

Forschungsbericht FZKA-BWPLUS

Entwicklung biokinetischer Modelle zur Beschreibung der Wirkung von DTPA in Hinblick auf die Diagnostik und Therapie bei Inkorporation von Plutonium und anderen Transuranen

von

B. Breustedt¹, J. Schimmelpfeng¹, K. Zugenmaier²,

E. Polig¹, V. List², M. Urban¹

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH

1: HS-KES, Hauptabteilung Sicherheit

2: MED, Medizinische Abteilung

Übersetzung der englischen Fassung ins Deutsche

Förderkennzeichen: BWT 24008

Die Arbeiten des Programms Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung werden mit Mitteln des Landes Baden-Württemberg gefördert

September 2008

Entwicklung biokinetischer Modelle zur Beschreibung der Wirkung von DTPA in Hinblick auf die Diagnostik und Therapie bei Inkorporation von Plutonium, und anderen Transuranen

B. Breustedt, J. Schimmelpfeng, K. Zugenmaier, E. Polig, V. List, M. Urban

Forschungszentrum Karlsruhe

Hauptabteilung Sicherheit (HS) und Medizinische Abteilung (MED)

Zusammenfassung

Durch die Gabe des Chelatbildners DTPA (als Zink- oder Calcium Ditridentat) kann die Ausscheidung von aufgenommenem Plutonium und Transuranen beschleunigt und damit die Folgedosis reduziert werden. Eine Abschätzung der Strahlenexposition und Bewertung des Therapieerfolges ist mit den bestehenden biokinetischen Modellen für den Transuranstoffwechsel nicht mehr möglich. Die Daten der im Forschungszentrum Karlsruhe durchgeführten Dekorporationstherapien mit DTPA wurden in einer Datenbank zusammengetragen. Zwei Ansätze für die Modellierung wurden verfolgt. Empirische Beschreibungen (in Form von Summen aus Exponentialtermen) der Ausscheidungskurven wurden verwendet. Diese Gleichungen wurden durch zusätzliche Terme zur Beschreibung der DTPA-Wirkung erweitert, und ein Programm zur Anwendung dieses Modells wurde entwickelt. Damit wurde ein Werkzeug zur Bewertung des Therapieerfolges geschaffen. Basierend auf Untersuchungen der Physiologie und Biochemie der Dekorporation und den im Forschungszentrum vorhandenen Erfahrungen wurden Kompartimentmodelle für den ungestörten Pu-Stoffwechsel modifiziert und ergänzt, um die (ausscheidungsintensivierende) Wirkung des DTPA im Rahmen eines biokinetischen Modells beschreiben zu können. In Zusammenarbeit mit internationalen Experten wurde ein Ansatz, der die chemische Reaktion von Plutonium und DTPA explizit berücksichtigt, entwickelt und in ersten Testmodellen umgesetzt.

Abstract

In order to reduce a radiation dose resulting from incorporation of plutonium and other transuranium elements, their excretion can be accelerated by administration of a chelating agent such as DTPA (as zinc or calcium ditripentate). In these cases a dose assessment is not possible using the standard models for plutonium biokinetics. Data of past DTPA therapies applied in the Research Centre Karlsruhe (FZK) have been collected in a database. Two approaches for modeling were followed. Empirical descriptions of the excretion curves (by means of sums of exponential terms) were used in the first approach. The equations were modified by additional terms to be able to describe the effect of DTPA. A Software was developed to apply this model. This tool is now available for evaluating decorporation therapies. Based on studies of the physiology and biochemistry of the decorporation process and the experience at FZK, standard compartmental models for undisturbed plutonium biokinetics were modified and extended to include the DTPA effect. In collaboration with international experts an approach, which explicitly regards the chemical reaction between Plutonium and DTPA, was developed and applied in first test models.

INHALT

1	Einleitung	5
2	Biokinetik des Plutoniums und Dekorporationstherapie	9
2.1	Biokinetik des Plutoniums und der Transurane	9
2.1.1	Das ICRP-Modell	10
2.1.2	Das Luciani-Modell.....	11
2.1.3	Das Leggett-Modell	12
2.1.4	Modelleigenschaften	13
2.2	Biokinetik von DTPA und Dekorporationstherapie.....	17
2.3	Vorhandene Modelle zur Dekorporationstherapie mit DTPA	20
3	Physiologie von Plutonium, DTPA und des Komplezierungsprozesses	22
3.1	Biokinetik und Biodistribution in der extrazellulären Flüssigkeit.....	24
3.2	Ausblick: Beeinflussung von Biokinetik- und Dekorporationsmodellen durch physiologische Aspekte.....	25
4	DTPA-Behandlungen im FZK	28
4.1	Behandlung von Inkorporationen im Forschungszentrum Karlsruhe.....	28
4.2	DTPA-Therapiefälle	29
4.3	Patientenauswahl für die Modellbildung	30
4.4	Mögliche Nebenwirkungen und Verlaufsbeobachtungen:.....	31
4.5	Datenaufbereitung	32
5	Empirisches Modell der Ausscheidungsrate mit dem Urin	32
5.1	Empirisches Modell der Plutoniumausscheidung mit dem Urin	33
5.2	Halbempirische Modellierung der Auswirkung von DTPA auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin	36
5.3	Anwendung des halbempirischen Modells	40
6	Mechanistische Modelle der DTPA-Therapie.....	47
6.1	Allgemeine Überlegungen zum mechanistischen Modell.....	48
6.2	Zeitabhängige Transferkoeffizienten	51
6.3	Naives Dreistufenmodell	58
6.4	Explizite Modelldarstellung der chemischen Reaktion: der CONRAD-Ansatz.....	60
6.4.1	Zum Einfluss der Konstante K_R	63
6.4.2	Modelleigenschaften: Theoretische Szenarien	64
6.4.3	Modellanwendung: Fallstudien	66
6.4.4	Zusammenfassung und Perspektiven des CONRAD-Ansatzes.....	68
7	Diskussion.....	69
8	Literatur	71

TABELLEN

Tab. 3-1: USTUR-Fall 0679 – Zusammenstellung des Isotopengehalts wichtiger Organe	22
Tab. 4-1: Im FZK zwischen 1971 und 2003 mit DTPA behandelte Patienten	29
Tab. 4-2: Für das Modell ausgewählte Patienten, gruppiert nach Inkorporationspfad	30
Tab. 4-3: DTPA-Gabe an für das Modell ausgewählte Patienten	31
Tab. 6-1: Parameter des vereinfachten Versuchsmodells	52

ABBILDUNGEN

Abb. 2-1: Struktur des ICRP-Modells für die Biokinetik von Plutonium	11
Abb. 2-2: Struktur des Luciani-Modells für die Biokinetik von Plutonium	12
Abb. 2-3: Struktur des Leggett-Modells für die Biokinetik von Plutonium	13
Abb. 2-4: Plutoniumausscheidung mit dem Urin nach Injektion	14
Abb. 2-5: Plutoniumausscheidung mit dem Stuhl nach Injektion	15
Abb. 2-6: Blutgehalt nach Plutoniuminjektion	15
Abb. 2-7: Relative Plutoniumverteilung auf Leber und Skelett	16
Abb. 2-8: Plutoniumausscheidung mit dem Urin für verschiedene Aufnahmewege	17
Abb. 2-9: Auswirkung von DTPA auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin	19
Abb. 2-10: Zink-Trinatriumpentetatsäure	20
Abb. 3-1: Vereinfachtes Modell des Stofftransfers innerhalb der extrazellulären Flüssigkeit im menschlichen Körper.	24
Abb. 3-2: Schematische Darstellung der Kompartimente für extrazelluläre Flüssigkeiten und der konkurrierenden Moleküle	25
Abb. 3-3: Biokinetikmodell für ^{14}C -DTPA im menschlichen Körper nach Inhalation oder i.v.-Injektion nach Stather et al. (1983)	26
Abb. 3-4: Biokinetikmodell für ^{14}C -DTPA im menschlichen Körper unter physiologischen Gesichtspunkten	26
Abb. 5-1: Empirische Kurven zur Beschreibung der Plutoniumausscheidung mit dem Urin nach Injektion	33
Abb. 5-2: Plutonium-239-Ausscheidung mit dem Urin nach Inhalation (Löslichkeitsklasse M).	35
Abb. 5-3: Plutonium-239-Ausscheidung mit dem Urin nach Inhalation (Löslichkeitsklasse S).	35
Abb. 5-4: Lösung des Modells: Angenommen wurde eine DTPA-Therapie am 5. Tag nach Inkorporation von Plutonium durch Injektion.	40
Abb. 5-5: Benutzeroberfläche der zur Verwendung mit dem halbempirischen Modell entwickelten Software	42
Abb. 5-6: Beispiel einer Anpassung an synthetische Daten mit „schwachem“ Rauschen mit zwei DTPA-Therapien am 5. und am 50. Tag	43
Abb. 5-7: Urinausscheidung für einen tatsächlichen FZK-Fall mit Modellinterpretation	44
Abb. 5-8: Urinausscheidung (nur späte Datenpunkte ab 50 Tagen nach Inkorporation) im selben Fall mit Modellinterpretation	45
Abb. 5-9: Urinausscheidung für einem tatsächlichen FZK-Fall mit Modellinterpretation	46
Abb. 6-1: Plutoniummenge in der ECF und ECF-Zufluss und -Abfluss	48

Abb. 6-2: Plutoniummenge in der ECF und Ausscheidung mit dem Urin sowie Verhältnis zwischen diesen beiden Werten	49
Abb. 6-3: Plutoniumverteilung zwischen RT, GIT, ECF und den Organen nach Einatmen von Aerosolen der Klasse M (AMAD 5mm)	50
Abb. 6-4: Simulation einer DTPA-Dauerwirkung	51
Abb. 6-5: Struktur des vereinfachten Versuchsmodells	52
Abb. 6-6: Versuchsmodell: Ausscheidung mit dem Urin und Retention im Skelett	53
Abb. 6-7: Versuchsmodell: Ausscheidung mit dem Urin und Retention im Blut	54
Abb. 6-8: Ausscheidung mit dem Urin: Vergleich der Voraussagen zur Variante 1 mit tatsächlichen Falldaten	55
Abb. 6-9: Retention im Blut nach der Variante 2 des einfachen Modells	56
Abb. 6-10: Beobachtete Ausscheidung mit dem Urin und Voraussage nach Variante 2	56
Abb. 6-11: Beobachtete Urinausscheidung und Voraussagen nach den Varianten 1-3	57
Abb. 6-12: Beobachtete Ausscheidung mit dem Urin und Voraussage nach der Variante 4	58
Abb. 6-13: Modellaufbau in der „Wirkphase“ des „naiven“ Dreistufenmodells	59
Abb. 6-14: Kompartimentstruktur der Systeme x und z (DTPA und Pu-DTPA)	62
Abb. 6-15: Einfluss des Werts K_R auf die Ausscheidung mit dem Urin und die Retention in der Leber	64
Abb. 6-16: Theoretisches Szenario: Verteilung der ausgeschiedenen Plutoniumatome auf die Kompartimentsysteme y und z.	65
Abb. 6-17: Theoretisches Szenario: Auswirkung verschiedener DTPA-Dosierungen auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin	65
Abb. 6-18: Wundretention und tägliche Ausscheidung mit dem Urin im Fall 208, Messdaten und Modellvoraussagen.	66
Abb. 6-19: Wundretention und tägliche Ausscheidung mit dem Urin im Fall 123, Messdaten und Modellvoraussagen.	67

1 Einleitung

Selbst unter geeigneten Sicherheitsmaßnahmen besteht ein nicht zu vernachlässigendes Inkorporationsrisiko an Arbeitsplätzen, an denen mit offener Radioaktivität umgegangen wird. Radioaktives Material wird vorwiegend durch Einatmen von luftgetragener Aktivität (Aerosole) oder über Wunden aufgenommen. Unter den am Arbeitsplatz herrschenden Bedingungen kann die Ingestion, d.h. die Aufnahme mit der Nahrung, von radioaktivem Material vernachlässigt werden. Sobald sich die Aktivität im menschlichen Körper befindet, nimmt sie an den Stoffwechselfvorgängen teil. Sie wird von den Orten der ersten Ablagerung auf die Körperflüssigkeiten übertragen und anschliessend auf die Körperorgane und –gewebe verteilt. Ein mehr oder weniger großer Teil der Aktivität wird mit dem Urin oder Stuhl ausgeschieden. Die durch die aufgenommene Aktivität resultierende Strahlendosis muss abgeschätzt werden, damit das mit der Inkorporation zusammenhängende Risiko beurteilt bzw. die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften und Dosisgrenzen nachgewiesen werden kann. Im Allgemeinen erfolgt die Dosisabschätzung über die Interpretation von Direktmessungen der Körperaktivität bzw. Messungen der ausgeschiedenen Aktivität mit Hilfe von biokinetischen Modellen. Diese Modelle beschreiben die Biokinetik der Radionuklide mathematisch und liefern Voraussagen über die zu beobachtenden Verteilungs- und Ausscheidungsmuster. Die zu Dosisbeurteilungen verwendeten biokinetischen „Standard-“ oder Referenzmodelle werden von der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) veröffentlicht und sind in den meisten Ländern an die geltenden Gesetze angepasst worden¹. Wenn eine erhebliche Strahlendosis zu erwarten ist, können ärztliche Gegenmaßnahmen zur Verringerung der Strahlendosis in Betracht gezogen werden. Eine Lungenspülung oder eine Wundexzision zur Entfernung der Aktivität am Ort der Kontamination bieten sich an, wenn sich ein erheblicher Teil der Aktivität immer noch am Aufnahmeort befindet. Pharmaka, die die Aktivitätsaufnahme in Organe blockieren oder die Ausscheidung² erhöhen, können zur Dekorporationstherapie Anwendung finden, wenn die Aktivität schon in das System aufgenommen wurde. Alle Dekorporationstherapien stören allerdings die Biokinetik. Bei Dekorporationstherapien lassen sich die Standard- oder Referenzmodelle für das biokinetische Verhalten zur Dosisbeurteilung nicht mehr anwenden. Hier müssen spezielle, in den meisten Fällen fallabhängige, Modelle angewandt werden.

¹ In Deutschland stellt die „Richtlinie für die Physikalische Strahlenschutzkontrolle, Teil 2“ [RiPhyKo07] die Rechtsgrundlage für eine Dosisabschätzung bei der Inkorporation von Radionukliden dar. Die zu verwendenden Daten sind anhand der Modelle aus ICRP-Veröffentlichungen errechnet worden.

² Statt der Gabe von Pharmaka ist auch die verstärkte Aufnahme von stabilen Isotopen des betreffenden Elements möglich, um die Aktivität aus dem Körper auszuspülen.

Radionuklide lassen sich anhand ihrer Radiotoxizität charakterisieren. Der Dosiskoeffizient (ein Faktor, der die Folgendosis nach Aufnahme von 1 Bq des Nuklids angibt) lässt sich zur „Quantifizierung“ der Radiotoxizität verwenden [ICRP94]. Im allgemeinen weisen Nuklide, welche Alphateilchen emittieren höhere Dosiskoeffizienten auf als Nuklide, die Betateilchen emittieren; Gründe dafür sind der Strahlungsgewichtungsfaktor [ICRP94] und die kurze mittlere freie Weglänge in Gewebe. Das Element mit der angeblich höchsten Radiotoxizität ist Plutonium. Die meisten Plutoniumisotope emittieren Alphateilchen mit Energien um 5 MeV und sind verhältnismäßig langlebig. Plutonium ist ein Transuranelement mit der Ordnungszahl 94. Es gehört zur chemischen Reihe der Aktiniden. Plutonium ist ein Schlüsselement im Kernbrennstoffkreislauf. Es kann in großen Mengen durch Neutronenbestrahlung von Uran in Kernreaktoren hergestellt werden. Manche Reaktoren arbeiten mit einem Gemisch aus Plutoniumoxiden und Uranoxiden (MOX-Brennstoff) als Brennelemente. Im ganzen Brennstoffkreislauf oder den damit zusammenhängenden Forschungsaktivitäten wird mit erheblichen Plutoniummengen umgegangen. Obwohl beim Umgang mit Plutonium strenge Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden (z. B. Schutzkleidung, Abzüge und Handschuhkästen), ist die Inkorporation von Plutonium nicht ganz zu vermeiden. In der Literatur wird über mehrere Inkorporationsfälle berichtet [Nor75, Voe97, ...]. Zur Beurteilung der Dosis nach einer Plutoniuminkorporation werden im allgemeinen die mit dem Urin bzw. dem Stuhl ausgeschiedenen Mengen überwacht, und die beobachteten Werte werden anhand von biokinetischen Referenzmodellen interpretiert. Das neueste von der ICRP empfohlene Modell wird in der ICRP-Veröffentlichung 67 [ICRP94] beschrieben. Neuere und realistischere Modelle finden sich beispielsweise bei Luciani [Luc02] oder Leggett [Leg05].

Die einzige zugelassene Behandlung nach einer schwerwiegenden inneren Kontamination mit Plutonium ist die Therapie mit dem Chelatbildner DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure). Die Injektion oder Inhalation von DTPA-Formulierungen nach Plutoniuminkorporation erhöht die Plutoniumausscheidung mit dem Urin einige Tage lang durch die Bildung von stabilen Pu-DTPA-Komplexen (Chelaten), die schnell mit dem Urin ausgeschieden werden. So wird für die betroffene Person eine Strahlendosis proportional zu dieser zusätzlichen Dekorporation des die Kontamination verursachenden Materials vermieden. Das Grundprinzip der Dekorporationstherapie mit Chelatbildnern wurde 1942 von Kety [Ket42] beschrieben. Das Metallion wird durch einen Komplexbildner mobilisiert, und der gebildete (stabile) Komplex steht für die „üblichen“ Stoffwechselprozesse dieses Metalls nicht mehr zur Verfügung. Dekorporationstherapien mit Chelatbildnern werden seit den 1950er Jahren durchgeführt [Cat68, Vol78]. DTPA hat sich als „optimaler“ Chelatbildner für die Behandlung von Inkorporationsfällen mit Plutonium (und den meisten Transuranelementen) erwiesen. Zur Zeit gibt es

keine „wissenschaftlich begründeten Regeln“ für einen optimierten Behandlungsplan. Die jeweiligen Institutionen wenden eigene Protokolle an. Gewöhnlich werden die Trinatriumsalze von Ca- oder Zn-DTPA intravenös injiziert. Als erste Maßnahme werden DTPA-Pulverformulierungen über Inhalatoren verabreicht. Es wird nur selten über schwache Nebenwirkungen der DTPA-Therapie berichtet. Hautreizungen von kurzer Dauer sind in einigen Fällen beobachtet worden. Ein Fall wiederholter Behandlungen mit insgesamt mehr als 500g DTPA ohne irgendwelche Nebenwirkungen der DTPA wird von Breitenstein beschrieben [Bre83]. In den USA hat die Genehmigungsbehörde „Food and Drug Administration (FDA)“ Injektionen von „pentetate Calcium trisodium (Ca-DTPA)“ und „pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA)“ zur Behandlung bestimmter Arten von Kontaminationen [FDA04, FDA08] zugelassen. Auch in Deutschland sind Ca-DTPA und Zn-DTPA zugelassene Pharmaka, während in den meisten europäischen Ländern DTPA immer noch nicht als „normales“ Arzneimittel zugelassen ist und nur von namentlich bekannten Experten als eine Art „Experimentalthherapie“ eingesetzt werden darf.

Zahlreiche Untersuchungen (im Wesentlichen Tierversuche) und Einzelfallberichte wurden vor allen Dingen in den 1970er Jahren veröffentlicht [Vol78]. Zur Zeit gibt es kein Referenz- oder „Standard-“Modell für die Biokinetik von Plutonium unter dem Einfluss einer Dekorporationstherapie mit DTPA. Einige Modelle der systemischen Biokinetik von „reinem“ Plutonium ohne Einfluss von Dekorporationsmitteln sind in der Literatur zu finden. Dennoch lassen sich Ausscheidungsdaten, die durch eine Dekorporationstherapie beeinflusst werden, mit den vorliegenden Modellen nicht interpretieren, da die Wirkung von DTPA nicht berücksichtigt wird. Deshalb wird im allgemeinen eine konservative Abschätzung vorgenommen. Es wird aber angestrebt die Dosisverringerung aufgrund der Behandlung abschätzen zu können. Ein (generisches) Modell zur Beschreibung der Wirkung von DTPA auf die Biokinetik von Plutonium und anderen Transuranelementen trüge zur Optimierung der Behandlungsstrategie bei und könnte damit die vermiedene Dosis maximieren und die Gesundheitsfolgen der Inkorporation minimieren. Das kann sogar über den Strahlenschutz von in der Kerntechnik Beschäftigten hinaus wichtig werden, z. B. bei Katastrophenszenarien (Terroranschläge, „Dirty Bomb“), bei denen es bei Teilen der Bevölkerung zu einer inneren Kontamination durch Plutonium kommen kann.

Das Forschungszentrum Karlsruhe³ (FZK) war in die Forschung über Plutonium und andere Aktiniden und deren Einsatz im Kernbrennstoffkreislauf eingebunden und arbeitet immer noch auf den Gebieten Stilllegung und Rückbau von kerntechnischen Anlagen. Besonders in

³ Früher „Kernforschungszentrum“

den 1960er und 1970er Jahren sind einige Fälle von Aktinideninkorporation aufgetreten, die von der Medizinischen Abteilung (MED) des Zentrums, der einzigen Einrichtung in Deutschland mit Erfahrungen in dieser Art Behandlung, untersucht und behandelt wurden. Strahlenschutzaufgaben im FZK, darunter auch Dosisabschätzungen nach Inkorporation von Radionukliden, bearbeitet die Hauptabteilung Sicherheit (HS). HS hat jahrelang auf dem Gebiet der biokinetischen Modelle und der inneren Dosimetrie gearbeitet⁴. 2004 beschlossen beide Abteilungen, den vorhandenen Datenbestand und ihre Erfahrungen gemeinsam die Entwicklung von DTPA-Therapiemodellen anzugehen. Diese Arbeiten begannen 2005 und wurden vom Bundesland Baden-Württemberg im Rahmen des BWPLUS-Programms gefördert. Die Aufgabe wurde in drei Schritten ausgeführt: Im ersten Schritt wurden alle im FZK über DTPA-Behandlungen verfügbaren Daten in einer gemeinsame Datenbank gesammelt. Im zweiten und dritten Schritt wurden dann unterschiedliche Modellierungsansätze zur Beschreibung der Daten verwendet. Ein Ansatz geht von der Beschreibung der Urinausscheidungsverläufe als „einfache“ mathematische Funktion aus; der andere arbeitet mit dem Kompartimentformalismus, wie er normalerweise in biokinetischen Modellen benutzt wird. Im letzten Fall war eine genauere Untersuchung der Physiologie von Plutonium, DTPA und dem Prozess der Chelatbildung erforderlich. Die bis 2008 erreichten (Zwischen-)Ergebnisse dieses Vorhabens, das auch in Zukunft fortgesetzt werden soll, werden im vorliegenden Bericht ausgeführt.

Die FZK-Gruppe arbeitete mit EURADOS/CONRAD TG5.2⁵ und anderen internationalen Experten auf dem Gebiet der biokinetischen Modellentwicklung zusammen und entwickelte einen Ansatz für ein biokinetisches Modell der Plutoniumdekorporation durch DTPA. Dieser Ansatz wurde im Abschlussbericht des Projekts CONRAD Work Package 5 [Lop08] im Sommer 2008 veröffentlicht. Eine kurze Zusammenfassung der Grundgedanken und Ergebnisse findet sich im vorliegenden Bericht. Mitarbeiter der FZK-Gruppe beteiligten sich auch am EU-Projekt „Treatment Initiatives after Radiological Accidents“ (TIARA) [Men07] und 2005 an der Veröffentlichung von Richtlinien für Dekorporationstherapien [Men05].

⁴ So wurde z. B. 2002 von HS-Mitarbeitern ein neues altersabhängiges Modell der Plutoniumbiokinetik entwickelt [Luc02]

⁵ EURADOS = “European Radiation Dosimetry Group”, CONRAD = EU Projekt “Coordinated Network for Radiation Dosimetry“

2 Biokinetik des Plutoniums und Dekorporationstherapie

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über die vorhandene Literatur und die existierenden Modelle geboten. Über die zu Grunde liegende Physiologie wird ausführlicher in Kapitel 3 berichtet.

2.1 Biokinetik des Plutoniums und der Transurane

Der Plutoniumstoffwechsel des Menschen wird seit den 1940er Jahren erforscht. Langham et al. [Lan80] führten als erste Injektionsversuche am Menschen durch. Die jüngsten Studien an freiwilligen menschliche Probanden wurden von Newton et al. 1993 und 1998 veröffentlicht [Tal93,New98]. Das „US-Transuranium and Uranium Register“ (USTUR) [Fil03] ist der Untersuchung der Biokinetik von Aktiniden beim Menschen gewidmet und sammelt Bioassay- und, sofern verfügbar, Autopsiedaten von Inkorporationsfällen. Eine weitere, in jüngster Zeit verfügbare Datenquelle sind die so genannten „Mayak Workers“. Das Modell von Leggett et al. [Leg05] basiert auf diesen Daten. Zusätzlich werden bei der Entwicklung biokinetischer Modelle Daten aus Tierversuchen benutzt⁶. Die Übertragung dieser an Tieren gewonnenen Daten auf den Menschen muss jedoch sehr sorgfältig erfolgen.

Plutonium zirkuliert im Blutkreislauf, sammelt sich in der Leber und den Knochen und wird innerhalb dieser Kompartimente des Körpers lange (in der Größenordnung von Jahrzehnten) gespeichert. Kleine Mengen des inkorporierten Plutoniums werden mit dem Urin und in geringerem Maße mit dem Stuhl ausgeschieden. Es gibt mehrere Modelle des biokinetischen Verhaltens von Plutonium. Das „Referenz“-Modell wurde von der ICRP 1994 veröffentlicht [ICRP94]. Ein altersabhängiges Modell wurde 2002 im FZK von Luciani entwickelt [Luc02]. Das neueste Modell wurde von Leggett und Mitarbeitern 2005 veröffentlicht [Leg05]. Alle Modelle verwenden den Kompartimentformalismus [And83, God83, Jaq96, Jaq99] mit linearer Kinetik. Der Körper wird dabei in mehrere Kompartimente aufgeteilt (das können Gruppen oder Teile von Organen oder Gewebe sein), die als kinetisch homogen behandelt werden⁷. Die Struktur der Modelle identifiziert die Kompartimente und die Pfade, auf denen ein Nuklid transportiert wird. Der Nuklidgehalt der Kompartimente lässt sich dann mit einer Reihe gekoppelter Differentialgleichungen beschreiben. In der linearen Kinetik sind die Transferraten

⁶ Die Biokinetik von Plutonium und Americium ist an Beaglehunden, kleinen Nagern und Ratten untersucht worden

⁷ Jedes in einem Kompartiment „ankommende“ Teilchen steht sofort zum Weitertransport zur Verfügung

proportional zum Nuklidgehalt des abgebenden Kompartimentes. Die den einzelnen Pfaden zugeteilten Transferkoeffizienten sind die Proportionalitätskonstanten. Für Plutoniumbiokinetikmodelle erstrecken sich die vorgeschlagenen Werte von einer Größenordnung 10^{-5} bis zu einer Größenordnung 10^1 . Das vollständige Kompartimentmodell wird durch die Modellstruktur (mit Interpretation) und die zugehörigen Parameterwerte definiert. Es lässt sich numerisch zur Berechnung der Retentions- und Ausscheidungsfunktionen lösen [And83, God83, Jaq96, Jaq99]. Aufgrund der Komplexität der Modelle (im typischen Fall geht es um 20 oder mehr Kompartimente) werden keine analytischen Lösungen angewandt, obwohl einige Computeralgebratools die exakten Lösungen für die Modelle liefern können [San03].

2.1.1 Das ICRP-Modell

Das ICRP-Modell stützt sich auf die Arbeiten von Leggett und Eckerman im ORNL (Oak Ridge National Laboratory). Das Skelett wird mit sechs Kompartimenten im Modell dargestellt, die Leber durch zwei Kompartimente, die Harnwege, Nierengewebe und Keimdrüsen werden explizit modelliert; sonstige Gewebe sind in drei Kompartimenten zusammengefasst: solche mit schnellem (ST0), mittlerem (ST1) und langsamem Umsatz (ST2). Alle Kompartimente sind (direkt oder indirekt) mit einem zentralen Transferkompartiment (Blut/Blood) verbunden. Die Ausscheidung mit dem Stuhl lässt sich durch Koppelung des generischen Verdauungstrakt-Modells nach ICRP30 [ICRP79] (oder des neueren ICRP-Modells [ICRP06]) an die Blut- und Leberkompartimente im Modell darstellen. Das Modell enthält auch einige unphysiologische Transferpfade, wie den direkten Übergang vom Blut zur Harnblase, die die Autoren eingeführt haben, um mit dem Modell auch späte Urinausscheidungsdaten beschreiben zu können. Eine mögliche Erklärung für den Pfad von ST0 nach Urinary Bladder liegt in der Annahme, dass einige Gewebe das Nuklid in einer chemischen Form abgeben, die in den Nieren stärker gefiltert wird [ICRP72, ICRP86, ICRP94, ICRP98]. Die gleiche Modellstruktur wird auch zur Beschreibung der Biokinetik von Americium und Neptunium verwendet; hier werden lediglich andere Transferkoeffizienten benutzt. Den Aufbau des Modells zeigt Abb. 2-1. Das ICRP-Modell weist einige Mängel auf:

- Die Aktivität in der Leber wird für kurze und mittlere Zeiten unterschätzt.
- Die Stuhlausscheidungsraten werden unterschätzt.
- Die Aktivität im Blut wird unterschätzt.
- Physiologisch unzulängliche Modellierung des Skeletts.
- Einführung von unphysiologischen Wegen.

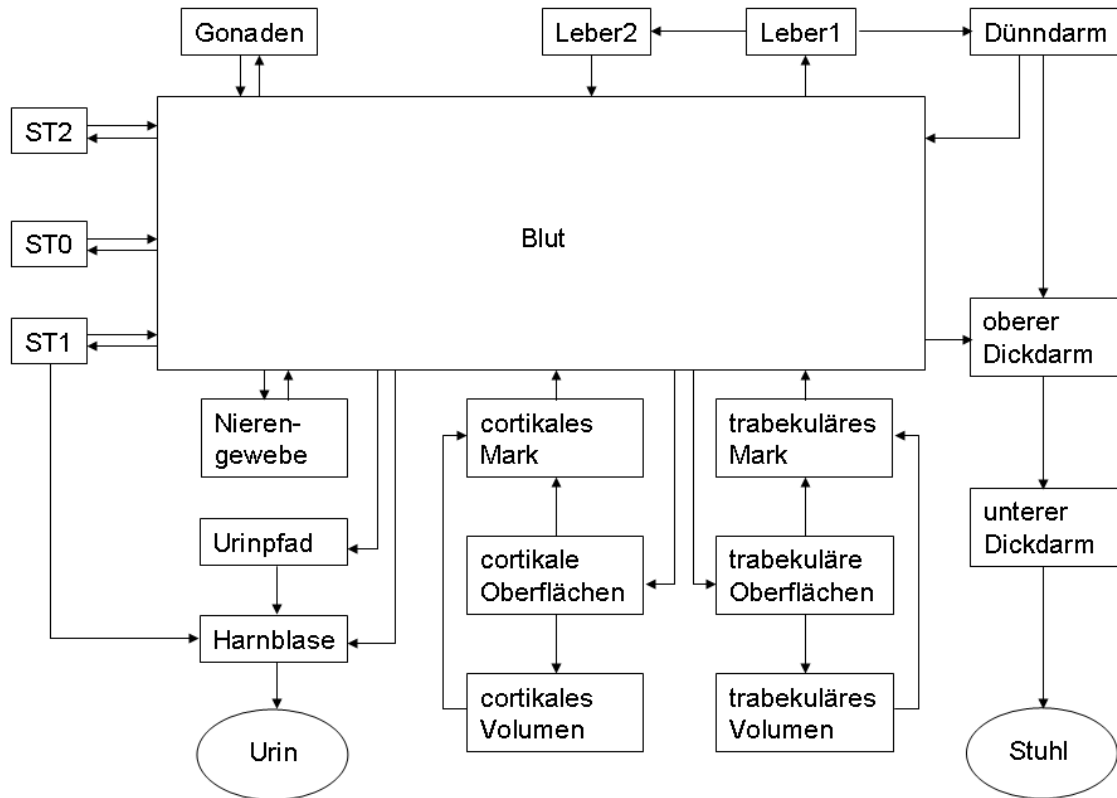


Abb. 2-1: Struktur des ICRP-Modells für die Biokinetik von Plutonium [ICRP94] einschließlich des Verdauungstrakt-Modells aus ICRP 30 [ICRP79]

Eine Reihe von Injektionsstudien mit kurzlebigen ^{237}Pu und dem sehr langlebigen ^{244}Pu wurden in den 1990ern durchgeführt und nach dem ICRP-Modell veröffentlicht [New98].

2.1.2 Das Luciani-Modell

Im Luciani-Modell [Luc02] wird der ICRP-Aufbau übernommen, der Skeletteil wird durch den realistischeren Aufbau von Polig [Pol97] ersetzt und die unphysiologischen Wege werden gestrichen. Eine neue Reihe von Parametern wurde entwickelt. Das Modell kann die späte Ausscheidung mit dem Urin beschreiben, ohne dazu die unphysiologischen Strukturen des ICRP-Modells zu nutzen. Den Modellaufbau zeigt die nachstehende Abbildung. Eine Abhängigkeit der Parameter vom Alter der betroffenen Person wurde in das Modell einbezogen.

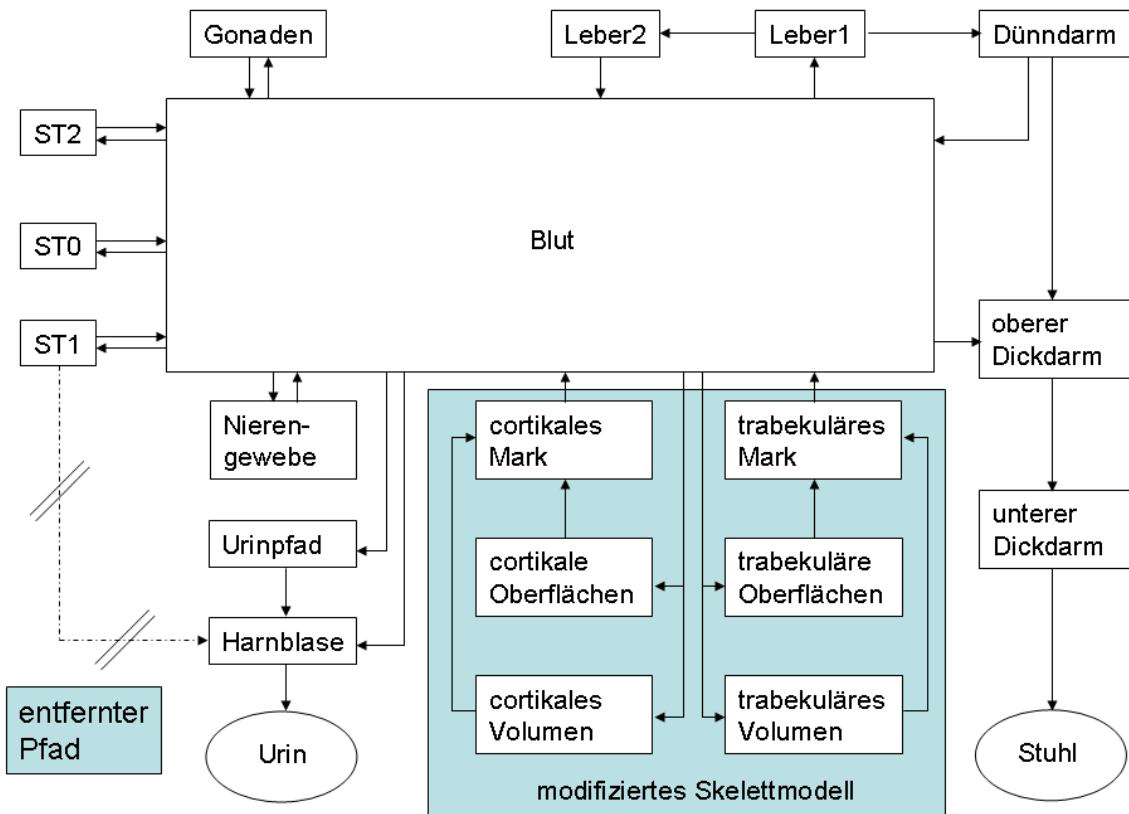


Abb. 2-2: Struktur des Luciani-Modells für die Biokinetik von Plutonium [Luc02] einschließlich des GIT-Modells aus ICRP 30 [ICRP79]

2.1.3 Das Leggett-Modell

2005 wurde von Leggett und Mitarbeitern das bislang aktuellste Modell für die Biokinetik von Plutonium veröffentlicht. Außer den verfügbaren „alten“ Daten wurden zur Modellentwicklung die „neuen“ Daten der „Mayak-Worker-Kohorte“ benutzt. Wie im Modell von Luciani wird auch hier ein modifiziertes Skelettmodell (jedoch nicht der Aufbau nach Polig) verwendet, und die unphysiologischen Wege wurden entfernt. Die Leber wird mit drei statt zwei Kompartimenten dargestellt. Die wichtigste Änderung im Modell ist die Einführung zweier Kompartimente „Blood1“ und „Blood2“, zur Darstellung des Blutes. Beide weisen eine (starke) Leerung über die Harnblase in den Urin auf. Das Kompartiment Blut2 stellt das von den Organen zurückgeführte Plutonium dar und leert sich schnell in die Kompartimente Harnblase und Blut1; von letzterem wird das Plutonium zu den Organen transportiert. Der Autor: „Das stellt einen physikalisch sinnvollen Weg für die Umsetzung der Annahme dar, dass zurückgeführtes Plutonium eine höhere Urinausscheidung aufweist als die ursprüngliche Zufuhr zum Blut“ [Übersetzt aus Leg05]. Das ursprünglich ins Blut aufgenommene Plutonium wird zwischen

den Kompartimenten Blut1 (70%) und ST0 (30%) aufgeteilt. Die Struktur des Modells zeigt die folgende Abbildung.

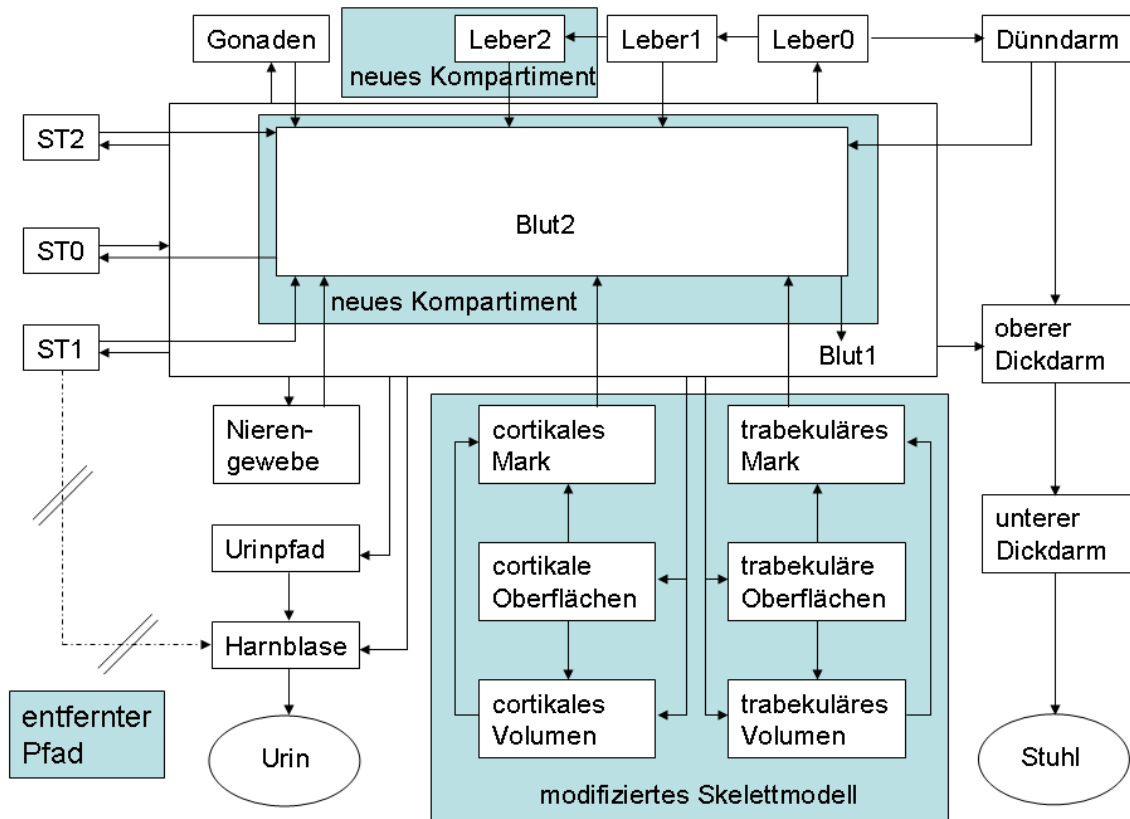


Abb. 2-3: Struktur des Leggett-Modells für die Biokinetik von Plutonium [Leg05] einschließlich des Verdauungstrakt-Modells aus ICRP 30 [ICRP79]

Dieser Aufbau wird zur Zeit in der Überarbeitung der ICRP Veröffentlichungen 67/78 als neues „Referenz“ Modell diskutiert.

2.1.4 Modelleigenschaften

Die drei Modelle wurden unter den für die Dekorporation wichtigen Aspekten untersucht. Sie wurden in zwei Softwarepaketen (SAAMII⁸ und Berkeley Madonna⁹), welche der Kompartimentanalyse gewidmet sind, implementiert und mit diesen gelöst. Auf der Eigenanalyse von Kompartimentsystemen basierende Algorithmen [Pol01] wurden in der für das halbempirische Modell entwickelten Software implementiert (siehe Kapitel 5). Alle Implementierungen zeigten eine ausgezeichnete Übereinstimmung der jeweils berechneten Modellkurven. Geringfügige Abweichungen lassen sich auf die unterschiedlichen numerischen Lösungsalgo-

⁸ <http://depts.washington.edu/saam2/index.html>

⁹ <http://www.berkeleymadonna.com/>

tihmen und deren Parametrisierung zurückführen. Im Allgemeinen muss die Wahl des Algorithmus und der Parameter (z. B. der Schrittgröße) für numerische Lösungen bei diesen Systemen sorgfältig vorgenommen werden. Abb. 2-4 bis Abb. 2-6 zeigen die SAAMII-Lösungen für Ausscheidungen mit dem Urin und dem Stuhl sowie den Blutgehalt¹⁰ nach Plutoniumaufnahme durch Injektion. Mit Hilfe von solchen Injektionsrechnungen können Wunden, in denen eine sehr schnelle Auflösung der eingebrachten Aktivität stattfindet (z.B. bei Plutoniumnitraten), in erster Näherung modelliert werden. Der physikalische Zerfall wurde bei den Berechnungen nicht berücksichtigt; nur die biologischen Prozesse wurden berechnet. Die Lösungen wurden vom Tag der Aufnahme (Tag 0) bis zu 10.000 Tagen (ca. 27 Jahren) nach Aufnahme berechnet. Das ist der üblicherweise in der inneren Dosimetrie und somit auch in der biokinetischen Modelldarstellung verwendete Zeitraum.

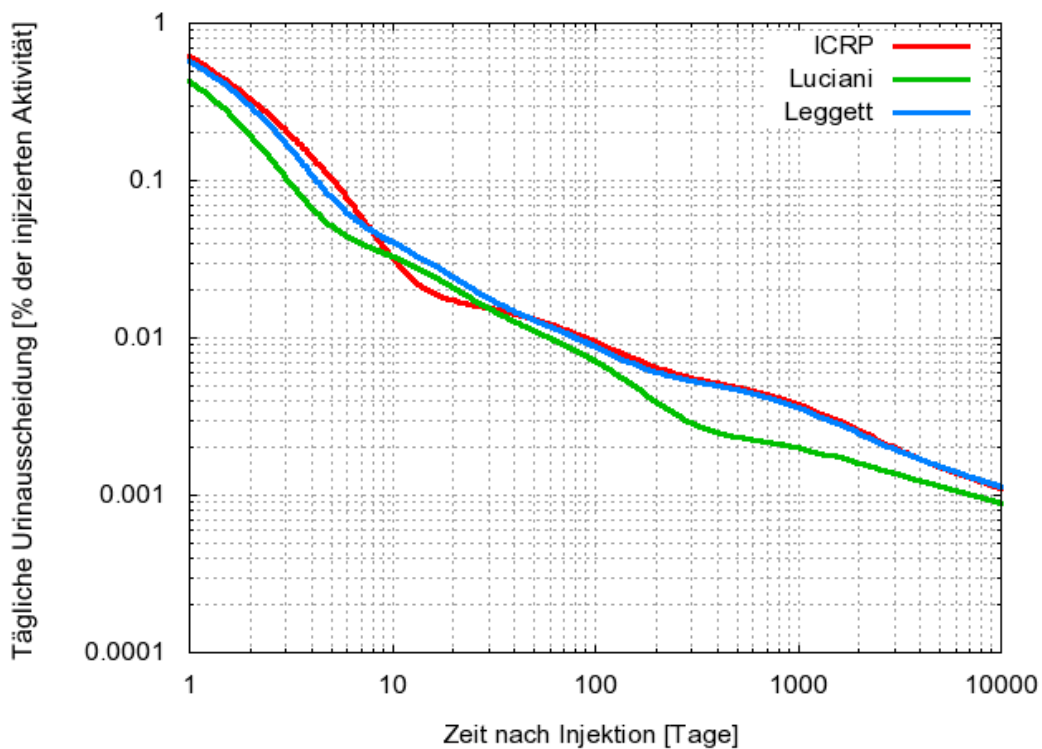


Abb. 2-4: Plutoniumausscheidung mit dem Urin nach Injektion

¹⁰ Für das Leggett-Modell ist dies die Summe der Kompartimente Blut1 und Blut2

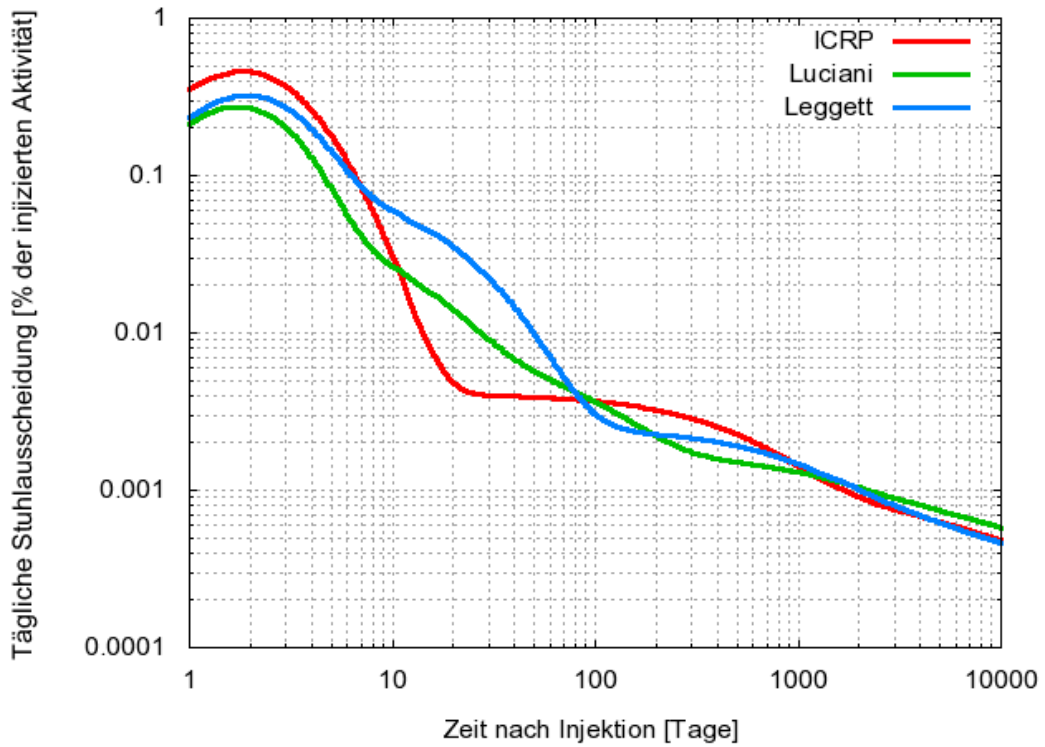


Abb. 2-5: Plutoniumausscheidung mit dem Stuhl nach Injektion

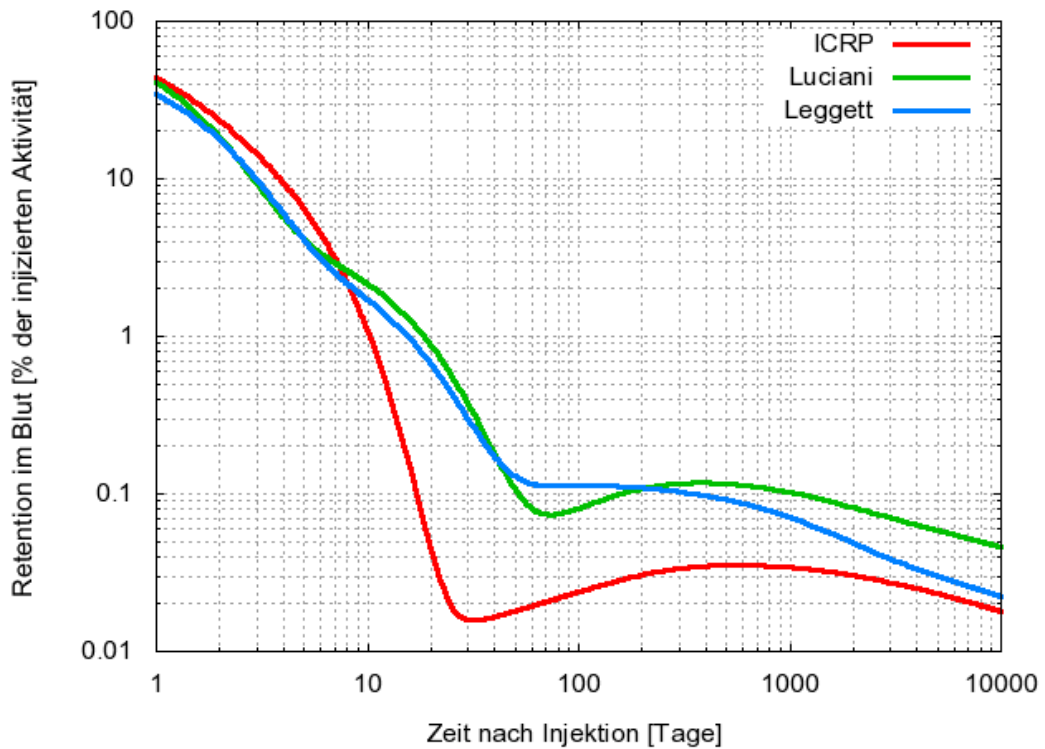


Abb. 2-6: Blutgehalt nach Plutoniuminjektion

Alle diese (prinzipiell auch real messbaren) Werte liegen in einem Bereich von mehr als drei Zehnerpotenzen. Die Unterschiede zwischen den Modellen sind am geringsten ausgeprägt

bei den Ausscheidungsverläufen im Urin. Die Ausscheidung mit dem Stuhl ist für die Zeit vom 10. bis zum 100. Tag, der Blutgehalt nach 10 Tagen bei den Modellen von Luciani und Leggett höher als im ICRP-Modell. Der Blutgehalt sinkt bei allen Modellen schnell von 100% auf weniger als 1% nach 10 Tagen und 0,3% nach 50 Tagen. In dieser Zeit hat sich das meiste Plutonium in den Organen angesammelt. Das bedeutet de facto dass 99% der Aufnahme (durch Injektion) nach 10 Tagen entweder ausgeschieden oder in den Organen gespeichert sind. Für die Dekorporationstherapie wird angenommen, dass sie Plutonium aus dem Blut zur Ausscheidung bringt. Daher wird die höchste Wirksamkeit in den ersten zehn Tagen nach der Inkorporation erwartet. Obwohl die Abgabe (Rezirkulation) aus den Organen ins Blut im Vergleich zur Aufnahme aus dem Blut langsam verläuft, sagen die Modelle eine geringe Zunahme der Blutkonzentration nach 100 Tagen voraus.

Die Modelle zeigen deutliche Unterschiede bei der Retention in den Organen (für die Biokinetik des Plutoniums sind dies Skelett und Leber). Der Inhalt in der Leber nach 500 Tagen wird von allen Modellen im Vergleich zu den veröffentlichten Messungen [New98,Leg05] unterschätzt; die Werte liegen bei ~20% (Luciani), ~30% (ICRP), ~50% (Leggett) und ~60% (Messungen). Ein guter Parameter für den Vergleich der Modelle im Hinblick auf die Organretention ist die relative Verteilung auf Leber und Skelett, die als Bruchteil des Lebergehalts im Vergleich zum Gehalt in Leber + Skelett ausgedrückt werden kann, wie es die drei Modelle in Abb. 2-7 zeigen.

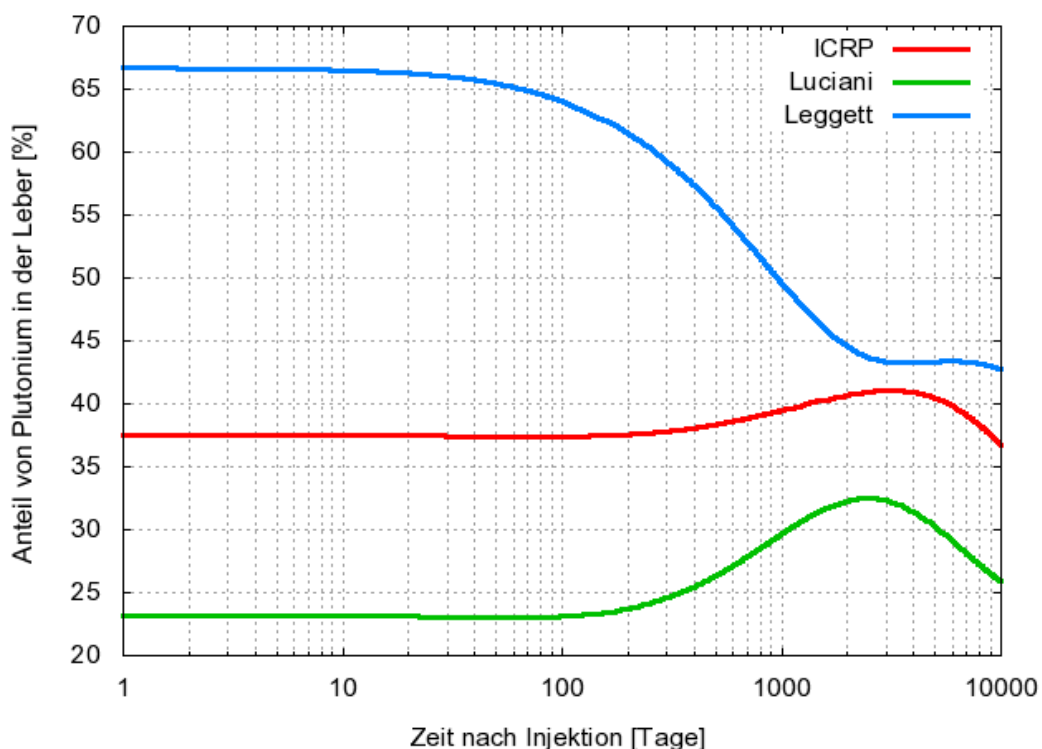


Abb. 2-7: Relative Plutoniumverteilung auf Leber und Skelett ausgedrückt als Prozentanteil Leber im Vergleich zu Leber+Skelett

In der Praxis dienen Berechnungen für Aufnahmen durch Injektion hauptsächlich als erste Schätzung für Wundinkorporationen (bei gut lösliche Verbindungen). Typische Inkorporationsszenarien am Arbeitsplatz sind Aufnahme durch Einatmen von Aerosolen oder über Wunden. Die entsprechenden Atemwegsmodelle (HTM-Modell) [ICRP94a] oder ein Wundmodell (z. B. [NRPB07]) müssen deshalb mit dem systemischen Modell verbunden werden. Das liefert grundsätzlich andere Voraussagen der Ausscheidungsmuster, wie hier beispielhaft für das ICRP-Modell für unterschiedliche Aufnahmewege in Abb. 2-8 gezeigt. Zur Beurteilung der jeweiligen Fälle müssen dann jedoch zusätzliche Informationen über die Löslichkeit der eingeatmeten Verbindung bzw. weitere Parameter wie die Korngröße der Aerosole vorliegen oder es müssen geeignete Annahmen getroffen werden.

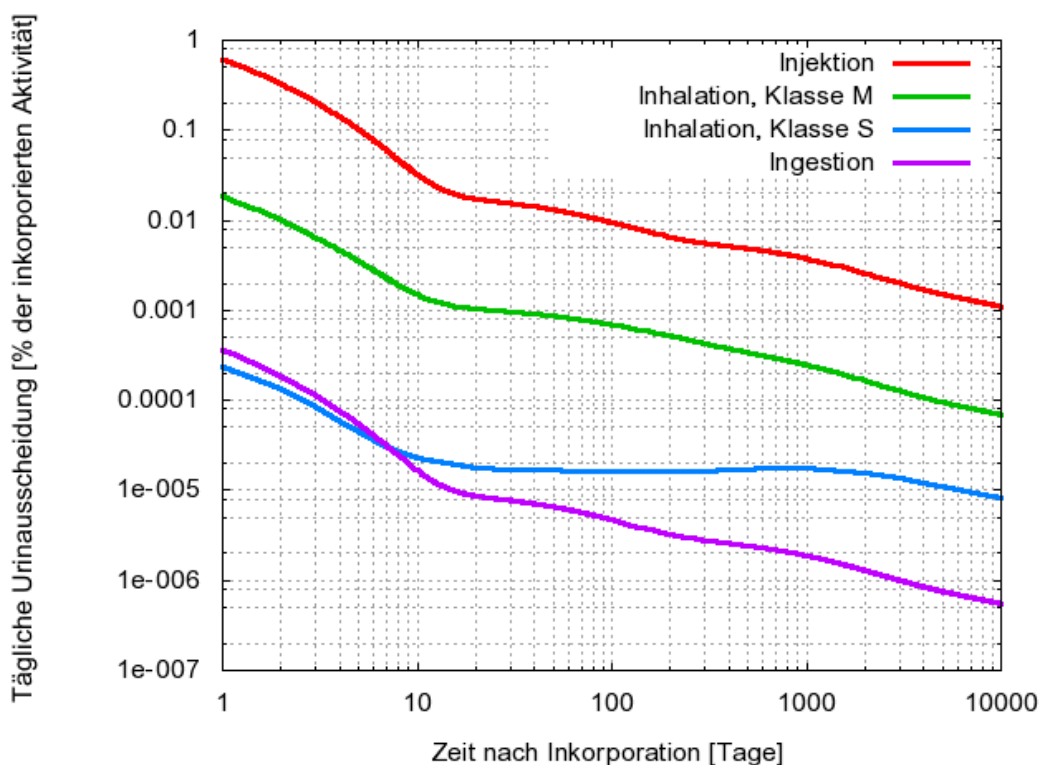


Abb. 2-8: Plutoniumausscheidung mit dem Urin für verschiedene Aufnahmewege

2.2 Biokinetik von DTPA und Dekorporationstherapie

Hauptzweck einer Dekorporationstherapie mit DTPA ist die Senkung der Strahlendosis durch verstärkte Ausscheidung des Radionuklids. Außerdem soll die Radionuklidkonzentration in den Organen, in denen sich das Radionuklid sammelt, verringert werden. Das wird durch chemische Komplexbildung des Metallions zu einer „Verbindung“ erreicht, die schnell ausgeschieden wird. Das Grundprinzip der Maskierung eines Metallions durch einen Chelatbildner

wurde erstmals von Kety 1942 beschrieben [Ket42]. Viele Faktoren beeinflussen die Wirksamkeit eines Chelatbildners in der Dekorporationstherapie. Nach Volf [Vol78] sind folgende Faktoren besonders wichtig:

- die Wahrscheinlichkeit, dass das erwünschte Metallchelate in vivo gebildet wird
- die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Metalls
- das Verhältnis der erreichbaren Chelatbildnerkonzentration zur vorhandenen Metallkonzentration
- die Stabilität des Chelats im Stoffwechsel
- das biologische Verhalten des Chelats und eventuelle Nebenwirkungen.

Die Wirkung verschiedener Chelatbildner lässt sich zum Beispiel durch folgende Parameter vergleichen [Cat68]:

- Mobilisierungswirkung
- therapeutische Wirksamkeit
- therapeutische Breite
- relative Wirksamkeit
- relative Wirkung.

Diese Begriffe sind bei der Entwicklung neuer Chelatbildner und mit ihnen durchgeführter klinischer Studien nützlich. Für die Modelldarstellung der DTPA-Wirkung eignen sie sich allerdings weniger gut. Daher soll hier auch nicht weiter darauf eingegangen werden. Der interessierte Leser wird auf die Monographie von Catsch [Cat68] oder die ausgezeichnete Übersicht von Volf [Vol78] verwiesen

(Metall-)Komplexe von DTPA dienen in der Nuklearmedizin zur bildlichen Darstellung von Lungen- oder Nierenstrukturen und zur Zisternographie. Nicht-radioaktive Gd-DTPA-Komplexe werden als Kontrastmittel bei NMR-Abbildungen verwendet. Ein biokinetisches Modell zur medizinischen Anwendung von DTPA-Verbindungen wurde von der ICRP 1987 veröffentlicht [ICRP87]. Das einzige Modell, das den Stoffwechsel von „reiner“ DTPA beschreibt, wurde 1983 von Stather et al. veröffentlicht [Sta83]. Mit ^{14}C markierte DTPA wurde freiwilligen menschlichen Probanden entweder durch Injektion oder Inhalation verabreicht. Die Konzentration im Blut und die Ausscheidung mit dem Urin wurden überwacht. 99% der injizierten DTPA wurden mit dem Urin in den ersten 24 Stunden nach Injektion ausgeschieden. Eine geringe, aber nachweisbare Menge wurde anschließend im Verlauf von einer Woche ausgeschieden (0,1% am dritten Tag, 0,02% am siebten Tag). Geringe aber nachweisbare DTPA-Mengen wurden mit dem Stuhl ausgeschieden. Es konnte kein Mechanismus beobachtet bzw. postuliert werden, mit dessen Hilfe DTPA die Zellgrenzen überwinden und

in Zellen eindringen kann. Nach der von Stather et al. entwickelten Kompartimentstruktur wird DTPA im Plasma und in extrazellulären Flüssigkeiten verteilt. Die Chelatbildung erfolgt vorwiegend dort.

Nach DTPA-Injektion zur Dekorporationstherapie ist eine verstärkte Plutoniumausscheidung im Urin zu beobachten. Abb. 2-9 zeigt einen Fall aus dem FZK. Unterschiedliche Werte für die Ausscheidungsüberhöhung im Urin wurden von verschiedenen Autoren beobachtet. Dieser Parameter lässt sich leicht messen oder berechnen. Einige der publizierten Werte sind nachstehend aufgeführt:

- 60 bis 100 [Jec72]
- ca. 35 [Jol72]
- 30 bis 100 [Par73]
- ca. 41 [Sco74]
- ca. 80 [Hal78]
- 50 bis 100 [Ohi78]
- 25 bis 100 [Pie89]
- 2 bis 20 [Bai03]
- ca. 50 [Jam07]
- ca. 40 [Grap06].

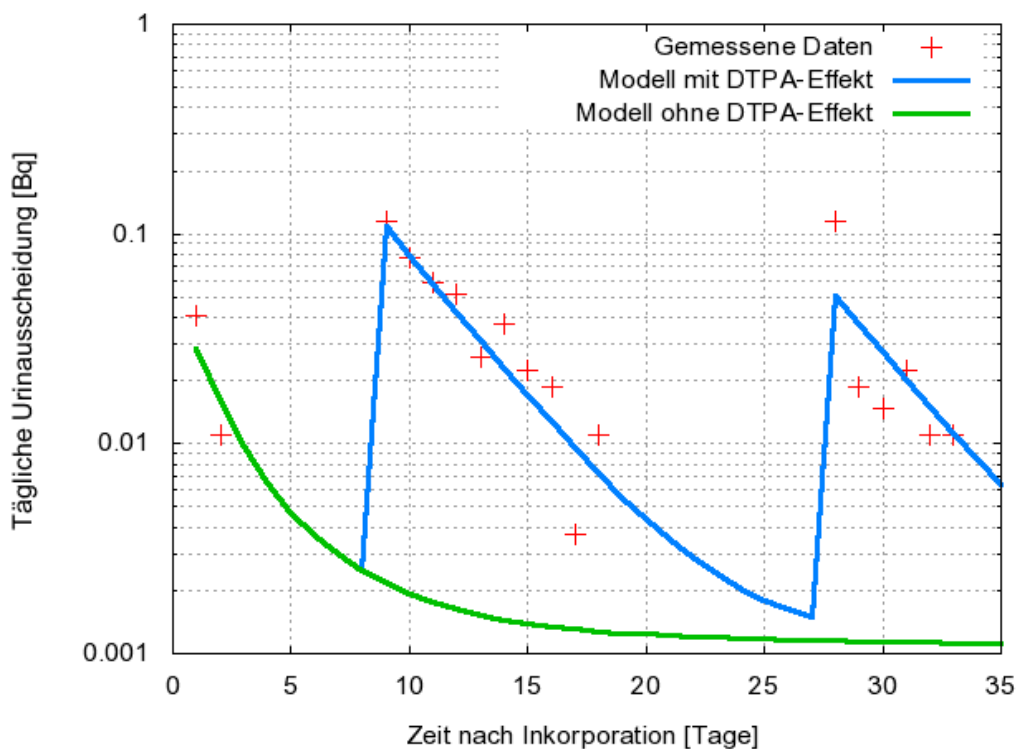


Abb. 2-9: Auswirkung von DTPA auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin (Falldaten vom FZK). DTPA wurde am 8. und 27. Tag verabreicht

Obwohl „reine“ DTPA innerhalb von rund zwölf Stunden ausgeschieden wird, kann die Ausscheidung des Pu-DTPA-Komplexes mehrere Wochen dauern. Die relativ kurze Verweilzeit von DTPA im Körper steht in Widerspruch zu seiner Fähigkeit, über „lange“ Zeiträume hinweg die Ausscheidung mit dem Urin zu erhöhen. Diese verstärkte Ausscheidung mit dem Urin dauert, einigen Autoren zufolge mehrere Tage (bis zu 100 Tage [Ald72]). Andere Quellen liefern Daten, bei denen angeblich nur die Ausscheidung mit dem Urin am Tag nach der Behandlung signifikant beeinflusst wird [Grap06].

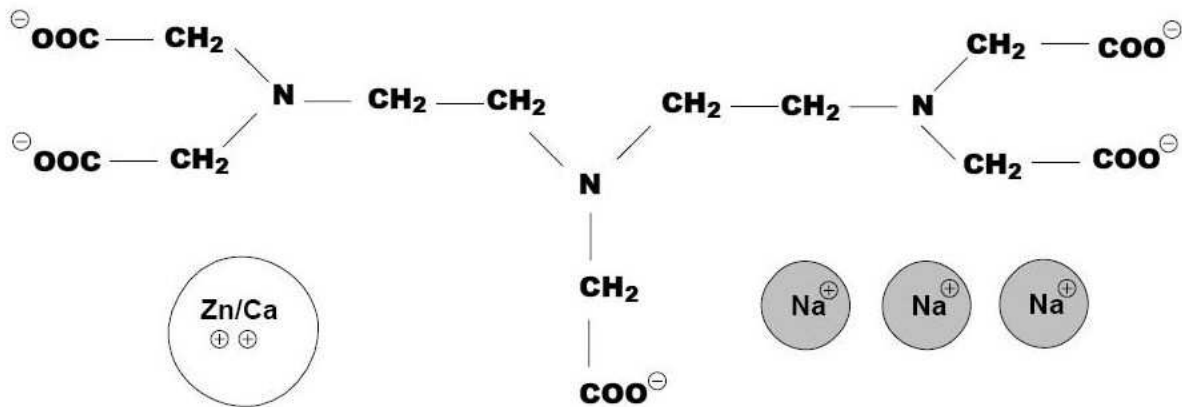


Abb. 2-10: Zink-Trinatriumpentetatsäure, DTPA5--Anion mit drei Na⁺ und einem Zn²⁺- oder Ca²⁺-Kation (mit freundlicher Genehmigung von Dr. J. Ruprecht, [Rup01])

Zn- und Ca-Diethylentriaminpentaessigsäure (Zn-, Ca-DTPA, Abb. 2-10) werden zur Chelatbildung im Menschen nach Plutoniuminkorporationen verwendet. Sowohl Ca-DTPA (Pentetat-Kalzium-Trinatrium) und Zn-DTPA (Pentetat-Zink-Trinatrium) wurden 2004 von der US Food and Drug Administration (USFDA) zur Behandlung von innerer Kontamination mit Plutonium, Americium oder Curium zugelassen [FDA04]. Auch in Deutschland liegt eine Zulassung als Arzneimittel für diese beiden Chelatbildner vor.

2.3 Vorhandene Modelle zur Dekorporationstherapie mit DTPA

In der Literatur finden sich mehrere Ansätze zur Modelldarstellung einer Dekorporationstherapie. Sie werden hier kurz zusammengefasst. Jech [Jec72] postuliert, dass der Chelateffekt hundert Tage nach Gabe von DTPA verschwunden ist. Daher lassen sich die lange nach der DTPA-Infusion erhobenen Daten mit Hilfe von Standardmodellen interpretieren. Nur eine reduzierte Aufnahme lässt sich mit diesem „Modell“ berechnen; die Dekorporationswirkung kann nicht beschrieben werden. Hall et al. [Hal78] entwickelten ein empirisches Modell, mit dessen Hilfe die Kurven der Ausscheidung mit dem Urin nach der Dekorporationstherapie mit DTPA berechnet werden können. Mit Hilfe dieses Modells lassen sich Urindaten einfach beurteilen, ohne dass dazu ein besonders tiefer Einstieg in die biokinetische Modelldarstellung notwendig ist. Allerdings liefert das Modell nur die Gesamtreduktion der Folgedosis und

sagt nichts über die Umverteilung des Plutoniums nach der Chelatisierung und über die Dosisenkung in den Zielorganen (Leber, Skelett) aus.

Ein einfaches mechanistisches Modell wurde von LaBone [LaB02] folgendermaßen beschrieben:

- Der Aufbau des ICRP 66/67-Modells lässt auf einen einfachen und direkten Ansatz für die Modelldarstellung einer Chelatisierungstherapie schließen:
- Das Modell beginnt mit einer Aufnahme durch Inhalation zum Zeitpunkt $t = 0$.
- Zum Zeitpunkt der Chelatisierung wird das Modell abgebrochen und etwas Plutonium aus den Kompartimenten entfernt, in denen sich das Pu-DTPA-Chelat bilden soll.
- Dieses Chelat wird nach seiner eigenen Ausscheidungsfunktion ausgeschieden (derselben Funktion, die in der Methode von Hall verwendet wird).
- Das Modell wird mit den neuen Kompartimentinhalten erneut gestartet, als wäre es nicht unterbrochen worden, und die Plutoniumausscheidung mit dem Urin wird berechnet.
- Zur Ermittlung der Gesamtausscheidung werden die Ausscheidung des Chelats und die Ausscheidung von Plutonium addiert.

In einer Veröffentlichung von Bailey [Bai03] wird ein Kompartimentmodell zur Interpretation eines Wundinkorporationsfalles beschrieben. Der Chelatbildner (DTPA) und das Chelat (Pu-DTPA-Komplex) wurden mit dem Blutkompartiment des ICRP-Plutoniummodells verbunden und werden mit derselben anteiligen Clearance über den Urin ausgeschieden. Die verwendeten Parameterwerte bauen auf der Arbeit von Hall et al. [Hal78] auf und wurden interaktiv an die Daten angepasst. Fritsch [Fri06] entwickelte ein Modell für die Dekorporationstherapie, indem er die verschiedenen Plutoniummodelle mit bis zu drei DTPA-Kompartimenten (verbunden mit den Kompartimenten Blut und ST0 und mit direktem Abfluss in den Urin) erweiterte und die zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten an vorliegende Daten anpasste. Mit jeder Injektion wurden 90 % des Plutoniums (im Blut plus ST0) und 90 % der Gesamtmenge des täglich aus der Wunde ins Blut gelösten Plutoniums ausgeschieden. Unter diesen Annahmen ließen sich die Simulationen an die biologischen Daten nur mit Hilfe der Modelle von Luciani [Luc02] oder Leggett [Leg05] gut anpassen. Mit der zusätzlichen Annahme einer variablen Dekorporation des in der Leber zurückbleibenden Plutoniums ergeben sich für diese Modelle ebenso wie für das ICRP67-Modell [ICRP94] auch gute Anpassungen. James [Jam07] wendet Multiplikationsfaktoren auf die Geschwindigkeitskonstanten des ICRP67-Modells an und simuliert damit die Wirkung einer Chelattherapie bei einem USTUR-Spender. Neben den Daten für die Ausscheidung mit dem Urin werden auch die Organinhalte auf-

grund von Autopsiebefunden für die Anpassung der neuen Transferkoeffizienten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verwendet.

Einige der hier dargestellten Modelle sind für die Interpretation lediglich eines bestimmten Inkorporationsfalls entwickelt worden. Man kann sie also nicht dazu verwenden, allgemeine Voraussagen über die Folgen einer Anwendung von DTPA zur Dekorporation von Plutonium zu beschreiben. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist die Entwicklung eines generischen Modells oder mindestens einer Reihe von Parametern, mit denen sich Bioassaydaten auch unter dem Einfluss einer Dekorporationstherapie interpretieren lassen. Die Gruppe folgte einer zusätzlichen selbstgestellten Vorgabe: unphysiologische Annahmen sind zu vermeiden bzw. die dem Modell zu Grunde liegenden Annahmen müssten physiologisch begründet sein. Deshalb war und ist eine genaue Untersuchung der Eigenschaften von Plutonium und DTPA und den bei der Biokinetik mitwirkenden biochemischen Abläufen einer der Hauptschritte in diesem Projekt.

3 Physiologie von Plutonium, DTPA und des Komplexierungsprozesses

Die von Plutonium ausgehende Alphastrahlung durchdringt die Haut nicht, kann jedoch innere Organe bestrahlen, wenn Plutonium eingeatmet, verschluckt, über eine Wunde inkorporiert oder injiziert wird. Plutonium verbreitet sich über die Blutbahn und wird an der Knochenoberfläche und in der Leber absorbiert. Besonders gefährdet sind das Skelett, die Leber, die Lymphknoten und Weichgewebe sowie, bei Einatmung, die Lunge. Als Beispiel zeigt Tab. 3-1 die Hauptaktivität und Verteilung des inkorporierten Plutoniums für den USTUR-Fall 0679 [UST07], der in der Internet-Datenbank des Washington State University College of Pharmacy und der United States Transuranium & Uranium Registries (USTUR) öffentlich zugänglich ist.

Organ oder Gewebe	^{239 + 240} Pu		²³⁸ Pu	
	Aktivität, Bq	Prozentsatz	Aktivität, Bq	Prozentsatz
Lunge	271	59	3,1	58
Lymphknoten	28,8	6	0,27	5
Leber	42,8	9	0,60	11
Skelett	103,8	23	1,20	23
Massives Weichgewebe	11,1	2	0,13	2
z.B. Muskeln	7,1	1	0,07	1
Blut	-	-	-	-
Ganzkörper	457,4	100 %	5,3	100 %

Tab. 3-1: USTUR-Fall 0679 – Zusammenstellung des Isotopengehalts wichtiger Organe

Viele Elemente der Aktinidenreihe sind durch eine Vielzahl möglicher Oxidationszustände gekennzeichnet. Besonders Plutonium weist alle Oxidationszustände von drei bis sieben auf (Pu(III) - Pu(VII), [Tay73]). Die Oxidationszustände von drei bis sechs können in derselben wässrigen Lösung nebeneinander bestehen [Tay73, ICRP86].

Wird Plutonium im Körper, in Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise dem Blutplasma, der Lungenflüssigkeit, der Gallenflüssigkeit, dem Urin und in Gewebeflüssigkeiten aufgenommen, herrscht der Oxidationszustand Pu(IV) vor, denn die meisten endogenen Liganden stabilisieren den Oxidationszustand +4 [ICR86]. Freie Pu⁴⁺-Ionen bilden schnell Komplexe mit anorganischen oder organischen Chelatbildnern oder werden an elektrisch geladenen Oberflächen bei einem physiologischen pH-Wert des umgebenden biologischen Mediums absorbiert. Biologisch relevante Aktinidenliganden sind Mineralien, organische Stoffe, Proteine und Aminosäuren sowie Metalle, die in einigen Medien im menschlichen Körper vorliegen [Ans07]. Auch rote Blutzellen und Knochen gelten als von Plutonium bevorzugte Oberflächen.

Analogien auf der Grundlage chemischer Ähnlichkeiten unter Verwendung verringerter Radioaktivitäten sind bei Strukturuntersuchungen und Modellentwicklungen sehr nützlich. Das beste Beispiel dafür sind die bemerkenswerten Ähnlichkeiten zwischen den chemischen und biologischen Transport- und Verteilungseigenschaften von Fe(III) und Pu(IV) [Dur06, Ans07]. Die Analogie zwischen Fe(III) und Pu(IV) tritt deutlich zutage, wenn log-K1-Werte zur Beschreibung der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Chelatbildnern und beiden Elementen mit einer Korrelation von fast 1:1 aufgetragen werden [Ans07].

Plutonium wird ganz ähnlich wie Eisen im Körper transportiert. Eisen wird mit der Nahrung aufgenommen und im Körper über die Blutbahn verteilt. Transferrin, das für den Eisentransport verantwortliche Protein, bringt Eisen in Form eines Eisen-Transferrin-Komplexes an das Knochenmark, die Leber und die Milz [Sch75]. Die Leberzellen absorbieren Eisen durch rezeptorvermittelte Endocytose des Eisen-Transferrin-Komplexes. Im Gegensatz dazu trennt sich Plutonium an der Außenfläche der Zellen vom Transferrinkomplex [Pla90] und tritt auf einem anderen Weg in die Leberzellen ein. Innerhalb der Zellen werden Plutoniumionen an das Eisenspeicherprotein Ferritin gebunden und finden sich die nächsten 7 - 10 Tage in den Leberlysosomen [Paq95, Schu87, Paq03] und weitere 7 - 10 Tage später, ohne Ferritin, im Zellkern. Lysosomen und Zellkern sind ebenfalls intrazelluläre Ziele für das Eisen.

3.1 Biokinetik und Biodistribution in der extrazellulären Flüssigkeit

In der medizinischen Therapie wird Diethylen-Triaminpentaessigsäure (DTPA) injiziert oder inhaliert. DTPA wirkt in der extrazellulären Flüssigkeit, die aus interstitiellem Wasser (73 % der Körperflüssigkeit), Blutplasmawasser (19 %) und transzellulärem Wasser (8 %) besteht [Psc02].

Über die Blutbahn werden Gewebe und Zellen mit Nährstoffen versorgt. Diese Stoffe treten aus den feinen Blutkapillaren (Abb. 3-1) durch hydrostatischen Druck aus und in das Interstitium ein, also den mit Flüssigkeit gefüllten Zwischenraum zwischen den Blutgefäßen und organspezifischen Geweben. Die Stoffe kehren dann aus dem Interstitium durch osmotischen Druck in das Blut zurück. Die Lymphe gilt als Teil der „interstitiellen Flüssigkeit“, doch das Transportsystem über die Lymphbahnen kann auch als eigenes Kompartiment betrachtet werden. Es führt Gewebeflüssigkeit aus Körpergeweben über ein System besonderer Verbindungen und Gefäße in den Blutkreislauf zurück.

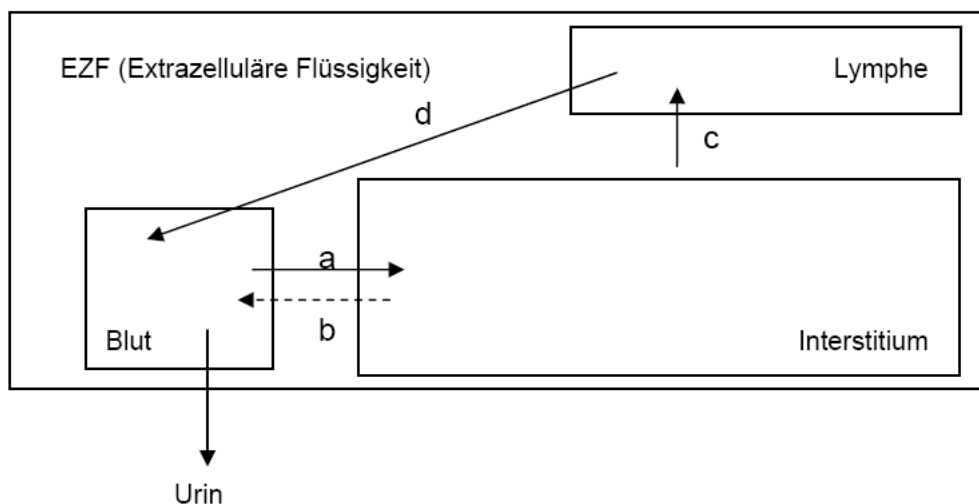
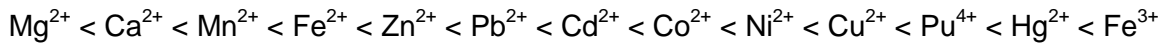


Abb. 3-1: Vereinfachtes Modell des Stofftransfers innerhalb der extrazellulären Flüssigkeit im menschlichen Körper. Transfer durch
(a) hydrostatischen Druck, ca.~ 0,1 l/h,
(b) osmotischen Druck,
(c) mechanischen Druck, abh. vom Aktivitätsgrad der Organe, und
(d) ca. 2 l/Tag

Komplexe Wechselwirkungen zwischen Plutonium, DTPA und anderen Molekülen erfolgen im menschlichen Körper. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen:

- Welche Moleküle konkurrieren mit DTPA und Plutonium?
- Wo erfolgt die Komplexierung von DTPA und Plutonium?

DTPA bindet verschiedene Metallionen mit unterschiedlicher Stärke (quantifiziert durch die Komplexbildungskonstante, log K) [And59, Vol78]:



DTPA bindet an verschiedene Metallionen im Körper ebenso wie Spurenelemente und Schwermetalle und beeinflusst damit deren chemischen Haushalt im Körper.

Die Komplexbildung von DTPA und Pu^{4+} erfolgt hauptsächlich in der extrazellulären Flüssigkeit [Sta83], die aus interstitiellem Wasser, Blutplasmawasser und transzellulärem Wasser besteht. Die Kompartimente der extrazellulären Flüssigkeit enthalten Moleküle, die mit Plutonium und DTPA wechselwirken oder konkurrieren, z.B. Transferrin, Fe^{3+} -Ionen und Citrat.

Citrat wird mit der festen und flüssigen Nahrung aufgenommen und tritt im Stoffwechsel von Kohlehydraten, Fetten und Eiweißen in Zellen als Zwischenstufe im Zitronensäurezyklus auf. Transferrin ist ein Glycoprotein und transportiert Eisen im Blut. Es wird in der Leber gebildet [Psc02]. Bei der Betrachtung des gesamten Blutes spielt die Bindung des Plutoniums an die Membranen der roten Blutzellen ebenfalls eine Rolle. Die angenommene Verteilung relevanter Moleküle und Ionen für Wechselwirkungen in der extrazellulären Flüssigkeit zeigt die Abb. 3-2.

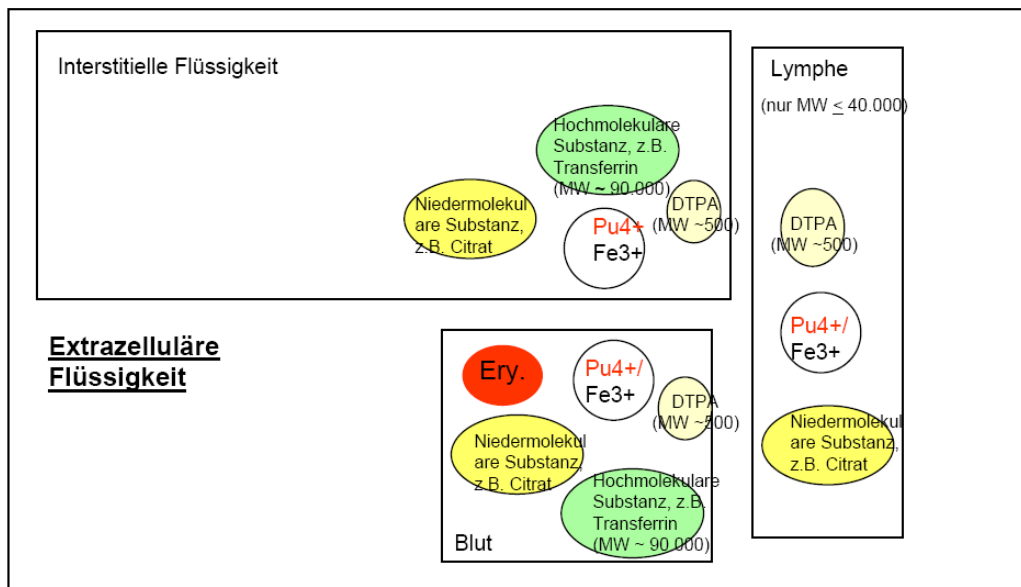


Abb. 3-2: Schematische Darstellung der Kompartimente für extrazelluläre Flüssigkeiten und der konkurrierenden Moleküle

3.2 Ausblick: Beeinflussung von Biokinetik- und Dekorporationsmodellen durch physiologische Aspekte

Die vorhandenen Biokinetikmodelle lassen sich physiologisch so interpretieren, dass dabei realistischere Biokinetik- und Dekorporationsmodelle entstehen. Im biokinetischen Modell für

^{14}C -DTPA [Sta83] wirkt DTPA in der extrazellulären Körperflüssigkeit und im Blutplasma (Abb. 3-3), die bei Stather et al. (1983) als separate Kompartimente gelten.

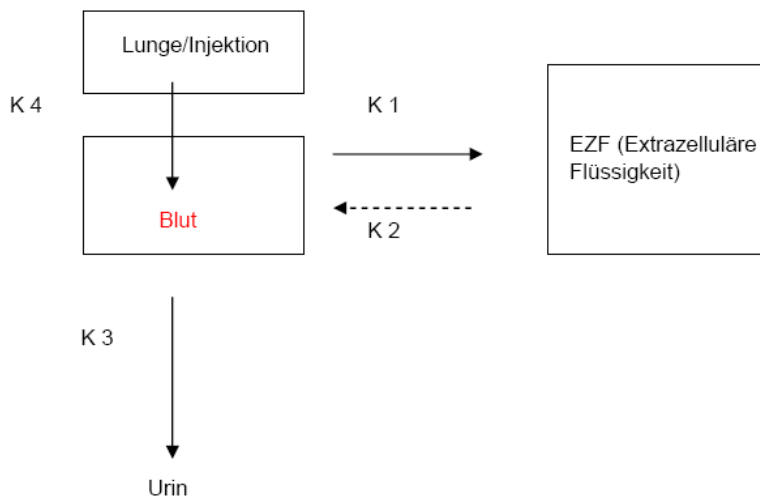


Abb. 3-3: Biokinetikmodell für ^{14}C -DTPA im menschlichen Körper nach Inhalation oder i.v.-Injektion nach Stather et al. (1983)

Physiologisch betrachtet, sind die relevanten Kompartimente der extrazellulären Flüssigkeit das Blut, das Interstitium und die Lymphe. Das Lymphsystem kann als eigenes Kompartiment betrachtet werden (Abb. 3-4), denn es führt Gewebeflüssigkeiten über eigene Lymphbahnen und –gefäße aus Körpergeweben und Interstitium in den Blutkreislauf zurück.

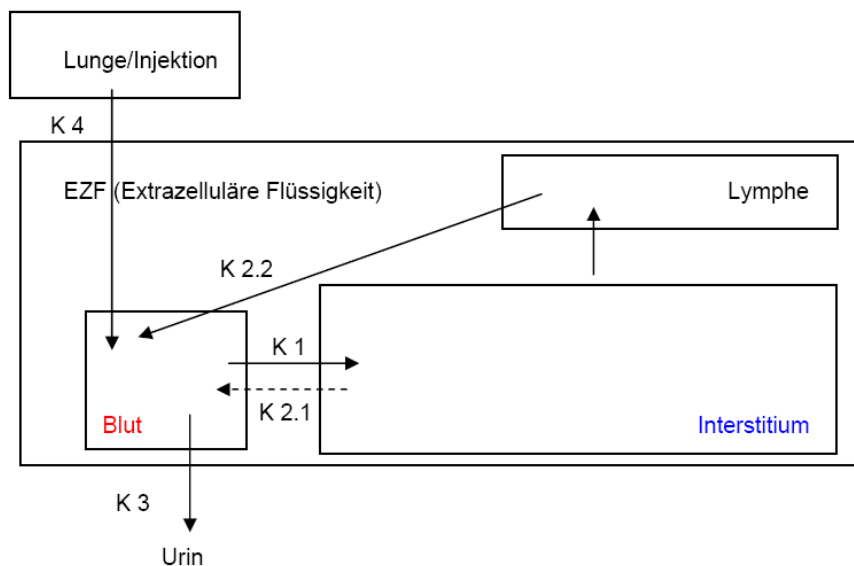


Abb. 3-4: Biokinetikmodell für ^{14}C -DTPA im menschlichen Körper unter physiologischen Gesichtspunkten

Inzwischen hat die CONRAD-DTPA-Gruppe diesen physiologischen Gesichtspunkt eingeführt und betrachtet in einem neuen Modell für die Biokinetik reiner DTPA das Lymphsystem als eigenes Kompartiment der extrazellulären Flüssigkeit und zusammen mit den Komparti-

menten Interstitium und Blut. Darüber wird im DTPA-Teil des Abschlussberichts von CONRAD berichtet werden.

Nach Fritsch et al. (2006) gibt es keine physiologischen Daten welche die Hypothese, dass sich Ca-DTPA und Pu-DTPA biologisch ganz verschieden verhalten, unterstützen. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass vielleicht die verschiedenen 3D-Geometrien von DTPA-Komplexen deren Verhalten im menschlichen Körper beeinflussen. Die unterschiedlichen 3D-Geometrien der DTPA-Komplexe rühren von verschiedenen Wertigkeiten von Ca^{2+} und Pu^{4+} und den jeweiligen Wechselwirkungen der Metallionen mit den Atomen oder Funktionsgruppen des DTPA-Moleküls her. Ca-DTPA- oder Zn-DTPA-Komplexe sind lang und schmal (Abb. 2-10), während Pu-DTPA-Chelate ringförmig oder kugelförmig sind [Tru66]. Das kann unter Umständen zu verschiedenen Wechselwirkungen von Ca-DTPA und Pu-DTPA etwa mit Zellrezeptoren an der Außenseite von Zellmembranen führen. Noch viele Fragen in der Biokinetik von Plutonium und dessen Chelatbildnern sind bisher ungeklärt, auch im Hinblick auf den Ort der Komplexbildung. Die Komplexbildung von DTPA und Pu^{4+} erfolgt voraussichtlich hauptsächlich in der extrazellulären Flüssigkeit [Sta83]. DTPA kann nur auf Plutonium einwirken, wenn Plutonium für DTPA zur Verfügung steht. Man geht davon aus, dass Plutonium der DTPA nicht zur Verfügung steht, sobald es in die Zellen eingedrungen ist und DTPA wegen seiner Hydrophilie außerhalb der Zelle bleibt [Cat68, Rup01]. Nach Menetrier et al. (2005) kann DTPA jedoch langsam und in begrenztem Umfang in die Zellen eindringen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um ein realistisches Biokinetik- und Dekorporationsmodell zu entwickeln.

4 DTPA-Behandlungen im FZK

4.1 Behandlung von Inkorporationen im Forschungszentrum Karlsruhe

Die Inkorporationsfälle der letzten 37 Jahre im Forschungszentrum Karlsruhe sind untersucht worden. Die Aufnahme von radioaktiven Substanzen fand statt in Form von Inhalationen, Ingestionen oder Inkorporationen über eine Wunde. Die Untersuchung, ob eine Inkorporation stattgefunden hat oder nicht, erfolgt, wenn entweder die Aufnahme von radioaktiven Substanzen vermutet wird oder bei Routinemessungen von Raumluft, Urin oder Stuhl erhöhte Werte festgestellt werden.

Folgende Maßnahmen werden dann ergriffen:

- Bei Verdacht auf Inhalation:
 - Messung der Hautkontamination
 - Nasen-/Rachenabstrich: 1x
 - Gesammelter 24-Stunden-Urin, Untersuchung auf Pu/ TPu¹¹: 3x
 - Gesammelter 24-Stunden-Stuhl, Untersuchung auf Pu/ TPu: 3x
- Bei Wunden:
 - Gesammelter 24-Stunden-Urin, Untersuchung auf Pu/ TPu: 1x
- Bei Ingestion:
 - Gesammelter 24-Stunden-Urin, Untersuchung auf Pu/ TPu: 3 x
 - Gesammelter 24-Stunden-Stuhl, Untersuchung auf Pu/ TPu: 3x.

Bei Inhalation oder Ingestion werden Messungen im Lungenzähler und Ganzkörperzähler durchgeführt. Wenn möglich, erfolgt auch eine Untersuchung des Blutes auf Uran und Transurane.

Leider ist das Sammeln von Urin- und Stuhlproben, sowie die Auswertung der Messergebnisse nach wie vor sehr zeitaufwändig, so dass die Interessen der Mediziner, nach einer schnellen, dem Inkorporationszeitpunkt nahen DTPA Therapie zum Forcieren der Ausscheidung der inkorporierten Transurane und damit der Reduktion der Folgedosis, dem Wunsch der Strahlenphysiker, nach einem ungestörten Verlauf der Ausscheidungskurven entgegenstehen. Dieser ist notwendig, damit die aufgrund von Plutonium und Transuranen inkorporierte Aktivität bestimmt werden kann. DTPA verändert diese Kurven und erschwert damit die Berechnung. Allerdings kann DTPA nur die frei zirkulierenden Urane und Transurane binden

¹¹ TPU ist eine Bezeichnung für die Sammelbestimmung aller Transurane außer Plutonium

und aus dem Körper befördern. Nach der Einlagerung in die Leber und die Knochenstrukturen ist dies fast unmöglich. Daher ist eine unmittelbare Therapie notwendig.

Wird im Ganzkörper- oder Lungenzähler eine erhöhte Aktivität gemessen, oder wird an der Wundmessstation mehr als die doppelte Untergrundzählrate bestimmt, sollte unverzüglich mit der DTPA-Therapie begonnen werden. Führt die erste DTPA-Gabe zu einer verstärkten Ausscheidung von Plutonium und Transuranen, ist davon auszugehen, dass eine weitere Gabe beim Patienten eine Verbesserung herbeiführt. Werden nach einer ersten DTPA-Gabe keine erhöhten Werte im Urin oder Stuhl gemessen, gilt diese Gabe als diagnostisch und zur Bestätigung der Messergebnisse. In diesem Fall ist keine weitere Therapie erforderlich.

4.2 DTPA-Therapiefälle

Von 1971 bis 2003 wurden insgesamt 50 Personen mit 190 DTPA-Dosen behandelt. Da es seinerzeit keine genauen Daten über die damals neue Therapie gab, wurden verschiedene Behandlungsmethoden angewandt: 0.5 g, 1 g oder 2 g Zn-DTPA oder Ca-DTPA in Form von Infusionen, i.v.-Injektionen oder Aerosolen.

Zn-DTPA wurde 106 mal, Ca-DTPA 84 mal gegeben. Es wurden 5 Aerosolanwendungen (10 ml oder 1 g), 17 Injektionen und 168 Infusionen vorgenommen. Nach Januar 1986 wurde DTPA nur noch per Infusion gegeben. Langzeitbehandlungen wurden mit Zn-DTPA durchgeführt, weil dieses Mittel dieselbe Wirkung wie Ca-DTPA erzielt, jedoch weniger toxisch ist.

	Ca DTPA Infusion	Ca DTPA Injektion	Ca DTPA Aerosol	Zn DTPA Infusion	Zn DTPA Injektion	Zn DTPA Aerosol
1 g	58	1	4	84	9	-
2 g	17	-	-	7	-	-
0,5 g	1	2	-	1	5	-
10 ml	--	-	1	-	-	-
Gesamt	76	3	5	92	14	-

Tab. 4-1: Im FZK zwischen 1971 und 2003 mit DTPA behandelte Patienten

Die Gabe von 2 g DTPA führte zu keiner verstärkten Ausscheidung im Vergleich zur Gabe von 1 g DTPA, während die Gabe von 0,5 g DTPA zu einer niedrigeren Ausscheidungsrate führte.

4.3 Patientenauswahl für die Modellbildung

Um eine Datengrundlage für das Modell zu schaffen, wurden die Akten im Forschungszentrum Karlsruhe nach Patienten durchforscht, über die es genügend Stuhl- und Urinmessdaten gab. Die Inkorporationsmessungen im Stuhl und Urin nach der DTPA-Therapie verliefen nach keinem festgelegten Verfahren. Außerdem hielten sich einige Patienten nicht immer an die geforderte wiederholte Sammlung von Stuhl oder Urin über 24 Stunden hinweg. Zudem mussten als Vergleichsgruppe Patienten gefunden werden, bei denen trotz Inkorporation keine DTPA-Gaben erfolgten. Ohne Berücksichtigung der inkorporierten Aktivitätsmenge, des Nuklids, der Dosis oder Menge an DTPA sowie des Inkorporationsweges wurden die Daten von 92 Mitarbeitern in eine in diesem Forschungsvorhaben entwickelte Datenbank eingegeben und danach ausgewertet. Einziges Kriterium für die Aufnahme eines Patienten in die Datenbank waren die verfügbaren Urin- und Stuhlmessdaten nach einer Inkorporation von Plutonium oder anderen Transuranen. Die Patienten waren Beschäftigte des Forschungszentrums Karlsruhe (FZK) ebenso wie externe Patienten, die im FZK gemessen wurden.

Von den 92 ausgewählten Patienten wurden 33 Patienten 191 mal mit DTPA behandelt. 118 mal wurde Zn-DTPA gegeben, 55 mal Ca-DTPA. Für zwei Patienten mit 16 DTPA-Infusionen bzw. zwei DTPA-Gaben waren keine Angaben darüber aufzufinden, ob Ca-DTPA oder Zn-DTPA verwandt worden war. Die Inhalationsgruppe ist zahlenmäßig am stärksten; danach kommen Wunden, Hautkontamination und Ingestionen. Einige Beschäftigte erlitten im Lauf der Jahre mehrere Unfälle mit teils bis zu fünfmaliger Inhalation auch in Kombination mit Wunden. Auf einige Patienten wurde man nur deshalb aufmerksam, weil ihre routinemäßig gemessenen Urinwerte höher waren, was aber auch an einer chronischen Aufnahme radioaktiver Substanzen liegen kann. Da die Daten an verschiedenen Stellen im Forschungszentrum gespeichert wurden und der betreffende Zeitraum schon lange zurückliegt, war es bei 12 Inkorporationsfällen nicht möglich, sie zu rekonstruieren.

	Gesamt	1x	Kombination	Wiederholt	Chronisch
Inhalation	129	34	9x Wunde / Inhalation	86	9
Wunde	15	4		2	
Hautkontamination	7		5x Haut / Inhala- tion/ Ingestion		2
Ingestion	5	3			2
Unbekannt	12				

Tab. 4-2: Für das Modell ausgewählte Patienten, gruppiert nach Inkorporationspfad

Die einzelnen Dosen, Anzahl der Infusionen und Gaben von Ca-DTPA oder Zn-DTPA müssen unterschieden werden. In 18 Fällen wurde die DTPA-Gabe ohne Hinweis darauf dokumentiert, ob das Ca- oder Zn-Salz gegeben worden war.

Patient	Ca DTPA / 55	Zn DTPA 118	Inkorporationsart
1	10	1	Wunde
2	8	8	Inhalation
3		4	Inhalation
4		11	Chron. Inhal.
5	1		Inhalation
6	1	9	Chron. Inhal.
7	16 x entweder Zn oder Ca	16 x entweder Zn oder Ca	-
8		4	-
9	7		Inhalation
16	3		Inhalation
36		1	Inhalation
43		1	Inhalation
45		1	Inhalation
51		1	Inhalation
62		1	Inhalation
67	3		Inhalation
68	3		Inhalation
75		2	Inhalation
76	2		Wunde
77	2 x entweder Zn oder Ca	2 x entweder Zn oder Ca	Inhalation
78	2		Inhalation
79	2		Inhalation
80	3		Inhalation
81		2	Inhalation/ Ingestion/ Haut
82	2		Inhalation/ Ingestion/ Haut
83	2		Inhalation/ Ingestion/ Haut
84		8	Inhalation/ Ingestion/ Haut
85		62	Inhalation/ Ingestion/ Haut
86	2		Inhalation
87	2		Inhalation
88	2		Inhalation
92		2	Inhalation

Tab. 4-3: DTPA-Gaben an zur Modellierung ausgewählte Patienten

4.4 Mögliche Nebenwirkungen und Verlaufsbeobachtungen:

Nur während einer einzigen Dekorporationstherapie (Ca-DTPA) wurde von dem Patienten nach der zweiten Infusion ein „Schwächegefühl“ beschrieben. Nach den Unterlagen verliefen alle anderen DTPA-Behandlungen jedoch problemlos. In den Jahren nach der Therapie zeigten routinemäßige ärztliche Untersuchungen gemäß der Strahlenschutzverordnung (Anam-

nese, körperliche Untersuchung, Laborwerte) kein erhöhtes Auftreten von Krankheiten. Das stimmt auch mit allgemeinen Beobachtungen überein.

4.5 Datenaufbereitung

Alle für die ausgewählten Fälle vorhandenen Daten wurden in einer einzigen Datenbank zusammengetragen. Daten über Ausscheidung mit dem Urin und Stuhl sind hierbei besonders wichtig. Neben diesen Daten werden dort auch alle Angaben über den betreffenden Inkorporationsfall gesammelt. Zum Schutz der personenbezogenen Daten wurde die Datenbank nach Ende der Datenerhebung anonymisiert. Für das Modell muss der Inkorporationstag bestimmt und als Tag 0 festgelegt werden. Alle anschließenden Messungen müssen dann in „Tagen nach der Inkorporation“ geordnet werden. Diese „Renormierung“ der Daten lässt sich mit Hilfe einer in diesem Projekt entwickelten Software erledigen. Der Anwender kann einen Datensatz aus der Datenbank laden und den Inkorporationstermin eingeben. Das Programm „Datenextraktion“ erstellt eine Datei, die die entsprechend normierten Daten enthält. Die so erzeugten Dateien lassen sich von der Modellierungssoftware (z. B. SAAMII oder Berkeley Madonna) direkt einlesen. Die Möglichkeit, den Tag 0 „nachträglich einzustellen“, ist für die Fälle sehr wichtig, in denen die Inkorporation durch routinemäßige Überwachung nachgewiesen wurde. In diesen Fällen wird das Inkorporationsdatum ein weiterer Parameter, der bei der Dosisbeurteilung angepasst werden muss.

5 Empirisches Modell der Ausscheidungsrate mit dem Urin

Ein sehr einfaches empirisches „Modell“ zur Dosisbeurteilung nach Therapie entwickelte Jech 1972 [Jec72]. Die Grundannahme besagt, dass 100 Tage nach der letzten Therapie deren Effekte verschwunden waren und die „Standardbiokinetik“ wiederhergestellt war (mit reduzierter Zufuhrmenge). Somit lassen sich diese Daten wieder mit Hilfe des Standardmodells interpretieren. Die aus diesen Daten berechnete „effektive Aufnahme“ dient dann zur Dosisberechnung. Die tatsächliche Aufnahme und die Dosisverringering lassen sich mit diesem Ansatz nicht berechnen, doch lässt sich in diesen Fällen die durch die Inkorporation hervorgerufene innere Dosis bewerten. Ein weiterer Nachteil des „Modells“ liegt in dem zwangsläufig großen Abstand zwischen Aufnahme, Therapie und Dosisbestimmung. Im Modell von Hall [Hal78] wird die Wirkung der Dekorporationstherapie auf die Ausscheidungsrate mit dem Urin mit Hilfe von empirischen Formeln für die Ausscheidungskurven beschrieben.

5.1 Empirisches Modell der Plutoniumausscheidung mit dem Urin

Die Ausscheidungsverläufe nach Radionuklidinkorporation lassen sich mathematisch als Summe von Exponentialfunktionen beschreiben. Die erste empirische Beschreibung der Plutoniumausscheidung stammt von Langham et al. [Lan80]. Dort wurden die aus den Injektionsversuchen dieser Autoren gewonnenen Daten verwandt. Die Daten erstreckten sich vom 1. bis zum 138. Tag und ließen sich durch eine einfache Potenzfunktion beschreiben:

$$U(d)=0.02 \cdot t^{-0.74} \quad \text{mit } U(d) = \text{am Tag } d \text{ im Urin ausgeschiedene Plutoniummenge}$$

In den 1970er Jahren wurden diese Daten von Durbin [Dur72] neu interpretiert und durch einer Summe von fünf Exponentialfunktionen beschreiben. Weitere Formeln (auf der Grundlage von Tierversuchen, weiteren am Menschen gewonnen Daten, wie z.B. der „Mayak-Worker-Kohorte“) mit bis zu sieben Exponentialfunktionen wurden von Parkinson und Henley, Leggett und Eckerman, Sun und Lee, Jones und Khokhryakov vorgelegt [Par81,Leg87,Sun99,Kho94]. Graphische Darstellungen der verschiedenen Formeln sind in Abb. 5-1 gezeigt.

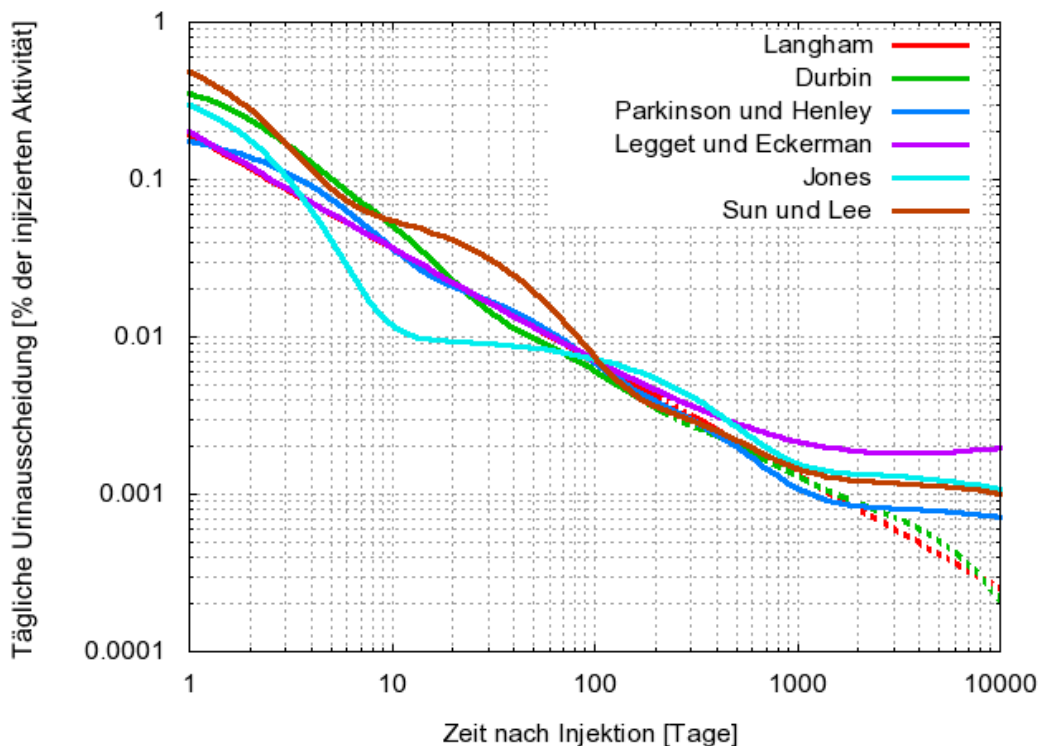


Abb. 5-1: Empirische Kurven zur Beschreibung der Plutoniumausscheidung mit dem Urin nach Injektion

Für die Zeit vom 100. bis zum 1000. Tag (ca. ¼ bis ca. 2 ½ Jahre nach Inkorporation) zeigen alle Kurven eine gute Übereinstimmung. Die Kurven für die Ausscheidungsrate nach kurzen (< 100 Tagen) und langen Zeiten (> 1000 Tagen) weisen Unterschiede um einen Faktor von

bis zu 5 auf. Mit den Kurven nach Langham und Durbin können nur Daten bis zum 138ten Tag nach Injektion interpretiert werden.

In diesem Projekt wurden die Kurven für die Ausscheidung mit dem Urin durch Lösung der Differentialgleichungssysteme aus den „Referenz-“Biokinetikmodellen berechnet. Anschließend wurde eine Summe von Exponentialfunktionen an deren Lösungen angepasst. Die Werte der Parameter der Exponentialfunktionen wurden über einer Levenberg-Marquardt-Methode berechnet [Pre01]. Für die Anpassung wurde das Programm Gnuplot¹² verwendet. Diese halbempirischen Kurven (zusammen mit den in den Anpassungen verwendeten „Datenpunkten“ aus den Kompartimentmodellen) für die Aufnahme von Plutonium-239 mit der Atemluft werden in Abb. 5-2 und Abb. 5-3 dargestellt. Das in diesen Abbildungen gezeigte Modell ist das ICRP-Modell [ICRP94] gekoppelt mit dem ICRP-Lungenmodell [ICRP94a]. Es werden die Ausscheidungsverläufe für unterschiedliche Löslichkeitsklassen und Aerosolparameter gezeigt. Die Urinausscheidungsfunktionen für die Löslichkeitsklassen S und M unterscheiden sich um einen Faktor von ca. 100. Dieser sehr wichtige Parameter muss zur Berechnung der Aufnahme und der Dosis bekannt sein oder geschätzt werden. Der AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter) beschreibt die Aerosolgröße und hat einen starken Einfluss auf die anfängliche Ablagerung der Aktivität in der Lunge. Die Kurven für verschiedene AMAD-Werte¹³ zeigen erst nach ca. 30 Tagen ein deutlich unterschiedliches Verhalten. Eine „verlässliche“ Schätzung dieser Parameter und der daraus hervorgehenden Dosis erfordert eine wiederholte unbeeinflusste Überwachung der Ausscheidungen über längere Zeiträume. Das widerspricht aber der Forderung, die Behandlung mit Chelatbildnern möglichst früh anzufangen. Mit einem Modell zur Interpretation der durch die DTPA-Therapie beeinflussten Ausscheidungskurven kann die Dosisbeurteilung in diesen Fällen verbessert werden.

Die Anpassungen der Fitkurven an die Lösungen der Kompartimentmodelle sind sehr gut. Als Maß für die Güte der Anpassung wurde jeweils das reduzierte Chi-Quadrat (d.h. der Idealwert für eine optimal Anpassung liegt bei 1) berechnet [Pre01]. Die Werte für die Anpassungen sind alle größer als 0.96. Zusätzlich wurden in einigen Fällen die genauen Lösungen durch Eigenanalysen des Kompartimentsystems berechnet. Auch diese Lösungen stimmten gut mit den angepassten Kurven überein, obwohl sich die Parameterwerte geringfügig unterschieden. Wegen der großen Anzahl der aus der Eigenwertanalyse resultierenden Exponentialfunktionen wurden in dieser Arbeit nur die angepassten Kurven benutzt.

¹² <http://www.gnuplot.info>

¹³ Die in der Abbildung gewählten Werte sind von der ICRP benutzte Standardwerte

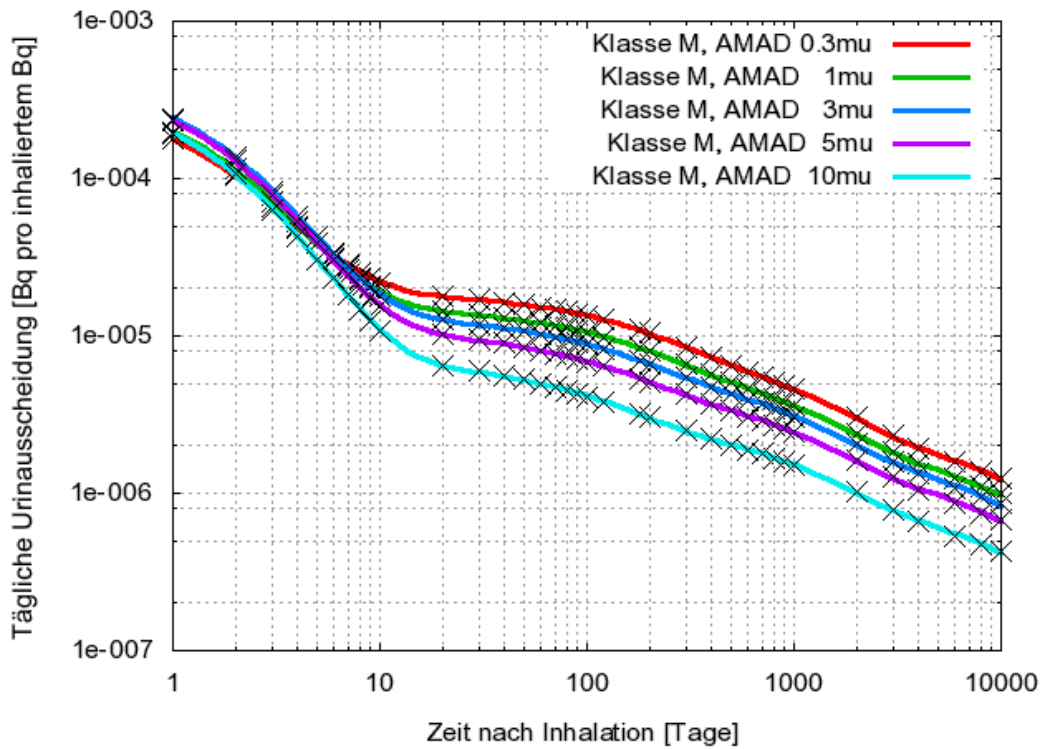


Abb. 5-2: Plutonium-239-Ausscheidung mit dem Urin nach Aerosoleinatmung (Löslichkeitsklasse M). Angepasste Kurven und Datenpunkte aus Lösungen der Kompartimentmodelle

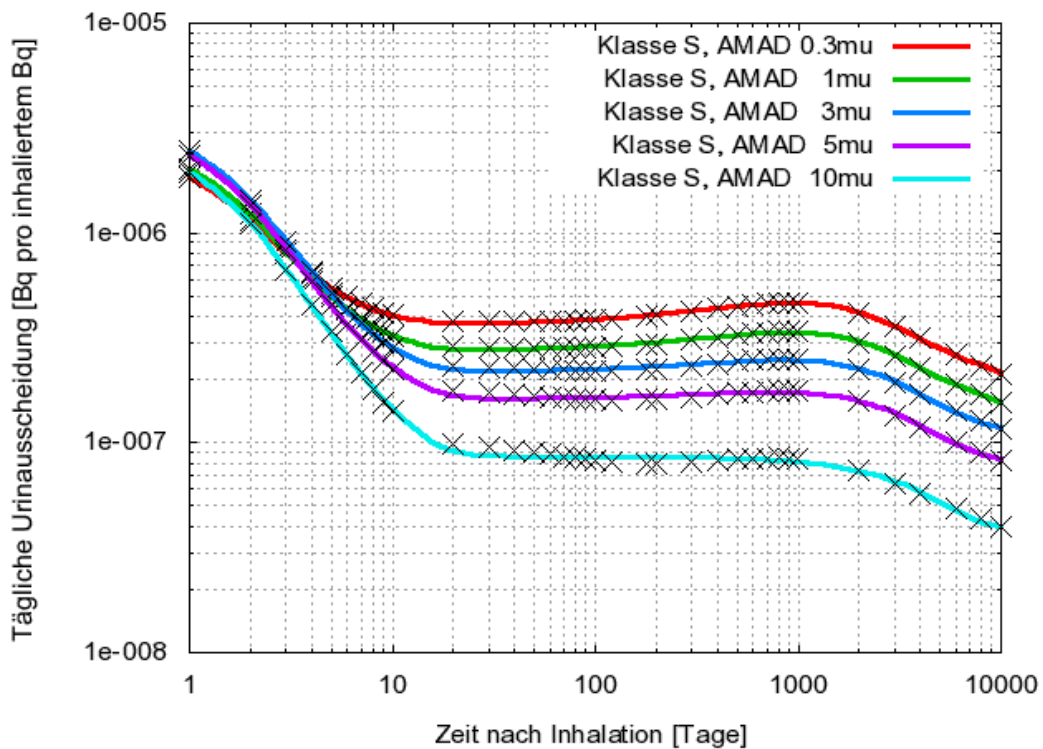


Abb. 5-3: Plutonium-239-Ausscheidung mit dem Urin nach Aerosoleinatmung (Löslichkeitsklasse S). Angepasste Kurven und Datenpunkte aus Lösungen der Kompartimentmodelle

5.2 Halbempirische Modellierung der Auswirkung von DTPA auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin

Die Ausscheidung mit dem Urin am Tag nach einer DTPA-Injektion ist um den Faktor 2-50 erhöht. Es handelt sich hier um einen fallspezifischen Faktor, der sich allerdings aus den Messwerten leicht berechnen lässt. Die beobachtete Erhöhung geht über einen Zeitraum von ca. 20 Tagen auf die erwarteten Werte der ungestörten Ausscheidung mit dem Urin zurück bzw. wird geringer als diese (siehe z. B. Abb. 2-9). In allen Fällen lässt sich die „Abkling“-Kurve mit zwei Exponentialtermen beschreiben. Das ist eine Analogie zu beiden Halbwertszeiten für die „reine“ DTPA-Ausscheidung, wie sie von mehreren Autoren beobachtet worden sind [Hal78,Sta83,LaB94], obwohl sich die Parameter voneinander unterscheiden. Wir haben den Ansatz von Hall in unser Modell übernommen und erweitert. Ihm liegen folgende Annahmen zugrunde:

- Bei Verabreichung des Chelatbildners und während dessen wirksamer Retentionszeit steht für die Bildung eines Chelats eine Plutoniummenge Q zur Verfügung. Das Plutonium kann aus jeder Zufuhr stammen, die vor der Gabe des Chelatbildners erfolgt sein kann.
- Das biokinetische Verhalten des nicht chelierten Plutoniums wird durch die Chelatbildung nicht beeinflusst, nur die Zufuhr scheint von I auf $I-Q$ gesunken zu sein.
- Der Chelatkomplex ist stabil, zerfällt also nicht wieder in Plutonium und den Chelatbildner. Er wird mit seiner eigenen Ausscheidungsfunktion $i_c(t, t_c)$ und nicht derjenigen von Plutonium, $i_u(t)$, ausgeschieden.

Die erwartete Ausscheidung $e_u(t)$ aufgrund der Aufnahme I vor der Behandlung mit dem Chelatbildner ist dann durch folgenden Ausdruck gegeben:

$$e_u(t) = I \cdot i_u(t) \quad t < t_c$$

Die Ausscheidungsfunktion $i_u(t)$ gibt dabei die im Urin ausgeschiedene Plutoniummenge pro aufgenommenem Becquerel an. Dabei werden die biokinetischen Prozesse (Umverteilung, Abatmung, ...) nach der Aufnahme in den Körper berücksichtigt. Die Funktion kann entweder aus einer der oben genannten empirischen Formeln oder aus den Lösungen eines biokinetischen Modells (bzw. den oben beschriebenen Anpassungen von Exponentialsummen) entnommen werden. Für die Ausscheidungsfunktion des Chelatkomplexes $i_c(t, t_c)$ nach der Behandlung zum Zeitpunkt t_c wird eine Mono- oder Bi-Exponentialfunktion gewählt:

$$i_c(t, t_c) = a_1 \cdot e^{-\lambda_1(t-t_c)} + a_2 \cdot e^{-\lambda_2(t-t_c)} \quad t > t_c$$

Für $i_c(t, t_c)$ kann alternativ auch eine Weibullfunktion verwendet werden.

Im Ansatz nach Hall werden diese beiden Funktionen mit der Zufuhr I und Q , der durch die Chelatbildung insgesamt entfernten Gesamtmenge Plutonium, kombiniert und liefern dann die Ausscheidung mit dem Urin nach einer bestimmten Anzahl von Tagen nach der Therapie durch

$$e_u(t) = (I - Q) \cdot i_u(t) + Q \cdot i_c(t, t_c) \quad t > t_c$$

Die Aufnahme wird durch die Therapie sofort verringert. In Wirklichkeit ist dies aber ein gradueller Vorgang, der in unserem Ansatz durch $\Delta Q(t, t_c)$, die Verringerung der Aufnahme bis zum Zeitpunkt t , beschrieben wird. $\Delta Q(t, t_c)$ lässt sich aus dem Integral der Ausscheidungsfunktion des Chelatkomplexes berechnen. Alle in diesem Kapitel gezeigten Gleichungen beziehen sich auf den Bi-Exponentialfall. Die Gleichungen für die anderen Funktionen $i_c(t, t_c)$ lassen sich analog berechnen.

$$\begin{aligned} \Delta Q(t, t_c) &= \int_{t_c}^t I \cdot i_u(t_c) \cdot i_c(\tau, t_c) d\tau = I \cdot i_u(t_c) \cdot \int_{t_c}^t i_c(\tau, t_c) d\tau \\ &= I \cdot i_u(t_c) \cdot \int_{t_c}^t a_1 \cdot e^{-\lambda_1(\tau-t_c)} + a_2 \cdot e^{-\lambda_2(\tau-t_c)} d\tau \\ &= I \cdot i_u(t_c) \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} \cdot (1 - e^{-\lambda_1(t-t_c)}) + \frac{a_2}{\lambda_2} \cdot (1 - e^{-\lambda_2(t-t_c)}) \right) \\ &= I \cdot q(t, t_c) \end{aligned}$$

Die Funktion $q(t, t_c)$ liefert die zusätzliche Ausscheidung pro Bq aufgenommenem Plutonium.

$$q(t, t_c) = i_u(t_c) \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} \cdot (1 - e^{-\lambda_1(t-t_c)}) + \frac{a_2}{\lambda_2} \cdot (1 - e^{-\lambda_2(t-t_c)}) \right)$$

Damit lässt sich die gesamte erwartete Plutoniumausscheidung nach der Therapie mit folgendem Ansatz berechnen:

$$\begin{aligned} e_u(t) &= (I - \Delta Q(t, t_c)) \cdot i_u(t) + I \cdot i_u(t_c) \cdot i_c(t, t_c) \\ &= (I - I \cdot q(t, t_c)) \cdot i_u(t) + I \cdot i_u(t_c) \cdot i_c(t, t_c) \\ &= I \cdot \left((1 - q(t, t_c)) \cdot i_u(t) + i_u(t_c) \cdot i_c(t, t_c) \right) \end{aligned}$$

Die gesamte Plutoniummenge Q , die zusätzlich ausgeschieden wird, ist gegeben durch

$$\begin{aligned} Q &= \Delta Q(\infty, t_c) = \int_{t_c}^{\infty} I \cdot i_u(t_c) \cdot i_c(\tau, t_c) d\tau \\ &= I \cdot i_u(t_c) \cdot \int_{t_c}^{\infty} a_1 \cdot e^{-\lambda_1(\tau-t_c)} + a_2 \cdot e^{-\lambda_2(\tau-t_c)} d\tau \\ &= I \cdot i_u(t_c) \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} + \frac{a_2}{\lambda_2} \right) \end{aligned}$$

Die Menge des zusätzlich ausgeschiedenen Plutoniums ist offensichtlich durch die zum Zeitpunkt t_c verfügbare Menge $I \cdot \int_0^{t_c} i_u(\tau) d\tau$ begrenzt. Alle Parameter a_1 , a_2 , λ_1 und λ_2 müssen größer als oder gleich 0 sein.

$$I \cdot \int_0^{t_c} i_u(\tau) d\tau > I \cdot i_u(t_c) \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} + \frac{a_2}{\lambda_2} \right) \Rightarrow \frac{\int_0^{t_c} i_u(\tau) d\tau}{i_u(t_c)} > \left(\frac{a_1}{\lambda_1} + \frac{a_2}{\lambda_2} \right)$$

Natürlich ist $\int_0^{t_c} i_u(\tau) d\tau < 1$ gegeben, so dass

$$\frac{a_1}{\lambda_1} < \frac{1}{i_u(t_c)} \Rightarrow \lambda_1 > a_1 \cdot i_u(t_c) \quad \text{bzw.} \quad \frac{a_2}{\lambda_2} < \frac{1}{i_u(t_c)} \Rightarrow \lambda_2 > a_2 \cdot i_u(t_c)$$

Der Ausscheidungsüberhöhungsfaktor E lässt sich aufgrund der Modellparameter nach folgendem Ausdruck berechnen:

$$\begin{aligned} E &= \frac{e_u(t_c + 1)_{\text{DTPA}}}{e_u(t_c + 1)_{\text{ohneDTPA}}} \\ &= \frac{I \cdot [(1 - q(t_c + 1, t_c)) \cdot i_u(t_c + 1) + i_u(t_c) \cdot i_c(t_c + 1, t_c)]}{I \cdot i_u(t_c + 1)} \\ &= \frac{\left[1 - i_u(t_c) \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} \cdot (1 - e^{-\lambda_1}) + \frac{a_2}{\lambda_2} \cdot (1 - e^{-\lambda_2}) \right) \right] \cdot i_u(t_c + 1) + i_u(t_c) \cdot (a_1 \cdot e^{-\lambda_1} + a_2 \cdot e^{-\lambda_2})}{i_u(t_c + 1)} \end{aligned}$$

Die Werte E müssen über 1 liegen, damit eine wirksame Ausscheidungserhöhung erzielt wird. Ein geschätzter Wert \tilde{E} für den Erhöhungsfaktor lässt sich aus den Messdaten durch Divisi-

on der am Tag vor der Therapie gemessenen Ausscheidung durch die am Tag nach der Behandlung berechnen.

$$\tilde{E} = \frac{i_{\text{gemessen}}(t_c + 1)}{i_{\text{gemessen}}(t_c)}$$

Ausgangswerte für die Parameter im Modell nach Hall wurden von LaBone [Lab94] vorgeschlagen: $a_1=0,95$, $a_2=0,05$, $\lambda_1=1,3$ und $\lambda_2=0,1$. Sie können als Ausgangspunkte für Fallbeurteilungen dienen. Allerdings müssen für diese Parameter endgültige und fallspezifische Werte gefunden werden, indem die Modellgleichungen den Messdaten angepasst werden.

Das Modell lässt sich erweitern und beschreibt dann eine Serie von Therapien unter der Annahme, dass die Chelatbildungen unabhängig voneinander wirken und alle durch dieselbe Ausscheidungsfunktion $i_c(t, t_c)$ mit denselben Parametern \mathbf{a}_1 , \mathbf{a}_2 , λ_1 und λ_2 beschrieben werden können. Jede Behandlung mit dem Chelatbildner entfernt einen weiteren Anteil $\Delta Q_i(t, t_c)$. Die durch alle Therapien insgesamt entfernte Plutoniummenge ist dann gegeben durch

$$Q = \sum_i \Delta Q_i(\infty, t_c) = I \cdot \left(\frac{a_1}{\lambda_1} + \frac{a_2}{\lambda_2} \right) \cdot \sum_i i_u(t_c)$$

Die erwartete Ausscheidung mit dem Urin nach der i-ten Therapie lässt sich berechnen als

$$\begin{aligned} e_u(t) &= \left(I - \sum_i \Delta Q_i(t, t_i) \right) \cdot i_u(t) + I \cdot \sum_i i_u(t_i) \cdot i_c(t, t_i) \\ &= I \cdot \left(\left(1 - \sum_i q(t, t_i) \right) \cdot i_u(t) + \sum_i i_u(t_i) \cdot i_c(t, t_i) \right) \end{aligned}$$

Die Überhöhung für jede DTPA-Gabe wird dann durch folgenden Ausdruck bestimmt:

$$\begin{aligned} E_K &= \frac{e_u(t_k + 1)_{DTPA}}{e_u(t_k + 1)_{\text{ohne DTPA}}} \\ &= \frac{I \cdot \left[\left(1 - \sum_{i=1}^k q(t_k + 1, t_i) \right) \cdot i_u(t_k + 1) + \sum_{i=1}^k i_u(t_i) \cdot i_c(t_k + 1, t_i) \right]}{I \cdot i_u(t_k + 1)} \end{aligned}$$

Diese Werte lassen sich mit den Schätzwerten \tilde{E}_K vergleichen, die aus den Messdaten für jede Therapie nach dem oben genannten Schema berechnet werden können.

5.3 Anwendung des halbempirischen Modells

Bei Beurteilungen realer Fälle lassen sich die Überwachungsdaten für die Plutoniumausscheidung mit dem Urin anhand einer stückweise definierten Modellfunktion interpretieren:

- Vor den DTPA-Gaben:

$$e_u(t) = I \cdot i_u(t)$$

- Nach der ersten DTPA-Gabe:

$$e_u(t) = I \cdot \left((1 - q(t, t_c)) \cdot i_u(t) + i_u(t_c) \cdot i_c(t, t_c) \right)$$

- Nach der i-ten DTPA-Gabe:

$$e_u(t) = I \cdot \left(\left(1 - \sum_i q(t, t_i) \right) \cdot i_u(t) + \sum_i i_u(t_i) \cdot i_c(t, t_i) \right)$$

Die Werte der Parameter a_1 , a_2 , λ_1 und λ_2 der Funktionen $q(t, t_c)$ und $i_c(t, t_c)$ müssen durch Anpassung an die gegebenen Daten ermittelt werden. Die Überhöhungsfaktoren E und ihre Schätzer \tilde{E} liefern für den Anpassungsprozess gute Hinweise. Je nach der Anzahl der für einen bestimmten Fall vorhandenen Messungen muss die Anpassung manchmal auf einen einzelnen Exponentialterm für $i_c(t, t_c)$ (z. B. durch Fixierung der Parameter $a_2=0,0$, $\lambda_2=0$) beschränkt werden.

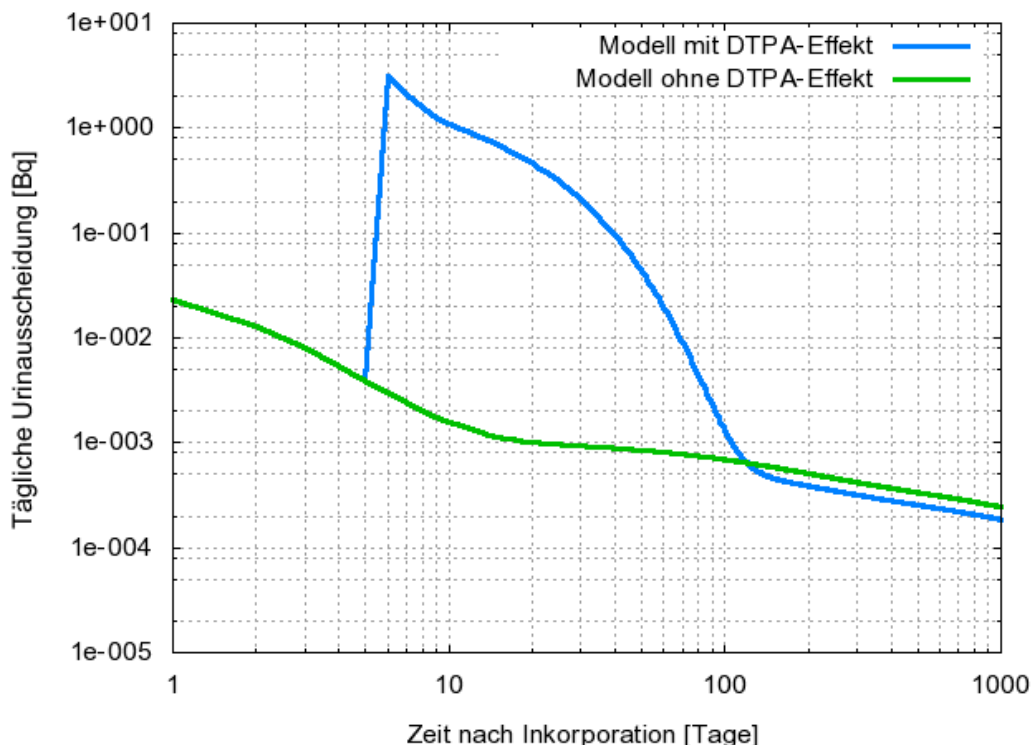


Abb. 5-4: Lösung des Modells: Angenommen wurde eine DTPA-Therapie am 5. Tag nach Inkorporation von Plutonium durch Injektion. (Die Werte der Parameter sind nicht im richtigen Verhältnis gewählt, um den Effekt zu zeigen.)

Durch Verwendung von übertriebenen Parameterwerten entstehen bei diesem Modell Kurven wie die in Abb. 5-4 gezeigte. Hieran ist das typische Verhalten der Lösungen dieses Modells zu erkennen. Am ersten Tag nach der Therapie ist die Ausscheidung erhöht und klingt dann nach einigen Tagen auf die erwarteten Werte bzw. Werte darunter ab. Nach diesem Rückgang verläuft die Vorhersage des Modells parallel zum ungestörten Verlauf auf niedrigerer Ebene. Dieses ist zu erwarten, da nach dem „Ende“ des DTPA-Effekts eine ungestörte Biokinetik mit reduzierter Aufnahme unterstellt wird.

Dieses Modell wurde in einem, in der Sprache C++ geschriebenen, Programm umgesetzt. Mit dem Toolkit Qt¹⁴ wurde eine graphische Benutzerschnittstelle (s. Abb. 5-5) entwickelt. Zur graphischen Darstellung der Daten und der Modellfunktionen wird das Programm gnuplot verwendet. Der Anwender kann die Überwachungsdaten und die Tage der DTPA-Gaben eingeben oder diese Daten aus einer Textdatei laden (z. B. mit Hilfe des Programms „Datenextraktion“ aus der Datenbank entnommene Falldaten, s. Kapitel 4.5). Er kann $i_u(t)$ aus einer Liste von „halbempirischen“ Ausgangs-Ausscheidungsfunktionen auswählen. Er kann statt dessen auch die Differentialgleichungen eines Kompartimentmodells direkt lösen lassen. Dazu gehören allerdings viele Rechenvorgänge pro Datenpunkt, und die Anpassung verläuft sogar mit Hochleistungsrechnern extrem langsam. Die Listen mit empirischen Funktionen und biokinetischen Modellen sind in Textdateien definiert und lassen sich leicht erweitern. Den Typ der Ausscheidungsfunktion des Chelatkomplexes $i_c(t, t_c)$ und eine Reihe von Ausgangswerten der Parameter a_1 , a_2 , λ_1 und λ_2 kann der Anwender wählen. Ein Schätzalgorithmus berechnet die Ausgangswerte aus den ersten Datenpunkten, wenn keine Anfangswerte angegeben sind. Alternativ können Funktionsparameter der Chelatausscheidungsfunktion festgelegt werden, und nur die Aufnahme I dient als Parameter, der dem Datensatz angepasst werden muss. Ein Simplex-Algorithmus [Pre01] dient zur Anpassung der Modellgleichungen an den vorliegenden Datensatz. Dieser Algorithmus wurde wegen seiner Einfachheit und auch deshalb gewählt, weil während der Anpassung keine Ableitungen berechnet werden müssen. Der Anwender kann aus mehreren Optimierungsfunktionen auswählen (kleinste Quadrate, logarithmische kleinste Quadrate, relative Abweichung, absolute Abweichung). Die logarithmische kleinste-Quadrate-Funktion erwies sich als am besten verwendbar, da sich die Daten oft über mehrere Größenordnungen erstrecken. Ein einfacher kleinste-Quadrate-Algorithmus misst unter Umständen einzelnen Datenpunkten zu viel Gewicht bei und führt damit zu Kurven, die nur zu einigen Datenpunkten passen. Die angepassten Parameterwerte werden mit statistischen Fehlern und einer Angabe der Anpassungsgüte ange-

¹⁴ <http://www.trolltech.no>

geben (r^2 -Wert). Die Modellkurve und die ungestörte Ausscheidungsfunktion für die geschätzte Aufnahme werden mit den Daten zusammen dargestellt. Für jede DTPA-Therapie werden der Erhöhungsfaktor E sowie die zusätzlich ausgeschiedene Plutoniummenge Q berechnet. Alle Ergebnisse können in eine Excel-lesbare csv-Datei geschrieben werden.

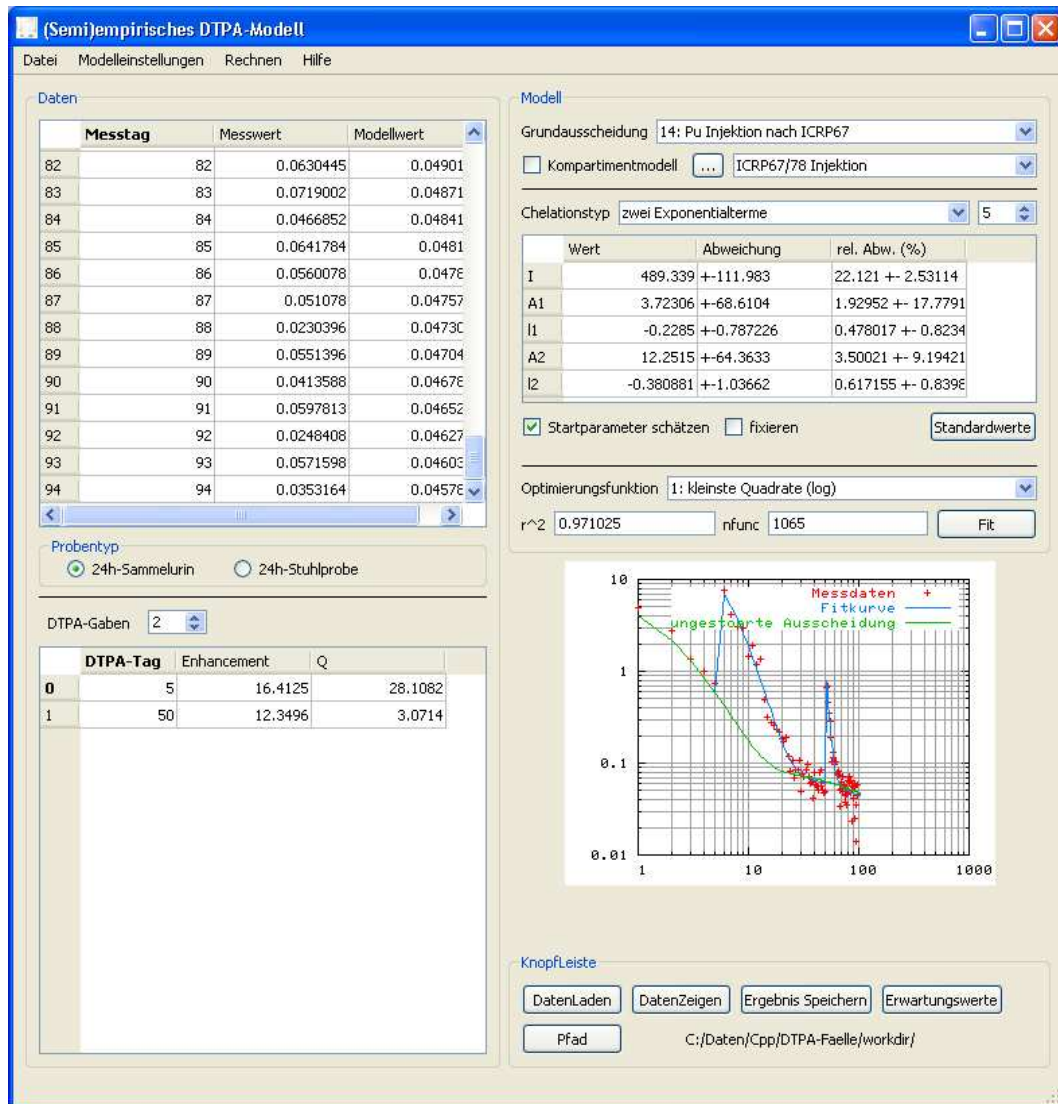


Abb. 5-5: Benutzeroberfläche der zur Verwendung mit dem halbempirischen Modell entwickelten Software

Mit diesem Programm lassen sich auch Datensätze für einen bestimmten Satz von Parametern generieren. Ein einfaches Gaußsches Rauschen unterschiedlicher Breite kann den berechneten Werten überlagert werden und simuliert so Messunsicherheiten. Mit diesen synthetischen Datensätzen wurden einige Tests durchgeführt. Das Programm war imstande, die Ausgangswerte mit annehmbarer Genauigkeit wieder zu finden, wenn das Rauschen niedrig gehalten wurde (~20 % Halbwertsbreite); bei stärkerem (und realistischerem) Rauschen zeigte das Modell größere Abweichungen bei den Parametern der Chelatisierungsfunktionen, und die Werte I für die Aufnahme wurden im Allgemeinen unterschätzt. Eine gute An-

passung (den r^2 -Werte zufolge) ließ sich in diesen Fällen auch erreichen, wenn für die ungestörte Ausscheidungsfunktion verschiedene Funktionen gewählt wurden. Die resultierenden Werte für die Zufuhr I und die zusätzlich ausgeschiedene Menge Q sind dabei allerdings von unterschiedlichen Größenordnungen. Wie bei jeder Fallbeurteilung in der inneren Dosimetrie müssen vor den Berechnungen realistische Annahmen getroffen werden. Das gilt insbesondere auch für die Interpretation der gestörten Daten, wie sie bei Therapiefällen vorliegen.

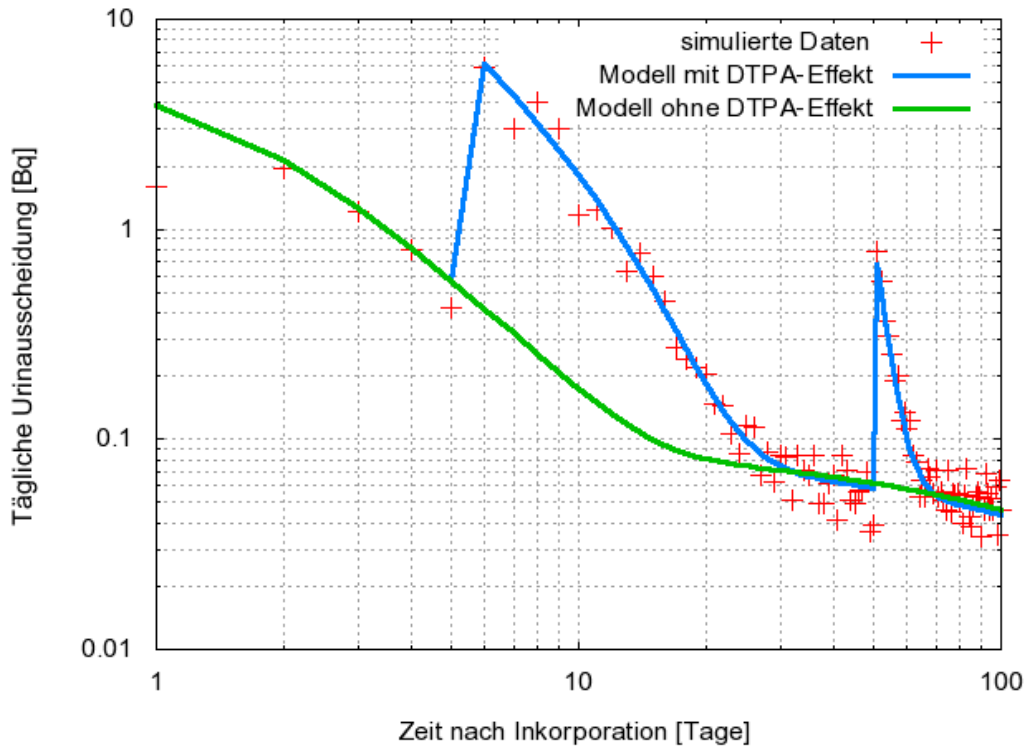


Abb. 5-6: Beispiel einer Anpassung an synthetische Daten mit „schwachem“ Rauschen mit zwei DTPA-Therapien am 5. und am 50. Tag

Die Versuche wurden mit „dichten“ Datensätzen durchgeführt, die aus vielen „Messungen“ bestanden. In Wirklichkeit ist das oft nicht der Fall. Wenn nur wenige Daten zur Verfügung stehen, hängt die Anpassung stark von den Startparametern der Anpassung ab. Hier unterscheiden sich die Ergebnisse oft um einen Faktor 5 oder mehr voneinander, selbst wenn dieselben Einstellungen gewählt werden und nur der Startwert der Parameter variiert wird. Bessere und stabilere Anpassungen lassen sich in diesen Fällen dadurch erreichen, dass man die Anzahl der freien Parameter verringert (etwa nur einen Exponentialterm in der Chelatisierungsfunktion wählt).

Das Modell wurde auch bei einigen der im Rahmen des Projektes zusammengetragenen FZK-Fälle angewandt. Ein gutes Beispiel stellt Fall 1 (s. Kapitel 4) der Datenbank dar, bei dem es sich um einen sehr dichten Datensatz sogar für eine relativ lange Zeitdauer (ca. 1 Jahr) handelt. Die Daten zeigen die Erhöhung der Ausscheidung mit dem Urin und deren

„Abklingen“ für die späten Behandlungen sehr gut, denn die Pause zwischen diesen einzelnen Behandlungsschritten ist ziemlich groß, und die Ausscheidungen wurden fast täglich überwacht. Abb. 5-7 und Abb. 5-8 zeigen die gemessene Ausscheidung mit dem Urin mit der angepassten Modellkurve. Alle späten Therapien weisen in diesem Fall näherungsweise dieselben Erhöhungsfaktoren auf. Wenn die Parameter für die Ausscheidungsfunktion des Chelats nur aus der Anpassung an eine einzige Therapie gewonnen werden, lassen sich alle anderen Therapien mit diesen Parametern verhältnismäßig gut beschreiben. Anpassungen an die einzelnen (späten) Therapien führen zu fast denselben Werten für a_1 , a_2 , λ_1 und λ_2 .

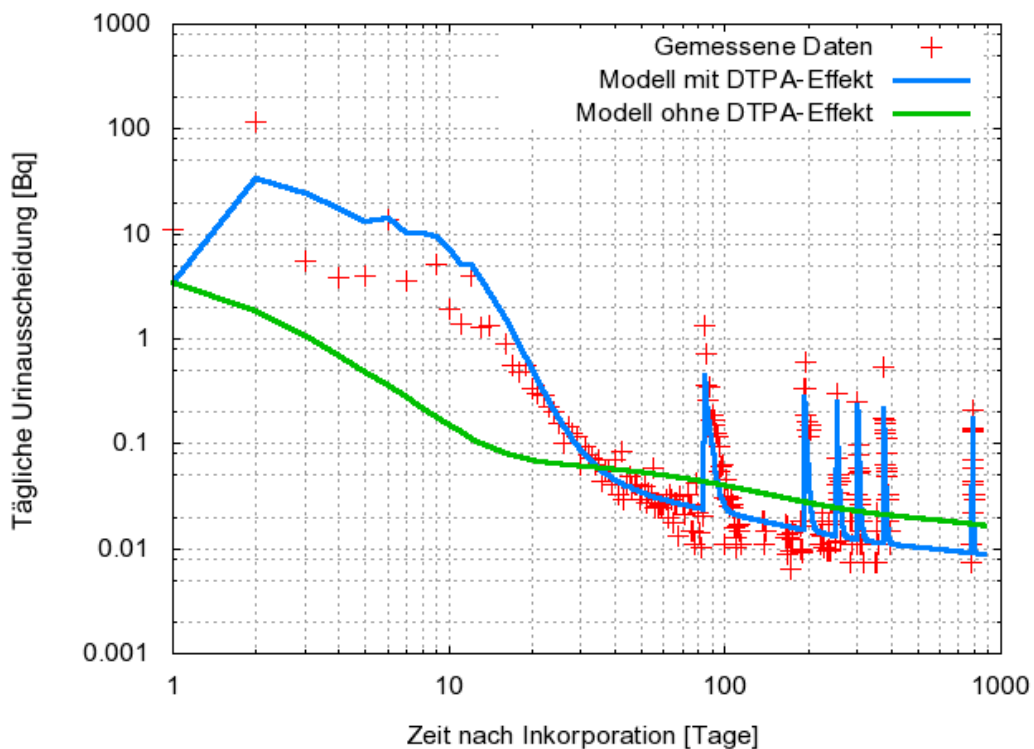


Abb. 5-7: Urinausscheidung für einen tatsächlichen FZK-Fall mit Modellinterpretation

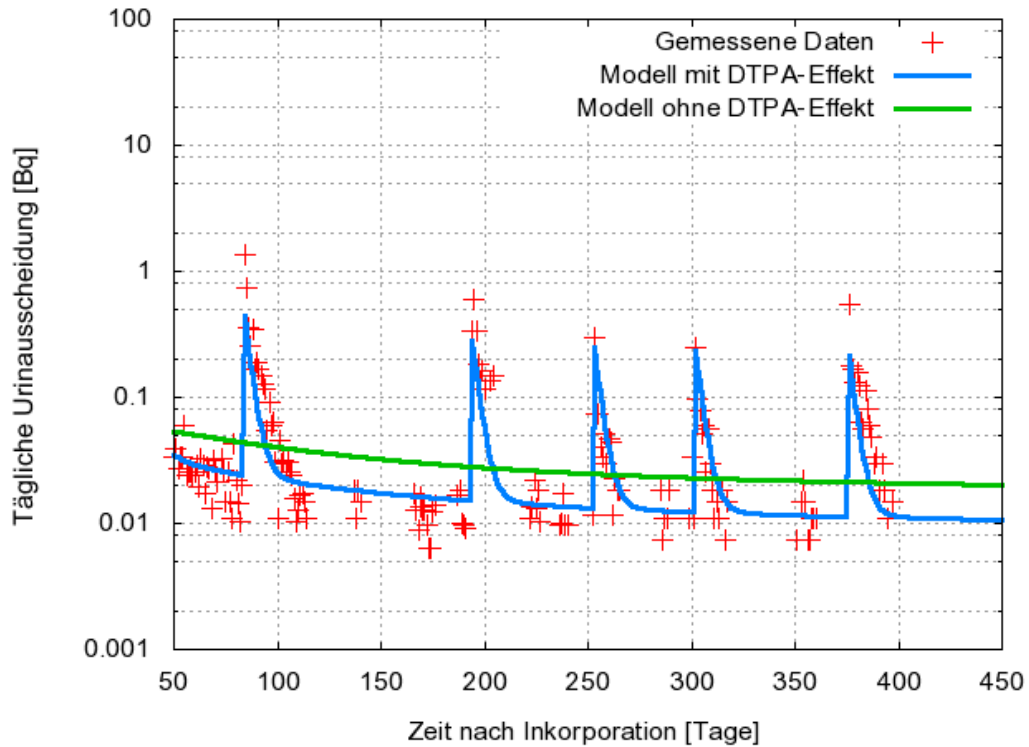


Abb. 5-8: Urinausscheidung (nur späte Datenpunkte ab 50 Tagen nach Inkorporation) im selben Fall mit Modellinterpretation

Andere Fälle mit weniger dichten Datensätzen lassen sich nur schwer interpretieren. Ein Beispiel zeigt Abb. 5-9. Hier wurde die Urinausscheidung nur wenige Tage nach den Therapien überwacht. Einige Werte, die durch die Therapie weniger stark beeinflusst werden (z. B. in diesem Fall um den 40. Tag bei einer am 7. Tag nach der Inkorporation durchgeführten Therapie), beeinflussen stark die Werte der angepassten Parameter und damit die Modellvoraussage.

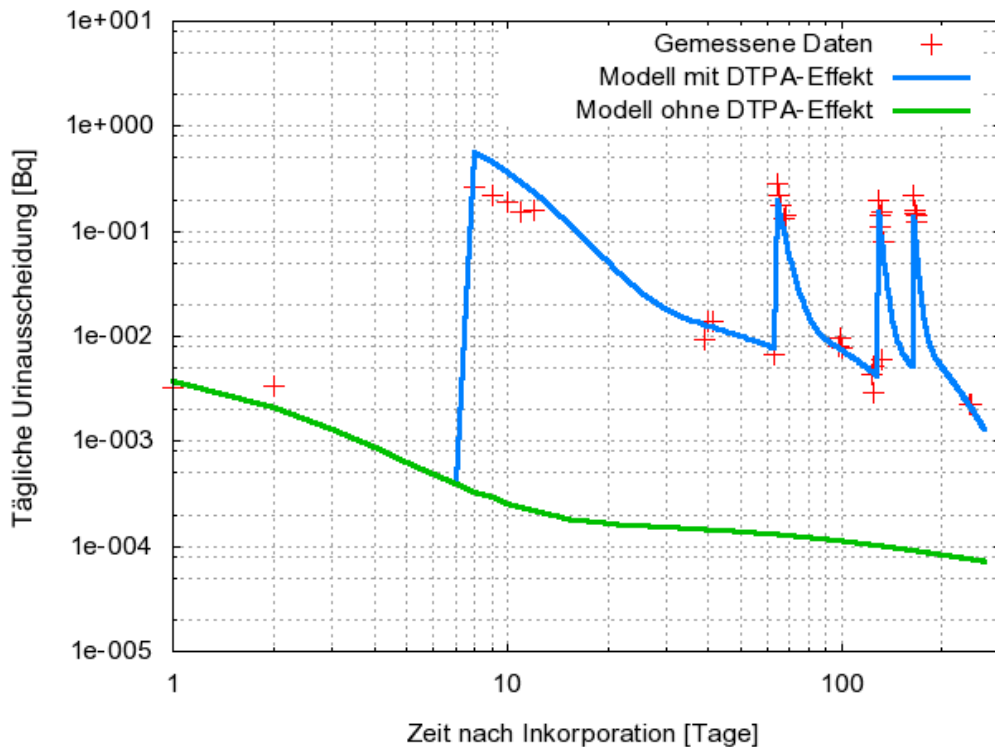


Abb. 5-9: Urinausscheidung in einem tatsächlichen FZK-Fall mit Modellinterpretation

Das halbempirische Modell kann die Ausscheidung mit dem Urin nach Therapie mit Chelatbildnern voraussagen. Die für den Einsatz des Modells entwickelte Software kann zur Anpassung der Modellparameter an die Daten tatsächlicher Fälle benutzt werden. Liegen nur wenige Daten vor, müssen diese Abschätzungen sehr sorgfältig getroffen werden, denn so können die Unsicherheiten in den Voraussagen ansteigen, und die vorausgesagten Werte können sich unterscheiden und hängen eventuell auch nur von einzelnen Datenpunkten ab. Dennoch eignet sich dieses Hilfsmittel gut zur schnellen Fallbeurteilung. Die ursprüngliche Aufnahme und die von jeder Therapie zusätzlich entfernte Plutoniummenge lassen sich mit dem Modell berechnen. Durch Anwendung der Referenzdosiskoeffizienten [ICRP94] kann auch eine Schätzung der Dosissenkung abgegeben werden. Anhand dieser Informationen kann der Arzt die Wirksamkeit der gewählten Behandlung bei der Entscheidung über weitere Maßnahmen berücksichtigen. Dabei ist zu beachten, dass die Dosiskoeffizienten auf einer ungestörten Biokinetik beruhen und in diesen Fällen deshalb vielleicht nicht gelten. Das Modell liefert keine Angaben darüber, aus welchem Depot innerhalb des Körpers die Aktivität entfernt worden ist. Diese Angaben lassen sich nur aus modifizierten biokinetischen Modellen ermitteln, wie sie als nächstes behandelt werden sollen.

6 Mechanistische Modelle der DTPA-Therapie

Die Verteilung des Plutoniums im Körper und die Dosisreduktion für einzelne Organe aufgrund der DTPA-Therapie lassen sich nur durch mechanistische Modelle abbilden. Die grundlegenden Modelle für die Biokinetik von Plutonium und DTPA wurden in Kapitel 2.1 beschrieben. Eine wichtige und unumgängliche Vorbedingung für diese Art der Modellierung ist die genaue Kenntnis der Physiologie und der bei der Dekorporation wirkenden biochemischen Abläufe. Die Ergebnisse von Literaturuntersuchungen zu diesem Thema und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen wurden in den Kapiteln 2 und 3 dargestellt. Grundgedanken bei diesem Projekt sind das Vorgehen anhand belastbarer Annahmen und die Vermeidung von mathematischen „Tricks“ zur besseren Datenbeschreibung¹⁵.

Drei verschiedene Ansätze zur Modellierung der Dekorporationstherapie mit Chelatbildnern unter Verwendung der Kompartimentmethode sind von der Gruppe umgesetzt worden:

- ein vereinfachtes Versuchsmodell mit zeitabhängigen Transferkoeffizienten,
- ein „naives“ Dreistufenmodell der Therapie und
- die ausführliche Abbildung des chemischen Prozesses (CONRAD-Ansatz).

Die zuletzt genannte Vorgehensweise, die sich als die physiologisch fundierteste und damit auch realistischste herausgestellt hat, ist zusammen mit anderen europäischen Experten im Rahmen des Projekts EURADOS-CONRAD [Nos06, Lop06] diskutiert und entwickelt worden. Die DTPA-Arbeitsgruppe wurde gemeinsam von IRSN (E. Blanchardon) und FZK (B. Breustedt) geleitet. Viele fruchtbare Diskussionen ergaben sich auf Konferenzen der CONRAD-DTPA-Arbeitsgruppe in Madrid, Karlsruhe, Athen und Paris. Das Modell ist längst nicht vollständig, denn Antworten auf einige der gestellten Fragen haben viele weitere ungeklärte Fragen aufgeworfen, auf die die Gruppe noch Antworten finden muss. Dennoch liegen einige erste viel versprechende Ergebnisse des CONRAD-Modells vor; sie werden am Ende dieses Kapitels behandelt. Die Aufgabe wird fortgesetzt, das Modell dürfte innerhalb der nächsten Jahre fertig sein. Eine ausführlichere Beschreibung der Tätigkeit dieser Gruppe findet sich im Abschlussbericht des CONRAD-Großprojekts, der 2008 von CIEMAT¹⁶ herausgegeben wird.

¹⁵ Der direkte Übergang von Plutonium aus dem ST0-Kompartiment in das Blutkompartiment im ICRP-Modell ist ein solcher mathematischer „Trick“

¹⁶ Centro Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, Madrid

6.1 Allgemeine Überlegungen zum mechanistischen Modell

Als Verteilungsvolumen der DTPA sind die extrazellulären Flüssigkeiten (ECF, siehe Kapitel 3) bekannt. Deshalb ist es notwendig in den vorhandenen Modellen den Plutoniuminhalt im extrazellulären Raum zu untersuchen. Das Modell nach Leggett wurde für diese Überlegungen verwendet, weil es das neue Referenzmodell der ICRP werden soll. Die Kompartimente Blut1, Blut2 und ST0 können als der Teil des Modells, der die extrazellulären Flüssigkeiten (oder, mit den Worten von Leggett: das zirkulierende Plutonium) darstellt, identifiziert werden. Dagegen kann man einwenden, dass einige Organkompartimente vielleicht ebenfalls einen extrazellulären Flüssigkeitsanteil aufweisen. Diese Diskussion überschreitet jedoch den Rahmen des vorliegenden Projekts. Die Plutoniummenge in der ECF und der Zufluss in die ECF und der Abfluss aus der ECF werden in Abb. 6-1 für eine Plutoniuminjektion dargestellt. Eine Berechnung der durch die Injektion erfolgten Aufnahme kann zur Interpretation einer Inkorporation über eine Wunde ebenso wie von gut löslichem Material (z. B. Plutoniumnitrat) benutzt werden.

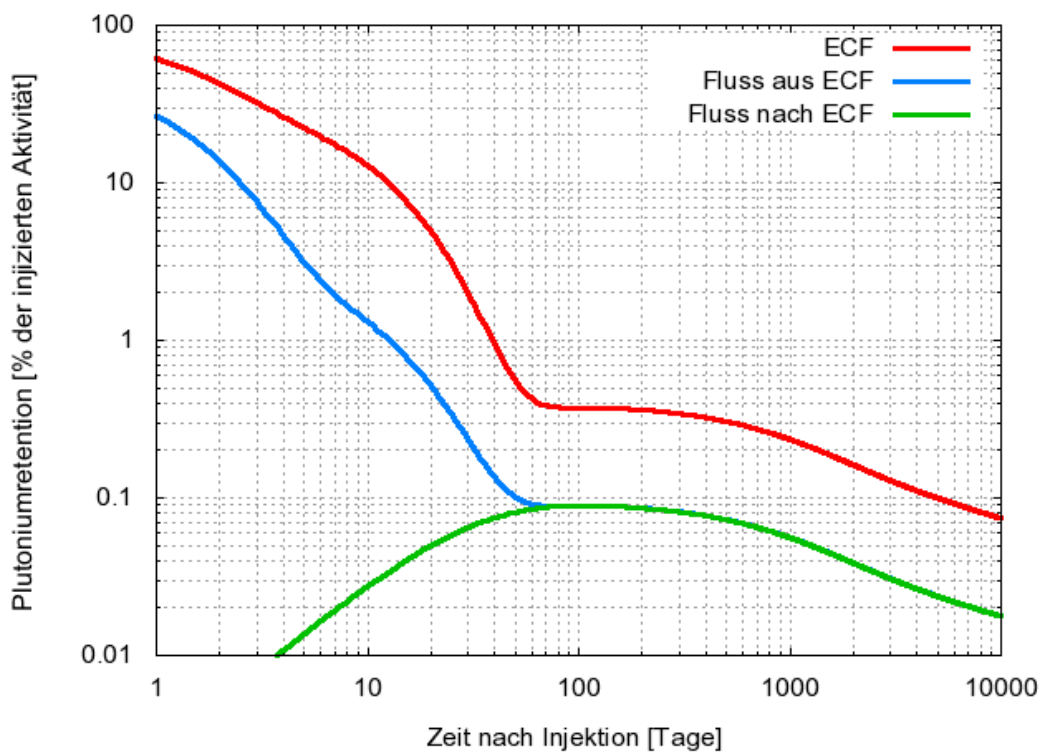


Abb. 6-1: Plutoniummenge in der ECF und ECF-Zufluss und -Abfluss

Eine interessante Beobachtung ist, dass am 10. Tag die gesamte Plutoniummenge die ECF-Kompartimente einmal verlassen hat. Eine bestimmte Menge ist aus den Organen zurückgekommen, so dass die ECF zu diesem Zeitpunkt nicht „leer“ ist. Die Verteilung auf die Organe

geschieht in diesem Zeitraum¹⁷. Nach etwa 50 Tagen wird ein stationärer Zustand eines konstanten Zu- und Abflusses in/von den ECF erreicht. Ein Viertel der Plutoniummenge in der ECF „zirkuliert“ in diesem Zeitraum. Bei Betrachtung der relativen Plutoniummengen in der ECF und im Urin (s. Abb. 6-2) stellt sich heraus, dass das Verhältnis zwischen diesen beiden Werten einen konstanten Wert erreicht, was auf eine direkte Proportionalität der Ausscheidung mit dem Urin und der Retention in der ECF nach ca. 200 Tagen schließen lässt.

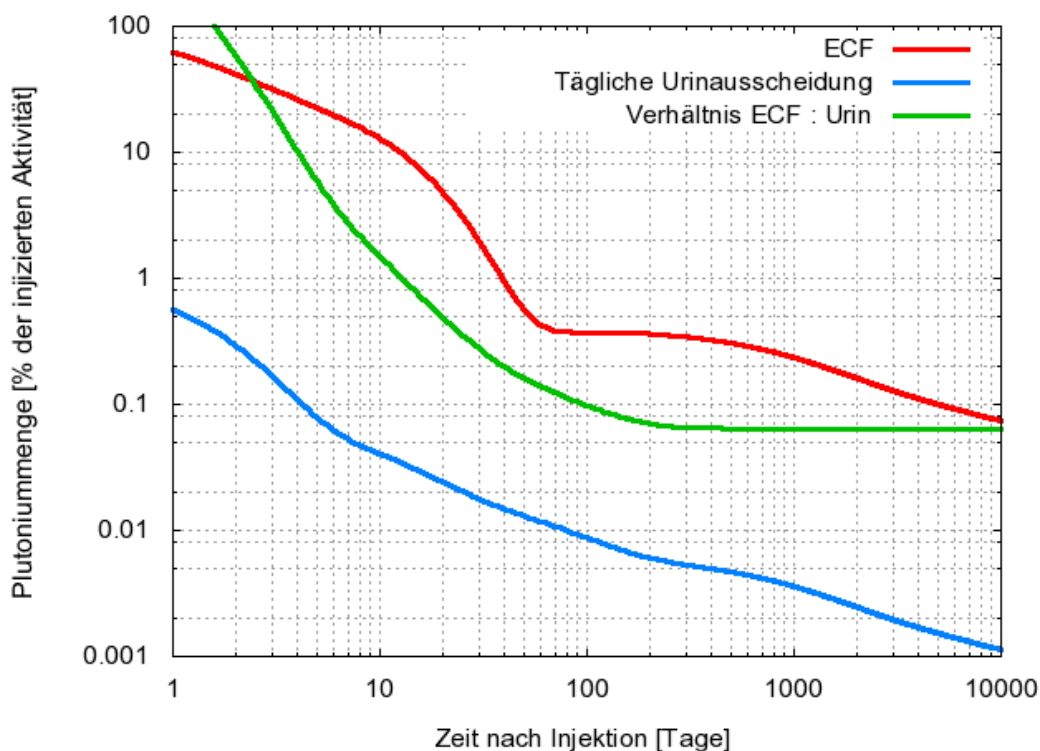


Abb. 6-2: Plutoniummenge in der ECF und Ausscheidung mit dem Urin sowie Verhältnis zwischen diesen beiden Werten

Bei den meisten FZK-Fällen handelt es sich um Inhalationsfälle; daher muss auch das Modell für den Radionuklidtransport in der Lunge und den dortigen Übergang in die Blutbahn [ICRP94a] herangezogen werden. Das Modell der menschlichen Atemwege ist ein generisches Modell und gilt für alle Inhalationen von Radionukliden in Aerosolen, Gasen und Dämpfen. Der mechanische Transport der Nuklide und die chemischen Lösungsprozesse (Clearance) werden vom Modell beschrieben. Die Parameter für den mechanischen Transport sind feste Werte. Die Nuklide und ihre Verbindungen lassen sich in verschiedene Löslichkeitsklassen einteilen, die durch eine gemeinsame Parametermenge im Clearance-Modell definiert sind. Der Verdauungstrakt (GIT) und die Atemwege (RT) sind über den mechanischen Aktivitätstransport aus der Lunge in den Rachen (über das Flimmerepithel) und anschließendes Verschlucken miteinander verbunden. Deshalb lässt sich auch nach Inhala-

¹⁷ Ein weiteres Argument für einen frühzeitigen Beginn der Behandlung mit DTPA.

tion (vor allen Dingen in den ersten Tagen nach der Aufnahme) eine „starke“ Ausscheidung von Radionukliden mit dem Stuhl beobachten. Die Voraussagen des Modells über die Plutoniumverteilung im Körper sind für verschiedene Inhalationsszenarien untersucht worden. Als Beispiel werden hier die Ergebnisse für die Inhalation von Plutoniumaerosolen (Löslichkeitsklasse M, AMAD 5µm, Normalatmung, Zerfall vernachlässigt) dargestellt (s. Abb. 6-3).

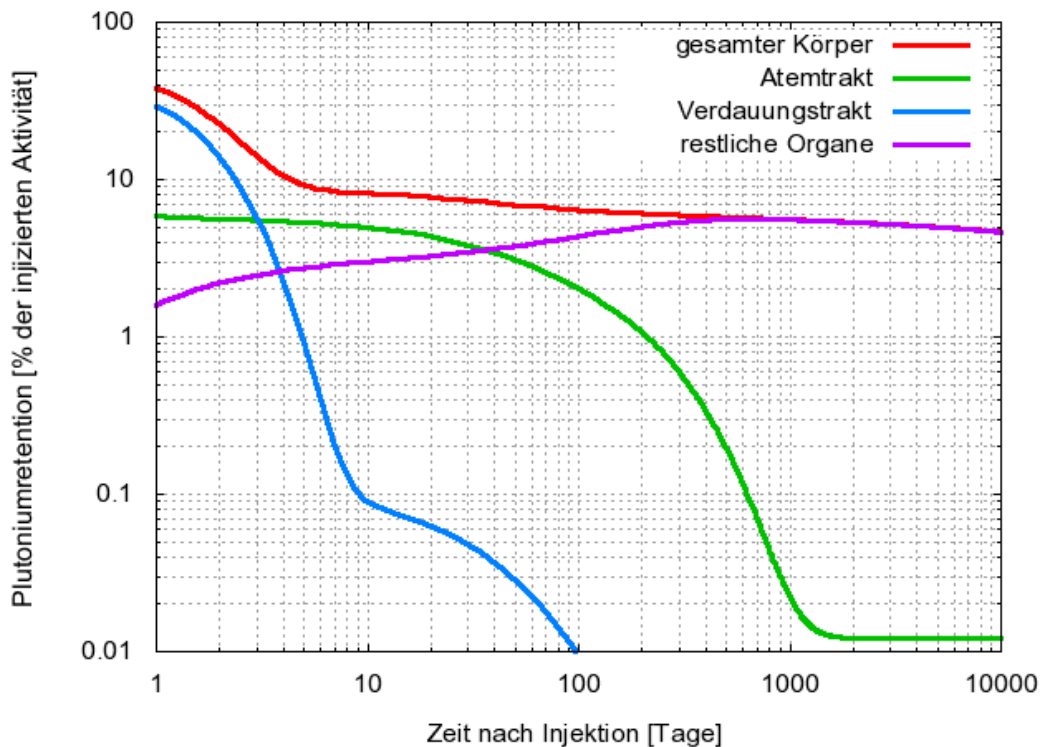


Abb. 6-3: Plutoniumverteilung zwischen RT, GIT, ECF und den Organen nach Einatmen von Aerosolen der Klasse M (AMAD 5mm)

Die Aktivitäten setzen bei diesen Berechnungen bei 49,2 % der eingeatmeten Aktivität ein, weil nur dieser Teil der Aktivität in den Kompartimenten des Lungenmodells, die mit dem systemischen Modell verbunden sind, abgelagert wird. Das die Nase und den Rachen darstellende Kompartiment (ET1) geht in diese Berechnungen nicht ein, da die Aktivität dieses Kompartiments nur beim Schnäuzen in die Umwelt entweicht. Lediglich zur Interpretation von Nasenabstrichen muss dieses Kompartiment ausdrücklich im Modell dargestellt werden. Die Berechnungen zeigen, dass in den ersten 5 Tagen der Hauptteil der eingeatmeten Aktivität im Verdauungstrakt zurückgehalten wird. Nach ca. 100 Tagen hat sich der Hauptteil der Aktivität von den Atemwegen (ohne Nase und Rachen) in die Organe verlagert. Der Inhalt des Magen-Darm-Traktes ist nach 10 Tagen vernachlässigbar. Für Aerosole der Klasse S zeigt sich ein ähnliches Verhalten, nur dass der Übergang der Aktivität von den Lungen in die Organe langsamer erfolgt, was auch zu erwarten ist, denn die Klasse S beschreibt ja eine allmähliche Auflösung von Aerosolen in der Lunge.

6.2 Zeitabhängige Transferkoeffizienten

Die DTPA-Wirkung lässt sich, sehr grob vereinfacht, als Erhöhung der Übergangsgeschwindigkeiten vom Blut und den Nierenkanälen in die Harnblase darstellen. Der Grenzfall einer Dauerwirkung von DTPA, den man sich als für eine tägliche DTPA-Gabe gültig vorstellen kann, ist leicht zu berechnen. Für das oben geschilderte Szenarium wird dieser Fall hier dargestellt (s. Abb. 6-4). Die entsprechenden Transferkoeffizienten wurden um einen Faktor 100 erhöht.

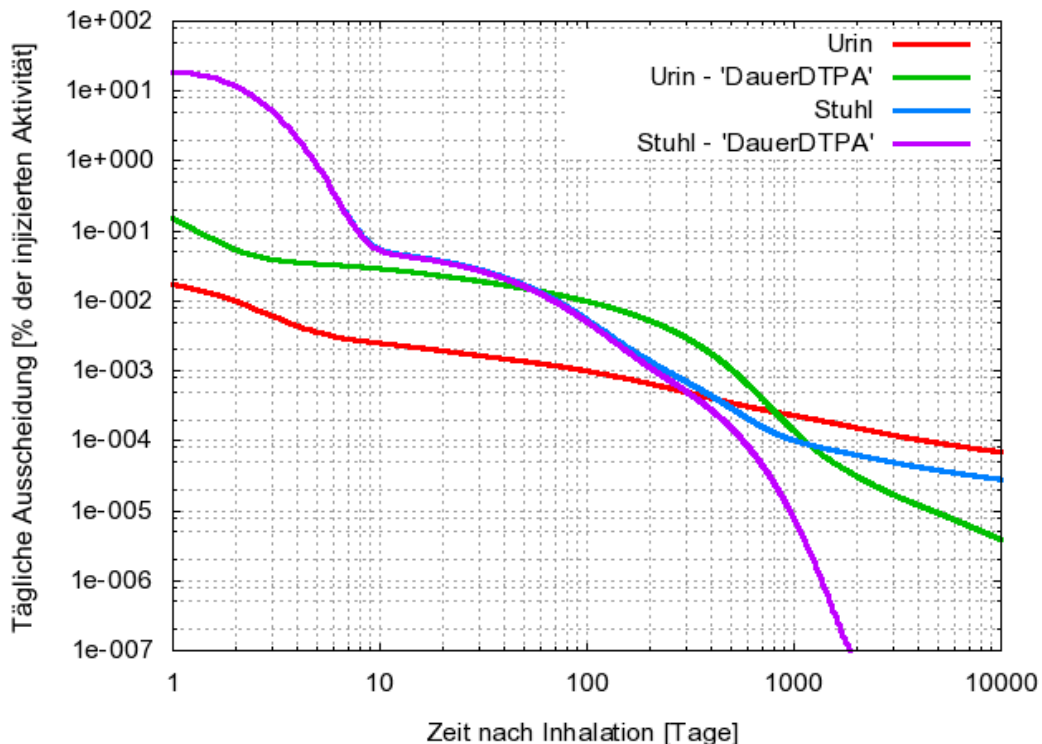


Abb. 6-4: Simulation einer DTPA-Dauerwirkung

Die Ausscheidung mit dem Stuhl bleibt in den ersten 200 Tagen fast unbeeinflusst; im Anschluss daran sinkt die gestörte Kurve auf einen Faktor 0,02 im Vergleich zum ursprünglichen Fall. Das liegt an der geringeren Plutoniummenge im System. Die Ausscheidung mit dem Urin erhöht sich in den ersten 200 Tagen um einen Faktor von ca. 20. Dieser Faktor geht allmählich auf einen Faktor 0,1 im Vergleich zu den ungestörten Werten zurück; dieser wird 10 000 Tage nach Inhalation erreicht. Für Inhalationsfälle lassen sich die ersten Werte der Ausscheidung mit dem Stuhl zur Abschätzung der ursprünglichen Aufnahme verwenden, denn nur ein sehr geringer Teil (ca. 10 %) der Ausscheidungen über den Stuhl stammen aus systemischer Aktivität. Wenn die Annahme zutrifft, dass DTPA nur auf das zirkulierende Plutonium wirkt, lässt sich dieser Teil nicht beeinflussen. Eine Einwirkung von DTPA auf die Ausscheidung mit dem Stuhl (die in manchen Fällen zu beobachten ist) kann z.B. durch Re-

sorption des Pu-DTPA-Komplexes über die Darmwand erklärt werden. Diese Frage muss allerdings noch genauer untersucht werden.

Um die Wirkung einer einzigen DTPA-Injektion abzubilden, lässt sich die Geschwindigkeitserhöhung nur für eine „Wirk“-dauer annehmen. Ein vereinfachtes Versuchsmodell wurde entwickelt, mit dem die Auswirkungen unterschiedlicher Möglichkeiten zur Erhöhung der Transferkoeffizienten untersucht werden konnten. Nur die Grundelemente der Plutoniumbio-kinetik blieben übrig. Ein zentrales Kompartiment (Transferkompartiment = Blut), mit dem ein Kompartiment für die Leber und eines für das Skelett jeweils mit Zu- und Abfluss verbunden sind. Die Ausscheidung wird als direkten Abfluss aus dem Transferkompartiment dargestellt. Die beiden Ausscheidungswege (Urin und Stuhl) sind durch einen festen Faktor miteinander verbunden. Diese Struktur zeigt Abb. 6-5.

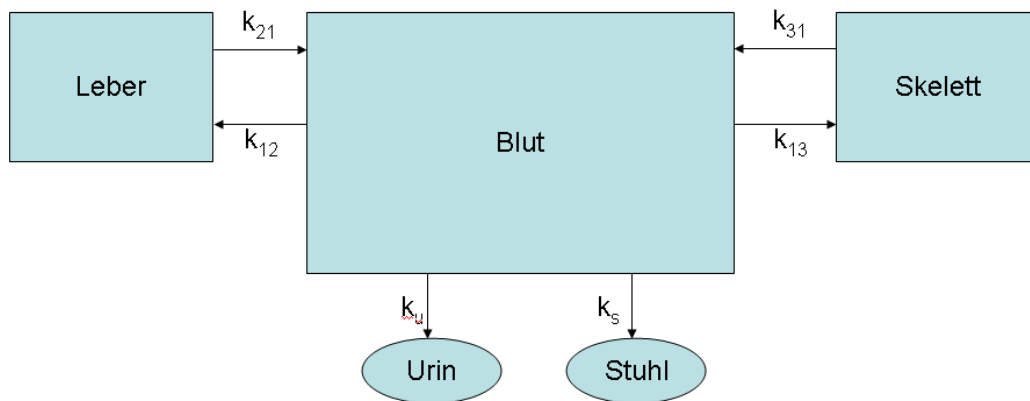


Abb. 6-5: Struktur des vereinfachten Versuchsmodells

Die Parameter des Modells wurden durch manuelle „Anpassung“ an Daten bestimmt, die mit der Injektionslösung nach dem Modell von Leggett generiert worden waren.

K_u	0,00879742
K_s	$2 * K_u$
K_{12}	0,190475
K_{13}	0,101988
K_{21}	0,00115197
K_{31}	4,15336E-4

Tab. 6-1: Parameter des vereinfachten Versuchsmodells

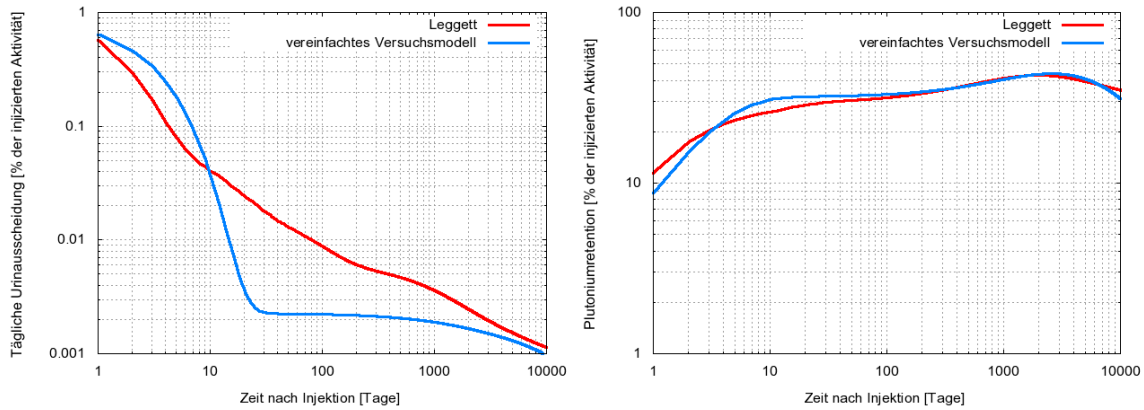


Abb. 6-6: Ausscheidung mit dem Urin

Retention im Skelett

Einen Vergleich einiger Kurven nach Leggett mit dem vereinfachten Modell zeigt Abb. 6-6. Im vereinfachten Versuchsmodell werden die Kurven nach Leggett so gut beschrieben, dass man mit ihnen verschiedene Verfahren zur Änderung der Transferkoeffizienten untersuchen kann. Natürlich ist nicht zu erwarten, dass ein Modell mit drei Kompartimenten (die genaue Lösung ist eine Summe von höchstens drei Exponentialfunktionen) eine gute Darstellung der Lösungen eines 21-Kompartiment-Modells bieten kann (die exakte Lösung ist eine Summe von maximal 21 Exponentialfunktionen).

Eine gut überwachte DTPA-Gabe wurde aus der Datenbank der FZK-Fälle ausgewählt, damit auch einige Daten vorlagen, mit denen die Ergebnisse der Modelle verglichen werden konnten. Die Behandlung am 83. Tag im Fall 1 wurde hierzu herangezogen. Um dieselben Ausscheidungsdaten für die Tage unmittelbar vor der Behandlung zu erhalten, wurde den Berechnungen mit dem vereinfachten Versuchsmodell eine Aufnahme von 500 Bq zugrunde gelegt.

Variante 1: Für eine Zeit t_{eff} wird der Transferkoeffizient für die Ausscheidung erhöht.

Um die Ausscheidung mit dem Urin am ersten Tag nach der Behandlung anzupassen, musste der entsprechende Koeffizient um den Faktor 140 erhöht werden. Die Erhöhung der Ausscheidung mit dem Stuhl wird mit einem Anstieg des entsprechenden Koeffizienten um den Faktor 60 beschrieben. Dieser Anstieg muss etwas verzögert erfolgen, wenn er zu den Daten passen soll, denn die Auswirkung auf den Stuhl ist aufgrund der Darmpassage verzögert, die in diesem vereinfachten Modell nicht berücksichtigt wird. Die Ausscheidung ist erhöht, klingt jedoch (exponentiell) bis auf einen konstanten stationären Wert ab, der nach vier Tagen einer „DTPA-Wirkung“ erreicht wird. Dieser Wert bleibt für die restliche Wirkungszeit erhalten. Am Tag nach Rückstellung des Systems auf seinen ursprünglichen Zustand fällt die Ausscheidung steil auf einen Wert unterhalb des ungestörten Werts und nähert sich dann

exponentiell wieder dem ursprünglichen Bild (mit etwas niedrigeren Werten) nach etwa 10 Tagen.

Der Blutgehalt sinkt am Tag der DTPA-Injektion und erreicht ebenfalls einen „stationären“ Wert. Danach wird wieder auf die Ausgangswerte der Transferkoeffizienten zurückgestellt, und der Blutgehalt erhöht sich wiederum auf einen Wert etwas unterhalb des ungestörten Wertes. Eine Auswirkung auf die Retention in der Leber oder im Skelett ließ sich bei diesen Berechnungen nicht beobachten. Eine nahe liegende Annahme für die Wirkdauer t_{eff} auf der Grundlage der Biokinetik von DTPA wäre $t_{\text{eff}} = 1$ Tag. Das erweist sich als zu kurz; wenn die Modellvoraussagen zu den Daten passen sollen, müssen mindestens 20 Tage Wirkungsphase zugrunde gelegt werden. Das ist allerdings bei den vorhandenen Kenntnissen über die DTPA-Physiologie nicht zu folgern. Abb. 6-7 zeigt die Ausscheidung mit dem Urin und den Blutgehalt bei Wirkdauern von 1, 5 und 20 Tagen.

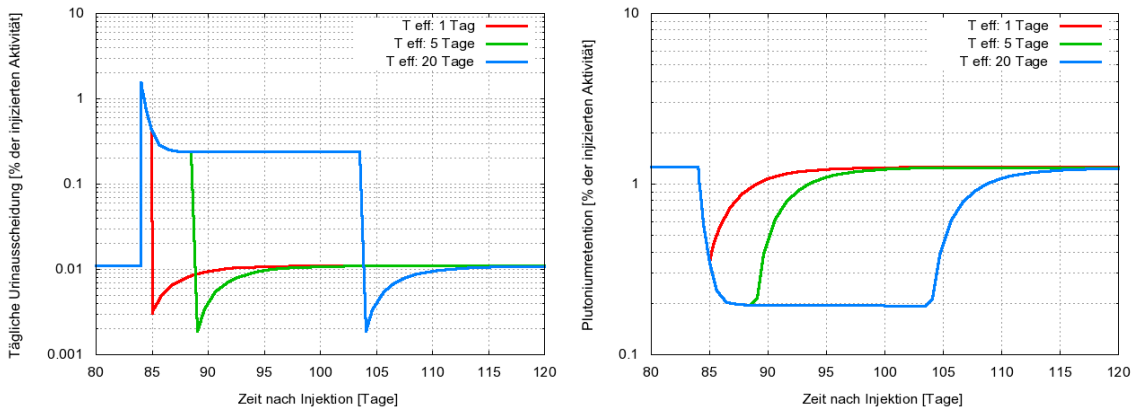


Abb. 6-7: Ausscheidung mit dem Urin

Retention im Blut

Das Versuchsmodell 1, „höhere Transferkoeffizienten für eine vorgegebene Wirkdauer“, eignet sich zur Beschreibung der Ausscheidung nach einer DTPA-Behandlung nicht.

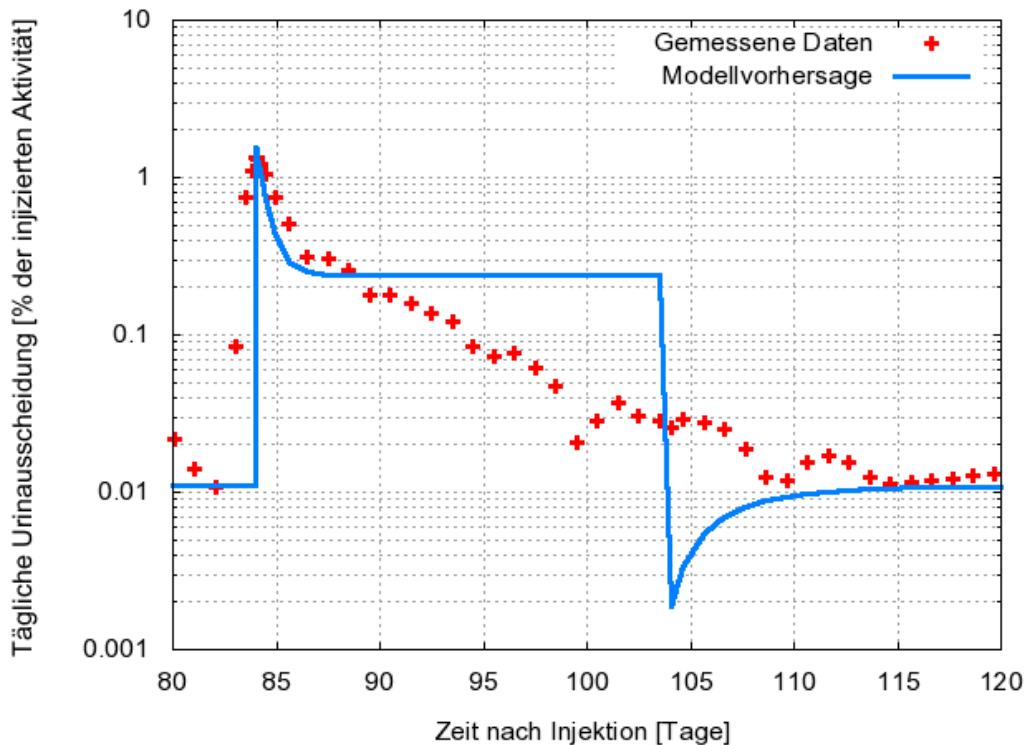


Abb. 6-8: Ausscheidung mit dem Urin:
Vergleich der Voraussagen zur Variante 1 mit tatsächlichen Falldaten

Variante 2: Für eine Zeit t_{eff} sind die Transferkoeffizienten für die Ausscheidung erhöht und gehen dann in einem Zeitraum t_{dec} linear auf die Ausgangswerte zurück.

In diesem Fall wird für die Ausscheidungskurven ebenfalls ein Plateau beobachtet. Die Unterschiede zur Variante 1 lassen sich erst am Ende der Abklingphase feststellen. Die Retention im Blut zeigt kein Plateau; dieses Kompartiment füllt sich langsam während der Abklingphase der Transferkoeffizienten wieder aus den Organen auf. Das System kehrt schneller in den ursprünglichen stationären Zustand zurück. Abb. 6-9 zeigt den bei dieser Variante vorausgesagten Wert für die Retention im Blut. Die beste Anpassung an den in Abb. 6-10 gezeigten gewählten Fall ergab sich bei $t_{\text{eff}} = 1$ Tag und $t_{\text{dec}} = 20$ Tage. Das Versuchsmodell 2 ist ebenfalls nicht zur Beschreibung der Dekorporationstherapie mit DTPA anwendbar.

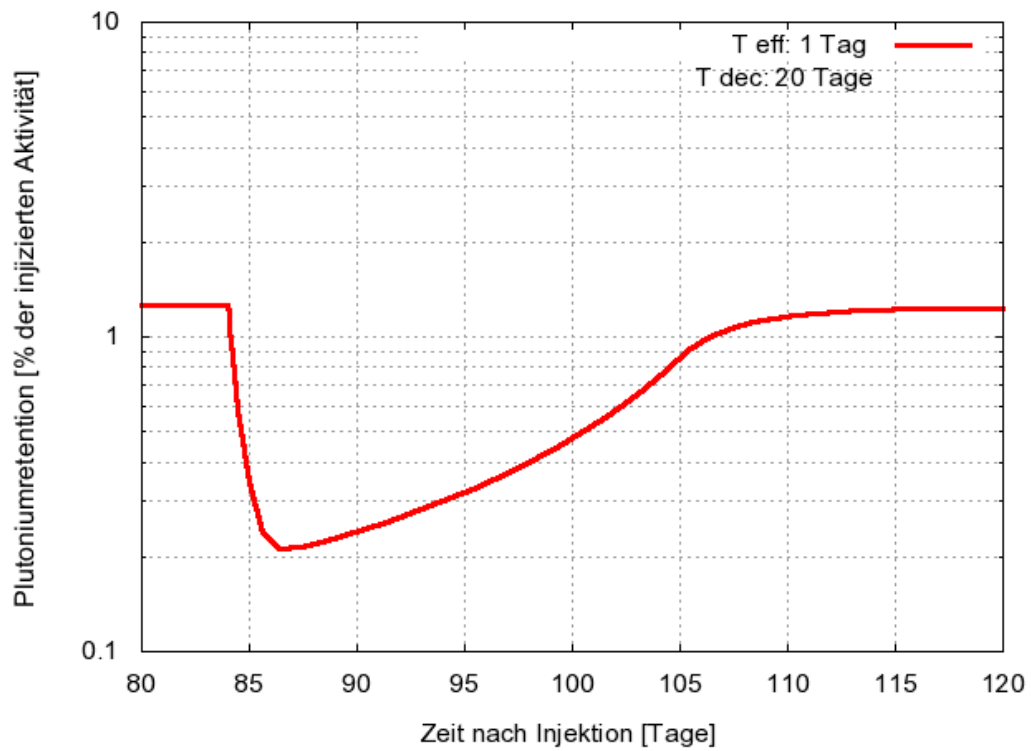


Abb. 6-9: Retention im Blut nach der Variante 2 des einfachen Modells

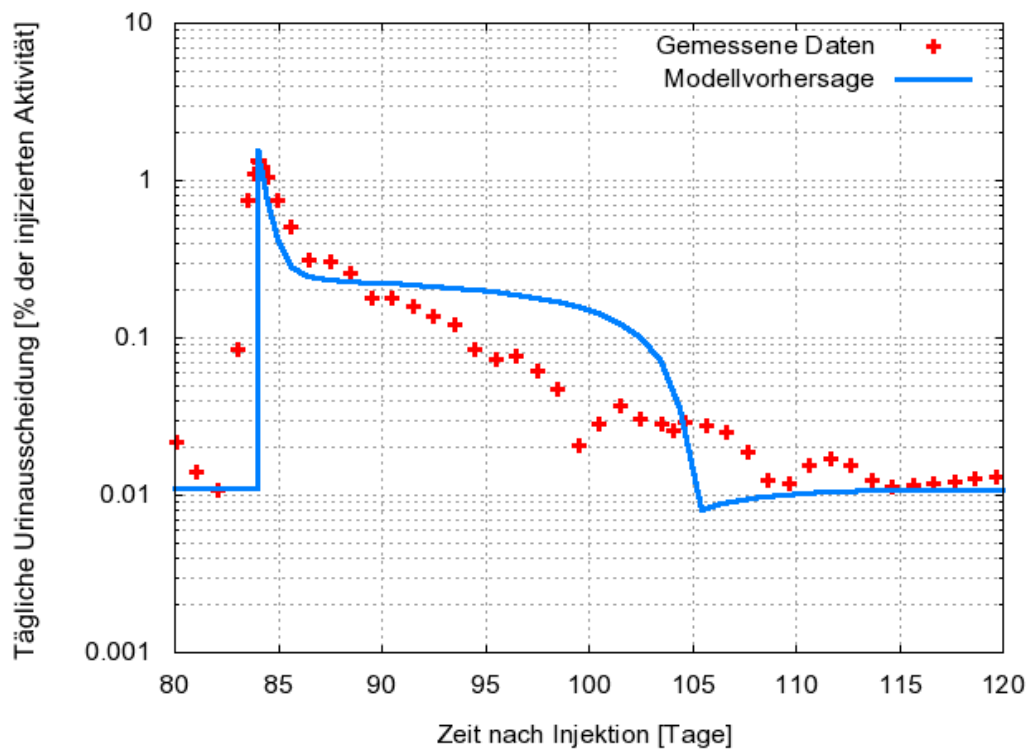


Abb. 6-10: Beobachtete Ausscheidung mit dem Urin und Voraussage nach Variante 2

Variante 3: Ähnlich wie bei Variante 1 sind die Transferkoeffizienten für die Ausscheidungen über die Zeit t_{eff} erhöht; außerdem werden die Zuflüsse ins Blut aus den „Organen“ in den Urin (Skelett) bzw. Stuhl (Leber) umgeleitet.

Wie zu erwarten, ist das Verhalten ähnlich dem in der Variante 1. Das Plateau in den Ausscheidungskurven liegt höher. Die Auswirkungen auf die Retention in der Leber und im Skelett sind vernachlässigbar. Der Plutoniumrückfluss aus diesen Organen in das Blut ist im Vergleich zum Inhalt der Organe gering. Eine „Wirkphase“ von 20 Tagen muss vorausgesetzt werden, wenn die Daten des gewählten Falles beschrieben werden sollen. Ein Vergleich der drei Varianten ist in Abb. 6-11 zu sehen.

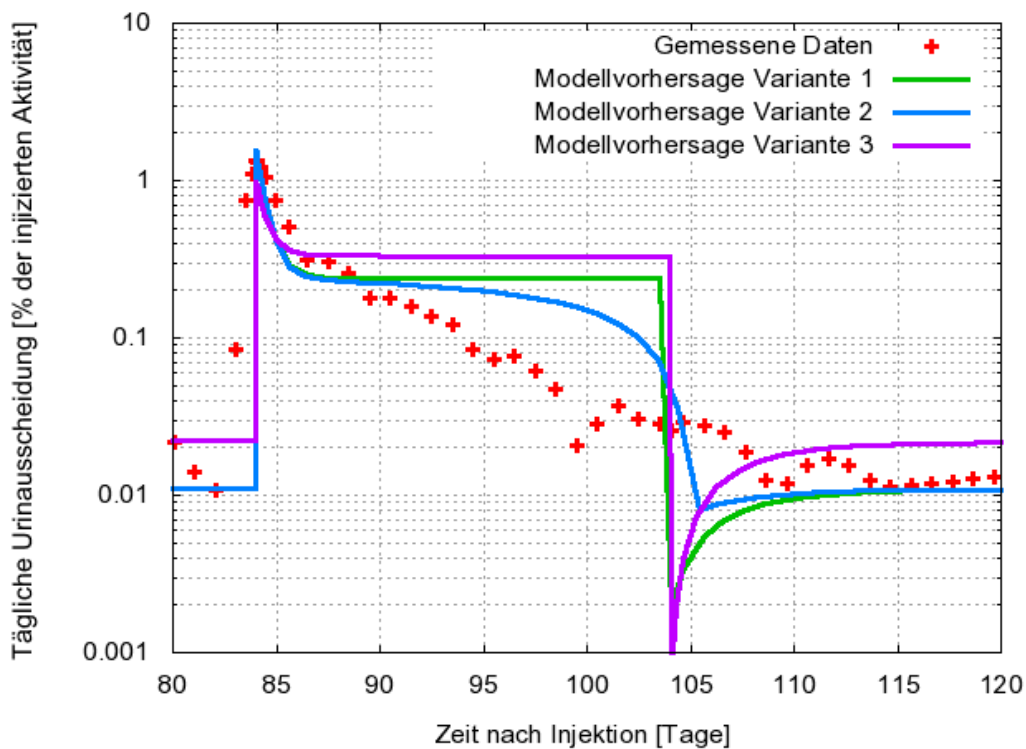


Abb. 6-11: Beobachtete Urinausscheidung und Voraussagen nach den Varianten 1 bis 3

Variante 4: Eine Zeit t_{eff} lang sind die Transferkoeffizienten für die Ausscheidungen erhöht; danach gehen sie in der Zeit t_{dec} exponentiell auf ihre Ausgangswerte zurück.

Diese Variante liefert die beste Anpassung an die gemessenen Ausscheidungsdaten. Weder bei den Ausscheidungen noch bei der Retention im Blut ist ein Plateau zu erkennen. Die Werte $t_{\text{eff}} = 1$ Tag und $t_{\text{dec}} = 20$ Tage lieferten die beste Anpassung, wie Abb. 6-12 zeigt. Grundsätzlich kann dieses Modell die Ausscheidungen mit dem Urin beschreiben, doch ist dabei eine im Vergleich zur Verweilzeit der DTPA im Körper lange „Wirkdauer“ anzunehmen.

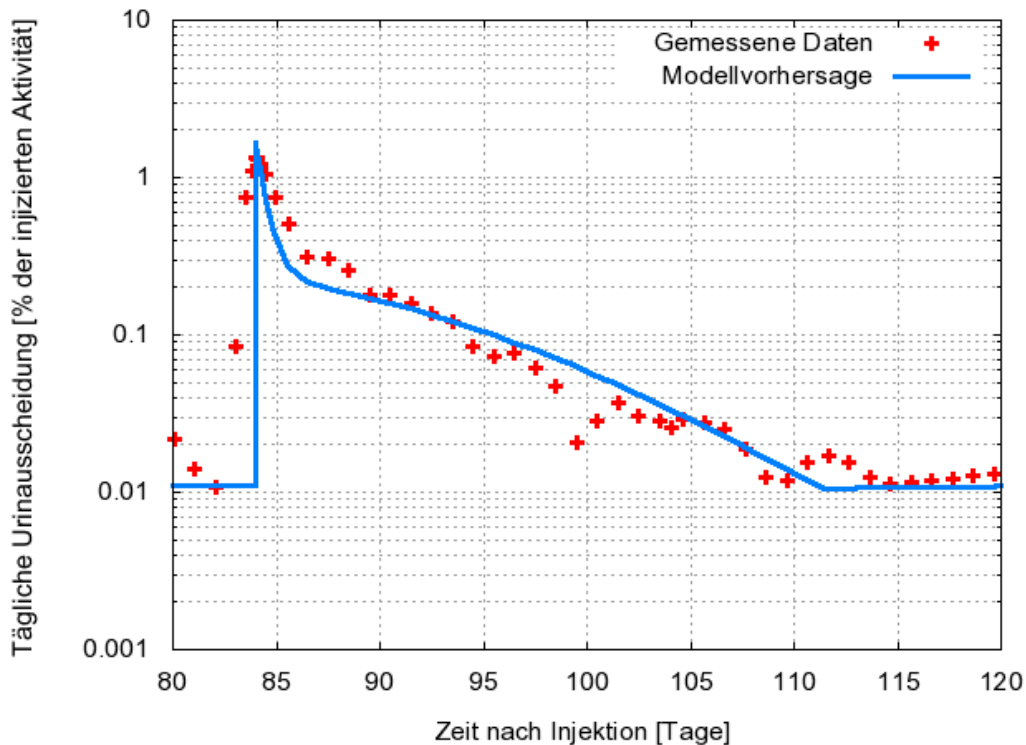


Abb. 6-12: Beobachtete Ausscheidung mit dem Urin und Voraussage nach der Variante 4

6.3 Naives Dreistufenmodell

Eine weitere Möglichkeit zur Verlängerung der Wirkdauer von DTPA im Modell ist die „Speicherung“ eines Teils der injizierten DTPA im Körper. Diese Idee wurde in einem „naiven“ Dreistufenmodell umgesetzt. Ihm liegt ebenfalls das Modell nach Leggett [Leg05] zugrunde. Mit diesem Modell wird die Biokinetik des Plutoniums vor der ersten DTPA-Behandlung beschrieben. Für die „Wirkphase“ von DTPA (angenommene Dauer: 1 Tag unmittelbar nach Behandlung) wird das Modell geändert (siehe Abb. 6-13). Alle Transferkoeffizienten in die Harnblase werden um den Faktor k_{eff} erhöht. Der gesamte Fluss aus Blut1 in die Organe wird unterbrochen (d. h. die Transferkoeffizienten werden auf 0 gesetzt). Außerdem wird ein neues Kompartiment, Pu-DTPA, hinzugefügt. Dieses Kompartiment wird vom Inhalt von Blut1 (Transferkoeffizient f_{store}) gefüllt und leert sich in die Kompartimente Blut2 und ULI (f_{clearB} und f_{clearI}). Der Abfluss in den Darm (ULI) kann als Darstellung der Absorption in den Darmwänden interpretiert werden. Ternäre Komplexe [Cat68, Vol78] liefern eine mögliche physiologische Erklärung für das Pu-DTPA-Kompartiment. Einige endogene Liganden, die an den Arterienwänden fixiert sind, weisen angeblich ebenfalls die Fähigkeit auf, DTPA zu binden. DTPA kann mit Plutonium und gleichzeitig mit einem dieser Liganden verbunden sein. So kann der Pu-DTPA-Komplex im Körper zurückgehalten werden. Nach der Wirkphase stellt das Modell wieder auf die ursprüngliche Kinetik des Modells nach Leggett zurück; ausgenommen davon

ist lediglich das zusätzliche Pu-DTPA-Kompartiment, das in die Kompartimente Blut2 und ULI abfließt. Über das Verhältnis der Parameter k_{eff} und f_{store} lässt sich die Höchstmenge des im Pu-DTPA-Kompartiment gespeicherten Plutoniums „einstellen“.

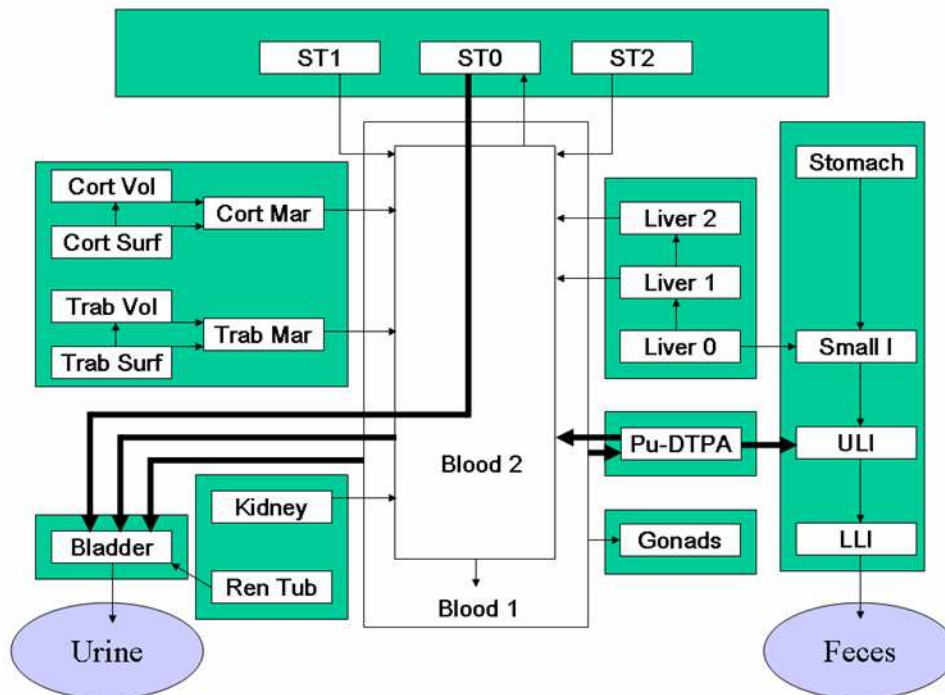


Abb. 6-13: Modellaufbau in der „Wirkphase“ des „naiven“ Modells

Dieses „naive“ Modell ist eine sehr grobe, eingeschränkte Näherung an die physiologischen Abläufe nach der Einwirkung von DTPA im Körper. Mit dem Modell ließ sich leider keine gute „Anpassung“ an die Daten des gewählten Falles erreichen. Wie zu erwarten, sind die Voraussagen mit diesem Modell denen in Variante 1 des Versuchsmodells sehr ähnlich. Es wurde keine Parameterkombination gefunden, die eine Beschreibung der unmittelbaren Erhöhung der Ausscheidung mit dem Urin ermöglichte. Ebenso wenig war es möglich, eine entsprechend große Plutoniummenge im Pu-DTPA-Kompartiment zu speichern und so die Ausscheidung einige Tage lang erhöht zu halten. Die Frage der für die Komplexierung verfügbaren Plutoniummenge wird derzeit mit den internationalen Experten kontrovers diskutiert. Auch in anderen Ansätzen der Modelldarstellung einer DTPA-Therapie ist diese Frage aufgekommen.

6.4 Explizite Modelldarstellung der chemischen Reaktion: der CONRAD-Ansatz

Der Text dieses Kapitels ist die Übersetzung eines Auszuges aus dem Abschlussbericht des CONRAD-Projekts, den die CIEMAT 2008 veröffentlichte [Lop08].

Der Grundgedanke dieses Ansatzes ist die getrennte Behandlung der Biokinetik des Plutoniums und des injizierten Ca/Zn-DTPA und deren Verbindung über eine geeignete mathematische Beschreibung des Komplezierungsprozesses. Somit umfasst das Modell drei Kompartimentsysteme, die durch folgende Variable dargestellt sind:

- $x[]$: die DTPA-Biokinetik darstellende Kompartimente
- $y[]$: bei der Biokinetik des Plutoniums mitwirkende Kompartimente
- $z[]$: den (in vivo gebildeten) Pu-DTPA-Komplex enthaltende Kompartimente.

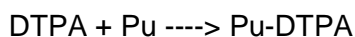
Die interessierenden Werte (Plutoniumausscheidung mit dem Urin / Stuhl) sind dann durch die Summe der entsprechenden Werte aus den Systemen y und z gegeben. Normalerweise werden Biokinetikmodelle im Strahlenschutz in Aktivitätseinheiten (Bq) gelöst. Die DTPA-Kompartimente weisen keine Aktivität auf, weshalb sich die Gruppe dazu entschlossen hat, das Mol als Grundeinheit für alle Kompartimente zu nutzen. Die Umrechnung von den gewohnten Einheiten g DTPA und Bq Plutonium in mol sind:

- 1 Mol Ca-DTPA = 497,2 g
- 1 Mol Zn-DTPA = 522,7 g
- 1 Bq ^{238}Pu = $6,6 \cdot 10^{-15}$ Mol
- 1 Bq ^{239}Pu = $1,8 \cdot 10^{-12}$ Mol
- 1 Bq ^{242}Pu = $5,0 \cdot 10^{-13}$ Mol.

Die typische Behandlungsdosierung liegt bei 0,5 g oder $\sim 1 \cdot 10^{-3}$ Mol DTPA. Die Inkorporation von 1 kBq entspricht $\sim 2 \cdot 10^{-9}$ Mol ^{239}Pu . Somit müssen bei der Lösung des gesamten Modells ein Unterschied von einigen Größenordnungen zwischen den Systemen berücksichtigt werden. Das führt zu numerischen Problemen, wie sie auch die meisten Mitglieder der Gruppe angegeben haben. Der Solver (Algorithmus und Parameter) für das System aus gewöhnlichen Differentialgleichungen muss mit Bedacht gewählt werden, damit es zu guten Ergebnissen kommt.

In erster Näherung wird dieselbe Kinetik für die im Körper gebildeten Pu-DTPA-Komplexe wie für die verabreichte (Zn- oder Ca-) DTPA vorausgesetzt, was heißt, dass die Systeme x und z dieselbe Struktur und dieselben Parameterwerte aufweisen. Das verringert die Anzahl von freien Parametern im Modell. Die Biokinetik des Pu-DTPA-Komplexes wird als ähnlich der anderer M-DTPA-Moleküle angenommen, wobei ein schwacher Einfluss der M-Atome

postuliert wird (M = Ca, Metalle, Lanthaniden, Aktiniden). Die gemeinsame Struktur der Systeme x und z kann bei künftiger Weiterentwicklung der Modelle aufgeteilt werden. Eine äquimolare Reaktion zwischen Plutonium und DTPA (Komplexbildung) wird für Modellzwecke vorausgesetzt. Der Einfachheit halber wird der Komplex als stabil betrachtet, so dass keine Rückreaktion (Auflösung / Komplexzerstörung) berücksichtigt zu werden braucht. Diese Annahme wird durch die „hohe“ Stabilitätskonstante des Pu-DTPA-Chelats (im Vergleich zu der anderer Metall-DTPA-Komplexe) unterstützt, wie in [Vol78] berichtet. Die postulierte chemische Reaktion ist dann durch folgenden Ausdruck gegeben:



Natürlich kann die Reaktion nur in Kompartimenten ablaufen, in denen sowohl Plutonium als auch DTPA zu Verfügung stehen. Somit mussten die verschiedenen Systeme x, y und z für die Modellierung harmonisiert werden. Die Gruppe einigte sich auf die Verwendung des Modells von Leggett [Leg05] und des ICRP-30-Modells für den Magen-Darm-Trakt [ICRP 79] zur Beschreibung des Plutoniumstoffwechsels (System y). Die Struktur der Systeme x und z wurde an das Leggett-Modell angepasst. Als erstes wurden die Kompartimente identifiziert, in denen die Komplexbildung stattfindet. Zirkulierendes Plutonium wird von der ICRP und von Leggett als Plutonium im Blut plus den Weichgeweben mit schnellem Umsatz (Kompartiment ST0) definiert.

Das Modell für DTPA und den Pu-DTPA-Komplex muss Blut, extrazelluläre Flüssigkeiten und Wege für die Ausscheidung über den Urin und den Stuhl darstellen. Die entsprechenden Kompartimente im Leggett-Modell sind Blut1, Blut2 und ST0. Das Kompartiment Blut2 kann von DTPA nicht erreicht werden, weil kein Zufluss aus Organen angenommen wird. Somit wird dieses Kompartiment in den Systemen x und z nicht genutzt. Statt dessen ist das Kompartiment ST0 durch den Zu- oder Abfluss direkt mit Blut1 verbunden. Die Ausscheidung im Urin wird über Wege zur Blase modelliert. Zur Modellierung der erhöhten Ausscheidung über den Stuhl wird ein direkter Weg von Blut1 zu ULI¹⁸ vorgesehen. Wahrscheinlich muss in künftigen aktualisierten Fassungen des Modells ein Weg festgelegt werden, der auch die Leber (Galle) einschließt. Der Aufbau des zuerst gewählten x- und z-Systems ist in Abb. 6-14 dargestellt. In einem weiteren Schritt wird eine Darstellung eines neuen, stärker physiologisch geprägten Modells für „reine DTPA“ von der Gruppe behandelt. Die Darstellung extrazellulärer Flüssigkeiten im Leggett-Modell bedarf der Diskussion. Die Bedeutung des Kom-

¹⁸ Dieses Kompartiment beschreibt den „oberen Dickdarm“ (Upper Large Intestine). Zusammen mit dem Kompartiment für den „unteren Dickdarm“ (LLI = Lower Large Intestine), einem Kompartiment für den „Dünndarm“ (sml = Small Intestine) und einem Kompartiment für den Magen (Stomach) wird von der ICRP [ICP79] auf diese Weise der Verdauungstrakt modelliert.

partiments ST0, seine Beziehung zu den extrazellulären Flüssigkeiten, die Darstellung der DTPA-Wirkung in Leber und Skelett sind weitere offene Fragen, die noch untersucht werden müssen.

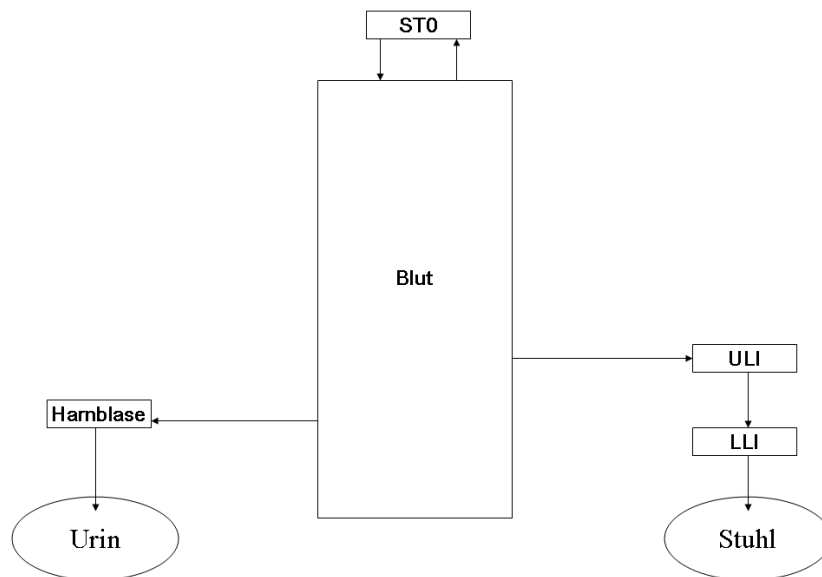


Abb. 6-14 Kompartimentstruktur der Systeme x und z (DTPA und Pu-DTPA)

Ausgangswerte für die Transferkoeffizienten in den Modellen wurden aus der Literatur und von vorhandenen Daten abgeleitet, müssen aber noch so weit verändert werden, dass sie an möglichst viele Falldaten angepasst werden können.

Der Komplexierungsprozess, der Plutonium(-atome) zwischen den Systemen y und z überträgt, wird unter Anwendung einer Kinetik zweiter Ordnung modelliert. Den Differentialgleichungen der drei Systeme wird jeweils ein Term angefügt, der vom Inhalt der entsprechenden Kompartimente aus dem x- und y-System abhängt. Somit sind die Gleichungen für Kompartiment (Nummer i) folgendermaßen gegeben:

$$\begin{aligned}
 & \ll \text{Standardsystem} \gg \quad \ll \text{Chemische Reaktion} \gg \\
 & d/dt x[i] = -k_1 * x[1] + k_2 * x[2] + \dots - K_R * f(x[i], y[i]) \\
 & d/dt y[i] = -k_4 * y[1] + k_3 * y[2] + \dots - K_R * f(x[i], y[i]) \\
 & d/dt z[i] = -k_5 * z[1] + k_6 * z[2] + \dots + K_R * f(x[i], y[i])
 \end{aligned}$$

Die Transferkoeffizienten k_1, k_2, \dots beschreiben den biokinetischen Transport der Atome / Moleküle (Standardsystem). Die Kinetik der chemischen Reaktion wird durch die Geschwindigkeitskonstante K_R dargestellt. Der Wert dieser Geschwindigkeitskonstante kann vom Umfeld in dem die Reaktion abläuft (z. B. pH-Wert, andere konkurrierende Reaktionen) abhängen. In einem ersten Schritt wird jedoch angenommen, dass K_R in jedem Kompartiment denselben

Wert aufweist, was gleiche Umfeldbedingungen in allen Kompartimenten unterstellt. Die Gruppe einigte sich auf die Verwendung einer einfachen Proportionalität ($f(x[1],y[1]) = x[1]*y[1]$). Das DTPA-Molekül selbst vermag Zellgrenzen nicht zu überschreiten; deshalb wird angenommen, dass die Komplexbildung nur in den Kompartimenten Blut1 und ST0 des gegenwärtigen systemischen Modells für den Plutoniumstoffwechsel abläuft.

Mehrere Fassungen des Modells wurden in definierten theoretischen Szenarien und tatsächlichen Kontaminationsfällen mit DTPA-Behandlung aus der IDEAS Datenbank [Hur08] eingesetzt. Im Allgemeinen ist es recht schwer, das vorgeschlagene Modell an die vorliegenden Daten anzupassen. Alle Beteiligten berichteten von numerischen Problemen während der Lösungen. Änderungen des Modells sind von den Mitgliedern der Gruppe angeregt und diskutiert worden. Einige der aufgeworfenen Fragen werden im vorliegenden Kapitel behandelt.

6.4.1 Zum Einfluss der Konstante K_R

Der Wert der Konstante K_R bestimmt das Verhalten des vorgeschlagenen Modells. Zur Untersuchung dieses Effekts wurde der Wert von $1 \cdot 10^{-6}$ bis $1 \cdot 10^{-9} \text{ Mol}^{-1} \text{ d}^{-1}$ verändert, und die Veränderungen bei den Modellergebnissen wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse für die Ausscheidung mit dem Urin und die Retention in der Leber sind in Abb. 6-15 dargestellt. Das in dieser Untersuchung angesetzte Szenario bestand aus einer Injektion von 1 Bq ^{239}Pu zur Zeit $t=0$ und anschließender Behandlung mit 1 g Ca-DTPA zum Zeitpunkt $t=1$ Tag nach Plutoniuminjektion. Wie zu erwarten, führen steigende Werte des „Geschwindigkeits“-Parameters K_R zu Ausscheidungsraten, die über den für den Fall ohne DTPA-Behandlung berechneten Werten liegen, was auf eine wirksame Entfernung des im Blut zirkulierenden Plutoniums zurückzuführen ist. Vor allen Dingen ist die Ausscheidung mit dem 24-Stunden-Urin signifikant erhöht. Die K_R -Werte haben offenbar nur einen geringen Einfluss auf die Dauer der erhöhten Ausscheidung mit dem Urin. Die Erhöhung der Ausscheidung mit dem 24-Stunden-Stuhl nach DTPA-Behandlung lässt sich ebenfalls beobachten, wenngleich weniger ausgeprägt als bei der Ausscheidung mit dem Urin. Für die niedrigsten Werte von K_R wird die Ausscheidung mit dem Stuhl nicht signifikant beeinflusst, selbst wenn eine Erhöhung der Ausscheidung mit dem Urin zu beobachten ist. Auch die Dauer der erhöhten Ausscheidung über den Stuhl wird nicht besonders beeinflusst. Nach der anfänglichen Erhöhung kurz nach Beginn der DTPA-Gabe wird die Ausscheidungsrate niedriger als die für den Fall ohne DTPA-Behandlung berechneten Werte, vor allem für höhere Werte von K_R (nach Entfernung der Aktivität aus der Zirkulation aufgrund der Wirkung von DTPA ist die spätere Ausscheidung auf die in anderen Organen gespeicherte Aktivität, die dann allmählich in den Kreislauf zurückfließt, zurückzuführen). Auf der anderen Seite können bei besonders niedrigen Werten K_R die Ausscheidungen mit dem Urin und dem Stuhl ein paar Tage nach der Behandlung

schnell in die Nähe der Werte kommen, die für den Fall ohne DTPA-Gabe vorausgesagt werden. Für die anderen signifikanten Organe der Plutoniumbiokinetik (z. B. Skelett und Leber) vermindert die Behandlung mit DTPA immer die Retention der Aktivität, wenn von hohen Werten für den Parameter K_R ausgegangen wird. Auf zwei Grenzfälle ist hinzuweisen:

- Für hohe Werte K_R (z. B. $1 \cdot 10^{-6}$) sind die Ausscheidungsraten mit dem 24-Stunden-Urin und –Stuhl am ersten Tag nach der Behandlung etwa um den Faktor 150 und 2 erhöht. Lange nach der Behandlung sind die Ausscheidungen mit dem 24-Stunden-Urin und -Stuhl sowie die Retention in den interessierenden Organen (Skelett und Leber) etwa um denselben Faktor 2,5 vermindert.
- Für niedrige Werte K_R (z. B. $1 \cdot 10^{-9}$) ist die Ausscheidung mit dem 24-Stunden-Urin am ersten Tag nach der Behandlung etwa um den Faktor 6 erhöht. Die Ausscheidung mit dem 24-Stunden-Stuhl wird weniger stark beeinflusst (der Erhöhungsfaktor liegt unter 1,1). Schon wenige Tage nach der Behandlung sind die Ausscheidungen mit dem 24-Stunden-Urin und -Stuhl praktisch überhaupt nicht mehr beeinflusst. Die Retention in den interessierenden Organen (Skelett und Leber) wird ebenfalls nicht signifikant beeinflusst.

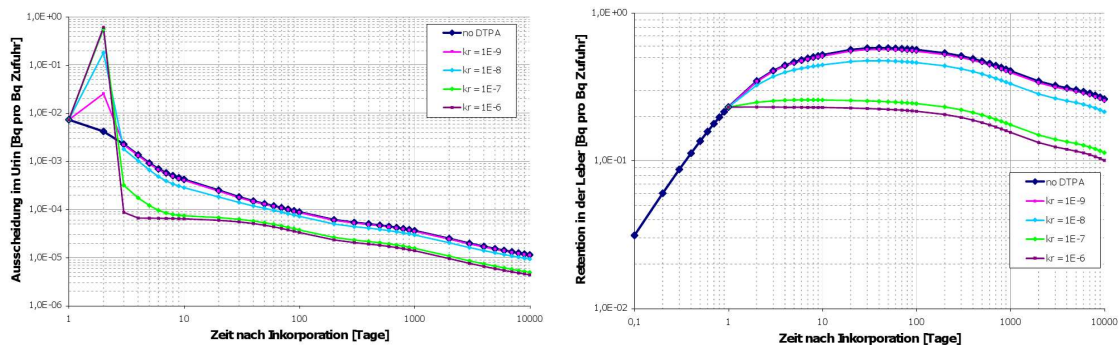


Abb. 6-15: Einfluss des Werts K_R auf die Ausscheidung mit dem Urin (links) und die Retention in der Leber (rechts)

Die Werte der beobachteten erhöhten Ausscheidung (mit dem Urin oder Stuhl) und deren Zeitdauer müssen mit den jeweiligen Falldaten verglichen werden. Dieser Parameter lässt sich ohne weiteres aus Messwerten berechnen. In der Literatur werden Faktoren im Bereich von 2 bis 100 berichtet.

6.4.2 Modelleigenschaften: Theoretische Szenarien

Die Gruppe untersuchte vier verschiedene theoretische Therapien, um die Eigenschaften des vorgeschlagenen Modells zu untersuchen und für dessen verschiedene Umsetzungen eine Art von Qualitätssicherung vorzunehmen. Das Szenarium geht von einer Injektion von $1 \text{ Bq } ^{238}\text{Pu}$ zum Zeitpunkt $t=0$ aus. Verschiedene mögliche Behandlungsoptionen wurden im

Modell angenommen und miteinander verglichen. Unmittelbar nach der Therapie liegen die DTPA-Moleküle in hohem Überschuss im Vergleich zu der insgesamt verfügbaren Plutoniummenge vor. Die Umrechnung der injizierten Aktivität und der verabreichten DTPA-Dosierung in der Einheit Mol zeigt einen Faktor bis zu $3,0 \cdot 10^{11}$ für das Verhältnis DTPA:Pu unmittelbar nach der Behandlung. Wie in Abb. 6-16 zu sehen ist, liegt nach der Behandlung alles mit dem Urin ausgeschiedene Plutonium erwartungsgemäß als Pu-DTPA-Komplex vor. Praktisch das ganze verfügbare Plutonium ist cheliiert, so dass die mathematische Darstellung des Komplexierungsprozesses nur einen geringen Einfluss aufweist.

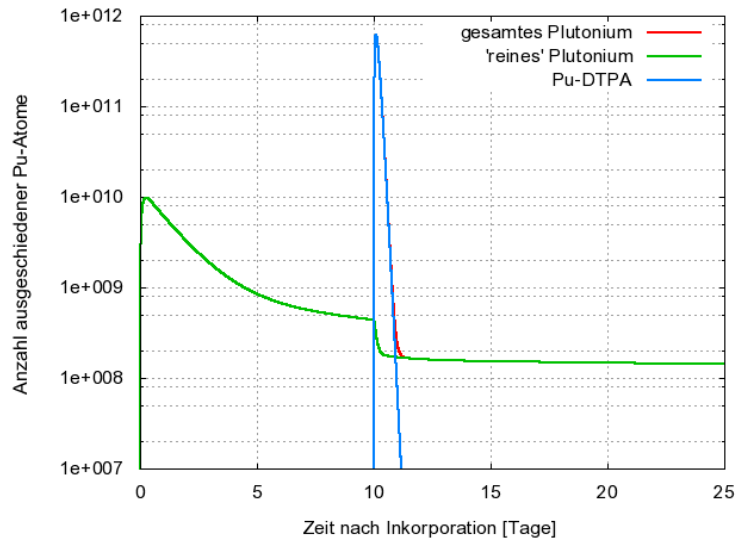


Abb. 6-16: Theoretisches Szenario: Behandlung 10 Tage nach Aufnahme durch Injektion, Verteilung der ausgeschiedenen Plutoniumatome auf die Kompartimentsysteme y und z.

Die unterschiedlichen Dosierungen zeigen im Modell keine signifikante Wirkung (siehe Abb. 6-17), weil sich die Größenordnung des Verhältnisses DTPA:Pu nicht signifikant ändert.

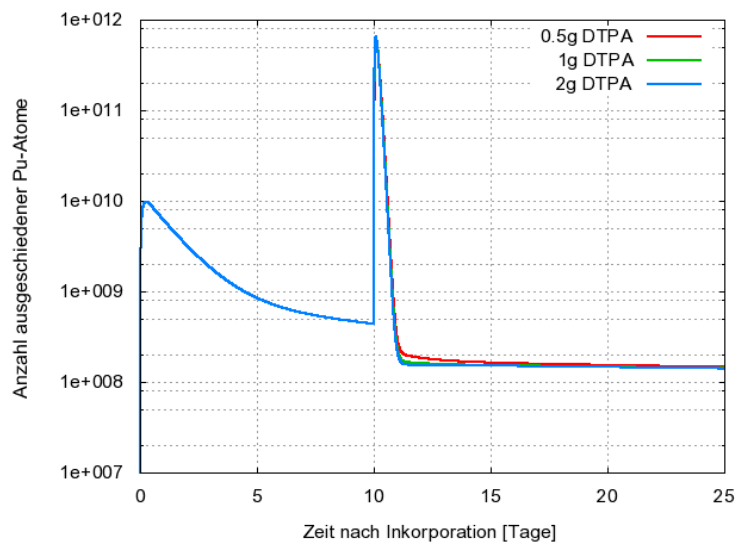


Abb. 6-17: Theoretisches Szenario: Behandlung 10 Tage nach Aufnahme durch Injektion; Auswirkung verschiedener DTPA-Dosierungen auf die Plutoniumausscheidung mit dem Urin

6.4.3 Modellanwendung: Fallstudien

Aus der IDEAS Datenbank wurden zwei Fälle mit Plutoniumaufnahme durch Wunden und zwei Fälle mit Plutoniumaufnahme durch Inhalation ausgewählt [Hur08], weil in ihnen über Messungen in vivo ebenso wie in vitro umfangreiche Nachuntersuchungen vorlagen. Allerdings ist die Anpassung des Modells sehr empfindlich auf die Qualität der biologischen Analysedaten und der Annahmen in Bezug auf die Aufnahme.

Fall 208 : Wundkontamination mit Pu + Am

Dieser Fall wurde von Piechowski [Pie89] vorgestellt. Er ereignete sich in einem Analyselabor für die radiochemische Charakterisierung von Aktiniden. Ein Beschäftigter benutzte einen Schraubendreher, um eine Schelle an einem Rohr zu befestigen. Der Schraubendreher rutschte ab und verletzte den linken Zeigefinger in der Höhe des 3. Gliedes. Der Verletzte wurde in die Medizinische Abteilung geschickt. Dort wurde eine Wundkontamination festgestellt und eine Stunde nach dem Unfall eine Perfusion mit DTPA (500 mg in einer Stunde) durchgeführt. Eine sorgfältige Hautdekontamination wurde vorgenommen; die Wunde wurde mit einer DTPA-Lösung ausgewaschen. Die Isotopenzusammensetzung: Alphaaktivität $^{239/240}\text{Pu} = 26\%$, $^{238}\text{Pu} = 60\%$, $^{241}\text{Am} = 14\%$; Beta/Alpha-Aktivitätsverhältnis = 22.

Eine Summe von vier Exponentialtermen wurde an die Wundretentionsdaten angepasst und auf den zweiten Tag zurück extrapoliert, um die Aufnahme des Pu von der Wunde ins Blut zu beschreiben. Eine gute Anpassung an die Wundretention wurde erreicht. Das Modell kann die beobachtete erhöhte Ausscheidung nicht richtig beschreiben (s. Abb. 6-18). Die beobachtete Pu-Ausscheidung mit dem Urin ist oft höher als die vermutete Menge, die aus der Wunde austritt und zur Chelatisierung zur Verfügung steht. Mithin besteht ein gewisser Fehler in dem Aufnahmmodell auf Grund der in-vivo-Messung der Wunde.

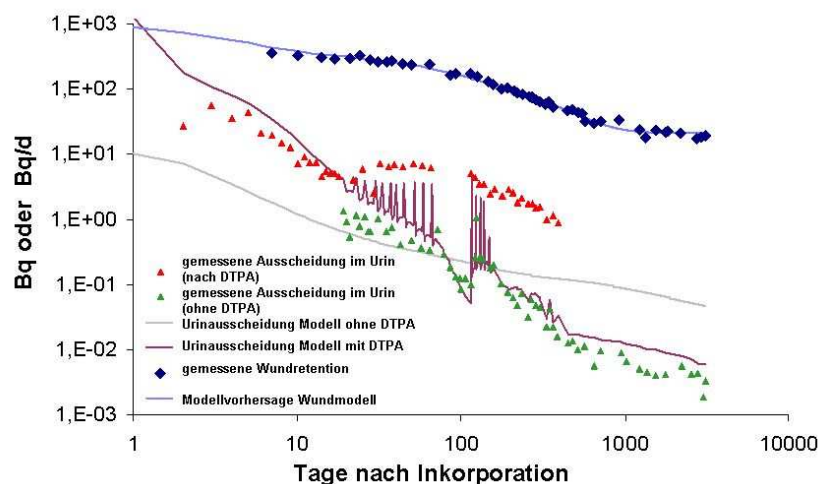


Abb. 6-18: Wundretention und tägliche Ausscheidung mit dem Urin im Fall 208; Messdaten und Modellvoraussagen.

Die Zeitspanne zwischen der Aufnahme von Plutonium und der ersten DTPA-Behandlung (größer als 1 d) ist wichtig, denn das Modell weist eine starke Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und -zeit (12 h im Vergleich zu 6 h im Vergleich zu 1 h nach Inkorporation) und von der Zeit vor der Urinprobenahme (in Stunden) auf. Obwohl ein Vergleich der Modellvoraussagen mit den beobachteten Ausscheidungsdaten vermuten lässt, dass das Modell die Wirkdauer der DTPA-Behandlung unterschätzt, weil wohl ein für die Chelatbildung zur Verfügung stehender Pu-Pool nicht mit einbezogen wird, ist es wegen der Unsicherheit in der Pu-Aufnahmegeschwindigkeit aus der Wunde und der genauen Zeit zwischen DTPA-Injektion und Urinprobenahme schwer, eindeutige Schlüsse zu ziehen.

Fall 123 : Wundkontamination durch Pu-239

Dieser Fall wurde von Jeanmaire [Jea64] berichtet. Eine Handverletzung wurde durch ein zerbrochenes Glas verursacht, und die Handschuhe waren mit sechswertigem ^{239}Pu kontaminiert. Eine Oberflächendekontamination verringerte die Kontamination von ca. 2,22 MBq auf ca. 555 kBq. Durch chirurgische Exzision wurde dieser Wert auf etwa 74 kBq gesenkt. Aktivitätsmessungen an Hand, Blut, Urin, Stuhl und Knochen wurden durchgeführt, und DTPA wurde injiziert. Wie im Fall 208 wird die Aufnahmegeschwindigkeit aus der Wunde in das Blut mittels einer Summe von vier Exponentialtermen beschrieben, die an die Wundenretentionsdaten angepasst wurden. In diesem Fall gab es allerdings keine frühen Wunddaten, so dass die Rückextrapolation weniger zuverlässig war. Über einige Tage hinweg wurde eine ausgeprägte Wirkung von DTPA auf die Ausscheidung mit dem Urin beobachtet; sie war um etwa 2 Zehnerpotenzen erhöht. Das ließ sich vom Modell unter der Annahme nicht beschreiben, dass nur die zirkulierende Pu-Menge für die Chelatbildung zur Verfügung stand. Der schnelle Komplexierungsprozess beherrscht die Modellergebnisse, und nur kurzzeitige Ausscheidungserhöhungen werden vorausgesagt.

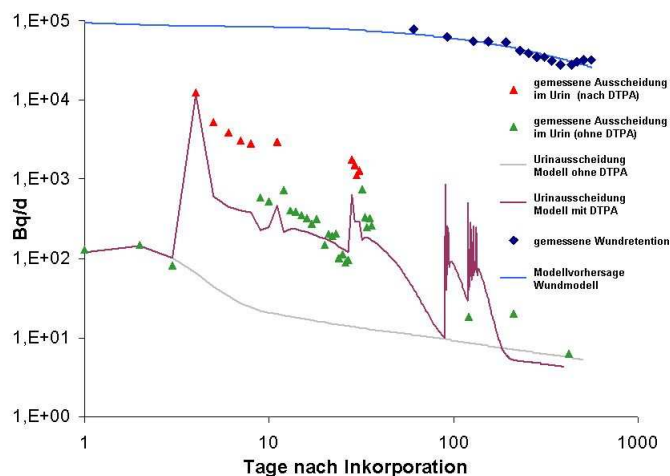


Abb. 6-19: Wundretention und tägliche Ausscheidung mit dem Urin im Fall 123; Messdaten und Modellvoraussagen.

Fälle 47 und 240 : Inhalation von Pu + Am

Diese beiden Fälle einer mit DTPA-Injektion behandelten berufsbedingten Inhalation wurden ebenfalls wegen der vorhandenen Datenmengen ausgesucht, doch ließ sich die Anwendung des Pu-DTPA-Modells in diesem Fall im Verlauf des CONRAD-Projekts nicht durchführen. Diese Anwendung bleibt einer künftigen Arbeit vorbehalten.

6.4.4 Zusammenfassung und Perspektiven des CONRAD-Ansatzes

Für die untersuchten theoretischen Szenarien zeigte das Modell das erwartete Verhalten, doch ließ sich mit der bisher vorgeschlagenen Modellstruktur keine gute Anpassung an Daten aus tatsächlichen Fällen erreichen. Das jetzige Modell und seine Modifikationen weisen einige interessante Merkmale auf, sind aber noch nicht wirklichkeitsnah. Neue Modifikationen, darunter Wege für DTPA und Komplexierung in Leberkompartimenten, werden zur Zeit untersucht. Dennoch ist aus den Untersuchungen bis jetzt einiges in Erfahrung gebracht worden:

- Die Fragestellung erwies sich als komplizierter denn erwartet.
- Der Komplexierungsprozess beherrscht die Ausscheidung.
- Die Anpassung des Modells an veröffentlichte Daten hängt vor allen Dingen von der Genauigkeit der Aktivitätsmessungen ab.

Einige Punkte werden von der Gruppe diskutiert und sollen bei der weiteren Entwicklung des Modells umgesetzt werden. Nachstehend werden einige davon aufgezählt¹⁹.

- Integration des neuen Modells für „reine DTPA“.
- Charakterisierung des „zur Chelatbildung verfügbaren Plutoniums“ (Lokalisierung, chemische Form, ...).
- Welche relativen Beiträge liefern der Kontaminationsort (z. B. Lunge oder Wunde) und die systemischen Retentionskompartimente zur Menge des ausgeschiedenen Pu?
- Welche Halbwertszeit weisen die Pu-DTPA-Komplexe auf, und was ist die Bildungskinetik aus Pu-Transferrin?
- Wie hängt das Verhalten in vivo von Plutonium und DTPA von der chemischen Form des Plutonium ab?
- Wirkungsabhängigkeit von der DTPA-Dosierung?

¹⁹ Eine ausführlichere Beschreibung und Diskussion findet sich im Abschlussbericht des Projekts CONRAD [Lop08].

Die CONRAD Arbeitsgruppe fasst ihr Projekt folgendermaßen zusammen:

„Wir haben uns langsam an den Mechanismus der Dekorporationstherapie herangearbeitet, sind aber noch weit von einem vollständigen Verständnis entfernt. Der CONRAD-Ansatz erweist sich als aussichtsreich bei der Entwicklung eines generischen Modells für eine Dekorporationstherapie. Die Gruppe hat zahlreiche Fragen untersucht und diskutiert. Ein großer Vorteil ergab sich daraus, dass die Mitglieder der Gruppe aus unterschiedlichen Wissenschaftsbereichen kamen (z. B. Biologie, Physik, Medizin, Toxikologie) und ihre verschiedenen Sichtweisen und Erfahrungen in die Diskussion einbringen konnten. Allerdings stieß die Gruppe bei den meisten behandelten Problemen auf weitere offene Fragen statt auf direkte Antworten auf die ursprünglich gestellte Frage. Es sind weitere Forschungsanstrengungen notwendig, wenn man die Dekorporation durch DTPA verstehen, beschreiben/modellieren und optimieren will. Vor allem ist eine Reihe von genau geplanten Tierversuchen notwendig. Die Gruppe möchte diese wichtigen Arbeiten auch über den Rahmen des CONRAD-Projekts hinaus fortführen.“

7 Diskussion

Das FZK-DTPA-Projekt begann 2005 und wird 2008 und danach fortgesetzt. Im Grunde stellt dieser „Abschlussbericht“ erst Zwischenergebnisse auf dem Weg zum biokinetischen Modell einer DTPA-Therapie dar, wie sie in den drei Jahren der Finanzierung durch das Land Baden-Württemberg (2005 – 2007) erzielt wurden. Das Problem einer Modellierung der DTPA-Therapie ist sehr kompliziert, und noch viele spezifische Fragen sind unbeantwortet. Wesentlich mehr experimentelle Daten aus eigens dafür entworfenen Versuchen sind erforderlich.

Die Sammlung alter Therapiefälle im FZK erwies sich als komplizierter als ursprünglich angenommen. Die Daten waren auf verschiedene Institute des FZK verteilt und mussten von der Gruppe gesammelt und zusammengeführt werden. Während dieser Datensammlung wurden viele Lücken und „Fehlanpassungen“ festgestellt. Auch Datenschutzfragen mussten gelöst werden, weil die erhobenen Daten personenbezogen sind und besonders gehandhabt werden müssen. Schließlich wurden die Daten anonymisiert, und eine Datenbank wurde erstellt. Diese Datenbank ist ein nützliches Hilfsmittel, denn jetzt kann man ohne Schwierigkeiten Daten aus wirklichen Fällen für die Modellierung auswählen. Einige der betreffenden Fälle sind bereits früher veröffentlicht worden und finden sich auch in den IDEAS-Datenbanken [Hur08]. Diese Datensätze werden durch weitere, von der Gruppe gesammelte Datenpunkte erweitert. Sobald alle datenschutzrechtlichen Aspekte geklärt sind, können auch einige „neue“ Fälle aus der FZK-Datenbank hinzugefügt werden.

Bei der Modellierung wurden zwei klar getrennte Ansätze gewählt. Bei der (halb)empirischen Modellierung soll die Ausscheidung mit dem Urin durch „einfache“ mathematische Formeln beschrieben werden. Dieser Ansatz eignet sich zur Beurteilung der ursprünglichen Aufnahme und deren Verringerung durch die DTPA-Therapie. Der zweite, von der Gruppe gewählte Ansatz war die Modellierung der Plutoniumbiokinetik im Kompartimentformalismus und die Erweiterung der bestehenden Modelle durch Einbeziehung der DTPA-Effekte.

Eines der „direkten“ Ergebnisse des FZK-DTPA-Projekts ist die für die Anwendung des halbempirischen Modells, welches in Kapitel 5 dargestellt wurde, entwickelte Software. Mit diesem Hilfsmittel lassen sich Daten über die Ausscheidung mit dem Urin nach einer DTPA-Therapie interpretieren. Das Programm wird noch erweitert und umfasst dann auch eine Methode zur „groben Dosisermittlung“ mit ICRP-Referenz-Dosiskoeffizienten. Eine Beschreibung des Modells und der Software ist für Ende 2008 vorgesehen. Die erhobenen Falldaten aus der FZK-Datenbank werden im Anschluss mit der erweiterten Version des Hilfsmittels neu interpretiert.

Physiologische Prozesse, die das biokinetische Verhalten von Plutonium, DTPA und dem Pu-DTPA-Komplex bestimmen, wurden untersucht. Eine physiologisch belastbare Interpretation und Neuformulierung/Optimierung biokinetischer Modelle ist zur Modellierung notwendig, wenn Dekorporierungseffekte einbezogen werden sollen. Zahlreiche Veröffentlichungen (vorwiegend Fallbeschreibungen und Tierversuche), vor allem aus den 1970er Jahren, wurden untersucht. Leider sind die Informationen aus diesen Arbeiten oft nicht mit denen anderer Veröffentlichungen zu vergleichen, und es fehlen gelegentlich wichtige Informationen, die für eine physiologische Interpretation der veröffentlichten Daten benötigt würden. Viele Fragen über biochemische und physiologische Aspekte der Dekorporierungstherapie sind noch ungeklärt.

Nur sehr grundlegende Arbeiten an mechanistischen Modellen (siehe Kapitel 6.2 und 6.3) wurden durchgeführt, bevor die FZK-Gruppe mit der CONRAD-Gruppe zusammenarbeitete. Der CONRAD-Ansatz (in Kapitel 6.4 beschrieben) ist zur Zeit der aussichtsreichste. Zusammen mit Eric Blanchardon von IRSN²⁰ leitete ein Mitglied der FZK-Gruppe die Arbeitsgruppe, die sich mit der Modellierung der DTPA-Wirkung beschäftigte. Besonders der Austausch mit Fachleuten aus unterschiedlichen Gebieten (z. B. Biologen, Toxikologen, Ärzten und Physikern) war sehr wertvoll. Die Diskussionen bei den Sitzungen der Gruppe in Madrid, Karlsruhe

²⁰ L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

he, Athen und Paris waren sehr fruchtbar und warfen zahlreiche „neue“ Fragen über die DTPA-Therapie auf. Die Arbeitsgruppe DTPA möchte ihre Tätigkeit in Zukunft fortsetzen.

Sobald die neuen generischen Modelle vorliegen, lassen sich die Daten über die Ausscheidung mit dem Urin nach einer Dekorporierungstherapie mit DTPA interpretieren, und die Wirkung der Therapie lässt sich quantifizieren. Auf der Grundlage einer belastbaren Kenntnis der wissenschaftlichen Basis für die Therapie mit DTPA lassen sich Therapieansätze optimieren, so dass in jedem Fall eine maximale Dosisreduktion erreicht werden kann. Das ist nicht nur in kerntechnischen Einrichtungen wichtig, in denen mit Plutonium umgegangen wird (z.B. Kernkraftwerken), sondern auch angesichts eines möglichen Nuklearterrorismus, bei dem Szenarien mit zahlreichen Opfern, die Plutonium oder Transurane inkorporiert haben, in Betracht gezogen werden müssen. Die endgültigen Versionen der hier entwickelten Modelle werden einen wichtigen Schritt im Hinblick auf die Bereitschaft für Notfälle in solchen Szenarien darstellen.

8 Literatur

- [Ald72] Alderhout J. *Bioassay Results of a Case of Plutonium Inhalation, Symp. Proc. Assessment of Radioactive Contamination in Man, STI/PUB/290, IAEA, Vienna, pp. 635–639. 1972*
- [And59] Anderegg G. et al. Komplexe XXX. *Diathylentriamin-pentaessigsäure (DTPA)*. *Helvetica Chimica Acta*, 42, 827 – 836, 1959
- [Ans07] Ansoborlo E et al. *Current and future radionuclide speciation studies in biological media*, *Radiation Protection Dosimetry Advance Access* published online on June 19, *Radiation Protection Dosimetry*, doi:10.1093/rpd/ncm258,1-6, 2007
- [And83] Anderson DH, *Compartmental Modeling and Tracer Kinetics*, Springer, Berlin, 1983.
- [Bai03] Bailey BR et al. *An analysis of a puncture wound case with medical intervention*. *Radiation Protection Dosimetry*, **105**, 509, 2003.
- [Bre83] Breitenstein BD, *1976 Hanford Americium Exposure Incident: Medical Management and Chelation Therapy*, *Health Physics*, **45**, 855-866, 1983.
- [Cat68] Catsch A, *Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen – Therapeutische Grundlagen*. Thiemig, München, 1968.

- [Cro02] Crooks, WJ. *Nuclear Criticality Safety Engineering Training Module 10 - Criticality Safety in Material Processing Operations, Part 1* (PDF). Retrieved on 2006-02-15, 2002.
- [Dur72] Durbin PW, *Plutonium in Man: A new look at the old data*. In Radiobiology of Plutonium (Hrsg.: Stover BJ, Jee WSS), 469-530, J.W. Press, Salt Lake City, UT, 1972.
- [Dur06] Durbin PW, *The chemistry of the actinide and transactinide elements*. In: Morss, L. R., Edelstein, N. M., Fuger, J. and Katz, J. J., Eds. third edn, Vol. 5, 2006.
- [Fil03] Filipy RE and Russell JJ, *The United States Transuranium and Uranium Registries as resources for actinide dosimetry and bioeffects* Radiat Prot Dosimetry, **105**, 185 - 187, 2003.
- [FDA04] US Food and Drug Administration. *FDA approved drugs to treat internal contamination from radioactive elements*. FDA Press Release P04-78 (2004)
- [FDA08] Website of the FDA, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/dtpa/>, accessed at 28.03.2008
- [Fri06] Fritsch Pet al. *Modelling of bioassay data from a Pu wound treated by repeated DTPA perfusions: Biokinetics and dosimetric approaches*. Radiation Protection Dosimetry, submitted, 2006
- [God83] Godfrey K, *Compartmental Models and their Applications*, Academic Press, London, 1983.
- [Grap06] Grappin, LP et al. *Exposition aux actinides : bilan des injections de Ca-DTPA dans les centres CEA-COGEMA*. Gif-sur-Yvette, CEA, 2006.
- [Hal78] Hall RM et al., *A Mathematical Model for Estimation of Plutonium in the human Body from urine Data influenced by DTPA Therapy*, Health Physics, **34**, 419-431, 1978.
- [Hur08] Hurtgen C et al. *IDEAS Internal contamination database: A compilation of published internal contamination case. A tool for the internal dosimetry community*. to be published in Radiation Protection Dosimetry, 2008.
- [ICRP72] ICRP, *The Metabolism of Compounds of Plutonium and other Actinides*, ICRP Publication 19, Pergamon Press, Oxford, 1972.
- [ICRP79] ICRP, *Limits on Intakes of Radionuclides by Workers*, ICRP Publication 30, Pergamon Press, Oxford, 1979.

- [ICRP86] ICRP, *The Metabolism of Plutonium and Related Elements*, ICRP Publication 48, Pergamon Press, Oxford, 1986.
- [ICRP87] ICRP, *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*, ICRP Publication 53, Ann ICRP 18(1-4): 1-377.
- [ICRP94] ICRP, *Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2*, ICRP Publication 67, Pergamon Press, Oxford 1994.
- [ICRP94a] ICRP, *Human Respiratory Tract Model for Radiation Protection*, ICRP Publication 66, Pergamon Press, Oxford 1994.
- [ICRP98] ICRP, *Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers*, ICRP Publication 78, Pergamon Press, Oxford 1998.
- [ICRP02] ICRP, *Supporting Guidance 3: Guide for the Practical Application of the ICRP Human Respiratory Tract Model*, Pergamon Press, Oxford 2002.
- [ICRP06] ICRP, *Human alimentary tract model for radiological protection*, ICRP Publication 100, Pergamon Press, Oxford 2006.
- [Jac96] Jacquez JA, *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, BioMedware, Ann Arbor, 1996.
- [Jaq99] Jacquez JA, *Modeling with Compartments*, BioMedware, Ann Arbor, 1999.
- [Jam07] James AC et al. *USTUR whole body case 0269 : demonstrating effectiveness of I.V. Ca-DTPA for Pu*. Radiation Protection Dosimetry, submitted.
- [Jea64] Jeanmaire L et al. *Interpretation de résultats après contamination par le plutonium*. STI/PUB/84; Assessment of Radioactivity in Man., Proc. Symp. Heidelberg, Germany. 11.-16 May 1964, 617-628, 1964
- [Jec72] Jech JJ et al. *Interpretation of human urinary excretion of plutonium for cases treated with DTPA*. Health Physics, **22**,787, 1972.
- [Jol72] Jolly L Jr et al. *Treatment and evaluation of a plutonium-238 nitrate contaminated puncture wound. A two-year case history*. Health Physics, **23**, 333, 1972.
- [Jon85] Jones SR, *Derivation and Validation of a Urinary Excretion Function for Plutonium applicable over tens of Years post Uptake*, Radiat. Prot. Dosimetry, 11(1), 19-27, 1985.
- [Ket42] Kety SS, *The lead citrate complex ion and its role in the physiology and therapy of lead poisoning*, J Biol Chem, **14**, 181-192, 1942.
- [Kho94] Khokhryakov VF, *Plutonium excretion model for the healthy man*. Radiat. Prot. Dosimetry, **53**(1-4), 235-239, 1994.

- [LaB94] LaBone TR, *Evaluation of Intakes of Transuranics influenced by Chelation Therapy*, In *Internal Radiation Dosimetry* (Ed. Raabe OG), 461-476, Medical Physics Publishing, Madison, 1994.
- [LaB02] LaBone TR, *A Comparison of Methods Used To Evaluate Intakes or Transuranics influenced by Chelation Therapy*, HPS Summer School on Internal Dosimetry, Gainesville FL, 2002.
- [Lan80] Langham W et al., *Distribution and Excretion of Plutonium administered intravenously to man*, *Health Physics*, **38**, 1031-1060, 1980.
- [Leg87] Legget RW and Eckerman KF, *A Method for Estimating the systemic Burden of Pu from Urinalyses*, *Health Physics*, **52**(3), 337-346, 1987.
- [Leg05] Legget RW et al., *Mayak Worker Study: An Improved Biokinetic Model for Reconstructing Doses from Internally Deposited Plutonium*, *Radiation Research* **164**, 111-122, 2005.
- [Lop06] Lopez MA et al., *Coordination of Research in internal dosimetry in Europe: The CONRAD Project*, *Radiat Prot Dosimetry*, Advance Access published on August 8, 2007; doi: doi:10.1093/rpd/ncm350, 2006
- [Lop08] Lopez MA et al., *Final Report of CONRAD Work Package 5 "Coordination of Research on Internal Dosimetry"*. EC Project Num FP6-12684. EURATOM 2005-2008. Editorial CIEMAT. ISBN 978-84-7834-583-0, 2008
- [Luc02] Luciani A, *Plutonium Biokinetics in Human Body*, Dissertation TU Karlsruhe und Wissenschaftlicher Bericht FZKA-6748 des Forschungszentrums Karlsruhe, Karlsruhe 2002.
- [Men05] Menetrier F et al., *Treatment of accidental intakes of plutonium and americium: guidance notes*. *Appl Radiat Isot*, **62**(6), 829-46, 2005.
- [Men07] Mentrier F et al., *TIARA: Treatment initiatives after radiological protection*, to be published in *Radiation Protection Dosimetry*, Advance Access No:doi:10.1093/rpd/ncm298
- [New98] Newton D et al., *Uptake of Pu by the human liver*. *Radiat. Prot. Dosim.* **80**, 385-395, 1998.
- [Nor75] Norwood WD, Newton CE jr., *U.S. Transuranium Registry study of thirty autopsies*. *Health Physics* **28**, 669-675, 1975.
- [Nos06] Nosske D et al. *The work of the CONRAD Task Group 5.2: Research Studies on biokinetic models*, *Radiat Prot Dosimetry*, Advance Access published on June 7, 2007; doi: doi:10.1093/rpd/ncm257, 2006

- [NRPB07] National Council of Radiation Protection & Measurements, *Development of a biokinetic model for radio-nuclide contaminated wounds and procedures for their assessment, dosimetry and treatment*. NCRP Report No. 156, 2007.
- [Ohl78] Ohlenschlager LH et al. *Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body*. Health Physics **35**, 694, 1978.
- [Paq95] Paquet F et al. *Subcellar and intranuclear localization of neptunium-237 (V) in Rat Liver*. Radiat. Res., **143**, 214–218, 1995.
- [Paq03] Paquet F. et al. *The contribution of chemical speciation to internal dosimetry*, Radiat. Prot. Dosimetry, **105**, 179-184, 2003.
- [Par73] Parker, H. M. (1973). "plutonium, industrial hygiene, health physics, and related aspects" in uranium-plutonium-transplutonic elements, *handbook of experimental pharmacology*. New York, Springer, 1973.
- [Par81] Parkinson J Jr. And Henley LC, *A proposed long-term excretion equation for Plutonium*, Health Physics, **40**, 327-331, 1981.
- [Pie89] Piechowski, JD et al., *Model and practical information concerning the radiotoxicological assessment of a wound contaminated by plutonium*. Radiation Protection Dosimetry **26**, 265, 1989.
- [Pla90] Planas-Bohne F and Rau W. *Comparison of the binding of ⁵⁹Fe- and ²³⁹Pu-transferrin to rat liver cell membranes*. Hum. Exp. Toxicol., **9**, 17–24, 1990.
- [Pol97] Polig E, *Labels of Surface seeking Radionuclides in the Human Skeleton*, Health Physics **72**(1), 19-33, 1997.
- [Pol01] Polig E, *Modeling the distribution and dosimetry of internal emitters: A Review of mathematical procedures using Matrix Methods*, Health Physics, **81**, 491-501, 2001.
- [Pre01] Press WH et al., *Numerical Recipes in C++: The Art of Scientific Computing*, 2nd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- [Psc02] Pschyrembel – *Klinisches Wörterbuch*, 259.te Auflage, de Gryter, Berlin, 2002
- [RiPhyKo07] *Richtlinie für die physikalische Strahlenschutzkontrolle zur Ermittlung der Körperdosis*, Anlage zum Rundschreiben des Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit vom 12.01.2007
- [Rup01] Ruprecht, J, *Ditripentat-Heyl® (DTPA), Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA), Literaturübersicht. 1. Auflage Februar 2001*, Wissenschaftliche Abteilung, Chem.-pharm. Fabrik Heyl GmbH & Co. KG, Berlin, 2001

- [Sun99] Sun C and Lee D, *A Model of the Retention, translocation and excretion of systemic Pu*. Health Physics, **49**(6), 1115-1137, 1985.
- [San03] Sanchez G and Lopez-Fidalgo J, *Mathematical Techniques for solving analytically large Compartmental Systems*, Health Physics, **85**(2), 184-193, 2003.
- [Sch75] Schlieper CA, *Grundfragen der Ernährung*, 3te Auflage, Verlag Handwerk und Technik GmbH, Hamburg, 1975
- [Sch87] Schuler F and Taylor DM. *The subcellular distribution of ^{238}Pu and ^{239}Pu in primary cultures of rat hepatocytes*. Radiat. Res. **110**, 362–371, 1987.
- [Sch96] Schäfer SG et al. *Plutonium - Eine toxikologische Bestandsaufnahme*. Deutsches Ärzteblatt **93**, A-2151-2156, 1996
- [Sco74] Schofield GB et al. *Assessment and management of a plutonium contaminated wound case*. Health Physics , **26**, 541, 1974.
- [Sta83] Stather JW et al, *The retention of ^{14}C -DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection*. Health Phys, **44**, 45-52, 1983.
- [Tal93] Talbot RJ et al., *Metabolism of Injected Pu in two healthy men*, Health Phys **65**, 41-46, 1993.
- [Tay73] Taylor DM. *Chemical and physical properties of plutonium*. In Uranium, Plutonium, Transplutonic elements H. C. Hodge, J. N. Stannard, J. B. Hirsch (Eds), Springer – Verlag, Heidelberg, 323-347, 1973.
- [Tru66] Truhaut R et al. Research in the complexon series. I. Detoxicant capacity of Ca-DTPA in experimental chronic plutonium poisoning in rats. II. Influence of the repeated intravenous administration of Ca-DTPA on the elimination of trace elements in rats. 3. Preliminary results of the study, in rats, of the modalities of calcium elimination after ^{45}Ca -DTPA injection. Ann. Biol. Clin., **24**, 419-439, 1966.
- [UST07] http://www.ustur.wsu.edu/Case_Studies/Radiochemistry/xls/0679_RadChem.xls , USTUR Case 0679 online
- [Voe97] Voelz G et al., *A 32-year medical follow-up of Manhattan Project Plutonium workers*, Health Physics, **37**, 445-485, 1979.
- [Vol78] Volf V, *Treatment of incorporated transuranium elements*, IAEA Technical Reports Series No .184, International Atomic Energy Agency, Wien 1978.