko des Auftretens einer chronische Niereninsuffizienz nach Bestrahlung bei 5 % liegt, wenn pro Woche 5 x 2 Gy ausgeliefert werden. Umgerechnet nach Gleichung (10) entspräche dies für α/β -Quotienten von 2 Gy, 2,5 Gy und 3 Gy einer BED von 40 Gy, 36 Gy bzw. 33 Gy.

2.3.3.3. Mehrfache Applikation des Radiopharmakons

Nach Gleichung (14) wurde berücksichtigt, dass die Applikation des größten Teils der Gesamtaktivität erst nach Abschluss der Dosimetrie stattfand (2 Tage Zeitdifferenz). Die absolute und relative Verringerung der BED gegenüber der Rechnung aus 2.3.3.1. wurde bestimmt. Für folgende Kombinationen von α/β -Quotient und Halbwertszeit für die Gewebereparatur fand die Berechnung statt: 2 Gy / 2 h, 2 Gy / 3 h und 3 Gy / 1 h. Bei 3 Patienten erfolgte die Gabe der eigentlichen Therapieaktivität in 2 Teilen, ebenfalls im Abstand von zwei Tagen. Dafür wurde der Wirkungsverlust ebenso berechnet.

2.3.3.4. Hypothetische BED für andere Therapienuklide

Angenommen, der anti-CD66-Antikörper würde mit den im Vergleich zu ^{188}Re langlebigeren Nukliden ^{90}Y oder ^{131}I markiert. Es ist zu ermitteln, welche Änderungen der BED zu erwarten wären, wenn das biologische Verhalten des Radiopharmakons unverändert bliebe und durch eine angepasste Aktivitätsmenge bei Verwendung der Radionuklide ^{90}Y und ^{131}I dieselbe Nierendosis wie bei ^{188}Re -Markierung erzielt würde. Nach Zerfallskorrektur der gemessenen Zeit-Aktivitätskurven der Niere wurde jeweils eine biexponentielle Funktion angepasst, das biologische Verhalten also durch die Parameter für Amplituden und Zeitkonstanten der Exponentialterme beschrieben. Aus den Raten für Tracerakkumulation und -elimination wurden effektive Zeitkonstanten für ^{90}Y und ^{131}I durch Addition der physikalischen Zerfallskonstanten gebildet. Für die in der Routine ermittelten sowie die neu berechneten Nierendosen fand die Kalkulation der BED nach Gleichung (13) statt. Die initiale Dosisleistung wurde so berechnet, dass die Integration der biexponentiellen Dosisleistungskurve gerade die entsprechende physikalische Dosis liefert. Diese Rechnung erfolgte nur für $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ und $T_{\mu} = 2 \text{ h}$. Für ^{188}Re wurde zum Vergleich mit dem monoexponentiellen Ansatz nach Gleichung (12) ebenso vorgegangen.

3. Ergebnisse

3.1. Konventionell ermittelte Nierendosen

Für die Therapie wurde eine mediane Aktivität von 13,7 GBq pro Patient eingesetzt. Hierin ist die für die Dosimetrie verwendete Testaktivität enthalten (Tab. 5).

Tab. 5: Applizierte Aktivitäten zur Knochenmarksablation mit ¹⁸⁸Re-anti-CD66

	Aktivität [Gy]		
	gesamt	männlich	weiblich
Minimum	9,9	9,9	10,5
Median	13,7	13,5	13,7
Maximum	17,1	17,1	15,1

Nach Gabe der Testaktivität (ca. 1 GBq) identifizierte das MIRD-Modell auf der Basis von Standardnierenmassen einerseits und individuellen Residenzzeiten andererseits bei 13 Patienten die Niere als limitierendes Organ. Bei 13 Patienten begrenzte die Knochenmarksdosis die maximale mögliche Therapieaktivität. Für die Summe aus Testaktivität und Therapieaktivität sind die in Tabelle 6 angegebenen Nierendosen bzw. Nierendosen pro applizierte Aktivität berechnet worden.

Tab. 6: Bei der Durchführung der Studie ermittelte Nierendosen nach MIRD, Standardnierenmasse je nach Geschlecht, individuelle Residenzzeiten

	Nierendosis [Gy]			Nierendosis/Applizierte Aktivität [Gy/GBq]		
	gesamt	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich
Minimum	8,1	8,3	8,1	0,50	0,50	0,55
Median	10,4	10,0	10,4	0,77	0,75	0,78
Maximum	13,4	12,8	13,4	1,14	1,11	1,14

In wenigen Fällen war dabei die auf maximal 12 Gy festgesetzte Nierendosis überschritten worden, und zwar um 1,4 Gy bzw. 0,6 Gy bei zwei weiblichen und um 0,8 Gy bzw. 0,6 Gy bei zwei männlichen Patienten.

3.2. Nierendosen bei Einbeziehung der individuellen Nierengröße

Für die individuell bestimmten Nierenmassen ergeben sich für die in 2.2.4.1. beschriebenen drei Methoden (1 und 2 aus der Nierenfunktionszintigraphie: aus Halbachsen der Projektionsfläche der Nieren bzw. aus Projektionsfläche und kurzer Achse, 3: aus Körpergewicht) die in Abbildung 3 und Tabelle 7 genannten Verteilungen, getrennt für Männer und Frauen. Weiterhin ist aufgeführt, welche Unterschiede zu den Referenzmassen nach MIRD bestehen. Für die Männer stimmt die mediane Nierenmasse mit dem im MIRD-Modell angesetzten 299 g gut überein (Abweichung < 10 %) für alle Methoden. Bei den Frauen ist die mediane Masse gegenüber der in MIRD angenommenen Masse von 275 g erniedrigt, am deutlichsten für Methode 1. Die individuellen Unterschiede sind jedoch in beiden Patientengruppen unabhängig von der Methode groß, bis zu etwa 40 % nach unten und 50 % nach oben.

Tab.7: Nierenmassen aus planarer Szintigraphie nach verschiedenen Methoden und Vergleich mit den Referenzmassen

	Nierenmasse [g]						Abweichung zur Referenzmasse MIRD [%]					
	Methode 1		Methode 2		Methode 3		Methode 1		Methode 2		Methode 3	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Min	232	169	279	203	254	208	-23	-39	-7	-26	-15	-24
Median	271	210	312	236	313	256	-9	-24	4	-14	4,7	-7
Max	370	362	417	409	462	424	24	32	40	49	54	54

Zwischen den Abschätzungen nach Methode 2 und 3 gibt es keinen signifikanten Unterschied, während die Methode 1 signifikant kleinere Massen bestimmt als die anderen beiden Methoden ($p < 0,001$).

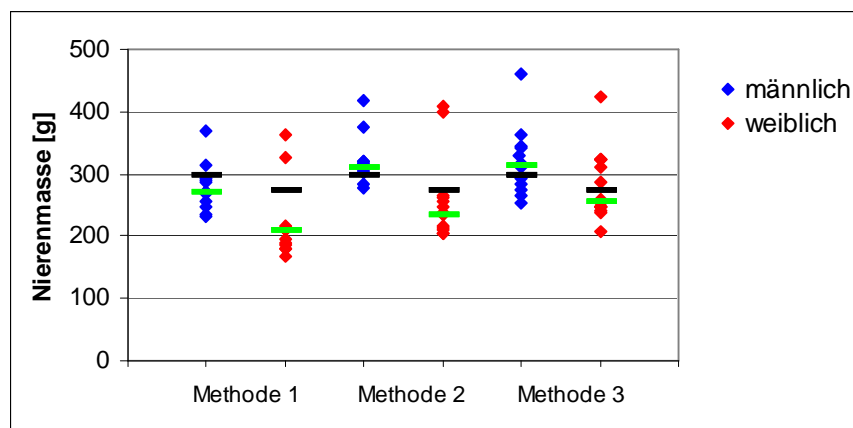


Abb. 3: Individuelle Nierenmasse getrennt nach Geschlecht für 3 Methoden, der schwarze Strich kennzeichnet die Referenznierenmasse MIRD, der grüne den Median

Die Nierendosen sind unter Berücksichtigung der individuellen nach den Methoden 1, 2 und 3 berechneten Nierenmassen entsprechend Gleichung (4) neu berechnet. In Tabelle 8 sind die Parameter der Verteilung aufgelistet und die Abweichungen zur Routinedosimetrie angegeben. Während die neu berechneten Dosen im Median dem für die Studie festgelegten Richtwert der Nierendosis entsprechen oder ihn sogar unterschreiten, können die individuellen Abweichungen beträchtlich sein.

Tab. 8: Verteilung der neu berechneten Dosen getrennt für Männer und Frauen sowie prozentuale Abweichung zu den Dosen aus der Routinedosimetrie

	Dosis [Gy]						Abweichung zur konventionell ermittelten Dosis [%]					
	Methode 1		Methode 2		Methode 3		Methode 1		Methode 2		Methode 3	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Min	6,7	8,9	5,9	7,4	5,6	6,9	-19	-24	-28	-33	-35	-35
Median	11,6	13,3	9,9	11,0	9,7	9,5	10	31	-4	16	-4	7
Max	15,3	20,5	12,3	18,1	12,9	16,7	29	63	7	35	18	32

In Abbildung 4 sind die prozentualen Abweichungen von der ursprünglich kalkulierten Dosis zusammenfassend dargestellt. Insbesondere die Abschätzung der Nierenmasse aus den Halbachsen des Nierenzintigramms (Methode 1) führt bei 14 Patienten zu einer deutlich höheren (> 20 %) Nierendosis als die konventionelle Bestimmung.

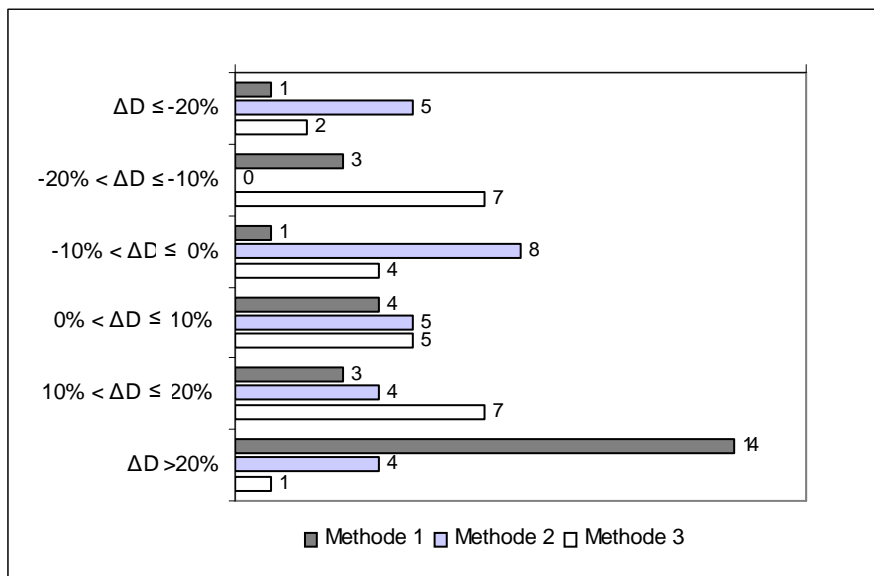


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung für Änderung der Nierendosis, wenn statt der Referenzmasse nach MIRd die individuelle Nierenmasse zugrunde gelegt wird, drei verschiedene Abschätzungen für Masse

Die neu berechneten Nierendosen sind in Abbildung 5 getrennt für Männer und Frauen dargestellt. Dosiserhöhungen nach Neuberechnung sind insbesondere im Kollektiv der weiblichen Studienteilnehmer festzustellen.

Die bereits damals berücksichtigte Nierenmasse hätte bei 21 Patienten (Methode 1), 13 Patienten (Methode 2) und ebenfalls 13 bei Methode 3 eine höhere als die mit den MIRD-Referenzmassen berechnete Dosis zur Konsequenz gehabt. Somit hätte die Therapieaktivität in den Fällen reduziert werden müssen, in denen dadurch mehr als 12 Gy postuliert worden wären. Dies hätte insgesamt 14 Patienten (Methode 1), 6 (Methode 2) sowie 5 Patienten (Methode 3) betreffen können. Da die 12 Gy bereits ursprünglich bei 4 Patienten leicht überschritten waren, wäre das nun zusätzlich bei 10, 2 bzw. 3 Patienten (Methode 1, 2, 3) der Fall gewesen. (Methode 3 hätte bei 2 dieser 4 Patienten eine Dosis unter dem Richtwert geliefert.)

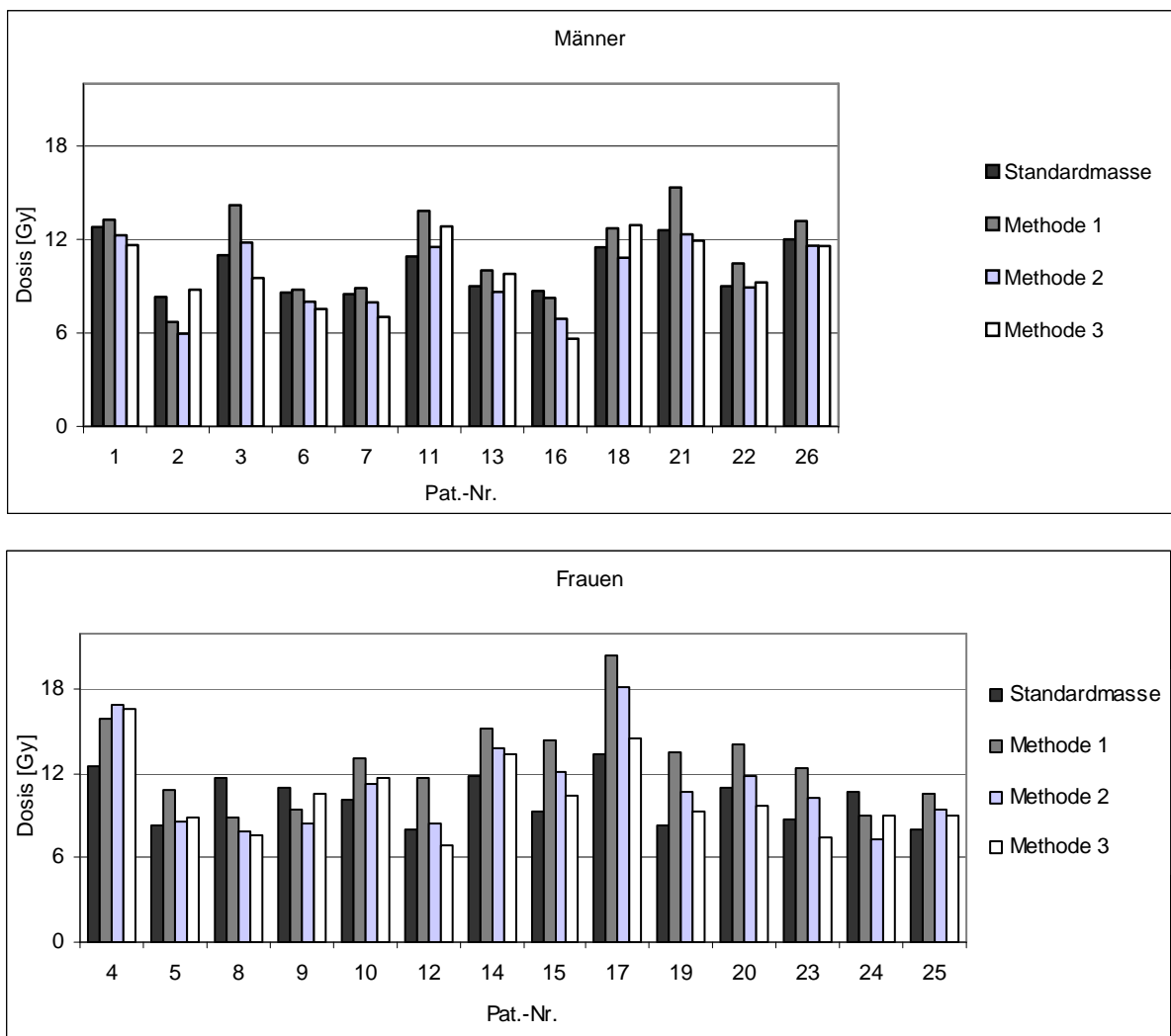


Abb. 5: Gegenüberstellung der Nierendosis ohne und mit Berücksichtigung der individuellen Nierenmasse bestimmt nach verschiedenen Methoden, getrennt für Männer und Frauen

3.3. Nierendosen bei inhomogener Verteilung des Radionuklids

Ein Beispiel der SPECT-Untersuchung in der Nierenregion ist in Abbildung 6 dargestellt. In den Schnittbildern sind keine regionalen Unterschiede erkennbar. Diese können jedoch nicht ausgeschlossen werden, da die Ortsauflösung der SPECT mit Hochenergiekollimator lediglich in der Größenordnung von 2 cm liegt. Im Beispiel ist nur das Nierenbecken andeutungsweise sichtbar.

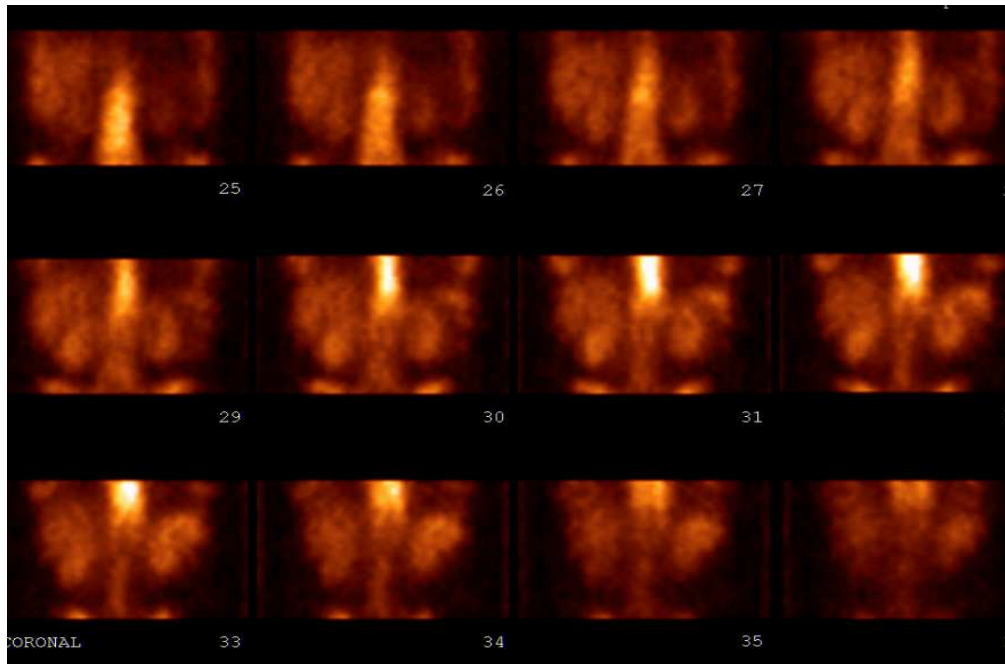


Abb. 6: Koronale Schnittbilder von Pat. 10 bei Untersuchung mit ^{188}Re -anti-CD66 26 h p.i.

Die verlässliche Ermittlung von Aktivitätskonzentrationen für Nierenrinde, -mark und -becken aus diesen Aufnahmen ist nicht möglich.

Eine Abschätzung erfolgte deshalb ausschließlich aus den Autoradiographien von Rattennieren. Die Abbildung 7 stellt den autoradiographischen Schnitt einer Rattenniere und den zugehörigen histologischen Schnitt gegenüber. In diesem sind Rinde, Markpyramiden und Nierenbecken zu erkennen. Das Aktivitätsmuster erscheint noch relativ homogen. Die Anreicherung im Nierenbecken ist etwas kleiner als in Rinde und Mark. Dies ist auch in den Aktivitätsprofilen der Abbildung 8 ersichtlich. Auffällig sind einige „hot spots“, bevorzugt in den zwischen die Pyramiden ragenden Bereichen.

Die ermittelten Aktivitätskonzentrationen von Rinde, Mark und Becken verhalten sich wie 1,29 zu 1,13 zu 1 (Auswertevariante 1) bzw. 1,27 zu 1,16 zu 1 (Auswertevariante 2).

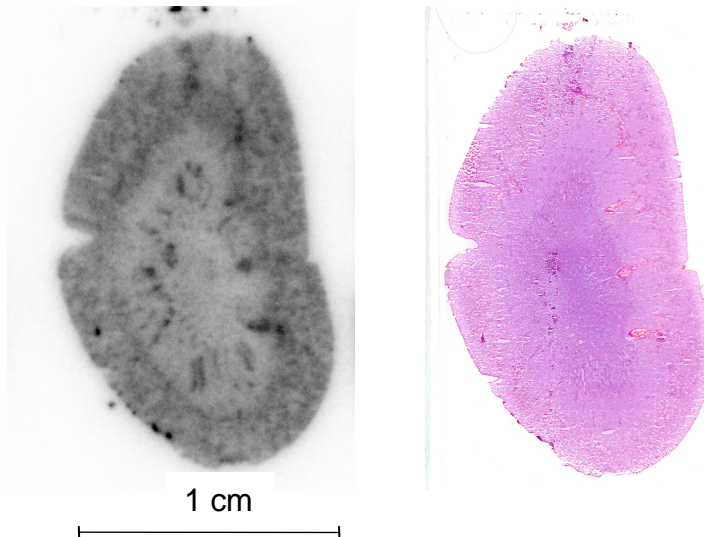


Abb.7: Autoradiographie (links) und Histologie (rechts) einer Rattenniere 1 Stunde nach Applikation von $^{188}\text{Re-anti-CD66}$

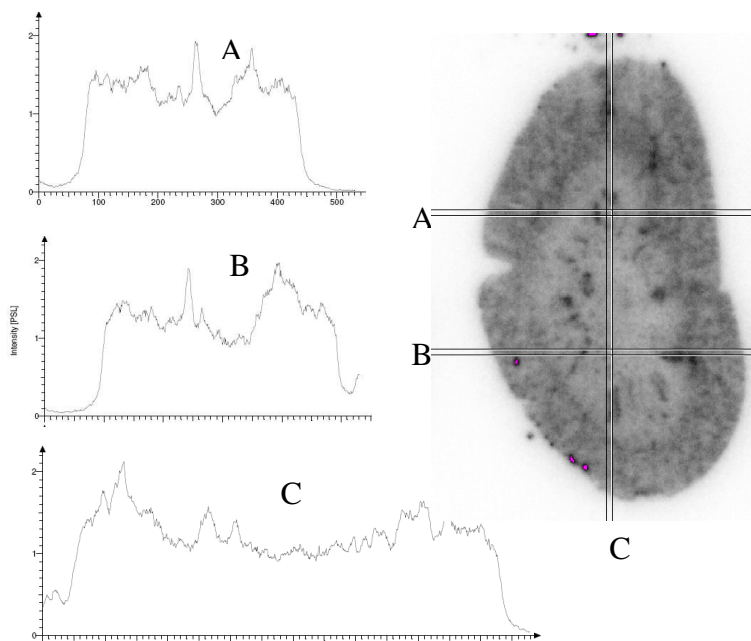


Abb. 8: Aktivitätskonzentration entlang dreier Profile

Übertragen auf die Situation an der menschliche Niere heißt das, nach Variante 1 liegt die Aktivitätskonzentration in der Nierenrinde um 4 % über der mittleren Aktivitätskonzentration, das Mark dagegen um 9 % und das Nierenbecken um 19 % darunter. Variante 2 liefert für die Rinde eine Erhöhung von 3 %, für Mark und Becken eine Verringerung um 6 % bzw. 19 %. Als Ausgangspunkt für die weiteren Abschätzungen wurden die Werte wie folgt gerundet: Die Aktivitätskonzentration der Rinde auf 105 %, des Marks auf 90 % und des Nierenbeckens und der Papillen auf 80 % der mittleren Aktivitätskonzentration der Niere. Es wurde mangels weiterer Kenntnis angenommen, dass sich das Verhältnis der

Aktivitätskonzentrationen der Regionen zueinander im Zeitverlauf nicht ändert. Demzufolge betragen die Anteile der regionalen Residenzzeiten dann 73,5 % für die Rinde und 22,5 % für das Mark, die restlichen 4 % entfallen auf das Nierenbecken und die Papillen, wenn die Volumenanteile für die Nierenregionen dem Multiregionen-Modell (MIRD 19) entsprechen. Bezogen auf das einfache MIRD-Modell, in welchem die Niere nicht in Subregionen unterteilt wird, liefert die Rechnung für die Rinde eine um 1 % erhöhte Dosis, für das Mark ist die Dosis dagegen um 2 % und das Nierenbecken um 19 % erniedrigt, für die Papillen wäre die Dosis um 11 % erhöht. Die entsprechenden Residenzzeiten und Dosisquotienten sind in Tabelle 9 gezeigt, welche auch die Simulationsrechnungen für andere Aktivitätsverteilungen enthält. Obwohl dies unrealistisch ist, wurde für die Mehrzahl der Rechnungen angenommen, dass keine Zerfälle in den Papillen und im Nierenbecken stattfinden, um Extremwerte der Änderung der Dosis gegenüber dem einfachen Nierenmodell zu ermitteln. Die Ergebnisse der unter denselben Annahmen ausgeführten Berechnung für die Nuklide ^{90}Y und ^{131}I sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt. Auch unter der Annahme, die Nierenresidenzzeit würde sich im Massenverhältnis der Nierenregionen aufteilen, liefert das Multiregionen-Modell nach MIRD 19 nicht dieselbe Dosis für alle Regionen. Eine Erhöhung gegenüber dem einfachen Modell ist für das innen gelegene Mark und die Papillen gegeben, während die auch randlagige Bereiche umfassende Rinde und das Becken eine Dosis unterhalb der mittleren Nierendosis erhalten. Die maximal mögliche Dosiserhöhung für die Nierenrinde würde im unrealistischen Fall zustande kommen, wenn sich über die gesamte Zeit die Aktivität ausschließlich in der Rinde befände. Der Dosisquotient wäre dann näherungsweise durch das Verhältnis von Nierenmasse zu Masse der Nierenrinde gegeben, dies wäre für die Modell-Niere also $1/0,7=1,43$. Dies wird nicht erreicht, weil es im Randbereich der Aktivitätsverteilung stets einen Abfall der Dosis gibt. Dieser ist abhängig von der Reichweite der β -Strahlung. Deswegen ist der Quotient für ^{131}I größer als für ^{188}Re und ^{90}Y . Für das Nierenmark ergibt sich eine andere Situation. Verhielten sich die Residenzzeiten von Rinde und Mark etwa 60 % zu 40 %, bedeutete das für das Mark bereits einen Anstieg um ungefähr 60 % gegenüber der Betrachtungsweise der Niere als einheitliche Region. Auch dies ist wieder nuklidabhängig.

Da insbesondere bei den weiblichen Patienten von kleineren Nieren ausgegangen werden kann, ist die Rechnung auch unter denselben Annahmen über Verteilung und Residenzzeit für die Modellniere eines 15-Jährigen (Nierenmasse 248 g) erfolgt (Tabelle 12), die Veränderungen sind vernachlässigbar klein.

Tab. 9: Simulation der Auswirkung regionaler Unterschiede in der Aktivitätsverteilung für ¹⁸⁸Re, Rechnung entsprechend MIRD 19, Dosis der Nierenregionen ist auf die im einfachen Modell berechnete (homogene) Nierendosis bezogen, Annahme: Konzentrationsverhältnisse zeitlich konstant

Regionale Aktivitätskonzentration/ mittlere Aktivitätskonzentration				Regionale Residenzzeit/ Residenzzeit Niere				Dosisquotient Multiregionen- Modell/ Einfaches Modell				Bemerkung zur Aktivitätsverteilung	
Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla		
1,05	0,90	0,80	0,80	0,74	0,23	0,03	0,01	1,01	0,98	0,81	1,11	wie Autoradiographie	
1,00	1,00	1,00	1,00	0,70	0,25	0,04	0,01	0,97	1,07	0,98	1,32	gleiche Konzentration in allen Regionen	
0,83	1,67	0,00	0,00	0,58	0,42	0,00	0,00	0,84	1,61	0,24	0,72	Akt.konz. Rinde/ Akt.konz. Mark	0,5
1,05	1,05	0,00	0,00	0,74	0,26	0,00	0,00	1,02	1,10	0,18	0,47		1
1,11	0,89	0,00	0,00	0,78	0,22	0,00	0,00	1,06	0,96	0,16	0,41		1,25
1,15	0,77	0,00	0,00	0,81	0,19	0,00	0,00	1,10	0,86	0,15	0,36		1,5
1,21	0,61	0,00	0,00	0,85	0,15	0,00	0,00	1,14	0,73	0,13	0,29		2
1,43	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,31	0,22	0,06	0,05	nur Aktivität in Rinde	

Tab. 10: Simulation der Auswirkung regionaler Unterschiede in der Aktivitätsverteilung für ⁹⁰Y, Rechnung entsprechend MIRD 19, Dosis der Nierenregionen ist auf die im einfachen Modell berechnete (homogene) Nierendosis bezogen

Regionale Aktivitätskonzentration/ mittlere Aktivitätskonzentration				Regionale Residenzzeit/ Residenzzeit Niere				Dosisquotient Multiregionen- Modell/ Einfaches Modell				Bemerkung zur Aktivitätsverteilung	
Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla		
1,05	0,90	0,80	0,80	0,74	0,23	0,03	0,01	1,01	0,99	0,83	1,10	wie Autoradiographie	
1,00	1,00	1,00	1,00	0,70	0,25	0,04	0,01	0,97	1,07	0,99	1,31	gleiche Konzentration in allen Regionen	
0,83	1,67	0,00	0,00	0,58	0,42	0,00	0,00	0,85	1,58	0,31	0,77	Akt.konz. Rinde/ Akt.konz. Mark:	0,5
1,05	1,05	0,00	0,00	0,74	0,26	0,00	0,00	1,01	1,10	0,23	0,50		1
1,11	0,89	0,00	0,00	0,78	0,22	0,00	0,00	1,06	0,97	0,20	0,43		1,25
1,15	0,77	0,00	0,00	0,81	0,19	0,00	0,00	1,09	0,87	0,18	0,38		1,5
1,21	0,61	0,00	0,00	0,85	0,15	0,00	0,00	1,13	0,74	0,16	0,31		2
1,43	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,29	0,26	0,07	0,05	nur Aktivität in Rinde	

Tab. 11: Simulation der Auswirkung regionaler Unterschiede in der Aktivitätsverteilung für ¹³¹I, Rechnung entsprechend MIRD 19, Dosis der Nierenregionen ist auf die im einfachen Modell berechnete (homogene) Nierendosis bezogen

Regionale Aktivitätskonzentration/ mittlere Aktivitätskonzentration				Regionale Residenzzeit/ Residenzzeit Niere				Dosisquotient Multiregionen- Modell/ Einfaches Modell				Bemerkung zur Aktivitätsverteilung
Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	
1,05	0,90	0,80	0,80	0,74	0,23	0,03	0,01	1,03	0,94	0,79	1,04	wie Autoradiographie
1,00	1,00	1,00	1,00	0,70	0,25	0,04	0,01	0,98	1,03	0,96	1,26	gleiche Konzentration in allen Regionen
0,83	1,67	0,00	0,00	0,58	0,42	0,00	0,00	0,84	1,62	0,15	0,35	Akt.konz. Rinde/ Akt.konz. Mark: 1 1,25 1,5 2
1,05	1,05	0,00	0,00	0,74	0,26	0,00	0,00	1,03	1,07	0,13	0,25	
1,11	0,89	0,00	0,00	0,78	0,22	0,00	0,00	1,08	0,92	0,12	0,23	
1,15	0,77	0,00	0,00	0,81	0,19	0,00	0,00	1,12	0,82	0,12	0,21	
1,21	0,61	0,00	0,00	0,85	0,15	0,00	0,00	1,17	0,67	0,11	0,19	
1,43	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,35	0,13	0,09	0,10	nur Aktivität in Rinde

Tab. 12: Quotienten der Nierendosis nach MIRD 19 zu Dosis nach einfachem MIRD-Modell für Nierenmasse 248 g bei Einsatz von ¹⁸⁸Re, ⁹⁰Y bzw. ¹³¹I

Aktivitäts- verteilung	Dosisquotient Multiregionen-Modell / Einfaches Modell												
	¹⁸⁸ Re				⁹⁰ Y				¹³¹ I				
	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla	
wie Autoradiographie	1,01	0,98	0,82	1,19	1,01	0,99	0,84	1,17	1,03	0,94	0,80	1,14	
homogen	0,97	1,07	1,00	1,42	0,97	1,07	1,02	1,39	0,99	1,03	0,97	1,38	
Akt.konz. Rinde/Mark	0,5	0,85	1,60	0,27	0,79	0,85	1,58	0,34	0,83	0,85	1,62	0,15	0,37
	1	1,02	1,10	0,19	0,51	1,01	1,10	0,24	0,54	1,04	1,07	0,13	0,27
	1,25	1,06	0,96	0,17	0,44	1,05	0,97	0,22	0,46	1,09	0,92	0,12	0,24
	1,5	1,10	0,86	0,16	0,38	1,09	0,88	0,20	0,41	1,12	0,82	0,12	0,22
	2	1,14	0,73	0,14	0,31	1,13	0,75	0,17	0,33	1,17	0,67	0,11	0,19
nur Aktivität in Rinde	1,31	0,23	0,07	0,04	1,29	0,27	0,08	0,04	1,36	0,13	0,09	0,09	

3.4. Biologisch Effektive Nierendosen

3.4.1. Retrospektive Abschätzung der BED für die Studie

In Abbildung 9 sind typische Zeit-Aktivitätskurven dargestellt. Offenbar findet etwa ab 3 h bis ca. 24 h p.i. eine Akkumulation von markierten Antikörperfragmenten im Nierenparenchym statt, während vorher freies Perrhenat ausgeschieden wird. Unter Verwendung des kurzlebigen Nuklids ^{188}Re können die gemessenen Aktivitäten im Zeitverlauf trotz dieses komplexen biologischen Verhaltens durch nur eine Exponentialfunktion angenähert werden. Allerdings sind, bedingt durch die Akkumulation, auch Halbwertszeiten größer als die physikalische Halbwertszeit möglich. Die so bestimmte mediane effektive Halbwertszeit beträgt 18,2 h (Minimum 12,6 h, Maximum 35,5 h). In Abbildung 10 ist zunächst für die jeweilige Dosis aus der Routine, welche unter Verwendung der Referenznierenmasse bestimmt worden war, die Biologisch Effektive Dosis dargestellt. Der Berechnung nach Gleichung (11) liegt die für jeden Patienten ermittelte effektive Halbwertszeit zugrunde.

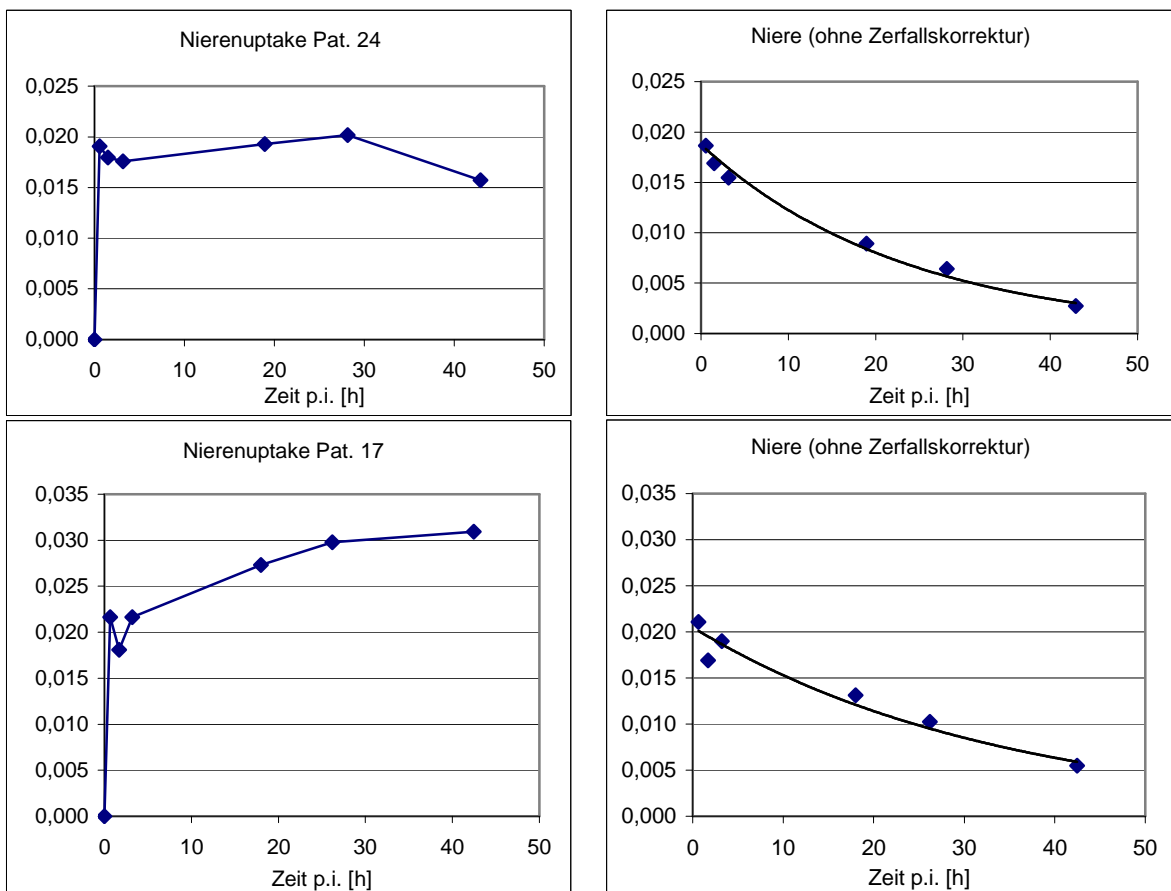


Abb. 9: Nierenuptake im Zeitverlauf für Pat. 24 oben und Pat.17 unten; Links: Biologisches Verhalten, rechts: Nicht zerfallskorrigierte Kurve mit angepasster Exponentialfunktion

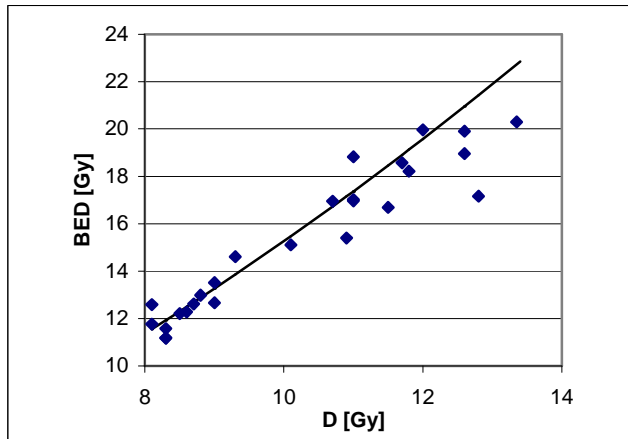


Abb. 10: BED in Abhängigkeit von der Dosis (bei Referenznierenmasse);
 Gewebeparameter $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$; Reparaturhalbwertszeit $T_{\mu} = 2 \text{ h}$;
 Durchgezogene Linie: BED bei einer effektiven Halbwertszeit von 17 h

Weiterhin wurde die BED unter Beibehaltung der Gewebeparameter auch für die Dosen berechnet, die unter Berücksichtigung der Abschätzungen für die Nierenmassen nach den Methoden 1-3 zu erwarten wären. In der Tabelle 13 und Abbildung 11 sind die entsprechenden Verteilungsparameter zusammengefasst.

Tab. 13: Verteilung der BED für Dosen entsprechend Standardnierenmasse bzw. modifiziert durch Nierengrößenbestimmung. Gewebeparameter: $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$; Reparaturhalbwertszeit $T_{\mu} = 2 \text{ h}$

bei:	BED [Gy]			
	Standard (Referenzmasse)	Methode 1	Methode 2	Methode 3
Min	11,2	8,6	7,4	7,3
Median	15,3	20,9	15,7	14,8
Max	20,4	36,9	31,0	29,4

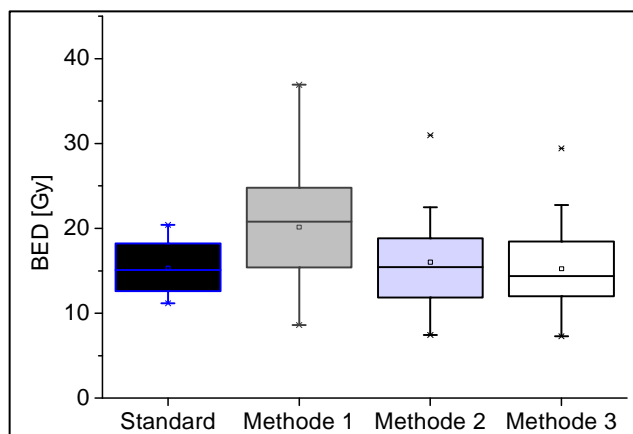


Abb. 11: Boxplot der BED für $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$, $T_{\mu} = 2 \text{ h}$, Nierenmasse Standard bzw. nach Methoden aus 2.2.4.1.

In keinem Fall wurde eine BED größer als 40 Gy erreicht. Dies wäre der Wert, welcher bei dem betrachteten α/β für eine konventionelle externe Bestrahlung gerade noch als tolerabel angesehen würde.

Die Variation der Gewebeparameter für die in der Routine ermittelten Energiedosen und effektiven Halbwertszeiten kann sowohl zur Erniedrigung als auch zur Erhöhung der BED führen (Tabelle 14 und zugehörige Abbildung 12).

Tab. 14: Verteilung der BED in Abhängigkeit von Gewebeparametern. Berechnung mit der Nierendosis aus Routinedosimetrie und individueller effektiver Halbwertszeit

	D [Gy]	BED [Gy]								
α/β [Gy]		2	2,5	3	2	2,5	3	2	2,5	3
T_μ [h]		2	2	2	1	1	1	3	3	3
Min	8,1	11,2	10,6	10,2	9,8	9,5	9,3	12,4	11,6	11,1
Median	10,4	15,3	14,3	13,7	13,0	12,5	12,2	17,3	16,0	15,1
Max	13,4	20,4	19,0	18,1	17,0	16,3	15,8	23,5	21,5	20,1

In Übereinstimmung mit den abschätzenden theoretischen Überlegungen des Anhangs F wirken sich relative Änderungen der Gewebeparameter nicht in gleichem Maße auf die BED aus, sondern führen zu geringeren relativen Änderungen der BED.

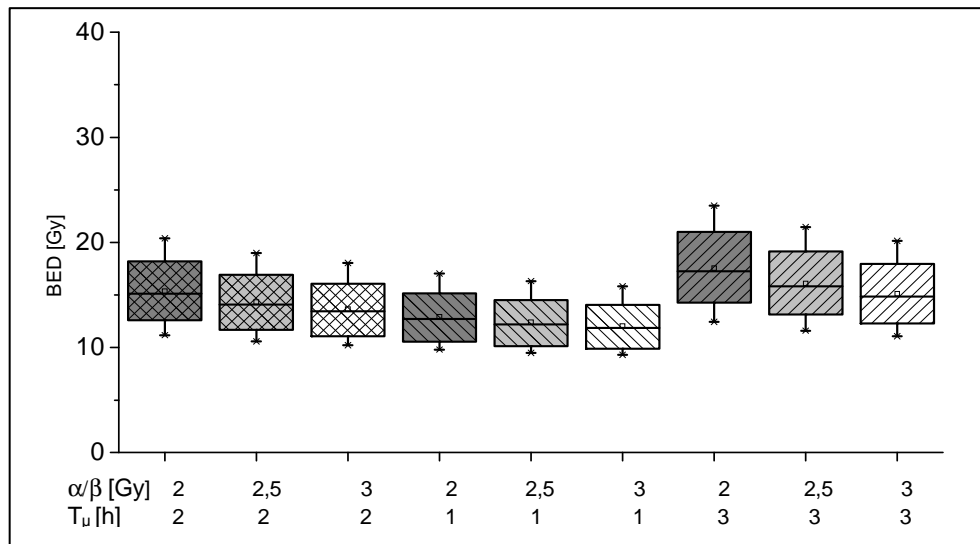


Abb. 12: Boxplots für Verteilung der BED entsprechend Tabelle 14

In der ungünstigsten Kombination eines kleinen α/β -Quotienten von 2 Gy und langsamer Reparatur ($T_\mu = 3$ h) betrüge der Median der BED 17,3 Gy, maximal würde bei einem Patienten eine BED von 23,5 Gy erreicht.

Sollten die tatsächlich erreichten Nierendosen jedoch den durch die Größenabschätzung ermittelten entsprechen, könnte die Toleranz-BED aus der externen Strahlentherapie von 40 Gy überschritten sein (Tabelle 15 und Abbildung 13). Konkret beträfe das allerdings nur die Patientin 17, für welche Methode 1 der Größenabschätzung eine Überschreitung um 10 % signalisiert hätte.

Tab. 15: BED für $\alpha/\beta = 2$ Gy und Reparaturhalbwertszeit $T_{\mu} = 3$ h; Nierengrößenabschätzung durch drei verschiedene Methoden

	BED [Gy]		
	Methode 1	Methode 2	Methode 3
Min	9,4	8,1	8,0
Median	24,3	17,9	16,7
Max	44,2	36,7	35,0

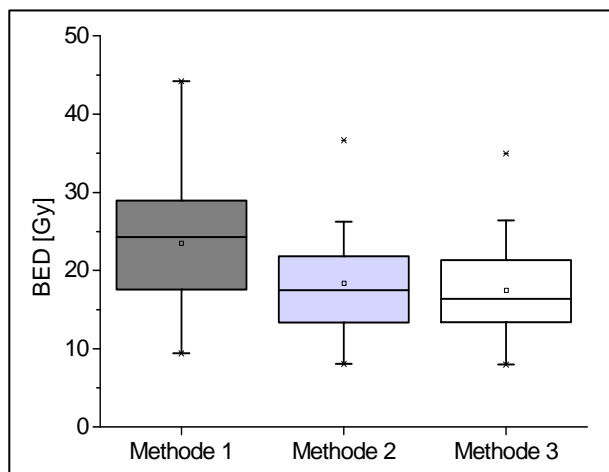


Abb. 13: Boxplots für Verteilungen der BED bei Abschätzung der Nierengröße ($\alpha/\beta = 2$ Gy, $T_{\mu} = 3$ h)

3.4.2. Einfluss der fraktionierten Applikation

Die zur Dosimetrie eingesetzte Aktivität betrug 1 GBq (0,7 bis 1,2 GBq). Der Anteil f der daraus resultierenden Dosis an der Gesamtdosis betrug somit zwischen 7 und 10 % und wurde individuell berücksichtigt, während die Zeitdifferenz auf 48 h fixiert blieb. Die Rechnung erfolgte sowohl für die Dosen der Routinedosimetrie als auch für die neu bestimmten Nierendosen entsprechend Nierenmassenbestimmung. In Tabelle 16 sind alle Patienten eingeschlossen außer jenen drei, bei denen eine weitere Aufspaltung der Aktivität nötig war.

Im Falle eines kleinen α/β -Quotienten und langsamer Reparatur ist der Fraktionierungseffekt am deutlichsten, für dieses Beispiel sind die Unterschiede der BED in Abbildung 14 dargestellt. Der Effekt ist jedoch sehr klein und somit nicht relevant. Dies ist durch den relativ kleinen Dosisanteil, welchen die zur Dosimetrie applizierte Testaktivität liefert, bedingt. Die in Kapitel 3.4.1. ermittelten Biologisch Effektiven Dosen sind somit um etwa 4 % überschätzt, im Einzelfall sind auch größere Abweichungen möglich. Bei gleich bleibendem α/β , aber Erhöhung der Reparaturhalbwertszeit, wäre der prozentuale Unterschied mit und ohne Berücksichtigung der geteilten Applikation größer, während bei größerem α/β in Verbindung mit schnellen Reparaturprozessen der Unterschied kleiner würde.

Tab. 16: Änderung der BED bei Berücksichtigung der Zeitdifferenz (hier 48 h) zwischen Gabe der Aktivität für die Dosimetrie und eigentliche Therapie gegenüber deren Vernachlässigung für 23 Patienten; zugrunde gelegt sind Gesamtdosen je nach Nierenmassenbestimmung (Standard bzw. Methoden 1-3); Gewebeparameter variiert

		Verringerung BED [Gy]				Verringerung BED [%]			
		Standard	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Standard	Methode 1	Methode 2	Methode 3
$\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 2 \text{ h}$	Min	0,3	0,2	0,1	0,3	2,3	2,2	2,0	2,1
	Median	0,6	0,7	0,5	0,6	4,0	4,1	3,7	3,8
	Max	1,3	2,2	1,5	1,3	6,9	8,0	7,2	6,3
$\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 3 \text{ h}$	Min	0,4	0,3	0,2	0,4	2,9	2,8	2,6	2,7
	Median	0,8	1,0	0,7	0,8	4,9	5,0	4,6	4,8
	Max	1,8	3,0	2,1	1,9	8,2	9,3	8,5	7,6
$\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 1 \text{ h}$	Min	0,1	0,1	0,1	0,1	1,0	0,9	0,8	0,9
	Median	0,2	0,3	0,2	0,2	1,8	1,9	1,6	1,7
	Max	0,5	0,8	0,5	0,5	3,4	4,1	3,6	3,0

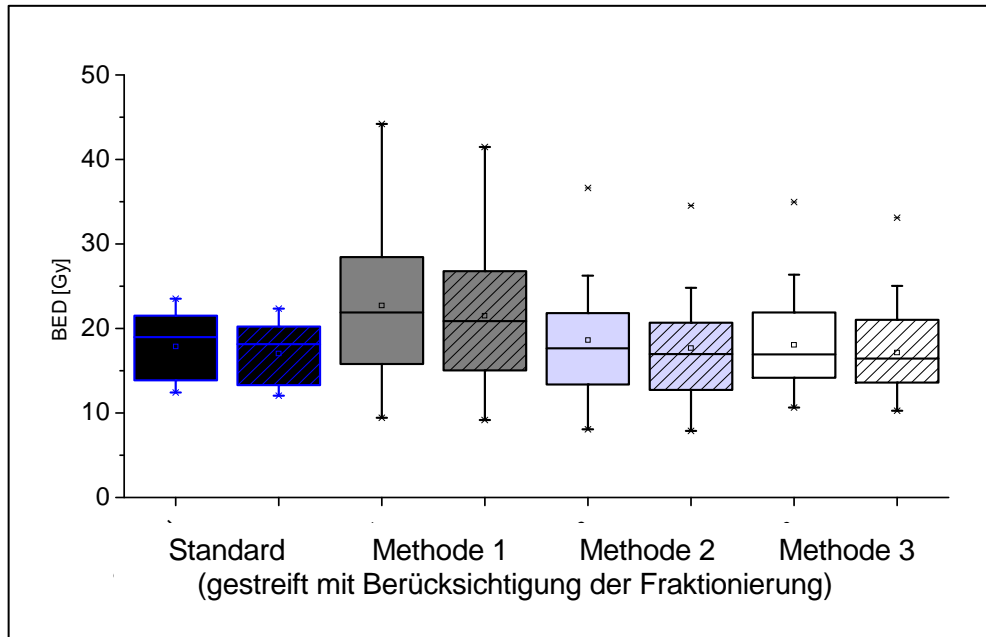


Abb. 14: Berücksichtigung der Gabe der Aktivität in 2 Fraktionen (kleine Testdosis und größere Therapiedosis) im Abstand von 48 h für 23 Patienten ($\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$, $T_{\mu} = 3 \text{ h}$)

Wird die nach der Dosimetrie festgelegte noch zu applizierende Aktivität des Radiopharmakons geteilt appliziert, bedeutet das eine entsprechende Aufspaltung der Gesamtdosis im Verhältnis der Aktivitäten (Tabelle 17). Bei Applikation im Abstand von 2 Tagen und etwa gleich großen Anteilen reduziert sich die BED deutlich, was für strahlensensibles Normalgewebe von Vorteil sein müsste. Für die drei Patienten ergibt sich gegenüber der einfachen Betrachtung der BED für die Gesamtdosis (oder einer tatsächlich einmaligen Applikation) eine Verringerung der BED im Mittel um 18 % (Tabelle 18). Der konkrete Wert hängt (neben der betrachteten Gesamtdosis, Dosisanteilen, Zeitabhängigkeit der Dosisleistung und Zeitabständen) wiederum von den Annahmen für die Gewebeparameter ab.

Tab. 17: Betrachtete Summendosis und Anteile der Teildosen für 3 Patienten

Pat.-Nr.	Dosis [Gy]				Anteil Teildosen an Gesamtdosis		
	Standard	Methode 1	Methode 2	Methode 3	f1	f2	f3
12	8,1	11,7	8,5	6,9	0,11	0,40	0,49
15	9,3	14,3	12,1	10,4	0,05	0,49	0,46
16	8,7	8,3	6,9	5,6	0,06	0,47	0,47

Tab. 18: Änderung der BED bei Berücksichtigung der Zeitdifferenzen (hier 48 h zwischen Gabe der Testaktivität und erster Therapieapplikation sowie weiteren 48 h bis zur nächsten Gabe) gegenüber deren Vernachlässigung für 3 Patienten

	Pat.- Nr.	Verringerung BED [Gy]				Verringerung BED [%]			
		Standard	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Standard	Methode 1	Methode 2	Methode 3
$\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 2 \text{ h}$	12	2,5	5,2	2,7	1,8	19,6	24,5	20,2	17,6
	15	2,6	6,1	4,4	3,3	17,7	22,8	20,8	19,1
	16	1,8	1,7	1,2	0,8	14,6	14,1	12,4	10,6
$\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 3 \text{ h}$	12	3,4	7,2	3,8	2,5	23,9	28,9	24,5	21,7
	15	3,6	8,6	6,1	4,6	21,6	26,8	24,7	22,9
	16	2,6	2,3	1,6	1,1	18,2	17,6	15,7	13,7
$\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ $T_{\mu} = 1 \text{ h}$	12	0,9	1,9	1,0	0,6	9,2	12,3	9,5	8,0
	15	0,9	2,2	1,6	1,2	8,3	11,7	10,3	9,1
	16	0,7	0,6	0,4	0,3	6,5	6,2	5,3	4,4

3.4.3. BED bei Markierung des Antikörpers mit anderen Radionukliden

Theoretisch sollte ermittelt werden, zu welchen Änderungen der BED die Markierung des Antikörpers mit einem langlebigeren Radionuklid geführt hätte. Die zerfallskorrigierte Zeitkurve des Nierenuptakes kann nicht als monoexponentiell abfallende Funktion angesehen werden. Das biologische Verhalten des Radiopharmakons ist recht unterschiedlich (Beispiele siehe Abbildung 15). In vielen Fällen ist die Beobachtungszeit unzureichend, um verlässliche Aussagen über die Elimination des Radiopharmakons zu gewinnen. Die Anfangsdosisleistung wurde aus dem ermittelten initialen Uptake und den effektiven Zeitkonstanten so berechnet, dass die Nierendosis bei Verwendung von ^{90}Y bzw. ^{131}I gerade der Dosis bei ^{188}Re -Markierung entspräche.

Für ^{188}Re findet sich eine sehr gute Korrelation ($r=0,98$) zwischen biexponentiellem und monoexponentiellem Ansatz zur Berechnung der BED (Abbildung 16). Für dieses Radionuklid dominiert der radioaktive Zerfall die deutlich langsameren biologischen Prozesse.

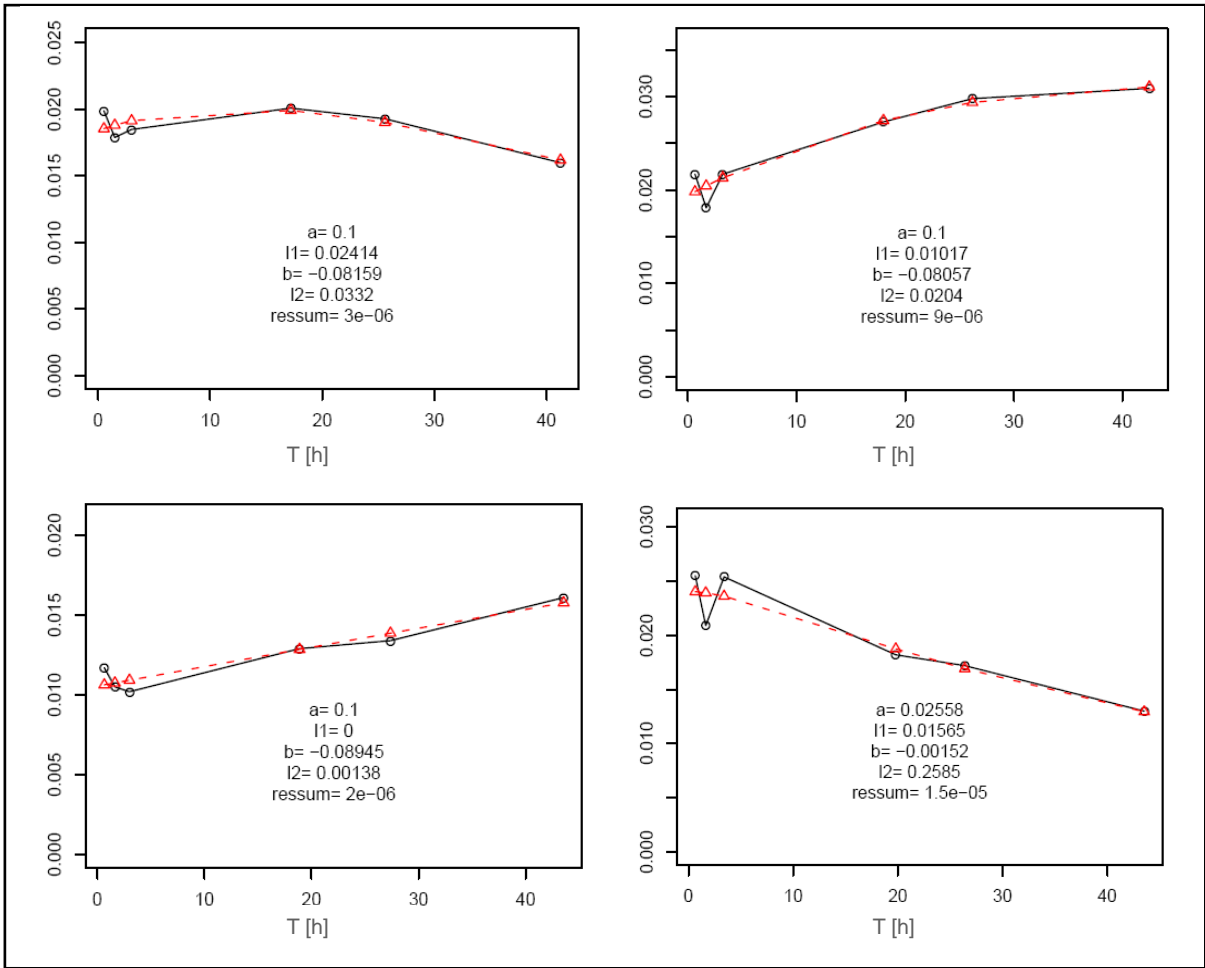


Abb. 15: Beispielhafte Kurven des Nierenuptakes (schwarz) und Anpassung durch biexponentielle Funktion (rot)

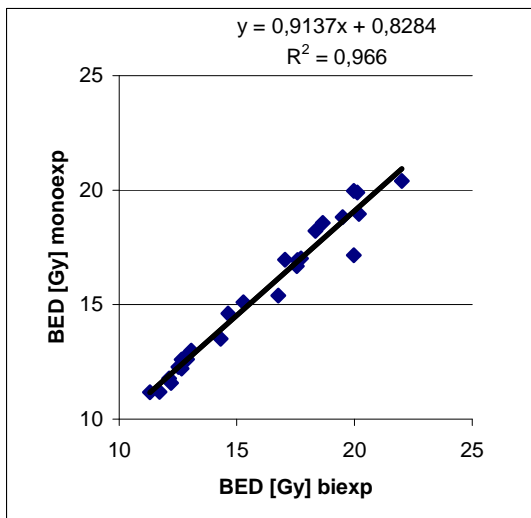


Abb. 16: Korrelation der beiden Berechnungsansätze für die BED bei ^{188}Re als Radionuklid

Für die Radionuklide ^{90}Y und noch etwas stärker für ^{131}I vermindert sich die BED gegenüber ^{188}Re , es wäre also mit einem kleineren Strahleneffekt zu rechnen (Tabellen 19 und 20). Dies bedeutet, dass die Verwendung von ^{90}Y anstelle von ^{188}Re zu einer medianen Verringerung

der BED der Nieren auf 79 % (72 % - 86 %) führen würde, wenn man die Nierendosen der Routinedosimetrie zugrunde legt. Bei Einrechnung der Nierengröße ergeben sich ähnliche Verhältnisse: 77 % (67 % - 86 %) bei Berechnung nach Methode 1, 79 % (67 % - 87 %) bei Methode 2 und 80 % (67% - 87 %) bei Methode 3. Eine noch weitere Reduktion ergäbe sich für die ^{131}I -Markierung: 75 % (66 % - 83 %) für Routinedosen, 72 % (59 % - 82 %) bei Methode 1, 75 % (60 % - 84 %) bei Methode 2 und ebenso 75 % (60 % - 84 %) bei Methode 3.

Tab. 19: Verteilungsparameter der BED bei Antikörpermarkierung mit ^{188}Re , ^{90}Y und ^{131}I für Dosen der Routinedosimetrie bei biexponentiellem Ansatz

	BED [Gy]		
	^{188}Re	^{90}Y	^{131}I
Min	11,3	9,0	8,5
Median	16,0	12,4	11,7
Max	22,5	17,0	15,8

Tab. 20: Verteilungsparameter der BED bei Antikörpermarkierung mit ^{188}Re , ^{90}Y und ^{131}I , wenn die neu berechneten Dosen entsprechend der Abschätzung der Nierengröße angenommen werden, biexponentieller Ansatz

	Methode 1			Methode 2			Methode 3		
	BED [Gy]			BED [Gy]			BED [Gy]		
	^{188}Re	^{90}Y	^{131}I	^{188}Re	^{90}Y	^{131}I	^{188}Re	^{90}Y	^{131}I
Minimum	8,9	7,7	7,4	7,7	6,7	6,5	7,4	6,4	6,2
Median	21,1	15,7	14,5	16,1	12,6	11,9	15,4	12,1	11,4
Maximum	40,7	28,9	26,2	3,9	24,7	22,6	29,8	20,1	17,9

Die bisherigen konkreten Betrachtungen seien nachfolgend verallgemeinert dargestellt. Abbildung 17 zeigt die Abhängigkeit der theoretischen Größe BED als Maß für die Strahlenwirkung in Abhängigkeit von der Dosis für therapeutisch relevante Radionuklide. Hier wird angenommen, dass der Uptake der Aktivität in das Organ sehr schnell erfolgt und die Dosisleistung allein durch den Zerfall des Radionuklids bestimmt wird. Bei gleicher

Dosis ist die Dosisleistung umso kleiner, je langlebiger das Radionuklid ist. Dies führt zu einer Verringerung der BED, also kleinerem Strahleneffekt. Die Berechnung ist auch für einen deutlich größeren α/β -Quotienten als in den bisherigen Betrachtungen dargestellt. Dies wäre typisch für viele Tumore und auch das Knochenmark. Die Unterschiede in den BEDs für die verschiedenen Radionuklide sind hier geringer. In Tabelle 21 ist für eine Dosis von 20 Gy die biologische Halbwertszeit variiert.

Tabelle 21: BED in Abhängigkeit von der biologischen Halbwertszeit (exemplarisch für $\alpha/\beta=2$ Gy, $T_\mu=2$ h) für eine Dosis nach MIRD von 20 Gy. Zusätzlich ist die Anfangsdosisleistung angegeben.

BED [Gy] (Anfangsdosisleistung [Gy/h])	Physikalische Halbwertszeit [h]	Biologische Halbwertszeit [h]		
Radionuklid		10	100	1000
¹⁸⁸ Re	17	68,2 (2,20)	44,2 (0,95)	41,4 (0,83)
⁹⁰ Y	64,1	57,6 (1,60)	29,7 (0,35)	26,4 (0,23)
¹⁷⁷ Lu	161,5	55,0 (1,47)	26,7 (0,22)	22,8 (0,10)
¹³¹ I	192,5	54,8 (1,46)	25,9 (0,21)	22,4 (0,09)

Die BED bei Radionuklidtherapie kann die BED einer externen fraktionierten Radiotherapie gleicher Dosis D (Fraktionsdosis d) übersteigen. Dies ist bei kurzen effektiven Halbwertszeiten möglich. Für eine Radionuklidtherapie mit monoexponentiell abfallender Dosisleistung lässt sich aus den Gleichungen (10) und (11) angeben, wann dies der Fall ist:

$$T_e < \left(\frac{D}{d} - 1\right) T_\mu \quad (16)$$

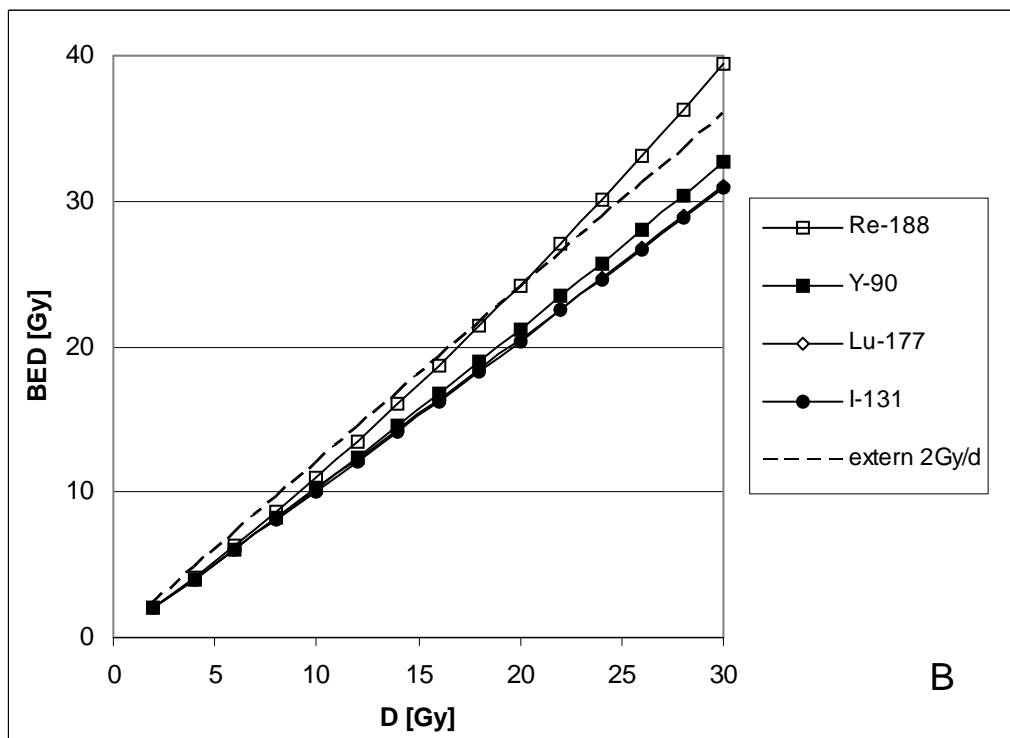
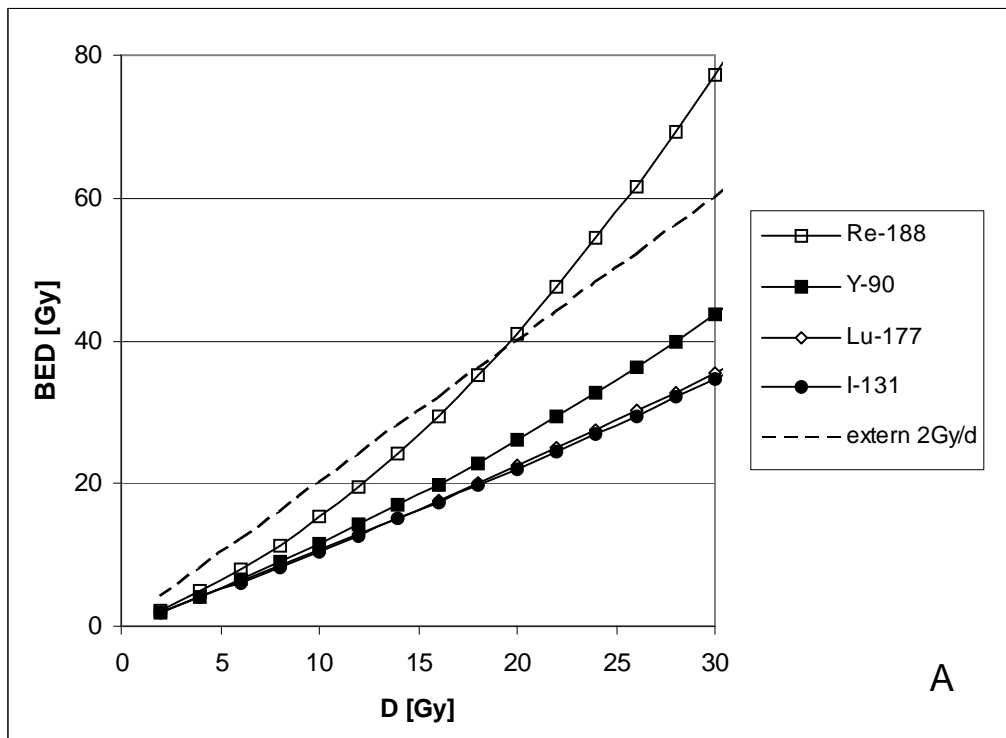


Abb. 17: BED in Abhängigkeit von der Energiedosis; monoexponentieller Abfall der Dosisleistung entsprechend der physikalischen Halbwertszeit der Nuklide ist angenommen. Zusätzlich eingezeichnet ist die BED, welche bei einer fraktionierten Bestrahlung mit 2 Gy/Tag erreicht würde (gepunktete bzw. gestrichelte Linie).

A für Normalgewebe ($\alpha/\beta=2$ Gy, $T_{\mu}=2$ h).

B für Gewebe mit größerem α/β , z.B. Knochenmark oder Tumor ($\alpha/\beta=10$ Gy, $T_{\mu}=2$ h)

4. Diskussion

Die bei der RIT im Rahmen der Studie ermittelten Nierendosen bildeten den Ausgangspunkt für die Neuberechnungen von Nierendosen in dieser Arbeit. Die relativen Veränderungen der physikalischen Dosis bei Änderung des Berechnungsmodells (individuelle Nierenmasse, MIRD 19) sind unabhängig von der Größe des Ausgangswertes. Für die Berechnung von biologischen Dosen gilt dies nicht mehr. In jedem Falle beeinflusst der absolute Wert der Dosis das Risiko einer Nierenschädigung, auch wenn der genaue Zusammenhang zwischen Dosis und Strahlenwirkung nicht bekannt ist. Die Diskussion widmet sich deshalb im Abschnitt 4.1. der Bestimmung der Nierendosis für die Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66. Die Biodistribution eines Radiotracers ist generell nur zu einer begrenzten Anzahl von Zeitpunkten mit limitierter Genauigkeit möglich. Auf grundsätzliche Fragen der Quantifizierung von Aktivitätsverteilungen im Zeitverlauf wird detaillierter eingegangen. Einerseits entstehen Limitationen durch die messtechnischen Verfahren, andererseits spielen subjektive Faktoren (beim Einzeichnen von ROIs) eine Rolle. Der Bestimmung der Nierenmasse kommt besondere Bedeutung zu, diese Größe muss und kann am ehesten bei dosimetrischen Berechnungen berücksichtigt werden. Vorschläge für künftige Änderungen werden unterbreitet.

Die Diskussion von inhomogenen Aktivitätsverteilungen und ihre Auswirkungen auf die Dosisverteilung erfolgt in Abschnitt 4.2.

Das Hauptanliegen von Abschnitt 4.3. ist es, einen Ausblick auf gegenwärtige Entwicklungen zur Verbesserung der Dosisbestimmung zu geben.

Die Betrachtungen in Abschnitt 4.4. gelten der Bestimmung der Biologisch Effektiven Dosis. Näher eingegangen wird auf den Einfluss der Gewebeparameter und den Zeitfaktor der Dosisapplikation, was sowohl die sich kontinuierlich ändernde Dosisleistung als auch die fraktionierte Applikation des Radiopharmakons meint. Auch wenn in den vorherigen Kapiteln die strahlenbiologischen Auswirkungen von Dosisinhomogenitäten auf die Nierenfunktion nicht untersucht wurden, werden zumindest die theoretischen Ansatzpunkte für eine solche Einschätzung aufgeführt.

In 4.5. schließlich sollen die Limitationen genannt sowie Wege und Möglichkeiten für weitere Untersuchungen aufgezeigt werden.

4.1. Kritische Beleuchtung des Dosimetrieverfahrens

4.1.1. Bestimmung der Residenzzeit

Die planare Szintigraphie stellt für viele dosimetrische Fragestellungen das einzig praktikable Vorgehen dar, kann jedoch Organaktivitäten nur eingeschränkt bestimmen. Die Bildgebung mit ^{188}Re ist trotz des Vorhandenseins eines Photopeaks durch die zusätzlich vorhandene Bremsstrahlung und Benutzung des Hochenergiekollimators mit geringer Auflösung schlechter als für den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Antikörper. Innerhalb des in der Routine eingesetzten Dosimetrieverfahrens war weder eine Absorptionskorrektur noch eine Korrektur der Streustrahlung und Septenpenetration durch höherenergetische Gammaquanten durchgeführt worden. Dies dürfte zu einer Unterschätzung der Organdosen geführt haben. Andererseits wurde der Organuptake aus der Kombination einer ROI zur Größenbestimmung und der Impulsdichte in einer kleineren ROI in der Mitte der Organe (dies betrifft das Vorgehen für Niere, Leber, Milz) gewonnen, was eher zu einer Überschätzung führen müsste. Es wurde nicht für jede Niere eine separate ROI eingezeichnet, sondern die am besten sichtbare und am wenigsten durch Leber- bzw. Milzaktivität überlagerte Niere (i.d.R. die linke) abgegrenzt und die Pixelzahl einfach verdoppelt.

Die Subjektivität beim Einzeichnen der Nierengröße wurde von Hliscs an 11 Patienten für fünf Observer untersucht [42]. Dabei wurden Unterschiede zwischen den Observern von bis 19,5 % festgestellt. Dies ist durch den geringen Kontrast Niere zu Untergrund in den Szintigrammen erklärbar. Die die Niere überlagernde Aktivität wurde mittels einer abdominalen Untergrund-ROI und einem festen Korrekturfaktor (0,75) berücksichtigt. Die Lage der Untergrund-ROI ist von großem Einfluss und der Korrekturfaktor trägt den individuellen Unterschieden sicherlich nicht Rechnung.

Das Verfahren zur Bestimmung der Residenzzeiten aus den jeweils 6 vorliegenden Messwerten kann eher als robust beurteilt werden. Für die Studie war eine Kombination aus numerischer und analytischer Integration der nicht zerfallskorrigierten Messwerte gewählt worden. Der initiale Kurvenverlauf bis zum ersten Messwert des Nierenuptakes nach einer halben Stunde wurde als ansteigend angesehen. Wäre der erste gemessene Wert auf die Injektionszeit extrapoliert worden, hätte das die Residenzzeit und damit auch die Nierendosis nur um 1-2 % erhöht (grobe Abschätzung: Anteil an applizierter Aktivität $0,025 \cdot 0,5 \text{ h}/2$ bei mittlerer Residenzzeit von 0,5 h). In einer anderen Arbeitsgruppe wurden die zerfallskorrigierten Messwerte durch eine Summe von bis zu drei Exponentialfunktionen angepasst,

daraus die Residenzzeit ermittelt und mit einem vereinfachten Verfahren verglichen [36]. Selbst die Bestimmung der Residenzzeit allein aus dem Uptake 3 h p.i. und der physikalischen Zerfallskonstanten wird für akzeptabel gehalten. Allerdings ist festzustellen, dass bei diesem Verfahren der Korrelationskoeffizient für die Niere deutlich kleiner als für die anderen Organe war. Die Autoren selbst halten das vereinfachte Verfahren auch auf Markierungen mit langlebigeren Radionukliden übertragbar. Dies ist jedoch zu bezweifeln, die Fehler müssten bei kleineren Zerfallskonstanten deutlich größer werden.

Die in der vorliegenden Studie innerhalb der routinemäßigen Dosimetrie ermittelten Nierendosen (Median 0,77 Gy/GBq, Mittelwert 0,8 Gy/GBq) sind vergleichbar mit den Resultaten der Ulmer Arbeitsgruppe. Diese nennen in [54] für 12 Patienten ein Mittelwert von 0,71 mGy/MBq. In einem vergrößerten Patientenkollektiv von 50 bzw. 57 Patienten werden Dosen von 6,8 Gy bei Applikation von etwa 11 GBq bzw. 7,4 Gy mitgeteilt [10, 11]. Dies ist erfreulich, erklärt sich jedoch aus einem nahezu identischen Vorgehen der Dresdner und der Ulmer Arbeitsgruppe. Über die Richtigkeit der ermittelten Dosis ist jedoch keine Aussage zu treffen.

Es herrscht allgemeiner Konsensus darüber, dass die nach MIRD berechneten Dosen mit relativ großen Fehlern behaftet sind. Diese resultieren einerseits aus der Anwendung standardisierter Modelle (MIRD S-Werte) und sehr simplifizierten Annahmen (homogene Aktivitätsverteilung), andererseits aus den Messunsicherheiten bei der Bestimmung der in den Organen retinierten Aktivität zu hinreichenden Zeitpunkten [7, 26, 28, 58]. Gegenwärtig schätzen Flux et al. die Fehler bei der Dosimetrie in der Größenordnung von 30 % bis ca. 100 % ein [29]. Norrgren und Mitarbeiter haben an Phantomen unter Verwendung von ^{99m}Tc die Genauigkeit untersucht [70] und sowohl deutliche Unterschätzungen (26 %) als auch Überschätzungen (16 %) der Organaktivität gefunden. Die Abweichungen hängen vom untersuchten Organ ab und sind hauptsächlich durch die Wahl der Methode der Untergrundkorrektur sowie die Genauigkeit der Bestimmung von effektivem Absorptionskoeffizienten und Körperdicke bestimmt. Eine Transmissionsmessung wird empfohlen.

Es sind neben den methodischen auch praktische Schwierigkeiten, welche sich limitierend auswirken. Den Patienten kann nur eine begrenzte Liegezeit unter der Kamera zugemutet werden, auch die Gerätere Ressourcen sind beschränkt.

Da bei der vorliegenden Studie die Speicherung in den Nieren nur 2 bis 3 % der injizierten Aktivität betrug, war auf die Durchführung von SPECT-Untersuchungen der Niere verzichtet worden. Dies soll jedoch nicht den Wert von SPECT-Untersuchungen für

dosimetrische Zwecke generell in Frage stellen [55]. Insbesondere die Probleme von Untergrundkorrektur und Überlappung von Organen in der planaren Szintigraphie könnten überwunden werden.

Es muss sichergestellt sein, dass die Dosimetrie mit demselben oder einem in Halbwertszeit und biologischen Verhalten vergleichbaren Radiopharmakon erfolgt. Die Messung muss solange erfolgen, dass zuverlässig eine effektive Eliminationshalbwertszeit bestimmt werden kann. An dieser Stelle sei auf die Arbeit von Flux [30] verwiesen, in welcher betrachtet wird, wie sich ein Fehler der Dosisbestimmung einer Tracerstudie auf die Dosis der Therapie mit einem anderen Radionuklid in Abhängigkeit von der biologischen Halbwertszeit und den physikalischen Halbwertszeiten der Nuklide auswirkt.

4.1.2. Einfluss der Nierenmasse

Da die Nierendosis bei der RIT indirekt proportional zur Masse des Organs ist, bewirkt die relative Abweichung von der MIRD-Referenzmasse eine entsprechend große Dosisänderung in die andere Richtung. Im Rahmen dieser Arbeit kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche der verwendeten Methoden zur Bestimmung der Nierenmasse der Realität am besten entspricht, da dies nicht Gegenstand der Untersuchung war. Die Ergebnisse demonstrieren jedoch anschaulich, welche Spannbreite der Nierendosis erwartet werden müsste, wenn die Masse nicht bekannt ist. Eine Überschätzung der Nierenmasse bei der Ermittlung der Dosis ist als kritisch anzusehen, da tatsächlich eine höhere Dosis erreicht wird. In der retrospektiven Abschätzung fanden sich individuelle Abweichungen der Nierenmassen von den MIRD-Modellannahmen von bis zu 40 % nach unten und 50 % nach oben. Nur bei drei Frauen führte die Neuberechnung der Nierendosis mit allen drei Verfahren in gleicher Weise zu einer Überschreitung des Richtwertes für die Nierendosis, bei vier Männern und einer Frau wird bei je zwei Methoden eine Überschreitung signalisiert. Der Einsatz der Methode 1 für die prätherapeutische Dosimetrie im Rahmen der Radioimmuntherapie entspräche dem konservativsten Vorgehen bei der Dosierung des Radiopharmakons.

Die Berücksichtigung der individuellen Organmasse ist ein dringendes Erfordernis zur Gewinnung verlässlicher dosimetrischer Resultate. Da die Organmasse nur einer der Parameter ist, welche die ermittelte Dosis beeinflusst, sollte sie bestmöglich bestimmt werden. Die planare Szintigraphie kann dies nicht zuverlässig leisten und auch die in dieser Arbeit verwendeten Verfahren sind im Prinzip als unzulänglich anzusehen. Stehen zur Dosisbestimmung allein planare Szintigramme zur Verfügung, könnte der Fehler der

Dosisberechnung zumindest minimiert werden, wenn im Rahmen der Bestimmung der Projektionsfläche F durch denselben Observer auch gleich die Längen der kurzen Halbachsen b als Maß für die Nierendicke bestimmt wird. Durch Kombination von Gleichung (4) und (6) erhält man

$$D = \frac{\Delta\tau_R F_R + \Delta\tau_L F_L}{\frac{2}{3}(F_R b_R + F_L b_L) \cdot \rho} \cdot DF \cdot m_{ref} \cdot A_I \quad (17)$$

Dabei ist unter $\Delta\tau$ die Residenzzeit pro Flächenelement zu verstehen, ermittelt aus einer repräsentativen ROI innerhalb der jeweiligen Niere (ρ ist die Dichte des Nierengewebes, sowie A_I die injizierte Aktivität, DF der Dosisfaktor und m_{ref} die Nierenmasse nach MIRD). Wenn man die Dicke (= b) der beiden Nieren als gleich groß ansieht und eine über beide Nieren gemittelte Residenzzeit $\Delta\tau$ einsetzt, kann auf die Bestimmung der Fläche gänzlich verzichtet werden, die Gleichung vereinfacht sich zu

$$D = \frac{3 \cdot \Delta\tau}{2 \cdot b \cdot \rho} \cdot DF \cdot m_{ref} \cdot A_I \quad (18)$$

Nach dem MIRD-Konzept wird für die Niere trotz Paarigkeit des Organs die Dosis nicht getrennt für linke und rechte Niere berechnet. Wenn allerdings wie im vorliegenden Fall die Bestrahlung durch andere Organe vernachlässigbar ist, verhalten sich die Dosen von linker und rechter Niere im Verhältnis der entsprechenden Residenzzeiten.

Im Rahmen der Dosimetrie mit ^{188}Re -anti-CD66 wäre auch eine SPECT-Untersuchung der Niere zu ungenau gewesen, da die Auflösung für ^{188}Re bei ca. 2 cm liegt. Dies hängt vom Radionuklid ab, bei dessen Zerfall auch höherenergetische Photonen emittiert werden und infolge der β^- -Strahlung auch ein breites Bremsstrahlspektrum entsteht. Die Szintigraphie muss so mit einem Mittel- oder Hochenergiekollimator erfolgen. Die Schwächungs- und Streubedingungen im Patienten beeinflussen die Abbildung ebenso. Insbesondere bei schwacher Aktivitätsanreicherung in der Niere, zusätzlich starker Anreicherung in den Nachbarorganen Milz und Leber ist keine sichere Abgrenzung des Organs möglich. Dadurch wäre vermutlich auch ein SPECT der Verteilung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Granulocyte trotz besserer Auflösung nicht aussagekräftig genug gewesen.

Deshalb müsste künftig im Vorfeld ein Verfahren zur Volumenbestimmung eingesetzt werden [58]. Der Unterschätzung des Nierenvolumens bei sonographischer Bestimmung aus den Halbachsen [1] könnte mit einer modifizierten Formeln begegnet werden [62] oder mittels dreidimensionaler sonographischer Technik [34, 82], wobei diese auch zu einer Überschätzung des Volumens führen kann [75]. Etablierte Methoden wie

Computertomographie oder MRT-Untersuchung stehen ebenfalls zur Verfügung [17]. Eine vorliegende PET-Untersuchung kann ebenfalls verwendet werden, sofern die Nieren als aktivitätsspeichernde Organe sichtbar sind. Die Interobserver-Variabilität der Volumenbestimmung kann mittels automatischer Segmentierungs-Verfahren auf unter 10 % reduziert werden [78, 79]. An Phantomen führte die Anwendung des adaptiven Schwellwert-Algorithmus nach automatischer Untergrundsubtraktion sogar zu einer Reduktion auf unter 1 % bei einer Genauigkeit von unter 10 % [43, 77].

Für Verfahren, die eine Strahlenbelastung verursachen, sollte die Bestimmung der Nierengröße nicht die alleinige Indikation der Untersuchung sein, auch wenn die folgende Strahlenbelastung durch die Radionuklidtherapie um Größenordnungen darüber liegt. Barone et al. haben im Rahmen ihrer Studie zur Rezeptorradiotherapie Nierenvolumina im CT bestimmt [3]. Für Männer (9 Patienten) war das mediane Volumen um 27 %, bei den 9 weiblichen Patienten um 15 % gegenüber den in MIRD verwendeten Referenzvolumina erhöht. Dagegen lieferten die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden zur Nierenmassenbestimmung im Mittel für Männer keine wesentlich von der Referenzmasse abweichenden Ergebnisse, bei Frauen jedoch wurden kleineren Nierenmassen bestimmt.

4.2. Inhomogenität der Aktivitätsverteilung

Zur Vereinfachung der Diskussion sei die Identität von Quell- und Zielorgan bei Dosimetrie nach MIRD angenommen, was für Radionuklidtherapien eine sehr gute Näherung darstellt. Ganz allgemein erhält man die Dosisverteilung durch die Faltung der Verteilung der kumulierten Aktivität mit der Punkt-Dosis-Funktion (Dose Point Kernel), welche die Dosisverteilung in der Umgebung einer Punktquelle angibt. Dies kann in einem bestimmten Voxelraster (z.B. Voxelkantenlänge wenige Millimeter) berechnet werden [111]. Die in-vivo-Aktivitätsverteilung in der Niere während einer Radionuklidtherapie ist meist nicht in der erforderlichen Güte bestimmbar. Deshalb wird im Standard-Ansatz nach MIRD nur die kumulierte Gesamtaktivität im Organ ohne Berücksichtigung eventueller Verteilungsunterschiede innerhalb des Organs betrachtet. Die daraus berechnete Organdosis wird als repräsentativ für jeden Punkt im Organ angenommen. Auch wenn eine räumlich homogene Aktivitätsverteilung vorläge, wäre die resultierende Dosisverteilung jedoch nicht homogen. Wenn die Aktivitätsspeicherung im Organ höher als in seiner Umgebung ist, entsteht im Organinneren eine größere Dosis als in den Randbereichen. Durch das Pamphlet MIRD 19 ist die Möglichkeit gegeben, die Dosisverteilung in der Niere etwas genauer zu berechnen. Voraussetzung ist die Kenntnis der Verteilung der kumulierten Aktivität auf

Rinde, Mark, Nierenbecken und Papillen, welche durch SPECT-Untersuchungen mit sehr guter Auflösung erlangt werden könnte. In der vorliegenden Studie gab es keine quantitativ ausreichenden Messungen. Deshalb erfolgte allein die Abschätzung aus einem einzelnen Tierversuch. Da dieser nur einen orientierenden Charakter hatte, liefern die zur Verfügung stehenden wenigen Daten nur einen groben Anhalt dafür, wie unterschiedlich ^{188}Re -anti-CD66 in der Niere verteilt sein könnte.

Die Autoradiographie wurde mit einem Phosphor Imager BAS 5000 in einer Pixelgröße von $25 \times 25 \mu\text{m}^2$ durchgeführt. Die räumliche Auflösung eines solchen Systems beträgt nach Charon et al. [13] etwa $80 \mu\text{m}$ für ^3H und $150 \mu\text{m}$ für ^{14}C , die β^- -Energie beträgt allerdings für diese Radionuklide nur 5,7 bzw. 49,5 keV. Deshalb dürfte die Auflösung für ^{188}Re mit der mittleren β^- -Energie von 765 keV geringer sein. Profile durch zufällig vorhandene Spots in den Autoradiographien der Niere lassen eine räumliche Auflösung für ^{188}Re (765 keV mittlere Elektronenenergie) von etwa $250 \mu\text{m}$ vermuten. Allerdings wurden aus der Autoradiographie wiederum nur mittlere Aktivitätswerte für die Nierenregionen ermittelt, und auf die menschliche Niere übertragen, da in MIRD 19 von Homogenität innerhalb der jeweiligen Nierenregion ausgegangen wird. Als zusätzliche Limitation muss die Annahme angesehen werden, dass im Zeitverlauf die Aktivitätsverhältnisse der Regionen zueinander konstant bleiben, was nicht belegt ist.

Die so ermittelten Abweichungen für die Nierenrinde und das Nierenmark sind gegenüber der Annahme einer homogenen Aktivitätsbelegung der Niere mit ^{188}Re -anti-CD66 unbedeutend (1 % erhöhte Dosis in der Nierenrinde, im Nierenmark um 2 % erniedrigt). Die formale Rechnung liefert in diesem Fall erhöhte Dosen (ca. 30 %) für die Papillen. Ob dies eine funktionelle Bedeutung haben könnte, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht beurteilt werden. Würde die Aktivität allein in der Nierenrinde verweilen, ergäben sich für diese jedoch Dosiserhöhungen von rund 30 % gegenüber dem MIRD-Standardmodell mit homogener Nierendosis, welche durchaus relevant erscheinen. Auch bereits bei Verteilung der kumulierten Aktivität zwischen Rinde und Mark im Verhältnis von 2 zu 1 wäre die Dosiserhöhung in der Rinde etwa 15 % und sollte für weitere Betrachtungen zur Nierentoxizität berücksichtigt werden. Für die anderen betrachteten Nuklide sind die Werte ähnlich.

Die für ^{131}I od ausgeführte Beispielrechnung nach dem Multiregionen-Modell von Bouchet würde auch mit identischen Eingaben für die regionalen Residenzzeiten die Dosisquotienten der Arbeit [6], Tabelle 7 nicht reproduzieren. Dort wird ein nicht nachvollziehbarer S-Wert von $1,64 \times 10^{-4} \text{ mGy}/(\text{MBq s})$ für das einfache MIRD-Modell genannt, während die darin

angegebenen Tabellen A21 und A22 zu einem Wert von $1,21 \times 10^{-4}$ mGy/(MBq s) führen. Die eigene Rechnung wurde mit dem letztgenannten Wert ausgeführt. Im Programm OLINDA findet man $1,18 \times 10^{-4}$ mGy/(MBq s), dieser kleine Unterschied könnte aus der Zahl der veröffentlichten Dezimalstellen resultieren. Eine Erklärung für die Diskrepanz der Tabelle 7 aus [6] ist jedoch nicht gefunden.

Eine direkte Autoradiographie mit ^{188}Re -anti-CD66 ist bisher nicht durchgeführt worden. Green et al. [38] haben autoradiographisch inhomogene Dosisverteilungen in Mäusenieren für 4 verschiedene Antikörper bzw. -fragmente mit ^{125}I -Markierung zu 5 Zeitpunkten nach Injektion untersucht. Eine Aufteilung in Cortex und Medulla erfolgte anhand der Histologie, das Nierenbecken wurde nicht gesondert betrachtet. Zeitliche Veränderungen der Verteilung zwischen Cortex und Medulla wurden nur für das Fab-Molekül gefunden, während das sFv-Molekül den größten Cortex/Medulla-Quotienten (etwa 3,5) und damit die größte Inhomogenität zeigte. Bilder der Dosisleistung für ^{125}I , ^{131}I , ^{186}Re und ^{90}Y wurden für die aktuelle Verteilung sowie eine künstlich erzeugte homogene Verteilung durch Faltung mit Beta-Dose-Point-Kernels ermittelt. Ob dies nur zweidimensional oder dreidimensional durchgeführt wurde, ist der Literatur nicht zu entnehmen. Die dreidimensionale Faltung dürfte die richtige sein, erfordert allerdings pro Niere eine Vielzahl von Schnitten, möglichst sogar im Abstand der innerhalb der Schicht verwendeten Pixelgröße, also $50\mu\text{m}$. Die größte inhomogene Dosisverteilung entsteht erwartungsgemäß bei kurzer Elektronenreichweite (also für ^{125}I) und größter Inhomogenität der Aktivitätsverteilung (sFv) und beträgt 140 % verglichen mit homogener Aktivitätsverteilung, wobei auch große Unterschiede innerhalb des Cortex auftreten. In [31] hat die Arbeitsgruppe auch andere Antikörper und Radionuklide mit gleicher Methodik untersucht: Je kleiner das Antikörpermolekül, desto größer die glomeruläre Filtration und desto größer die Anreicherung des Radiopharmakons im Cortex. In diesen Fällen sollte das Multiregionen-Modell der Niere angewendet werden.

Die Gruppe um de Jong konnte Autoradiographien von Gewebe dreier menschlichen Nieren durchführen, welches während Operationen wegen Nieren-Karzinoms entnommen wurde [23]. Zuvor war eine Injektion von ^{111}In -DTPA-Octreotid (ein kleines Peptidmolekül zur Rezeptorszintigraphie) erfolgt und eine SPECT-Untersuchung durchgeführt worden. Die Autoren fanden, dass die Aktivität vorzugsweise, jedoch nicht ausschließlich, in der Nierenrinde lokalisiert ist. Die Verteilung in dieser ist ebenfalls nicht homogen, sondern bildet ein Streifenmuster. Die stärkste Anreicherung findet sich in der inneren kortikalen Zone. Dies zeigt deutlich, dass die Annahme einer homogenen Aktivitätsverteilung im Standard-MIRD-Modell unzulänglich ist. Allerdings könnte für Radionuklide mit kurzer

Elektronenreichweite (z.B. Auger-Elektronen-Emittern) die resultierende stark inhomogene Dosisverteilung dazu führen, dass auch nur ein Teil der Glomeruli geschädigt wird, während ein Großteil derselben relativ geschont wird, was durch das Multiregionen-Modell nicht beschrieben werden kann.

Das Multiregionen-Modell der Niere nach MIRD 19 dürfte also die Nierendosimetrie verbessern, aber im Wesentlichen nur für Nuklide wie ^{188}Re oder ^{90}Y geeignet sein, bei denen die größere Reichweite der Elektronen relativ homogene Dosisverteilungen erzeugt.

In nachfolgenden Studien untersuchte die niederländische Arbeitsgruppe die renale Toxizität an Rattennieren nach Applikation von ^{177}Lu -Dotatate [32, 85]. Nierenschädigungen wurden histologisch, mit Kreatinin-Bestimmung und auch anhand des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA-Uptakes beurteilt. Schäden manifestierten sich vorzugsweise in den Tubuli. Autoradiographien und Kleintier-SPECT zeigten übereinstimmend, dass bei dieser Therapie mit wachsender Dosis der Nierenparenchym von außen nach innen geschädigt wird, d.h. bei kleineren Dosen sind zunächst die proximalen Tubuli betroffen, während bei größeren Dosen die distalen Tubuli ebenfalls geschädigt werden. Die kortikale Dosis war mit 46 Gy bzw. 92 Gy bestimmt worden, bei homogener Aktivitätsverteilung über die gesamte Niere wären das 35 Gy bzw. 70 Gy gewesen.

4.3. Verbesserte dosimetrische Verfahren

Die Dosimetrie kann verbessert werden durch

- genauere Messung der Aktivitätsverteilung im Zeitverlauf
- genauere dosimetrische Modelle.

Die Dosimetrie im Rahmen von Radionuklidtherapien kann sich selbstverständlich nicht auf die Bestimmung der Nierendosis beschränken. Deshalb wird zur Bestimmung der Biodistribution auch künftig eine Serie planarer Szintigraphien erstellt werden, welche durch einzelne SPECT-Untersuchungen ergänzt werden. Am praktikabelsten, was den logistischen Aufwand anbelangt, erscheint derzeit die Nutzung eines SPECT/CT-Kombinationsgerätes. Ein solches ist allerdings nicht in jeder nuklearmedizinischen Einrichtung verfügbar. Zum einen wäre zunächst die Bestimmung der Nierengröße aus einem CT möglich. Dieses CT könnte separat, aber natürlich auch im Rahmen einer SPECT durchgeführt werden, für die es zur Schwächungskorrektur eingesetzt wird. Außerdem kann mit dem CT ein Topogramm erstellt (ein planares Ganzkörper-Röntgenbild) oder ein (fast)-Ganzkörper-CT mit geringer Dosis gefahren werden. Aus diesem ließe sich eine dicke Schicht in koronaler Schnittführung rekonstruieren, welche nach entsprechender Umrechnung auf das

Energiespektrum des zur Dosimetrie verwendeten Radionuklids zur Schwächungskorrektur der Ganzkörperszintigramme benutzt werden könnte. Ein koronaler Schnitt durch die Nieren könnte mit den Ganzkörperszintigrammen koregistriert werden, wodurch sich die planaren Projektionsflächen der Organe besser als bisher abgrenzen ließen.

Bereits im Jahre 2005 stellten Sjögren und Koautoren ein Dosimetrieprogramm namens LundADose vor [93], welches die Aktivitätsquantifizierung aus Szintigrammen in ventraler und dorsaler Sicht unter Einbeziehung von Streukorrektur, Absorptionskorrektur nach Transmissionsmessung (^{57}Co -Fächenquelle oder CT), Modellierung einer mittleren Kollimator-Abbildungsfunktion und Korrektur für überlappende Organaktivitäten vornimmt. Die Autoren stellen fest, dass die Quantifizierung der Aktivität auf diese Weise mit einer Genauigkeit von 5 % möglich ist. Die Delineation von Organen und Tumoren erfolgt nach Koregistrierung der Serien, allerdings manuell und somit subjektiv. Das Programm umfasst auch die Kurvenfits für die Zeit-Aktivitätskurven zur Berechnung der kumulierten Aktivität sowie die Berechnungen nach dem MIRD-Modell. Eine Skalierung der S-Werte erfolgt hinsichtlich des Verhältnisses von Referenz-Modell-Masse und Patientengewicht. Tumordosen können ebenfalls ermittelt werden; dazu wird die Tumorgroße aus dem CT abgeschätzt. Inhomogene Verteilungen werden nicht berücksichtigt.

Von Xu und Mitarbeitern wurden tomographische Modell-Menschen als Grundlage für Dosisberechnungen mit Monte-Carlo-Programmen geschaffen [110], im Vergleich zu den Dosisabschätzungen nach MIRD wurden aber keine wesentlichen Vorteile ermittelt. In der Arbeitsgruppe um Petoussi-Henss steht eine größere Anzahl von Voxel-Modellen zur Verfügung, auf deren Basis aus Monte-Carlo-Rechnungen beispielsweise individuell angepasste S-Werte abgeleitet werden können [76]. Sgouros et al. haben bereits 1990 trotz technisch limitierter Mess- und Rechentechnik dreidimensionale patientenspezifische Dosisverteilungen bestimmt [90]. Gegenwärtig wird der Wert von SPECT-Untersuchungen zur Bestimmung von intrarenalen Verteilungen nicht einheitlich beurteilt. De Jong findet die Auflösung der ^{111}In -Szintigraphie zu gering [23]. Eine Auflösung im Kleintier-SPECT von 1,6 mm für Rattennieren wird in [32] als ausreichend für die Differenzierung der Aktivitätsverteilungen in den Nierenregionen Rinde, Mark und Becken angesehen. Nimmt man für die Länge einer Rattenniere 2 cm, für eine menschliche Niere 12 cm an, müsste die rekonstruierte SPECT-Auflösung an der Szintillationskamera etwa 9-10 mm betragen. Üblicherweise wird in der Routine derzeit, abhängig von Aufnahme- und Rekonstruktionsparametern, nur eine Auflösung von etwas über 1 cm bei SPECT mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erreicht, bei Vorliegen großer Anteile gestreuter und penetrierender Strahlung ist sie deutlich

schlechter. Gegenwärtig werden jedoch Rekonstruktionsalgorithmen in die klinische Praxis überführt, welche die durch die Kollimatoreigenschaften bestimmte abstandsabhängige Ortsauflösung in den iterativen Rekonstruktionsprozess einbeziehen [89]. Klinische Validierungen stehen noch aus. Erwartet wird eine Auflösungsverbesserung um den Faktor 2. Dies könnte dann zur Bestimmung von intrarenalen Verteilungen an der menschlichen Niere ausreichend sein. Die Dosisbestimmung wäre auf Voxel Ebene durch direkte Faltung mit Dose-Point-Kernels oder mittels Monte-Carlo-Strahlungstransport-Rechnungen möglich [33, 111]. Ein weniger aufwendiges Verfahren ist durch Übertragung des MIRD-Formalismus von Organ- auf Voxel Ebene möglich, Voxel-S-Werte für verschieden Nuklide und Voxelgrößen sind von Bolch und Koautoren im MIRD-Pamphlet 17 bereitgestellt [5] worden. In verschiedenen Einrichtungen wurden entsprechende Programme zur 3D-Dosisberechnung entwickelt [35, 39, 59].

4.4. Einschätzung der biologischen Wirkung

4.4.1. Bewertung der BED für die Studie

In dieser Arbeit wurde davon ausgegangen, dass die Biologisch Effektive Dosis basierend auf dem Linear-Quadratischen-Modell die Vorhersage einer eventuellen Nierentoxizität erlaubt. Die Berechnung der BED erfolgte unter Berücksichtigung von Dosis und Zeitverlauf der Dosisleistung, wobei die die Gewebeeigenschaften beschreibenden Parameter (α/β und T_{μ}) variiert wurden.

Unter Berücksichtigung von individueller Nierenmasse entsprechend der vorgenommenen Abschätzungen und der individuell ermittelten effektiven Halbwertszeit des ^{188}Re -markierten Antikörpers in der Niere sind bei Annahme eines α/β -Quotienten von 2 Gy und einer Reparaturhalbwertszeit von 2 h keine BEDs über 40 Gy zu erwarten. Dieser Wert für die BED käme nach Gleichung (10) für dieselben Gewebekontanten bei externer Bestrahlung der Niere in 10 Fraktionen von je 2 Gy zustande. Dies gilt in der externen Strahlentherapie als akzeptabel, da das Risiko des Auftretens einer chronischen Niereninsuffizienz innerhalb von 5 Jahren nach Bestrahlung mit 5 % angesehen wird. Das Risiko, durch die RIT irreparable Schäden an der Niere verursacht zu haben, ist also eher gering.

Die Untersuchung der Frage, wie weit sich die BED hätte verringern lassen, wenn ein langlebigeres Radionuklid als ^{188}Re verwendet worden wäre, kann nur eine theoretische Abschätzung sein. Die grundsätzliche Feststellung, dass eine geringere Dosisleistung zu einer geringeren BED führt, ist nicht in Frage gestellt. Im konkreten Fall der betrachteten

Aktivitäts-Zeitkurven der Studienpatienten dürfte bei Verwendung von ^{90}Y statt ^{188}Re die BED auf etwa 80 % sinken, bei Verwendung von ^{131}I ist ein Wert von rund 75 % zu erwarten. Jedoch ist das biologische Verhalten des Antikörpers in der Niere nur ungenau zu bestimmen: Die Zahl der Messwerte (sechs) ist äußerst gering und dazu mit Messfehlern behaftet, eine einzige Exponentialfunktion mit 2 Parametern ist zur Beschreibung des biologischen Verhaltens offenbar ungeeignet, der betrachtete Zeitbereich von knapp 2 Tagen ist in vielen Fällen zu kurz, um überhaupt schon das Maximum der Anreicherung erreicht zu haben. Eine ganz simple Abschätzung, nämlich monoexponentieller Abfall der Dosisleistung mit einer effektiven Halbwertszeit, welche gleich der physikalischen ist, hätte für eine Dosis von 10,5 Gy (Median aus der Routinedosimetrie) bei Verwendung von ^{90}Y 75 % und bei ^{131}I 68 % der mit ^{188}Re erreichten BED erwarten lassen, bei größeren Dosen wäre die Reduzierung der BED infolge größerer physikalischer Halbwertszeiten noch stärker.

Bleibt die fraktionierte Gabe des Radiopharmakons für Diagnostik und eigentliche Therapie unberücksichtigt, bedeutet dies stets eine Überschätzung der biologischen Strahlenwirkung. In der vorliegenden Studie wäre dies um ca. 4 % der Fall. Sollte die Bestimmung der maximal applizierbaren Aktivität von ^{188}Re -anti-CD66 künftig auf Basis einer nicht zu überschreitenden BED erfolgen, erscheint die einfache Rechnung nach Gleichung (11) deshalb als ausreichend. Eine zu hohe Dosierung des Radiopharmakons aufgrund der Vereinfachung ist ausgeschlossen und eine eher größere Schonung des Nierengewebes als positiv anzusehen.

Es konnte aber gezeigt werden, dass bei fraktionierter Gabe der Therapieaktivität die BED der Nieren deutlich reduziert werden kann. Im Falle der Studie war diese Fraktionierung so nicht beabsichtigt, sondern der Verfügbarkeit des Radiopharmakons geschuldet. Vor einer bewussten Fraktionierung im Rahmen von Radionuklidtherapien muss sichergestellt sein, dass die Biokinetik dadurch nicht verändert wird. Weiterhin darf der beabsichtigte Strahleneffekt am zu therapierenden Organ oder Gewebe nicht ebenso reduziert werden. Die Änderung der biologischen Wirkung sollte gering sein, wenn dieses einen deutlich größeren α/β -Quotienten als den der Niere und möglichst auch eine kürzere Reparaturhalbwertszeit aufweist, was auf die meisten Tumore sowie das Knochenmark zutrifft.

Die Annahme einer unveränderten Pharmakokinetik für jede Applikation ist Grundvoraussetzung des Verfahrens, um aus einer Dosimetrie mit geringer Aktivität eine Obergrenze für die therapeutisch applizierbare Aktivität zu bestimmen. In der Radioiodtherapie sind Effekte einer veränderten Kinetik bei mehrfacher Applikation bekannt. Bei der Therapie mit rezeptorbindenden Radiopharmaka könnten Sättigungseffekte an den

Rezeptoren auftreten, wie an einem Tiermodell nachgewiesen wurde [68]. Für die Radioimmuntherapie ist dies bisher nicht belegt. Die Reduktion von Nierenschäden durch fraktionierte Gabe der Aktivität (^{177}Lu -Dotatate) im Abstand von einigen Tagen wurde durch Rolleman et al. im Tierexperiment an Ratten nachgewiesen [85]. Eine Fraktionierung könnte im Vergleich zu einer einzigen Applikation der entsprechend größeren Aktivität die Wirkung auf Tumore sogar erhöhen, wenn der Uptake im Tumor inhomogen ist [24, 73].

4.4.2. Gewebeparameter und Toleranzdosen

In den Berechnungen des Abschnitts 3.4. wurden die Gewebeparameter α/β -Quotient und Reparaturhalbwertszeit T_{μ} variiert. Die α/β -Quotienten für verschiedene Organe werden üblicherweise als Durchschnittswerte gängigen strahlenbiologischen Tabellenwerken entnommen [41, 101, 102]; sie hängen vom betrachteten klinischen Endpunkt ab und weisen breite Vertrauensbereiche auf [98]. Für Spätreaktionen in Normalgeweben gelten kleine α/β -Werte (< 6 Gy), für die meisten Tumoren sind größere Werte (≥ 10 Gy) typisch. Im ersteren Fall ist der Einfluss der Fraktionierung/Protrahierung stärker als im letzteren. Für Nierengewebe geht man in der Strahlentherapie von α/β -Quotienten zwischen 1 Gy und 4 Gy aus [47]. Bei Knochenmark als früh reagierendem Gewebe gilt ein Richtwert von etwa 10 Gy. Die Halbwertszeit T_{μ} für die Gewebeerholung liegt in der Größenordnung von wenigen Stunden [101, 102, 106] und ist für menschliche Gewebe üblicherweise größer als für murine. Ermittelt werden solche Parameter häufig in-vitro an Zelllinien oder im Tierversuch aus Dose-Response-Kurven. Im Einzelfall liegt Datenmaterial am Menschen vor, aus dem die Parameter bestimmt werden können, wie z.B. in [105]. In der zitierten Arbeit wurde die Daten von fast 500 Patienten analysiert, welche wegen akuter Leukämie mit einmaliger Ganzkörperbestrahlung und Knochenmarkstransplantation behandelt worden waren, bei ca. 35 % traten Katarakte der Augenlinse auf, was die Bestimmung von α/β und T_{μ} für diesen Endpunkt ermöglichte.

Für die Reparatur von sublethalen Strahlenschäden wurde in den Gleichungen des Abschnitts 2.3. von einem monoexponentiellen Modell ausgegangen. In [66, 67] haben Millar und Mitarbeiter experimentelle Daten durch Annahme zweier Reparaturkomponenten jedoch besser anpassen können. Für koloniebildende Nierenzellen von Mäusen, welche fraktionierter Röntgenstrahlung ausgesetzt waren, wurde so beispielsweise eine sehr schnelle (0,15 h) und eine langsame Komponente (5 h) identifiziert. Alternative nichtexponentielle Reparaturmodelle sind ebenfalls möglich [21].

Als akzeptable Toleranz-BED wird jene Biologisch Effektive Dosis angesehen, welche bei externer Bestrahlung als vertretbar betrachtet würde. Der gegenwärtige strahlentherapeutische Konsens geht von 20 Gy bei Standardfraktionierung mit 2 Gy pro Tag aus [98], woraus sich die Toleranz-BED für den entsprechende α/β -Quotienten berechnen lässt (dies wären beispielsweise 36 Gy unter Annahme von $\alpha/\beta = 2,5$ Gy). In einfachster Betrachtung wird eine homogene Organdosis zugrunde gelegt, sowohl bei externer Radiotherapie als auch für die Radionuklidtherapie.

Bei externer Ganzkörperbestrahlung (TBI) scheint die Toleranzdosis der Niere allerdings kleiner zu sein. In [71] und [49] sind Studien analysiert, in welchen die TBI Bestandteil der Konditionierung vor Stammzelltransplantation war. Es wurde festgestellt, dass eine BED größer als 16 Gy zu einem vermehrten Auftreten von Spätschäden der Nieren führt. Dies entspräche einer äquivalenten Dosis in 2 Gy-Fraktionen von etwa 9 Gy. Als Ursachen der verminderten Nierentoleranz werden die zusätzliche Chemotherapie, das kompromittierte Immunsystem und die Verwendung von Kontrastmitteln bei der TBI-Planung diskutiert. Sollten die ersten beiden Gründe zutreffend sein, so kann man schlussfolgern, dass bei der RIT mit ^{188}Re -anti-CD66 zur Knochenmarksablation ebenfalls von einer deutlich kleineren als bisher angenommenen Toleranz-BED ausgegangen werden sollte. Für die in dieser Arbeit analysierten Daten der Routinedosimetrie der Nieren wurde mit den obigen Gewebe-Parametern eine BED in dieser Größenordnung gefunden (Median 14,3 Gy, Minimum 10,6, und Maximum 19,0 Gy). Somit wäre durchaus mit Spätfolgen an den Nieren für einige der Patienten der Studie zu rechnen. Dies unterstreicht die Wertigkeit der möglichst genauen Nierendosisbestimmung.

Röttinger und Mitarbeiter verglichen den Anstieg des Kreatinins in zwei Patientengruppen, welche entweder nur TBI oder TBI und zusätzliche ^{188}Re -anti-CD66-RIT erhielten [86]. Die TBI-Dosis in der zweiten Gruppe war durch Anwendung von Abschirmungen von 12 Gy auf 6 Gy reduziert worden. Die berechnete Nierendosis für die RIT betrug im Mittel 8,3 Gy. Trotz der nur gering größeren Gesamtdosis erhöhte sich das Kreatinin im Laufe eines Jahres in der zweiten Gruppe deutlich stärker als bei alleiniger TBI. Zusätzliche Medikationen vor der BMT erhielten beide Gruppen in gleicher Weise. Die Streubreite der Nierendosis ist trotz ähnlicher applizierter Aktivität groß (2,3 Gy bis 11,5 Gy), eine Korrelation zwischen kalkulierter Nierendosis und Kreatinin-Erhöhung fand sich nicht. Eine Ursache dafür könnte die unzureichende Ermittlung der Nierendosis sein. Die RIT fand fraktioniert statt (2 bis 4 Fraktionen, variable Aktivitätsfraktionen, variable Intervalle). Ob die Berechnung Biologisch Effektiver Dosen zu einer Dosis-Wirkungs-Beziehung geführt hätte, bleibt offen.

4.4.3. Anwendbarkeit des BED-Konzepts

Die Frage, ob das Konzept der BED-Bestimmung überhaupt auf die Radionuklidtherapie anwendbar ist, und wenn ja, wie sinnvoll das zur Zeit eigentlich ist, kann gegenwärtig nicht abschließend beurteilt werden. In seinem Review 2002 [64] stellte Meredith das Fehlen von klinischen Studien fest, welche Normalgewebsreaktionen durch externe Bestrahlung und Radionuklidtherapie direkt vergleichen.

Grundsätzlich betrachtet ist die Biologisch Effektive Dosis ein theoretisches Maß, um den Einfluss des Zeitverhaltens der Dosisapplikation modellieren zu können, wie es im Abschnitt 2.3.1. beschrieben wurde. In der externen Radiotherapie ist die Verwendung des LQ-Modells und die BED-Berechnung gängig [86, 87, 98]. Eine praktische Anwendung ist z.B. dann gegeben, wenn innerhalb einer Bestrahlungsserie Abweichungen vom geplanten Applikationsschema (Fraktionsdosis, Zeitdauer zwischen den Fraktionen) auftreten und der beabsichtigte Strahleneffekt für Tumor und Risikoorgane unverändert bleiben soll. Die vorliegenden Betrachtungen basieren auf der Annahme einer Gültigkeit des LQ-Modells bis hin zu sehr und unendlich kleinen Dosen pro Fraktion. Die Gültigkeit dieser Annahme ist jedoch gerade für die Niere eindeutig widerlegt: Eine Reduktion der Dosis pro Fraktion unter 1 Gy, möglicherweise bereits unter 2 Gy (sog. „flexure dose“), führt nicht zu einer weiteren Schonung der Niere [48, 99, 103]; dies gilt mit großer Wahrscheinlichkeit analog für die protrahierte Bestrahlung mit niedriger bis sehr niedriger Dosisleistung.

Die Übertragung des BED-Konzepts auf die Radionuklidtherapie mit beliebig zeitlich variierender Dosisleistung ist auf der Basis theoretischer Überlegungen möglich, es wird dabei aber impliziert, dass die gewebe- und effektspezifischen Parameter α/β und T_{μ} aus den Erfahrungen der externen Therapie übernommen werden können.

Praktische Erfahrungen in der Radionuklidtherapie sind jedoch rar. Barone et al.[3] stellten eine Studie vor, welche als Bestätigung der Anwendbarkeit des BED-Konzeptes angesehen werden kann. Als später Strahleneffekt der Niere wurde die Abnahme an Kreatinin-Clearance pro Jahr gemessen, und zwar an 18 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, welche mit bis zu 5 Zyklen ^{90}Y -Dotatoc therapiert wurden. Die Autoren berücksichtigten die hauptsächlichliche Anreicherung des Präparats in der Nierenrinde und bestimmten deren Masse individuell. Trotzdem konnten sie keine Korrelation zwischen der Gesamtdosis in der Nierenrinde und dem Strahleneffekt feststellen. Die Autoren berechneten nun aus den Dosen die BED für die Therapien, wobei die effektive Halbwertszeit des Präparats in den Nieren individuell bestimmt wurde, als gewebespezifische Parameter wurden $\alpha/\beta = 2,6$ Gy und $T_{\mu} = 2,8$ h angenommen. Zwischen dem jährlichen Rückgang an Kreatinin-Clearance und der

BED wurde eine Korrelation gefunden. Bei allen 5 Patienten, für die der jährliche Rückgang mehr als 20 % betrug, war eine BED von mehr als 45 Gy bestimmt worden.

Wenn man der Arbeit von Emami et al. folgt, würde eine Nierendosis von 23 Gy bei Fraktionierung mit 1,5 - 2 Gy das 5 %ige Risiko der Entstehung einer Strahlenneuropathie bergen, die entsprechende BED wäre für den verwendeten α/β -Quotienten etwa 40 Gy. Dies erklärt das beobachtete Resultat plausibel.

In Analogie zu dieser Arbeit von Barone et al. schätzten Stahl und Mitarbeiter die Relative Effektivität RE (Relative Effectiveness) ebenfalls für ^{90}Y -Dotatoc-Therapie bei 20 Patienten (insgesamt 45 Therapien) ab [97]. Die RE ist der Quotient aus BED und Dosis D. Die Grundannahmen sind nachvollziehbar (Mittelung des zeitlichen Dosisleistungsverlauf über die Untersuchungen, Dosisleistung konstant im Zeitraum bis 20 h, danach exponentieller Abfall, verwendete Gewebeparameter ($\alpha/\beta=2$ Gy, $T_{\mu}=2$ h)). Sinnvoll ist der Versuch, Abschätzungen nach oben und unten vorzunehmen. Die Autoren ermittelten eine Spannweite von 1,02 bis 1,24 für die RE und schlussfolgerten daraus, dass die Berücksichtigung einer solchen zusätzlichen interindividuelle Variabilität derzeit keinen Vorteil bringen dürfte gegenüber der Korrelation von Strahleneffekten direkt mit der Dosis. Grundsätzlich richtig ist die von Stahl et al. ermittelte große Unsicherheit bei der Bestimmung der Dosis, diese Thematik wurde auch in den vorigen Abschnitten der vorliegenden Arbeit diskutiert. Kritisch anzumerken sind jedoch zwei Punkte in dem Vorgehen der Autoren bei der Bestimmung der RE: Die REs für das erste (bis 20 h) und das zweite Zeitsegment (daran anschließend) wurden zwar entsprechend der Dosisanteile addiert, es blieb jedoch unberücksichtigt, dass nach der ersten Phase noch sublethale Strahlenschäden vorhanden sein müssen, welche die Wirksamkeit der Bestrahlung in der zweiten Phase verstärken. Außerdem wurde für die Abschätzung nach oben eine große Aufnahme des Pharmakons in die Nieren und eine große effektive Halbwertszeit angenommen. Hier wäre jedoch gerade die Kombination einer hohen Aufnahme mit einer kurzen Halbwertszeit nötig gewesen.

Chiesa et al. [14] halten die BED für einen wertvoller Parameter, ob er jedoch besser zur Vorhersage von Organtoxizitäten geeignet ist als die Dosis, konnten sie nicht zeigen. In dieser multizentrischen Studie wurden Patienten mit steigenden Aktivitäten von ^{90}Y -Zevalin therapiert (30 MBq/kg bzw. 45 MBq/kg). Die induzierte Myelodepression wurde durch Stammzellsupport therapiert, weitere Toxizitäten traten nicht auf, so dass keine Korrelationen zwischen Strahleneffekten und Dosen bzw. Biologisch Effektiven Dosen untersucht werden konnten. Organdosen wurden auf der Basis einer im Vorfeld durchgeführte Dosimetrie mit ^{111}In -Zevalin ermittelt. Diese überschritten die in Emami et al.

[25] für 2 Gy-Fraktionierung bei externer Radiotherapie angegebenen Toleranzdosen nicht. Die Betrachtung der BEDs für diese Dosen und effektiven Halbwertszeiten zeigten eine deutliche Unterschreitung der entsprechenden aus Emami [25] abgeleiteten Toleranz-BEDs. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine deutliche Erhöhung der applizierten Aktivität ohne Risiko möglich wäre, auch wenn Unsicherheiten in der Kenntnis der Gewebeparameter bestehen, vorausgesetzt, die Organdosen sind nicht deutlich unterschätzt. Allerdings ist auch die Annahme fragwürdig, dass die Biokinetik unverändert bleibt, wenn der Antikörper mit einem anderen Radionuklid markiert wird. Kotzerke et al. [54] beobachteten eine signifikant verkürzte biologische Halbwertszeit des mit ^{188}Re markierten Antikörpers im Vergleich zur $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Markierung. Auch der Uptake im Knochenmark war reduziert. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Markierung des Antikörpers mit ^{90}Y die Biokinetik ebenso beeinflussen wird. Diese Markierung wurde von Ringhoffer und Mitarbeitern [83] bereits in einer klinischen Phase- I-II –Studie erfolgreich eingesetzt.

4.4.4. Auswirkung von inhomogenen Dosisverteilungen

Die Diskussion der strahlenbiologischen Wirkung von inhomogenen Organdosen kann zwei Aspekte umfassen, nämlich die Bestrahlung nur eines Teils des Organs sowie Inhomogenitäten im Bestrahlungsfeld. In der externen Strahlentherapie können über größere Volumenbereiche relativ homogene Dosen appliziert werden, jedoch sind, durch Anordnung der Bestrahlungsfelder oder Gewebeinhomogenitäten, auch unbeabsichtigte lokale Dosiserhöhungen (hot spots) möglich, die nach dem LQ-Modell wegen einer höheren Fraktionsdosis zu überproportionalen Strahlenschäden führen können. Gleichzeitig wird versucht, neben der Dosis auch die bestrahlten Volumina von Normalgeweben so klein wie möglich zu halten. Das Nierengewebe ist zwar sehr strahlenempfindlich, jedoch ist die klinische Toleranz deutlich höher, wenn nur ein kleines Teilvolumen bestrahlt wird. Dann sind auch deutlich höhere Dosen als 20 Gy bei Beibehaltung des Risikos möglich. Konzeptionell stellt man sich ein Organ bestehend aus funktionellen Untereinheiten vor. (Eine solche ist die größte Einheit von Zellen, die aus einer klonogenen Stammzelle regeneriert werden kann). Im Falle der Niere ist jedes Nephron eine Untereinheit. Die Untereinheiten sind parallel organisiert, so dass die Organfunktion erst dann beeinträchtigt wird, wenn eine kritische Menge derselben durch die Strahlung deaktiviert wird. Somit spielen wenige regionale Dosisüberhöhungen keine große Rolle. Eine Teilvolumenbestrahlung entspricht nicht den Gegebenheiten der Radionuklidtherapie, außerdem ist die Dosisverteilung innerhalb des gesamten Organs sehr variabel. Die Dosisverteilung im

Bestrahlungsgebiet wird in Planungssystemen für externe Bestrahlung durch Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) dargestellt. Ebenso ist die Erstellung von Volumen-Histogrammen der Biologisch Effektiven Dosis (BVH) möglich. Diese können, gezeigt z.B. von Jani et al. für Bestrahlung des Prostata-Karzinoms, besser mit Spätschäden korreliert werden als konventionelle DVHs [46]. Für eine Dosisverteilung resultierend aus einer Radionuklidtherapie kann ebenfalls eine Verteilung der Biologisch Effektiven Dosis ermittelt, als BED-Volumen-Histogramm dargestellt oder dreidimensional visualisiert werden [80]. Generell stellt sich jedoch die Frage nach der biologischen Wirkung einer inhomogenen Verteilung der BED auf das Organ oder den Tumor. Die Äquivalente Homogene Dosis (EUD Equivalent Uniform Dose) stellt den Wert der homogenen BED dar, welche zur gleichen Überlebensfraktion von Zellen führt, wie die untersuchte inhomogene Verteilung. Die EUD ist somit nicht die mittlere BED. Der Begriff selbst wurde von Niemierko 1997 eingeführt [69]. Die EUD kann aus der Verteilung der BED berechnet werden. O'Donoghue hat Modellrechnungen für Tumore unter Annahme von Normalverteilungen für die BED ausgeführt [72]. Diese zeigen, dass mit Zunahme der Inhomogenität die EUD (und damit die Strahlenwirkung) sinkt. Der Verlust an Wirksamkeit ist umso stärker, je größer die mittlere BED ist. Kalogianni und Mitarbeiter [50] haben in einem Voxel-Modell mehrere geometrische Aktivitätsverteilungen (reguläres Gitter, Kern, Rand) bei Variation des Inhomogenitätsgrades simuliert. Die Berechnung von Dosisverteilung, BED und EUD erfolgte für verschiedene Therapienuklide. Der Wirkungsverlust mit wachsender Inhomogenität wurde bestätigt, wobei das Ausmaß sowohl von der geometrischen Anordnung als auch vom Nuklid abhängig ist. Während bei der Analyse von inhomogenen Dosisverteilungen durch DVHs und BVHs bereits die Ortsinformation verloren geht, reduziert die EUD die Verteilung auf einen einzigen Parameter. Ob sich dadurch Vorhersagen für mögliche Strahlenrisiken auf Organebene treffen lassen können, ist nicht geklärt. Im Rahmen der retrospektiven Betrachtungen der vorliegenden Arbeit wurde auf derartige Berechnungen gänzlich verzichtet.

4.5. Limitationen und Ausblick

Im Rahmen der Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 war mittels prätherapeutischer Dosimetrie versucht worden, die zur Therapie eingesetzte Aktivität des Radiopharmakons so zu kalkulieren, dass radiotoxische Nebenwirkungen an der Niere vermieden werden. Die Bestimmung der zu applizierenden Therapieaktivität war auf der Basis einer verhältnismäßig geringen Nierendosis von 12 Gy geplant. Infolgedessen führte auch die retrospektive

Neubewertung der Nierendosis durch Abschätzung der Nierenmasse praktisch nicht zu einer Überschreitung der in der externen Strahlentherapie akzeptierten Dosis (maximal 20,5 Gy). In messtechnischer Hinsicht sollte in künftigen Studien die Quantifizierbarkeit der Szintigramme verbessert werden. Interindividuelle Variationen bei der Bestimmung der Residenzzeit müssen reduziert werden. Gleichzeitig ist die Bestimmung der Nierenmasse in einem 3D-Verfahren erforderlich. Die Strahlenwirkung ist eine Funktion der Dosis, somit limitiert deren Genauigkeit in erster Linie die Vorhersage einer möglichen Nierentoxizität. Bei welcher Dosis ein bestimmtes Risiko vorliegt, ist nur aus der externen Strahlentherapie bekannt, und zwar für homogene Bestrahlungsfelder und konventionelle Fraktionierung. Deshalb wurde das Modell der Biologisch Effektiven Dosis benutzt, um den modulierenden Effekt der zeitlich variierenden kontinuierlichen Dosisleistung bei der Radioimmuntherapie einzubeziehen. Über die gewebespezifischen Parameter liegen nur unzureichende Daten mit großen Streubreiten vor, die aus Tierexperimenten und aus Beobachtungen nach externer Bestrahlung/ Brachytherapie stammen. Es ist offen, ob diese Werte für die Therapie mit offenen Radionukliden gelten. Das zugrunde liegende LQ-Modell selbst beschreibt die so genannte Hyperradiosensitivität bei kleinen Dosen und vermutlich auch kleinen Dosisleistungen nicht.

Klinisch funktionelle Vorschädigungen der Niere wurden durch eine Nierenfunktionsszintigraphie als Voruntersuchung bei den Studienpatienten zwar weitestgehend ausgeschlossen, latente Nierenschäden blieben jedoch möglicherweise verborgen. Es ist noch weitgehend ungeklärt, ob und inwieweit die vorherigen Chemotherapien und die Konditionierungstherapie für die Knochenmarkstransplantation die Strahlenwirkung auf die Niere verstärken könnten. Im Falle einer Wiederbestrahlung der Niere ist bekannt, dass die Erstbestrahlung klinisch nicht sichtbare Schäden induziert haben kann, welche die Strahlentoleranz der Zweitbestrahlung reduzieren. Ein ähnlicher Effekt ist bei vorangegangener Chemotherapie denkbar. Die im Zusammenhang mit der Konditionierungstherapie stehende verminderte Nierentoleranz bei Ganzkörperbestrahlung könnte ebenso bei der Radionuklidtherapie vorliegen. Somit können eventuelle Nierenspätchäden im Rahmen der betrachteten Studie nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

In künftigen Studien, klinisch oder auch präklinisch, welche radiotoxische Endpunkte von Radionuklidtherapien auswerten, sollte die BED ebenso wie die Dosis im kritischen Organ bestimmt werden. Nützlich wäre zumindest der Bericht von effektiven Halbwertszeiten. Dann könnte retrospektiv eine Abschätzung nach Gleichung (11) erfolgen. An dieser Stelle

sei noch darauf hingewiesen, dass die BED für beliebige Zeitverläufe der Dosisleistung berechnet werden kann (siehe Anhang C). Außerdem können Repopulierungseffekte, wie sie insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren auftreten, oder auch der Rückgang des Tumolvolumens unter Therapie berücksichtigt werden [20, 22, 107]. Eine mögliche Ursache dafür, dass bis in die Gegenwart für Radionuklidtherapien die BED kaum ermittelt wird, dürfte in erster Linie an der Ungenauigkeit bei der Bestimmung der Dosis selbst liegen. Hinzu kommen Unsicherheiten bei der Wahl der Gewebeparameter. Noch schwieriger gestaltet sich die Bewertung von Dosisinhomogenitäten. Es ist bekannt, dass von einer inhomogenen Radionuklidverteilung in der Niere auszugehen ist, die Messung ist am lebenden Organismus derzeit nicht mit der erforderlichen Auflösung möglich. Eine verstärkte Anreicherung in Rinde und/oder Mark erhöht die mittlere dort vorhandene Dosis gegenüber der nach dem einfachen (homogenen) MIRD-Modell bestimmten Dosis und folglich auch die Biologisch effektive Dosis. Doch auch die Verteilung der BED wird nicht völlig homogen sein. Im Tierversuch ist die Messung der Aktivitätsverteilung unter Verwendung autoradiographischer Verfahren mit guter Auflösung möglich, aber Übertragung auf den Menschen wegen des veränderten Verhältnisses von Reichweite der β -Strahlung zu Organdimension nicht unproblematisch. Tierexperimente sollten aber zur Abschätzung der radiobiologischen Wirkung im Vergleich verschiedener Radionuklidtherapien und zur externen Strahlentherapie hilfreich sein.

Die Strahlenwirkung auf die Niere (und andere Normalgewebe) muss bei Radionuklidtherapien nach standardisierten Toxizitätsparametern und Bewertungsskalen bestimmt werden. Eine Dosisescalation ist sicher nur in präklinischen Studien zu verwirklichen. Ein standardisiertes Vorgehen ist auch bei der Dosimetrie erforderlich, sofern die Dosis nicht direkt gemessen werden kann. Erst dann werden sich aus Dosis-Wirkungskurven radiobiologische Modelle mit ihren entsprechenden Parametern ableiten lassen.

5. Zusammenfassung

Auf der Basis von dosimetrischen Daten von 26 Patienten, welche innerhalb einer Studie eine Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 erhielten, wurden Einflussgrößen näher betrachtet, welche im Zusammenhang mit einer strahlenbedingten Nierenerkrankung stehen.

In erster Linie ist die in der Niere absorbierte Energie für eine Schädigung verantwortlich. Die Dosis ist (neben den strahlenphysikalischen Eigenschaften des Radionuklids) abhängig von der kumulierten Aktivität und der Organmasse. Üblicherweise wird aus einer Serie von planaren Szintigrammen der Aktivitäts-Zeit-Verlauf bestimmt und daraus nach dem MIRD-Modell die Dosis berechnet. Aus der Literatur lässt sich ableiten, dass die Annahme eines Fehlers von ca. 25 % bei der Dosisbestimmung keineswegs unrealistisch ist. Die Quantifizierung der Aktivität aus einem Szintigramm ist selbst am Phantom schwierig, hinzu kommen als Fehlerquellen die individuelle Variationen beim Zeichnen der ROIs und das Vorgehen zur Bestimmung der Residenzzeit aus einer geringen Zahl von Messwerten.

Wird die individuelle Nierenmasse nicht berücksichtigt, erhöht sich der relative Fehler der Dosis um die relative Abweichung der individuellen Nierenmasse von der Referenzmasse. Insbesondere bei kleinen Personen ist damit zu rechnen, dass bei Annahme der Nierenmasse des Referenzmenschen die Dosis unterschätzt wird. Innerhalb der Studie ist nach der retrospektiven Abschätzung der Nierenmasse mit 3 Methoden nur bei drei weiblichen Patienten mit einer Überschreitung der geplanten Dosis um etwa 25 % zu rechnen.

Eine inhomogene Verteilung der Aktivität in den Nierenregionen kann mittels eines regionalen Nierenmodells berücksichtigt werden, allerdings ist die Kenntnis dieser Verteilung in der menschlichen Niere gegenwärtig noch stark limitiert. Für die vorliegende Studie war nur eine grobe Abschätzung für einen Zeitpunkt anhand eines Tierversuchs möglich. Wird das regionale Nierenmodell auf diese Verteilung angewendet, ist die Dosiserhöhung in der Nierenrinde gegenüber dem einfachen Nierenmodell vernachlässigbar. Simulationsrechnungen zeigen jedoch, dass in der Nierenrinde die Dosis um bis 35 % erhöht sein kann, wenn die Aktivität im Wesentlichen nur dort lokalisiert ist und ein Radionuklid mit Strahlung kurzer Reichweite eingesetzt wird.

Die biologische Strahlenwirkung einer Dosis kann als BED quantifiziert werden. Sie ist auch vom Zeitverlauf der Dosisleistung abhängig. Die BED erlaubt den Vergleich mit einer externen Bestrahlung. Die Auswirkung der Markierung mit Radionukliden unterschiedlicher Halbwertszeit sowie die fraktionierte Applikation des Radiopharmakons wurde untersucht.

Eine geringere Dosisleistung verringert die Strahlenwirkung. Betrachtet man die biologische Strahlenwirkung im untersuchten Kollektiv, ist es eher unwahrscheinlich, dass die Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 die alleinige Ursache für eventuelle spätere Nierenschäden ist. Allerdings sind nierentoxische Wirkungen durch die Kombination mit Chemotherapie und frühere Behandlungen nicht ausgeschlossen.

Für die Praxis lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

- Die intra-/und interindividuelle Variation bei der Auswertung der Szintigramme erfordern ein standardisiertes Vorgehen. Durch entsprechende Trainingsmaßnahmen sollte der Fehler, welcher durch das subjektive Festlegen der ROIs entsteht, möglichst klein gehalten werden. Die Quantifizierung der Szintigramme könnte künftig durch eine Messung der Strahlungsabsorption verbessert werden.
- Die Berücksichtigung der Nierenmasse ist für die Ermittlung der individuellen Nierendosis unumgänglich. Dies ist bei kleinen Personen besonders wichtig. Dabei sollte möglichst auf dreidimensionale morphologische Daten zurückgegriffen werden, notfalls wäre auch eine Abschätzung aus dem Gewicht zu akzeptieren.
- Es sollte versucht werden, die Verteilung des Radiopharmakons getrennt für Nierenrinde, -mark und -becken zu ermitteln und eine Dosisbestimmung für diese Regionen entsprechend des MIRD-19-Modells vorzunehmen.
- Die Dosisleistung (dies schließt eine fraktionierte Therapie ein) kann durch Bestimmung der BED berücksichtigt werden. Eine für ein bestimmtes Radionuklid bekanntermaßen tolerierbare Dosis kann bei Übergang auf ein anderes, kurzlebigeres Radionuklid eine höhere und möglicherweise nicht mehr tolerable Strahlenwirkung verursachen. Die bekannten Unsicherheiten der gewebespezifischen Parameter α/β und Erholungshalbwertszeit T_{μ} sind von geringerem Einfluss auf die Abschätzung der BED als die Dosis selbst, deshalb können mittlere Werte für α/β und T_{μ} angenommen werden.
- Durch fraktionierte Therapie kann der Strahleneffekt für spät reagierende Gewebe verringert werden.
- Wenn zusätzlich zur Radionuklidtherapie eine externe Ganzkörperbestrahlung erfolgt, sollte für diese ebenfalls die BED bestimmt und eingerechnet werden.
- Da auch Chemo- und Strahlentherapien nephrotoxische Wirkungen haben, sollte in diesen Fällen die Obergrenze für die Dosis der Radionuklidtherapie besonders niedrig angesetzt werden.
- Die Unsicherheiten bei der Vorhersage der Strahlenwirkung müssen bei der Planung der RIT berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Bakker, J.; Olree, M.; Kaatee, R. et al.: Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* (1999) 211; 623-8
- [2] Barendsen, G.W.: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1982) 8; 1981-97
- [3] Barone, R.; Borson-Chazot, F.; Valkema, R. et al.: Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* (2005) 46 Suppl 1; 99S-106S
- [4] Bodei, L.; Cremonesi, M.; Ferrari, M. et al.: Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008)
- [5] Bolch, W.E.; Bouchet, L.G.; Robertson, J.S. et al.: MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med* (1999) 40; 11S-36S
- [6] Bouchet, L.G.; Bolch, W.E.; Blanco, H.P. et al.: MIRD Pamphlet No 19: absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney. *J Nucl Med* (2003) 44; 1113-47
- [7] Brans, B.; Bodei, L.; Giammarile, F. et al.: Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34; 772-86
- [8] Breitz, H.: Clinical aspects of radiation nephropathy. *Cancer Biother Radiopharm* (2004) 19; 359-62
- [9] Britz-Cunningham, S.H.; Adelstein, S.J.: Molecular targeting with radionuclides: state of the science. *J Nucl Med* (2003) 44; 1945-61
- [10] Buchmann, I.; Bunjes, D.; Kotzerke, J. et al.: Myeloablative radioimmunotherapy with Re-188-anti-CD66-antibody for conditioning of high-risk leukemia patients prior to stem cell transplantation: biodistribution, biokinetics and immediate toxicities. *Cancer Biother Radiopharm* (2002) 17; 151-63
- [11] Bunjes, D.: 188Re-labeled anti-CD66 monoclonal antibody in stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* (2002) 43; 2125-31
- [12] Cassady, J.R.: Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1995) 31; 1249-56
- [13] Charon, Y.; Laniece, P.; Tricoire, H.: Radio-imaging for quantitative autoradiography in biology. *Nucl Med Biol* (1998) 25; 699-704

- [14] Chiesa, C.; Botta, F.; Di Betta, E. et al.: Dosimetry in myeloablative (90)Y-labeled ibritumomab tiuxetan therapy: possibility of increasing administered activity on the base of biological effective dose evaluation. Preliminary results. *Cancer Biother Radiopharm* (2007) 22; 113-20
- [15] Cohen, E.P.: Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* (2000) 58; 903-18
- [16] Cohen, E.P.; Moulder, J.E.; Robbins, M.E.: Radiation nephropathy caused by yttrium 90. *Lancet* (2001) 358; 1102-3
- [17] Coulam, C.H.; Bouley, D.M.; Sommer, F.G.: Measurement of renal volumes with contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* (2002) 15; 174-9
- [18] Dale, R.; Carabe-Fernandez, A.: The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* (2005) 20; 47-51
- [19] Dale, R.G.: The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* (1985) 58; 515-28
- [20] Dale, R.G.: Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol* (1996) 41; 1871-84
- [21] Dale, R.G.; Fowler, J.F.; Jones, B.: A new incomplete-repair model based on a 'reciprocal-time' pattern of sublethal damage repair. *Acta Oncol* (1999) 38; 919-29
- [22] Dale, R.G.; Jones, B.; Coles, I.P.: Effect of tumour shrinkage on the biological effectiveness of permanent brachytherapy implants. *Br J Radiol* (1994) 67; 639-45
- [23] De Jong, M.; Valkema, R.; Van Gameren, A. et al.: Inhomogeneous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [(111)In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med* (2004) 45; 1168-71
- [24] DeNardo, G.L.; Schlom, J.; Buchsbaum, D.J. et al.: Rationales, evidence, and design considerations for fractionated radioimmunotherapy. *Cancer* (2002) 94; 1332-48
- [25] Emami, B.; Lyman, J.; Brown, A. et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1991) 21; 109-22
- [26] Fisher, D.R.: Radiation dosimetry for radioimmunotherapy. An overview of current capabilities and limitations. *Cancer* (1994) 73; 905-11
- [27] Fisher, D.R.: Internal dosimetry for systemic radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* (2000) 10; 123-32
- [28] Flower, M.A.; McCready, V.R.: Radionuclide therapy dose calculations: what accuracy can be achieved? *Eur J Nucl Med* (1997) 24; 1462-4

- [29] Flux, G.; Bardies, M.; Monsieurs, M.; Savolainen, S.; Strands, S.E.; Lassmann, M.: The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Z Med Phys* (2006) 16; 47-59
- [30] Flux, G.D.; Guy, M.J.; Beddows, R.; Pryor, M.; Flower, M.A.: Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Phys Med Biol* (2002) 47; 3211-23
- [31] Flynn, A.A.; Pedley, R.B.; Green, A.J. et al.: The nonuniformity of antibody distribution in the kidney and its influence on dosimetry. *Radiat Res* (2003) 159; 182-9
- [32] Forrer, F.; Rolleman, E.; Bijster, M. et al.: From outside to inside? Dose-dependent renal tubular damage after high-dose peptide receptor radionuclide therapy in rats measured with in vivo (99m)Tc-DMSA-SPECT and molecular imaging. *Cancer Biother Radiopharm* (2007) 22; 40-9
- [33] Franquiz, J.M.; Chigurupati, S.; Kandagatla, K.: Beta voxel S values for internal emitter dosimetry. *Med Phys* (2003) 30; 1030-2
- [34] Fritz, G.A.; Riccabona, M.; Bohdal, G.; Quehenberger, F.: [Accuracy of renal volume assessment in children by three-dimensional sonography]. *Rofo* (2003) 175; 540-6
- [35] Gardin, I.; Bouchet, L.G.; Assie, K. et al.: Voxeldoes: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biother Radiopharm* (2003) 18; 109-15
- [36] Glatting, G.; Kull, T.; Blumstein, N.M. et al.: Dosimetry with (188)Re-labelled monoclonal anti-CD66 antibodies. A simplified approach based on a single measurement 3 h p.i. *Nuklearmedizin* (2006) 45; 134-8
- [37] Goldenberg, D.M.: Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med* (2002) 43; 693-713
- [38] Green, A.; Flynn, A.; Pedley, R.B.; Dearling, J.; Begent, R.: Nonuniform absorbed dose distribution in the kidney: the influence of organ architecture. *Cancer Biother Radiopharm* (2004) 19; 371-7
- [39] Guy, M.J.; Flux, G.D.; Papavasileiou, P.; Flower, M.A.; Ott, R.J.: RMDP: a dedicated package for 131I SPECT quantification, registration and patient-specific dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm* (2003) 18; 61-9
- [40] Hall, E.J.: *Radiobiology for the Radiologist*. 5. ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
- [41] Herrmann, T.; Baumann, M.; Dörr, W.: *Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig*. 4. Auflage ed. München: Elsevier, 2006

- [42] Hliscs, R.: Dosimetrie-Qualitätssicherung bei der Konditionierung von Leukämiepatienten mit Re-188 CD-66 Antikörpern. *Nuklearmedizin* (2006) 45; P47
- [43] Hofheinz, F.; Pöttsch, C.; van den Hoff, J.: Quantitative 3D ROI volume delineation in PET: Algorithm and validation. *J Nucl Med Meeting Abstracts* (2007) 48; 407P-b
- [44] Howell, R.W.; Goddu, S.M.; Rao, D.V.: Application of the linear-quadratic model to radioimmunotherapy: further support for the advantage of longer-lived radionuclides. *J Nucl Med* (1994) 35; 1861-9
- [45] ICRU: Absorbed-Dose Specification in Nuclear Medicine - ICRU report 67. *Journal of the ICRU* (2002) 2
- [46] Jani, A.B.; Hand, C.M.; Pelizzari, C.A.; Roeske, J.C.; Krauz, L.; Vijayakumar, S.: Biological-effective versus conventional dose volume histograms correlated with late genitourinary and gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer: a matched pair analysis. *BMC Cancer* (2003) 3; 16
- [47] Joiner, M.C.; Bentzen, S.M., Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. In: G.G.e. Steel, (Ed.): *Basic clinical radiobiology*. Third ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2001, pp. 120-133
- [48] Joiner, M.C.; Johns, H.: Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. *Radiat Res* (1988) 114; 385-98
- [49] Kal, H.B.; van Kempen-Harteveld, M.L.: Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2006) 65; 1228-32
- [50] Kalogianni, E.; Flux, G.D.; Malaroda, A.: The use of BED and EUD concepts in heterogeneous radioactivity distributions on a multicellular scale for targeted radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* (2007) 22; 143-50
- [51] Kämäräinen, E.-L.; Haaparanta, M.; Siitari-Kauppi, M.; Koivula, T.; Lipponen, T.; Solin, O.: Analysis of ¹⁸F-labelled synthesis products on TLC plates: Comparison of radioactivity scanning, film autoradiography, and a phosphoimaging technique. *Appl Radiat Isot* (2006) 64; 1043-1047
- [52] Konijnenberg, M.; Melis, M.; Valkema, R.; Krenning, E.; de Jong, M.: Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in Peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* (2007) 48; 134-42
- [53] Kotzerke, J.; Bunjes, D.; Scheinberg, D.A.: Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone Marrow Transplant* (2005) 36; 1021-6
- [54] Kotzerke, J.; Glatting, G.; Seitz, U. et al.: Radioimmunotherapy for the intensification of conditioning before stem cell transplantation: differences in dosimetry and biokinetics of ¹⁸⁸Re- and ^{99m}Tc-labeled anti-NCA-95 MAbs. *J Nucl Med* (2000) 41; 531-7

- [55] Laitinen, J.O.; Kairemo, K.J.; Jekunen, A.P.; Korppi-Tommola, T.; Tenhunen, M.: The effect of three dimensional activity distribution on the dose planning of radioimmunotherapy for patients with advanced intraperitoneal pseudomyxoma. *Cancer* (1997) 80; 2545-52
- [56] Lambert, B.; Cybulla, M.; Weiner, S.M. et al.: Renal toxicity after radionuclide therapy. *Radiat Res* (2004) 161; 607-11
- [57] Larson, S.M.; Krenning, E.P.: A pragmatic perspective on molecular targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* (2005) 46 Suppl 1; 1S-3S
- [58] Leichner, P.K.; Koral, K.F.; Jaszczak, R.J.; Green, A.J.; Chen, G.T.; Roeske, J.C.: An overview of imaging techniques and physical aspects of treatment planning in radioimmunotherapy. *Med Phys* (1993) 20; 569-77
- [59] Ljungberg, M.; Frey, E.; Sjogreen, K.; Liu, X.; Dewaraja, Y.; Strand, S.E.: 3D absorbed dose calculations based on SPECT: evaluation for 111-In/90-Y therapy using Monte Carlo simulations. *Cancer Biother Radiopharm* (2003) 18; 99-107
- [60] Loevinger, R.; Berman, M.: A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides. *MIRD Pamphlet No.1. J Nucl Med* (1968) 9; 7-14
- [61] Luxton, R.W.: Radiation nephritis. A long-term study of 54 patients. *Lancet* (1961) 2; 1221-4
- [62] Mancini, M.; Mainenti, P.P.; Speranza, A. et al.: Accuracy of sonographic volume measurements of kidney transplant. *J Clin Ultrasound* (2006) 34; 184-9
- [63] Matthews, D.C.; Appelbaum, F.R.; Eary, J.F. et al.: Development of a marrow transplant regimen for acute leukemia using targeted hematopoietic irradiation delivered by 131I-labeled anti-CD45 antibody, combined with cyclophosphamide and total body irradiation. *Blood* (1995) 85; 1122-31
- [64] Meredith, R.: Clinical trial design and scoring of radionuclide therapy endpoints: normal organ toxicity and tumor response. *Cancer Biother Radiopharm* (2002) 17; 83-99
- [65] Millar, W.T.: Application of the linear-quadratic model with incomplete repair to radionuclide directed therapy. *Br J Radiol* (1991) 64; 242-51
- [66] Millar, W.T.; Jen, Y.M.; Hendry, J.H.; Canney, P.A.: Two components of repair in irradiated kidney colony forming cells. *Int J Radiat Biol* (1994) 66; 189-96
- [67] Millar, W.T.; Van Den Aardweg, G.J.; Hopewell, J.W.; Canney, P.A.: Repair kinetics in pig epidermis: an analysis based on two separate rates of repair. *Int J Radiat Biol* (1996) 69; 123-40

- [68] Muller, C.; Forrer, F.; Bernard, B.F. et al.: Diagnostic versus therapeutic doses of [(177)Lu-DOTA-Tyr(3)]-octreotate: uptake and dosimetry in somatostatin receptor-positive tumors and normal organs. *Cancer Biother Radiopharm* (2007) 22; 151-9
- [69] Niemierko, A.: Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* (1997) 24; 103-10
- [70] Norrgren, K.; Svegborn, S.L.; Areberg, J.; Mattsson, S.: Accuracy of the quantification of organ activity from planar gamma camera images. *Cancer Biother Radiopharm* (2003) 18; 125-31
- [71] O'Donoghue, J.: Relevance of external beam dose-response relationships to kidney toxicity associated with radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* (2004) 19; 378-87
- [72] O'Donoghue, J.A.: Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy. *J Nucl Med* (1999) 40; 1337-41
- [73] O'Donoghue, J.A.; Sgouros, G.; Divgi, C.R.; Humm, J.L.: Single-dose versus fractionated radioimmunotherapy: model comparisons for uniform tumor dosimetry. *J Nucl Med* (2000) 41; 538-47
- [74] Pagel, J.M.; Appelbaum, F.R.; Eary, J.F. et al.: 131I-anti-CD45 antibody plus busulfan and cyclophosphamide before allogeneic hematopoietic cell transplantation for treatment of acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* (2006) 107; 2184-91
- [75] Partik, B.L.; Stadler, A.; Schamp, S. et al.: 3D versus 2D ultrasound: accuracy of volume measurement in human cadaver kidneys. *Invest Radiol* (2002) 37; 489-95
- [76] Petoussi-Henss, N.; Zanki, M.; Fill, U.; Regulla, D.: The GSF family of voxel phantoms. *Phys Med Biol* (2002) 47; 89-106
- [77] Pöttsch, C.: Entwicklung volumetrischer Verfahren für die Positronen-Emissions-Tomografie zur quantitativen Bewertung und Abgrenzung von Raumforderungen bei onkologischen Fragestellungen. Dissertation. Dresden, 2008
- [78] Pöttsch, C.; Hofheinz, F.; van den Hoff, J.: Fast user guided segmentation and quantification of volumes in 3D-datasets. *Molecular Imaging and Biology* (2005) 7; 152
- [79] Pöttsch, C.; Hofheinz, F.; van den Hoff, J.: Vergleich der Inter-Observer-Variabilität bei manueller und automatischer Volumenbestimmung in der PET. *Nuklearmedizin* (2006) 45; A42
- [80] Prideaux, A.R.; Song, H.; Hobbs, R.F. et al.: Three-dimensional radiobiologic dosimetry: application of radiobiologic modeling to patient-specific 3-dimensional imaging-based internal dosimetry. *J Nucl Med* (2007) 48; 1008-16

- [81] Reske, S.N.; Bunjes, D.; Buchmann, I. et al.: Targeted bone marrow irradiation in the conditioning of high-risk leukaemia prior to stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med* (2001) 28; 807-15
- [82] Riccabona, M.; Fritz, G.A.; Schollnast, H.; Schwarz, T.; Deutschmann, M.J.; Mache, C.J.: Hydronephrotic kidney: pediatric three-dimensional US for relative renal size assessment--initial experience. *Radiology* (2005) 236; 276-83
- [83] Ringhoffer, M.; Blumstein, N.; Neumaier, B. et al.: 188Re or 90Y-labelled anti-CD66 antibody as part of a dose-reduced conditioning regimen for patients with acute leukaemia or myelodysplastic syndrome over the age of 55: results of a phase I-II study. *Br J Haematol* (2005) 130; 604-13
- [84] Rolleman, E.J.; Forrer, F.; Bernard, B. et al.: Amifostine protects rat kidneys during peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34; 763-71
- [85] Rolleman, E.J.; Krenning, E.P.; Bernard, B.F. et al.: Long-term toxicity of [(177)Lu-DOTA (0),Tyr (3)]octreotate in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34; 219-27
- [86] Röttinger, E.M.; Bartkowiak, D.; Bunjes, D.; Wennauer, R.; Dohr, D.: Enhanced renal toxicity of total body irradiation combined with radioimmunotherapy. *Strahlenther Onkol* (2003) 179; 702-7
- [87] Scalliet, P.; Cosset, J.M.; Wambersie, A.: Application of the LQ model to the interpretation of absorbed dose distribution in the daily practice of radiotherapy. *Radiother Oncol* (1991) 22; 180-9
- [88] Schulte-Loh, N.: B-Bild und Dopplersonographische Evaluation vor und nach Lebendnierenspende. Dissertation. Hannover, 2005
- [89] Seo, Y.; Wong, K.H.; Sun, M.; Franc, B.L.; Hawkins, R.A.; Hasegawa, B.H.: Correction of photon attenuation and collimator response for a body-contouring SPECT/CT imaging system. *J Nucl Med* (2005) 46; 868-77
- [90] Sgouros, G.; Barett, G.; Thekkumthala, J. et al.: Treatment planning for internal radionuclide therapy: three-dimensional dosimetry for nonuniformly distributed radionuclides. *J Nucl Med* (1990) 31; 1884-91
- [91] Shen, S.; DeNardo, G.L.; Macey, D.J. et al.: Practical determination of organ S values for individual patients for therapy. *Nucl Med Biol* (1997) 24; 447-9
- [92] Siegel, J.A.; Thomas, S.R.; Stubbs, J.B. et al.: MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* (1999) 40; 37S-61S
- [93] Sjogreen, K.; Ljungberg, M.; Wingardh, K.; Minarik, D.; Strand, S.E.: The LundADose method for planar image activity quantification and absorbed-dose assessment in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* (2005) 20; 92-7

- [94] Snyder, W.S.; Ford, M.R.; Warner, G.G.; Watson, S.B.: "S," absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet No. 11. ed. New York: Society of Nuclear Medicine, 1975
- [95] Stabin, M.G.; Siegel, J.A.: Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys* (2003) 85; 294-310
- [96] Stabin, M.G.; Sparks, R.B.; Crowe, E.: OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* (2005) 46; 1023-7
- [97] Stahl, A.; Schachoff, S.; Beer, A. et al.: [(111)In]DOTATOC as a dosimetric substitute for kidney dosimetry during [(90)Y]DOTATOC therapy: results and evaluation of a combined gamma camera/probe approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006) 33; 1328-36
- [98] Steel, G.G.e.: Basic clinical radiobiology. 3. ed. London: Arnold, 2002
- [99] Stewart, F.A.; Oussoren, Y.; Luts, A. et al.: Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney: an estimate of flexure dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1987) 13; 765-72
- [100] Thames, H.D.: An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* (1985) 47; 319-39
- [101] Thames, H.D.; Bentzen, S.M.; Turesson, I.; Overgaard, M.; van den Bogaert, W.: Fractionation parameters for human tissues and tumors. *Int J Radiat Biol* (1989) 56; 701-10
- [102] Thames, H.D.; Bentzen, S.M.; Turesson, I.; Overgaard, M.; Van den Bogaert, W.: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* (1990) 19; 219-35
- [103] Tucker, S.L.; Thames, H.D., Jr.: Flexure dose: the low-dose limit of effective fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1983) 9; 1373-83
- [104] Valkema, R.; Pauwels, S.A.; Kvols, L.K. et al.: Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* (2005) 46 Suppl 1; 83S-91S
- [105] van Kempen-Harteveld, M.L.; Belkacemi, Y.; Kal, H.B.; Labopin, M.; Frassoni, F.: Dose-effect relationship for cataract induction after single-dose total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 52; 1367-74
- [106] van Rongen, E.; Kuijpers, W.C.; Madhuizen, H.T.: Fractionation effects and repair kinetics in rat kidney. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1990) 18; 1093-106

- [107] Wein, L.M.; Cohen, J.E.; Wu, J.T.: Dynamic optimization of a linear-quadratic model with incomplete repair and volume-dependent sensitivity and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000) 47; 1073-83
- [108] Wheldon, T.E.; O'Donoghue, J.A.: The radiobiology of targeted radiotherapy. *Int J Radiat Biol* (1990) 58; 1-21
- [109] Williams, L.E.; Liu, A.; Yamauchi, D.M.; Lopatin, G.; Raubitschek, A.A.; Wong, J.Y.: The two types of correction of absorbed dose estimates for internal emitters. *Cancer* (2002) 94; 1231-4
- [110] Xu, X.G.; Chao, T.C.; Bozkurt, A.: VIP-Man: an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations. *Health Phys* (2000) 78; 476-86
- [111] Zanzonico, P.B.: Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments. *J Nucl Med* (2000) 41; 297-308
- [112] Zenz, T.; Schlenk, R.F.; Glatting, G. et al.: Bone Marrow Transplantation Nephropathy after an Intensified Conditioning Regimen with Radioimmunotherapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Nucl Med* (2006) 47; 278-286

7. Anhang

A. Radionephropathie

Der Begriff der Nephropathie beschreibt allgemein jedwede Form einer Nierenschädigung bzw. -erkrankung, die Strahlennephropathie ist mit einer vorangegangenen Anwendung von ionisierender Strahlung assoziiert. Bereits 1961 empfahl Luxton eine Dosis von 23 Gy appliziert innerhalb eines Zeitraums von 5-6 Wochen als Obergrenze für eine externe Strahlentherapie, um einer Strahlennephritis vorzubeugen [61]. Allerdings gibt es histologisch keinen Anhalt für entzündliche Prozesse. Dagegen kann man klinisch grob vier Kategorien unterscheiden: akute und chronische Strahlennephropathie, Hypertonie und symptomloser Proteinurie. Im akuten Fall setzt eine Störung der Nierenfunktion bereits 6-12 Monate nach Strahlenexposition ein, daran kann sich eine chronische Schädigung anschließen oder erst beginnen. Eine durch die Nieren verursachte Hochdruckerkrankung stellt sich in der Regel frühestens nach 18 Monaten ein, meist erst nach Jahren. Die Proteinurie tritt oft stoßweise auf. Klinische Anzeichen einer Radionephropathie bestehen in schwerer Anämie, Bluthochdruck und Ansteigen des Serumkreatinins; mikroskopischer Hämaturie, Proteinurie und Ödeme sind möglich. Das Nierengewebe wird als langsam proliferierend gesehen, weshalb sich Strahlenschäden erst verzögert manifestieren. Die Anämie kann Anzeichen für thrombotische Mikroangiopathien sein. Ähnliche Schäden können auch viele andere Ursachen haben, beispielsweise bakterielle oder virale Infektionen und Chemotherapie. Der Begriff BMT-Nephropathie hat sich eingebürgert für Radionephropathien, welche im Zusammenhang mit externer Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarkstransplantation (Bone Marrow Transplantation) stehen [8, 12, 15, 16].

B. Relevante Dosisfaktoren

Die folgenden Tabellen B1 und B2 beinhalten die im Programm OLINDA hinterlegten Dosisfaktoren, speziell für die betrachteten Organe [96]. Die DFs für Selbstbestrahlung sind 3 Größenordnungen höher als bei Verschiedenheit von Quell- und Targetorgan. Die Tabellen B3 bis B5 sind der Publikation von Bouchet et al. [6] entnommen.

Tab. B1: Dosisfaktoren für ^{188}Re für männlichen Erwachsenen

Adult Male	DF [mGy/(MBq·h)]					
	Kidneys	Liver	Lungs	Red Marrow	Spleen	Total body
Kidneys	1,49E+00	4,43E-04	1,08E-04	2,70E-04	1,02E-03	6,30E-03
Liver	4,43E-04	2,38E-01	2,97E-04	1,40E-04	1,13E-04	6,30E-03
Lungs	1,08E-04	3,05E-04	4,50E-01	1,76E-04	2,50E-04	6,26E-03
Red Marrow	2,70E-04	1,36E-04	1,76E-04	1,80E-01	1,40E-04	4,43E-03
Spleen	1,02E-03	1,13E-04	2,48E-04	1,45E-04	2,42E+00	6,30E-03
Total body	6,30E-03	6,30E-03	6,26E-03	6,30E-03	6,30E-03	6,26E-03

Tab. B2: Dosisfaktoren für ^{188}Re für weiblichen Erwachsenen

Adult female	DF [mGy/(MBq·h)]					
	Kidneys	Liver	Lungs	Red Marrow	Spleen	Total body
Kidneys	1,62E+00	5,26E-04	1,50E-04	3,20E-04	1,24E-03	8,14E-03
Liver	5,26E-04	3,25E-01	4,07E-04	1,59E-04	1,68E-04	8,14E-03
Lungs	1,51E-04	4,10E-04	5,58E-01	2,06E-04	3,35E-04	8,10E-03
Red Marrow	3,16E-04	1,56E-04	2,01E-04	1,60E-01	1,67E-04	5,33E-03
Spleen	1,24E-03	1,68E-04	3,32E-04	1,70E-04	2,95E+00	8,14E-03
Total body	8,14E-03	8,14E-03	8,10E-03	8,14E-03	8,14E-03	8,10E-03

Tab. B3: MIRD 19: Dosisfaktoren für ^{188}Re für die Niere eines Erwachsenen

Adult	DF [mGy/(MBq·h)]			
	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla
Cortex	1,96E+00	2,79E-01	2,18E-01	3,12E-02
Medulla	3,32E-01	5,29E+00	4,61E-01	1,69E+00
Pelvis	9,43E-02	7,42E-01	2,81E+01	8,39E+00
Papilla	7,20E-02	2,48E+00	9,72E+00	9,14E+01
Kidney	1,46E+00	1,57E+00	1,56E+00	1,57E+00

Tab. B4: MIRD 19: Dosisfaktoren für ^{90}Y für die Niere eines Erwachsenen

Adult	DF [mGy/(MBq·h)]			
	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla
Cortex	2,26E+00	4,07E-01	3,02E-01	4,00E-02
Medulla	4,57E-01	6,01E+00	7,16E-01	2,27E+00
Pelvis	1,30E-01	1,13E+00	3,13E+01	1,13E+01
Papilla	8,32E-02	3,10E+00	1,28E+01	9,40E+01
Kidney	1,70E+00	1,86E+00	1,84E+00	1,84E+00

Tab. B5: MIRD 19: Dosisfaktoren für ^{131}I für die Niere eines Erwachsenen

Adult	DF [mGy/(MBq·h)]			
	Cortex	Medulla	Pelvis	Papilla
Cortex	5,90E-01	5,51E-02	5,08E-02	4,07E-02
Medulla	5,69E-02	1,61E+00	8,42E-02	1,99E-01
Pelvis	4,00E-02	1,03E-01	8,96E+00	7,34E-01
Papilla	4,21E-02	3,05E-01	9,25E-01	4,07E+01
Kidney	4,32E-01	4,46E-01	4,50E-01	4,54E-01

C. BED bei initialem Uptake gefolgt von biexponentieller Dosisleistung

Ausgangspunkt ist folgende Formel aus [65] :

$$BED(T) = D(T) + \frac{2}{\alpha} \int_0^T R(t) \int_0^t R(w) e^{-\mu(t-w)} dw dt \quad (C1)$$

Dabei beschreibt $R(t)$ die Dosisleistung als Funktion der Zeit. Zur Vereinfachung der Schreibweise wurde $\mu = \ln(2)/T_\mu$ gesetzt, T_μ ist die Halbwertszeit für Gewebeerholung. Die Formel (C1) besagt, dass durch Bestrahlung gesetzte sublethale Strahlenschäden parallel zur weiteren Bestrahlung repariert werden.

Ebenso steht λ_i im weiteren für $\ln(2)/T_i$, T_i ist die effektive Halbwertszeit für Akkumulations- ($i=2$) und Eliminationsprozess ($i=1$). Die Integrationsgrenze T ist unendlich, da das Radionuklid vollständig abklingt. Es gilt

$$R(t) = R_1 e^{-\lambda_1 t} - R_2 e^{-\lambda_2 t} \quad (C2)$$

sowie der Zusammenhang

$$R_1 - R_2 = R_0 \quad (C3)$$

d.h. es gibt einen initialen Uptake des Radiopharmakons, welcher zur initialen Dosisleistung R_0 führt. Die Gesamtdosis beträgt

$$D = \frac{R_1}{\lambda_1} - \frac{R_2}{\lambda_2} \quad (C4)$$

Aus der Kombination von (C3) und (C4) folgt:

$$R_1 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (\lambda_2 D - R_0) \quad \text{und} \quad R_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (\lambda_1 D - R_0) \quad (C5)$$

Das Einsetzen von (C2) in (C1) und die Ausführung der Integration führt zunächst zu

$$BED = D + \frac{1}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\left(\frac{R_1^2}{\lambda_1(\lambda_1 + \mu)} + \frac{R_2^2}{\lambda_2(\lambda_2 + \mu)} \right) - \frac{2R_1R_2}{\lambda_1 + \lambda_2} \left(\frac{1}{\lambda_1 + \mu} + \frac{1}{\lambda_2 + \mu} \right) \right] \quad (C6)$$

Nach Ersetzen von R_1 und R_2 mit (C5) und einigen Umformungen ergibt sich schließlich:

$$BED = D + \frac{\beta}{\alpha} \frac{1}{\lambda_2^2 - \lambda_1^2} \left[\frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \mu} (D^2 \lambda_2^2 - R_0^2) - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 + \mu} (D^2 \lambda_1^2 - R_0^2) \right] \quad (C7)$$

D. BED für fraktionierte Radionuklidapplikation

Grundsätzlich ist die BED eine additive Größe, wenn der Zeitabstand zwischen den Applikationen groß ist, also subletale Strahlenschäden vorheriger Applikationen bei erneuter Wirkung ionisierender Strahlung bereits repariert sind.

Angenommen, zwei Therapien folgen nun im Zeitabstand ϑ aufeinander, in beiden Fällen sei das biologische Verhalten des Pharmakons gleich und durch eine monoexponentielle Abnahme der Dosisleistung ausgehend von einer Anfangsdosisleistung R_{01} bzw. R_{02} beschrieben:

$$R(t) = R_{01}e^{-\lambda t} + \begin{cases} R_{02}e^{-\lambda(t-\vartheta)} & (t \geq \vartheta) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (D1)$$

Einsetzen von (D1) in (C1), Ausführung der Integration und weitere Umformung führt dann für große Zeiten T (Grenzwert $T \rightarrow \infty$) zu folgendem Ausdruck:

$$BED = \frac{R_{01} + R_{02}}{\lambda} + \frac{1}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{R_{01}^2 + R_{02}^2}{\lambda(\lambda + \mu)} + \frac{2R_{01}R_{02}(\mu e^{-\lambda\vartheta} - \lambda e^{-\mu\vartheta})}{\lambda(\mu^2 - \lambda^2)} \right] \quad \text{bzw.} \quad (D2)$$

$$BED = D_1 + D_2 + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{D_1^2 + D_2^2}{\lambda + \mu} + \frac{2D_1D_2(\mu e^{-\lambda\vartheta} - \lambda e^{-\mu\vartheta})}{\mu^2 - \lambda^2} \right] \quad (D3)$$

Mit Verringerung des Zeitabstandes ϑ erhöht sich die biologische Wirkung, für $\vartheta=0$ ergibt sich die der Gesamtdosis D_1+D_2 nach Gleichung (12) entsprechende BED:

$$\lim_{\vartheta \rightarrow 0} BED = BED_0 = D_1 + D_2 + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{(D_1 + D_2)^2}{\lambda + \mu} \right] \quad (D4)$$

Im Falle eines sehr großen Zeitabstandes (Grenzwert $\vartheta \rightarrow \infty$) sind die Applikationen quasi unabhängig voneinander, die BED erhält man durch Addition der zu den Einzeldosen D_1 bzw. D_2 gehörigen BED_1 und BED_2 :

$$\lim_{\vartheta \rightarrow \infty} BED = BED_{\infty} = D_1 + D_2 + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{D_1^2 + D_2^2}{\lambda + \mu} \right] \quad (D5)$$

Ein Aufsplitten der Aktivität in zwei Teile wird wie erwartet die biologische Strahlenwirkung gegenüber einer einmaligen Applikation der Gesamtktivität verkleinern. Die Differenz aus den nach (D4) und (D5) berechneten BEDs bestimmt die maximale Verringerung der BED. Gleichung (D3) kann noch umformt werden, indem der Anteil der Energiedosis der Erstapplikation an der Gesamtdosis eingesetzt wird:

$$f = \frac{D_1}{D} \quad \text{also } D_1 = f * D \quad \text{bzw. } D_2 = (1 - f) * D \quad (D6)$$

$$BED = D + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}} D^2 \left[\frac{f^2 + (1-f)^2}{\lambda + \mu} + \frac{2f(1-f)(\mu e^{-\lambda\vartheta} - \lambda e^{-\mu\vartheta})}{\mu^2 - \lambda^2} \right] \quad (D7)$$

Der Verringerung der BED gegenüber der BED bei einmaliger Applikation der Gesamtktivität kann dann wie folgt geschrieben werden:

$$BED_{loss} = \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}(\lambda + \mu)} 2D^2 f(1-f) \left(1 - \frac{\mu e^{-\lambda\vartheta} - \lambda e^{-\mu\vartheta}}{\mu - \lambda} \right) \quad (D8)$$

Die prozentuale Verringerung der BED beträgt somit:

$$\frac{BED_{loss}}{BED_0} = \frac{2Df(1-f) \left(1 - \frac{\mu e^{-\lambda\vartheta} - \lambda e^{-\mu\vartheta}}{\mu - \lambda} \right)}{D + \frac{\alpha}{\beta} \frac{\lambda + \mu}{\lambda}} 100\% \quad (D9)$$

Es ist offensichtlich und einleuchtend, dass die Verringerung der BED für $f = 0,5$, also bei zwei gleich großen Aktivitätsgaben am größten ist. Bei ungleicher Verteilung der Aktivitäten spielt die Reihenfolge der Applikation keine Rolle.

Für die dreimalige Applikation innerhalb einer kurzen Zeit (wenige Halbwertszeiten des Radionuklids) lässt sich die BED analog herleiten (R_{01} , R_{02} und R_{03} sind Anfangsdosisleistungen und D_1 , D_2 sowie D_3 die Dosen, welche durch Gabe der

entsprechenden Teilaktivitäten erzielt werden, das zeitliche Verhalten der Dosisleistung wird in allen Fällen durch die Zeitkonstante λ beschrieben):

$$R(t) = R_{01}e^{-\lambda t} + \begin{cases} R_{02}e^{-\lambda(t-\vartheta_1)} + R_{03}e^{-\lambda(t-\vartheta_2)} & (t \geq \vartheta_2) \\ R_{02}e^{-\lambda(t-\vartheta_1)} & (\vartheta_1 \leq t < \vartheta_2) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (\text{D10})$$

$$BED = \frac{R_{01} + R_{02} + R_{03}}{\lambda} + \frac{1}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{R_{01}^2 + R_{02}^2 + R_{03}^2}{\lambda(\lambda + \mu)} + \frac{2R_{01}R_{02}(\mu e^{-\lambda\vartheta_1} - \lambda e^{-\mu\vartheta_1})}{\lambda(\mu^2 - \lambda^2)} \right. \\ \left. \frac{2R_{01}R_{03}(\mu e^{-\lambda\vartheta_2} - \lambda e^{-\mu\vartheta_2})}{\lambda(\mu^2 - \lambda^2)} + \frac{2R_{02}R_{03}(\mu e^{-\lambda(\vartheta_2-\vartheta_1)} - \lambda e^{-\mu(\vartheta_2-\vartheta_1)})}{\lambda(\mu^2 - \lambda^2)} \right] \quad (\text{D11})$$

$$BED = D_1 + D_2 + D_3 + \frac{\lambda}{\frac{\alpha}{\beta}} \left[\frac{D_1^2 + D_2^2 + D_3^2}{\lambda + \mu} + \frac{2D_1D_2(\mu e^{-\lambda\vartheta_1} - \lambda e^{-\mu\vartheta_1})}{\mu^2 - \lambda^2} \right. \\ \left. \frac{2D_1D_3(\mu e^{-\lambda\vartheta_2} - \lambda e^{-\mu\vartheta_2})}{\mu^2 - \lambda^2} + \frac{2D_2D_3(\mu e^{-\lambda(\vartheta_2-\vartheta_1)} - \lambda e^{-\mu(\vartheta_2-\vartheta_1)})}{\mu^2 - \lambda^2} \right] \quad (\text{D12})$$

E. Beispiele für den Zusammenhang von Dosis und BED

Die Abbildung E1 zeigt den Zusammenhang von BED, Dosis und effektiver Halbwertszeit für ausgewählte Gewebeparameter, wenn die Dosisleistung monoexponentiell sinkt (Gleichung 11). Anhand der farblichen Kodierung bzw. der Isokonturlinien ist zu erkennen, dass eine bestimmte BED und damit Strahlenfolge durch unterschiedliche Kombinationen von Dosis und effektiver Halbwertszeit zustande kommen kann.

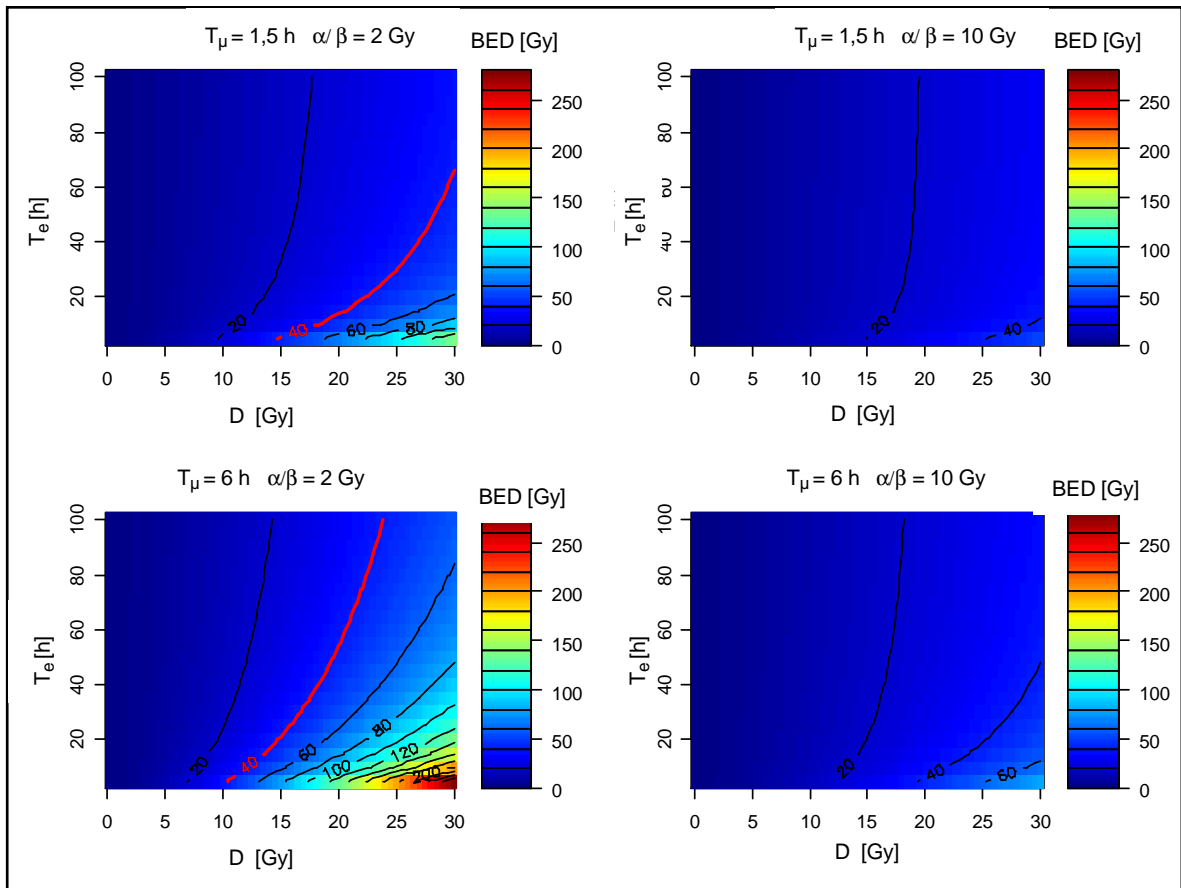


Abb. E1: Abhängigkeit der BED (farblich kodiert) von Dosis und effektiver Halbwertszeit T_e für ausgewählte Parameter des α/β -Quotienten und der Gewebeerholungszeit T_μ : Diagramme links $\alpha/\beta = 2$ Gy (Normalgewebe, z.B. Niere), rechts $\alpha/\beta = 10$ Gy (z.B. Tumorgewebe oder Knochenmark), oben jeweils bei schneller Erholung des Gewebes von sublethalen Strahlenschäden ($T_\mu = 1,5$ h), unten langsame Erholung ($T_\mu = 6$ h)
 Rot gezeichnete Isokontur in den linken Diagrammen: Beispielhaft ist eine bekanntermaßen verträgliche BED dargestellt (berechnet für Energiedosis 20 Gy bei fraktionierter Bestrahlung mit 2 Gy pro Fraktion)

Die Verringerung der BED, wenn die Aktivität in 2 Teilen in zeitlichem Abstand appliziert wird, ist in den Abbildungen E2 und E3 beispielhaft gezeigt, wobei jeweils unterschiedliche Variablen fixiert sind.

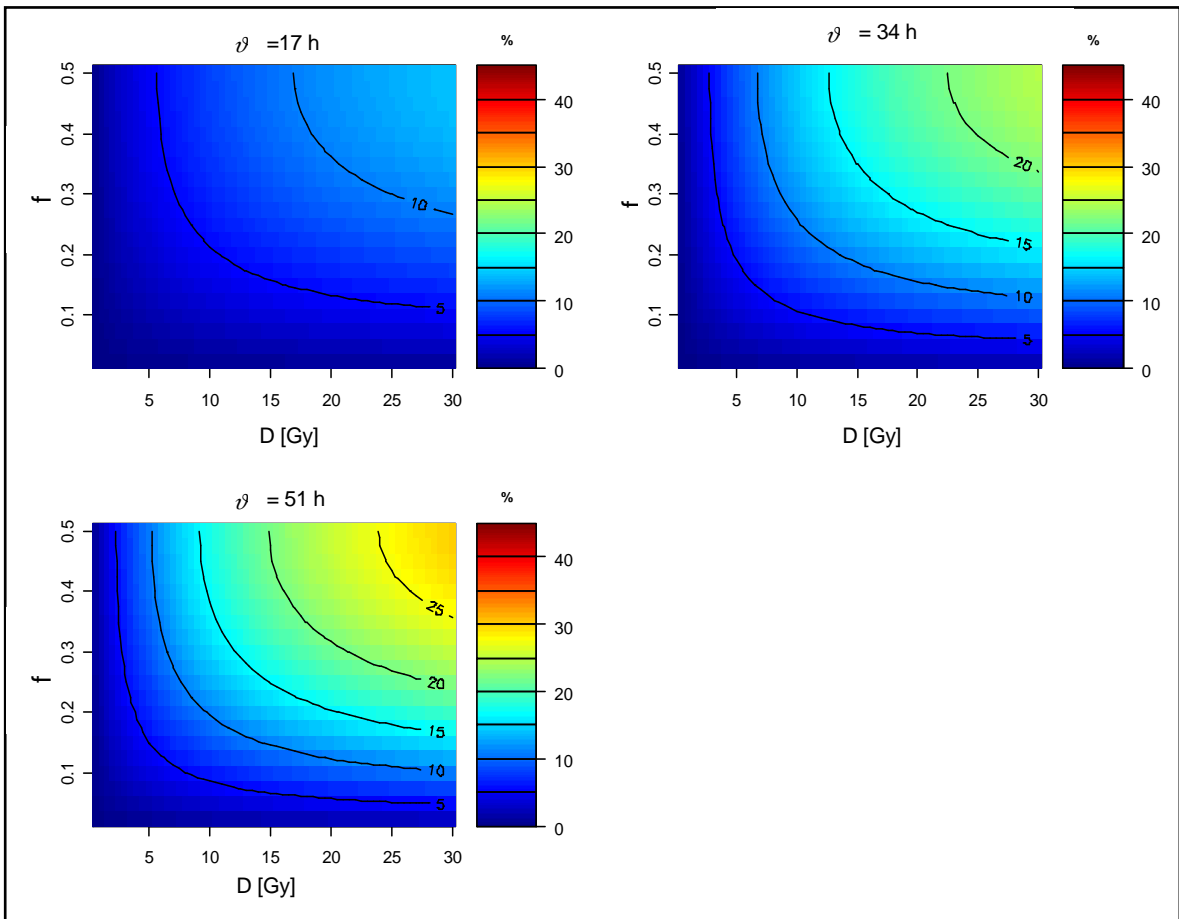


Abb. E2: Prozentuale Verringerung der BED (farblich kodiert) bei fraktionierter Gabe des Radiopharmakons in Abhängigkeit von Gesamtdosis D und Verhältnis f (Anteil der Dosis der Erstapplikation an der Gesamtdosis)

Annahmen: Effektive Halbwertszeit $T_e = 17$ h, α/β -Quotient von $\alpha/\beta = 2,5$ Gy und Gewebeerholungszeit $T_\mu = 3$ h

Oben links: Zeitabstand ϑ zwischen den Applikation 17 h, also eine Halbwertszeit, oben rechts: $\vartheta = 34$ h, unten: $\vartheta = 51$ h

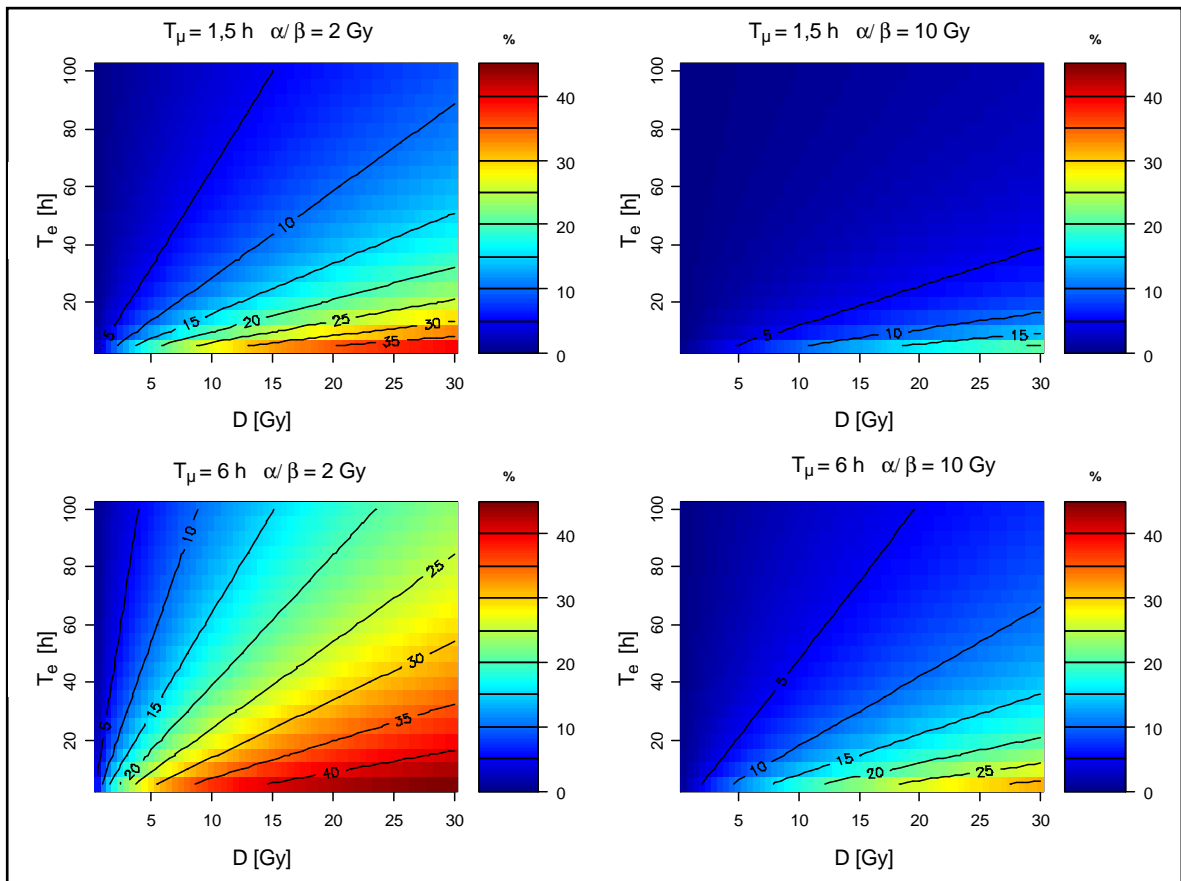


Abb. E3: Prozentuale Verringerung der BED (farblich kodiert) bei fraktionierter Gabe des Radiopharmakons in Abhängigkeit von Dosis und effektiver Halbwertszeit bei zweimaliger Applikation gleich großer Aktivitäten in sehr großem Zeitabstand

Links: $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$, rechts $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, oben Gewebeerholungszeit $T_\mu = 1,5 \text{ h}$, unten $T_\mu = 6 \text{ h}$

Als weiteres Beispiel sei untersucht, wie die BED sich verändert, wenn ein langlebiges Radionuklid anstelle eines kurzlebigen verwendet wird. Die Rechnung erfolgt unter der Annahme, dass das biologische Verhalten des Radiopharmakons durch eine abfallende Exponentialfunktion beschrieben werden kann und unabhängig von der Markierung ist (Abbildung E4).

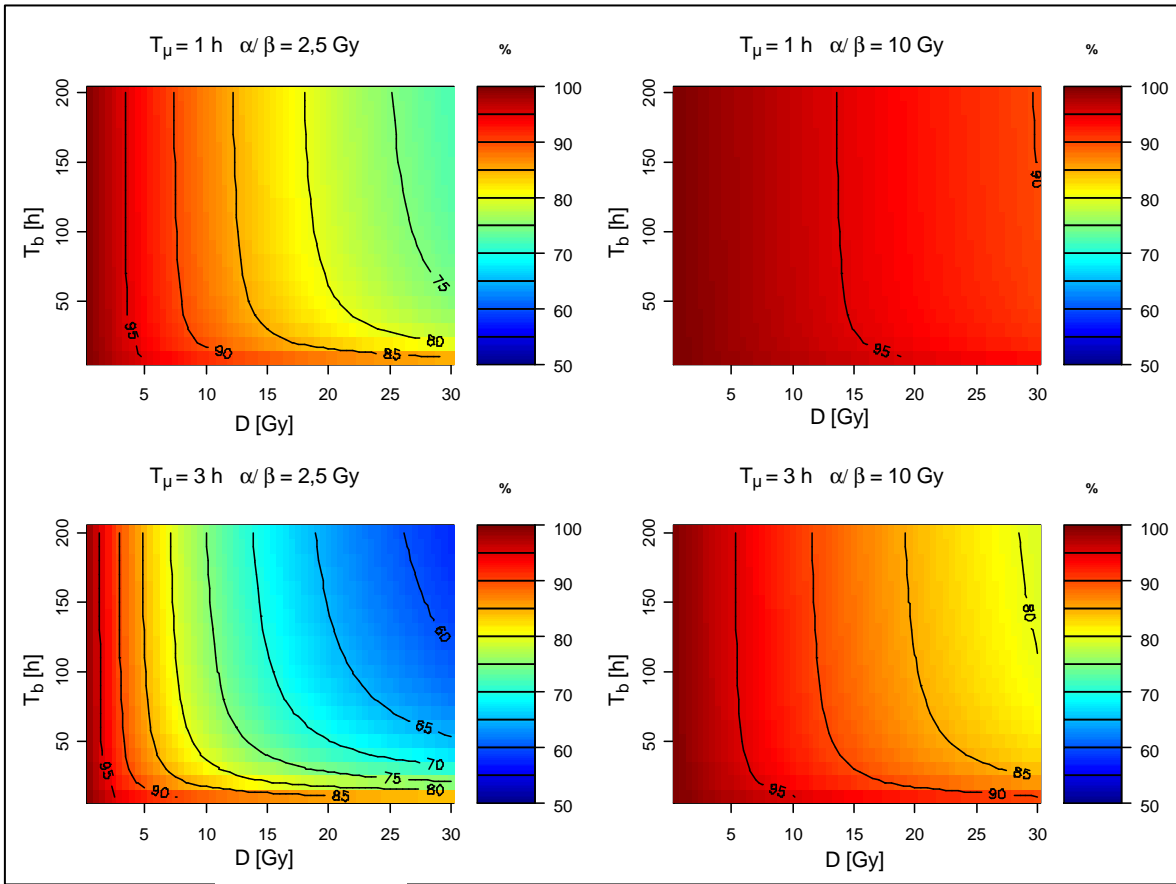


Abb. E4: Verhältnis der BED bei Markierung eines Radiopharmakons mit ^{90}Y im Vergleich zur ^{188}Re -Markierung in Abhängigkeit von Dosis und biologischer Halbwertszeit bei Variation des α/β -Quotienten und der Gewebeerholungszeit

Links: $\alpha/\beta = 2,5$ Gy (Normalgewebe, z.B. Niere), rechts: $\alpha/\beta = 10$ Gy (z.B. Tumorgewebe oder Knochenmark), oben jeweils bei schneller Erholung des Gewebes von sublethalen Strahlenschäden ($T_\mu = 1$ h), unten bei langsamerer Erholung ($T_\mu = 3$ h)

F. Fehlerschätzung für die BED bei monoexponentieller Dosisleistung

Betrachtet sei ein monoexponentieller Verlauf der Dosisleistung in der Niere. Aus den Zeit-Aktivitätskurven werde der initiale Uptake U_0 und die effektive Halbwertszeit T_e bestimmt. Die Unsicherheit bei der Bestimmung der applizierten Aktivität gehe in den Fehler des Uptakes ein, welcher ansonsten aus der Ungenauigkeit der Quantifizierung der Aktivität in den Szintigrammen resultiert. Die Masse m der Niere sei ebenfalls fehlerbehaftet. Die nicht fehlerbehafteten Größen sind in der Konstanten k zusammengefasst.

$$D = \frac{DF m_{ref} A_0}{\ln 2} \frac{U_0 T_e}{m} = k \frac{U_0 T_e}{m} \quad (\text{F1})$$

Die BED berechnet sich dann aus Dosis und den gewebespezifischen Parametern Reparaturhalbwertszeit T_μ und α/β -Quotient. Für diese Gewebeparameter müssen Werte angenommen werden. Diese treffen möglicherweise im Patienten so jedoch nicht zu und werden somit ebenfalls als fehlerbehaftet angesehen.

$$BED = D \left(1 + \frac{D}{\frac{\alpha}{\beta} T_e + T_\mu} \right) = D \cdot RE \quad (F2)$$

Die Verwendung der Größe RE (relative Effektivität) für den Term in Klammern erweist sich bei den weiteren Berechnungen als günstig.

Zunächst wird eine Beispielrechnung ausgeführt:

Einem männlichen Erwachsenen sei eine Aktivität von 13,7 GBq ^{188}Re appliziert worden. Für eine Dosisabschätzung wird von einer unmittelbaren Aufnahme der Aktivität ausgegangen, der initiale Uptake betrage 2 %. Danach erfolge die Elimination als monoexponentieller Prozess mit einer effektiven Halbwertszeit von 17 h. Die Dosis beträgt somit 10 Gy, wenn mit der Nierenmasse des Standardmenschen gerechnet wird (Dosisfaktor für Selbstbestrahlung der Niere 1,49 Gy/(GBq h). Mit Annahmen für gewebespezifische Parameter von 2,5 Gy für den α/β -Quotienten und einer Reparaturhalbwertszeit von 2 h berechnet sich eine BED von 14,2 Gy.

Nun werde jede der Größen einzeln variiert und die BED nach Gleichung (F2) neu berechnet sowie die relative Abweichung zum Ausgangswert von 14,2 Gy bestimmt. Die jeweils resultierende prozentuale Änderung der BED ist in Abbildung F1 dargestellt.

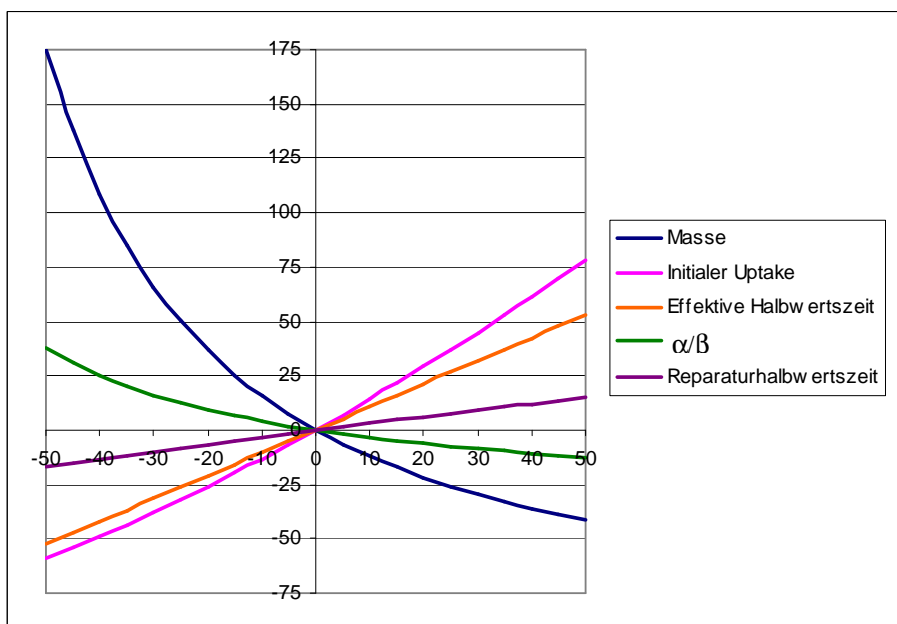


Abb. F1: Prozentuale Änderung der BED (y-Achse), wenn die variablen Größen einzeln und unabhängig voneinander variiert werden, deren jeweilige prozentuale Änderung ist auf der x-Achse aufgetragen

Realistischerweise werden die Abweichungen der einzelnen Variablen vom Messwert oder der Annahme gleichzeitig auftreten. Der nachfolgend hergeleitete Maximalfehler nimmt den ungünstigen Fall an, dass alle Einzelfehler sich mit ihrem vollen Betrag in der gleichen Richtung auf das Ergebnis auswirken. (Dies gilt allerdings nicht für beliebig große Fehler.)

$\frac{\partial D}{\partial x}$ und $\frac{\partial BED}{\partial x}$ bezeichnen dabei die partielle Ableitung von D bzw. BED nach dem jeweiligen Parameter x, Δx ist der zugehörige absolute Fehler.

Der geschätzte relative Maximalfehler der Dosis bestimmt sich, wenn die relativen Fehler von Masse, effektiver Halbwertszeit und Uptake bekannt bzw. abgeschätzt sind, zu:

$$\frac{\Delta D}{D} = \frac{1}{D} \left[\left| \frac{\partial D}{\partial m} \right| \Delta m + \left| \frac{\partial D}{\partial U_0} \right| \Delta U_0 + \left| \frac{\partial D}{\partial T_e} \right| \Delta T_e \right] = \frac{\Delta m}{m} + \frac{\Delta U_0}{U_0} + \frac{\Delta T_e}{T_e} \quad (F3)$$

Die Fehler von U_0 , T_e und m sind prinzipiell durch das methodische Vorgehen beeinflussbar. Die Nierenmasse könnte zwar auch unbekannt sein, weil sie nicht bestimmt wurde, dann wäre m durch die Nierenmasse des Standardmenschen zu ersetzen, Δm wäre die geschätzte Abweichung von derselben. Abweichungen der Gewebeparameter von angenommenen Standardwerten können nur geschätzt werden.

Der relative Maximalfehler der BED beträgt:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta BED}{BED} = & \left[\left| \frac{\partial BED}{\partial m} \right| \Delta m + \left| \frac{\partial BED}{\partial U_0} \right| \Delta U_0 + \left| \frac{\partial BED}{\partial T_e} \right| \Delta T_e \right. \\ & \left. + \left| \frac{\partial BED}{\partial \frac{\alpha}{\beta}} \right| \Delta \frac{\alpha}{\beta} + \left| \frac{\partial BED}{\partial T_\mu} \right| \Delta T_\mu \right] \end{aligned} \quad (F4)$$

Die einzelnen Beiträge zum absoluten Fehler der BED sind:

– Masse

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial BED}{\partial m} \right| \Delta m &= \left(\frac{kT_e U_0}{m} + \frac{2k^2 T_e^2 U_0^2}{\frac{\alpha}{\beta} m^2} \frac{T_\mu}{T_e + T_\mu} \right) \frac{\Delta m}{m} = D \left(1 + \frac{2D}{\frac{\alpha}{\beta}} \frac{T_\mu}{T_e + T_\mu} \right) \frac{\Delta m}{m} \\ &= D [1 + 2(RE - 1)] \frac{\Delta m}{m} = D(2RE - 1) \frac{\Delta m}{m} \end{aligned} \quad (F5)$$

– Uptake

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial BED}{\partial U_0} \right| \Delta U_0 &= \left(\frac{kT_e U_0}{m} + \frac{2k^2 T_e^2 U_0^2}{\frac{\alpha}{\beta} m^2} \frac{T_\mu}{T_e + T_\mu} \right) \frac{\Delta U_0}{U_0} = D \left(1 + \frac{2D}{\frac{\alpha}{\beta}} \frac{T_\mu}{T_e + T_\mu} \right) \frac{\Delta U_0}{U_0} \\ &= D [1 + 2(RE - 1)] \frac{\Delta U_0}{U_0} = D(2RE - 1) \frac{\Delta U_0}{U_0} \end{aligned} \quad (F6)$$

– Effektive Halbwertszeit

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial BED}{\partial T_e} \right| \Delta T_e &= \left[\frac{kT_e U_0}{m} + \frac{k^2 U_0^2 T_e^2}{\alpha \beta m^2} \frac{(T_e + 2T_\mu) T_\mu}{(T_e + T_\mu)^2} \right] \frac{\Delta T_e}{T_e} = D \left[1 + \frac{D}{\alpha \beta} \frac{(T_e + 2T_\mu) T_\mu}{(T_e + T_\mu)^2} \right] \frac{\Delta T_e}{T_e} \\ &= D \left[1 + (RE - 1) \frac{T_e + 2T_\mu}{T_e + T_\mu} \right] \frac{\Delta T_e}{T_e} \end{aligned} \quad (F7)$$

– α/β -Quotient

$$\left| \frac{\partial BED}{\partial \frac{\alpha}{\beta}} \right| \Delta \frac{\alpha}{\beta} = \frac{k^2 T_e^2 U_0^2}{m^2 \frac{\alpha}{\beta}} \frac{T_\mu}{T_e + T_\mu} \frac{\Delta \frac{\alpha}{\beta}}{\frac{\alpha}{\beta}} = D(RE - 1) \frac{\Delta \frac{\alpha}{\beta}}{\frac{\alpha}{\beta}} \quad (F8)$$

– Reparaturhalbwertszeit

$$\left| \frac{\partial BED}{\partial T_\mu} \right| \Delta T_\mu = \frac{k^2 T_e^2 U_0^2}{m^2 \frac{\alpha}{\beta}} \frac{T_e T_\mu}{(T_e + T_\mu)^2} \frac{\Delta T_\mu}{T_\mu} = D(RE - 1) \frac{T_e}{T_e + T_\mu} \frac{\Delta T_\mu}{T_\mu} \quad (F9)$$

Durch Einsetzen von (F5) bis (F9) in Gleichung (F4) ergibt sich die Schätzung des Maximalfehlers der BED wie folgt:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta BED}{BED} &= \frac{2RE - 1}{RE} \frac{\Delta m}{m} + \frac{2RE - 1}{RE} \frac{\Delta U_0}{U_0} + \left(\frac{1}{RE} + \frac{RE - 1}{RE} \frac{T_e + 2T_\mu}{T_e + T_\mu} \right) \frac{\Delta T_e}{T_e} \\ &\quad + \frac{RE - 1}{RE} \frac{\Delta \frac{\alpha}{\beta}}{\frac{\alpha}{\beta}} + \frac{RE - 1}{RE} \frac{T_e}{T_e + T_\mu} \frac{\Delta T_\mu}{T_\mu} \end{aligned} \quad (F10)$$

Eine Fehlerschätzung, für die Beispielrechnung ist in Tabelle F1 zusammengestellt. Mit relativen Fehlern nach Spalte 4 ergeben sich die in Spalte 5 berechneten Einzelbeiträge zum Maximalfehler.

Tab. F1: Fehler der BED (Beispielrechnung)

Variable/ Parameter		Wert	Relativer Fehler [%]	Beitrag zum Maximalfehler [%]
Masse	m [g]	299	30	39
Effektive Halbwertszeit	Te [h]	17	5	5
Initialer Uptake	U ₀	0,02	10	13
α/β -Quotient	α/β [Gy]	2,5	50	15
Reparaturhalbwertszeit	T _{μ} [h]	2	50	13

Insgesamt ist somit in diesem Beispiel mit einem maximalen Fehler von 85 % für die BED zu rechnen. Die Fehler von Masse und Uptake wirken sich verstärkt auf den Fehler der BED aus. Dagegen würden sich selbst größere Abweichungen der Gewebeparameter nur in geringerem Maße im Fehler der BED widerspiegeln.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Kotzerke angefertigt habe.

Die Arbeit wurde in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht.

Liane Oehme

Dresden, den 18.6.2008

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Kotzerke, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, danke ich für die intensive Betreuung dieser Arbeit. Er gab die Anregung zur Bearbeitung der Thematik. Mit großem Interesse am Fortgang fand er während des gesamten Bearbeitungs-zeitraums stets die Zeit für konstruktive Gespräche und hilfreiche Anregungen.

Meinem ehemaligen Kollegen Herrn Dr. rer.nat. R. Hliscs danke ich für die Etablierung des Verfahrens für die prätherapeutische Dosimetrie bei der Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 und die Ausführung einer Vielzahl von entsprechenden dosimetrischen Berechnungen während der Studie, wodurch die Datengrundlage für diese Arbeit erst geschaffen wurde.

Ohne die Kollegen aus der Arbeitsgruppe Chemie mit ihrem Leiter Herrn Prof. Dr. rer.nat. J. Wunderlich, welche für die Markierung des Antikörpers verantwortlich waren, hätte die Studie nicht durchgeführt werden können.

Allen beteiligten Ärzten, Schwestern und MTAs sei für die Betreuung der Studienpatienten und Durchführung der szintigraphischen Aufnahmen sowie die Mitarbeit bei der Gewinnung der biokinetischen Daten gedankt.

Herrn Dr. rer.nat. R. Bergmann und seinen Mitarbeitern im Institut für Radiopharmazie des Forschungszentrums Dresden-Rossendorf gilt mein Dank für die Durchführung der Autoradiographie.

Bei meinen Kollegen aus der Gruppe Physik, Herrn M. Andreeff, Herrn H. Hartmann und Herrn R. Freudenberg möchte ich mich herzlich bedanken. Sie haben insbesondere in der Endphase der Arbeit viele Routinearbeiten von mir ferngehalten.

Der Zuspruch vieler langjähriger Kollegen hat mich immer wieder aufgemuntert.

Besonderer Dank gebührt meiner Familie, die öfter auf Zeiten der Gemeinsamkeit verzichten musste.

Thesen

1. Für die Dosisbestimmung nach dem MIRD-Konzept ist die Bestimmung von kumulierten Organaktivitäten nötig, welche nur ermittelt werden können. Dies ist sowohl messtechnisch bedingt als auch vom Auswerter abhängig.
2. In erster Näherung wird die Dosis der Niere für die durch das geschlechtsspezifische antropomorphe Modell gegebene Masse berechnet, die von der individuellen Nierengröße im Einzelfall stark abweichen kann.
3. Die Einbeziehung der individuellen Nierenmasse in die Dosiskalkulation ist ein dringendes Erfordernis.
4. Regionale Unterschiede der Aktivitätskonzentration werden gegenwärtig nicht oder unzureichend erfasst und berücksichtigt.
5. Modellbetrachtungen zeigen, dass für den verwendeten ^{188}Re -markierten Antikörper der dadurch entstehende Fehler wahrscheinlich klein ist, für andere Aktivitätsverteilungen in der Niere kann er bedeutsam sein.
6. Die Abhängigkeit der biologischen Strahlenwirkung von der Dosisleistung wird durch das Konzept der BED berücksichtigt.
7. Die Betrachtung der BED ist nötig, wenn Toleranzdosen der externen fraktionierten Strahlentherapie auf die Radionuklidtherapie angewendet werden.
8. Gewebefaktoren sind aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannt und können variieren.
9. Vorschädigungen der Niere und Risikofaktoren können derzeit nicht bei der Festlegung der individuellen Dosierung des Radiopharmakons zur Radionuklidtherapie berücksichtigt werden.
10. Für die Patienten aus der Studie zur Radioimmuntherapie mit ^{188}Re -anti-CD66 ist auch nach Neubewertung der Nierendosen nicht von einem erhöhten Risiko für eine Radionephropathie auszugehen.