

Ex vivo-Untersuchung mit Octreotid-Derivaten im Radionuklid-Cocktailexperiment

J. Brockmann¹, D. Storch², H.R. Mäcke², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg – Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

²Abteilung für Radiochemie, Kantonsspital Basel, Basel, Schweiz

Einleitung: Die Anwendung von Somatostatin-analogen Octreotid-Verbindungen in der Diagnostik und Therapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore verlangt eine Vielzahl von Einzeluntersuchungen mit verschiedenen diagnostisch und therapeutisch relevanten Nukliden, als auch Untersuchungen zum pharmakokinetischen Verhalten verschiedener Octreotid-Derivate. Zur Reduzierung der Anzahl für eine Untersuchung benötigten Tiere wurde das Konzept der Co-injektion verschiedener Derivate mit anschließender Auswertung der begleitenden Gamma-Strahlung in der *ex vivo*-Bioverteilung diskutiert [1,2]. Für die Durchführbarkeit sind folgende Voraussetzungen zu gewährleisten:

- $\sum c_{\text{Octreotidderivate}} \ll c_{\text{Sättigung/Blockade}}$
- $T_{1/2, \text{phys}} \geq T_{1/2, \text{biol}}$
- $\Delta(E_{\gamma}(\text{Nuklid1}); E_{\gamma}(\text{Nuklid2})) > 10 \text{ keV (GeLi)}$

In einem ersten Versuch sollte die prinzipielle Durchführbarkeit des Konzeptes erprobt werden. Hierzu wurden die Radionuklide ¹¹¹In, ⁸⁸Y, ¹⁷⁷Lu in drei Octreotid-Derivaten eingesetzt.

Methodik: Für die unterschiedlichen Octreotidderivate wurden Stammlösungen nach Standard-Markierungsmethoden hergestellt [1,2]:

¹¹¹In-DTPA-Octreotide: 12 µg / 74 MBq

⁸⁸Y-DOTA-Tyr³-octreotide: 6,2 µg / 3 MBq

¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr³-octreotate: 7,5 µg / 259 MBq

Die Stammlösungen wurden mit isot. NaCl aufgefüllt, so dass jeweils eine Peptidkonzentration von 0,3 µg/50 µl resultierte.

Das Injektionsvolumen betrug 150 µl. Im Blockadeversuch wurden 100 µg Tyr³-Octreotid, gelöst in 50 µl, coinjiziert.

In 10 Lewis-Ratten (Alter: 8 Wochen, Gewicht: 150 g) wurde eine Zellsuspension (AR42J) 6 Wochen vor Injektion in der rechten Flanke inokuliert. Nach Injektion des Radionuklidcocktails in die vena saphena magna wurden die Tiere nach 4 h und 22 h mit Isofluran betäubt und mit CO₂-Gas getötet.

Die Organe wurden entnommen, gewogen und auf 5 ml in einem PE-Vial mit 4 N KOH aufgefüllt. Die Organe wurden ca. 1 h bei 80°C aufgelöst und auf dem Ge-Detektor in definiertem Abstand platziert.

Zur Auswertung der Organanreicherungen wurde folgende γ -Energien verwendet:

¹¹¹In: 171 keV (90,7%); 245 keV (94,1%)

⁸⁸Y: 898 keV (93,7%)

¹⁷⁷Lu: 113 keV(6,4%) ; 208 keV(11%)

Die Quantifizierung der Organanreicherung erfolgte *ex vivo* mit einem Ge-Detektor und dem ND-66-Auswertungssystem.

Alle Messdaten wurden zum Injektionsstandard ins Verhältnis gesetzt.

Ergebnisse: In Abb.1 ist das γ -Spektrum des Cocktail-Standard (5 µl in 5 ml KOH-Lösung/Messzeit: 60 sec) dargestellt. Die zur Auswertung verwendeten γ -Linien konnten mit genügend hoher Auflösung bestimmt werden.

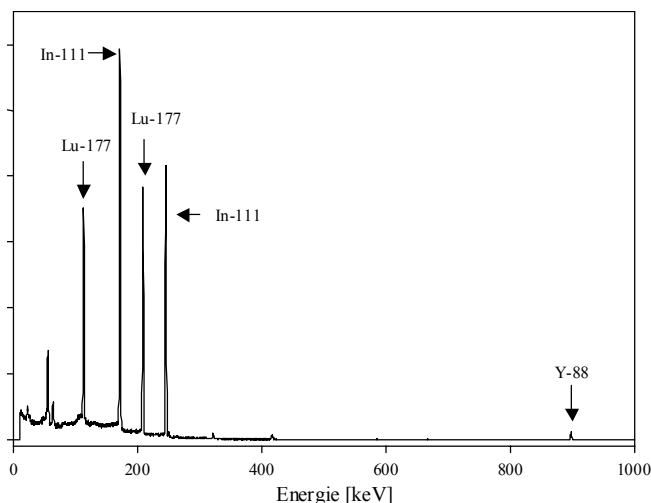


Abb.1 γ -Spektrum ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu und ⁸⁸Y

Die Auswertungen der einzelnen Organe sind in Abb. 2 dargestellt.

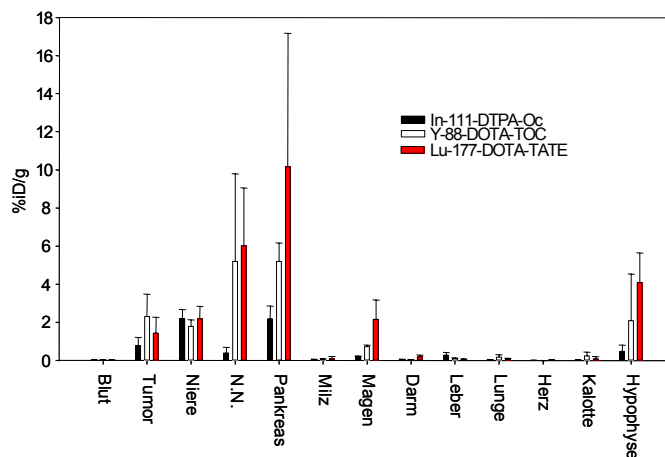


Abb.2: Organanreicherungen 4 h p.i.

Zusammenfassung: Die ersten Organverteilungsstudien bei gleichzeitiger Injektion verschiedener Radioisotope durch Auswertung der begleitenden γ -Linien konnte mit genügend hoher statistischer Sicherheit durchgeführt werden. Weiterführend sollen diese Studien unter Verwendung verschiedener Isotope eines Nuklides mit verschiedenen Pharmaka oder unter Verwendung eines Pharmakons mit unterschiedlichen Nukliden durchgeführt werden.

[1] G.J. Beyer, R. Bergmann, K. Schomäcker, F. Rösch, G. Schäfer, Isotopenpraxis 26 (1990) 111-114

[2] D.J. Kwekkeboom et.al., Eur J Nucl Med (2001) 28:1319-1325

[2] F. Rösch et.al., Eur J Nucl Med (1999) 26:358-366