

Richtlinien für die Durchführung von pharmakokinetischen Untersuchungen mit radioaktiv markierten Substanzen am Menschen.

(12. April 1976)

1. Organisation

Initiant ist die an den Untersuchungen primär interessierte Stelle. Der Versuchsleiter ist Beauftragter des Initianten. Zusammen mit seinem fachtechnischen Vorgesetzten bzw. dem beteiligten Chefarzt, ist er für die Durchführung des Versuchs verantwortlich.

Der Versuchsleiter muss ein Arzt sein, der vom Eidg. Gesundheitsamt gemäss Art. 6c der SSV0 für die Anwendung radioaktiver Nuklide am Menschen ermächtigt ist. Er soll über eine ausreichende klinisch-experimentelle Erfahrung verfügen.

Die ärztlichen Mitarbeiter müssen über ein ärztliches Diplom (inländisch oder ausländisch) verfügen.

2. Art der Prüfungen

Wissenschaftliche Untersuchungen mit radioaktiv markierten Stoffen am Menschen unter klinischen Bedingungen oder in einem in bezug auf Personal und Einrichtung adäquat ausgestatteten Institut.

3. Erforderliche Voruntersuchungen

Als Voraussetzung der geplanten Prüfung ist eine Reihe von Untersuchungen durchzuführen, die kritisch zu beurteilen sind und als Grundlage für den Versuchsplan dienen. Es handelt sich dabei zum Teil um Voruntersuchungen tierexperimenteller Art, zum Teil um Voruntersuchungen am Menschen mit dem zu prüfenden nicht radioaktiven Präparat, ferner um Prüfungen des Präparats selber.

### 3.1. Erforderliche tierexperimentelle Voruntersuchungen

#### 3.1.1. Akute Toxizität (qualitativ und quantitativ) bei einmaliger Applikation.

Letaldosen müssen mindestens an 2 Tierarten ermittelt sein.

3.1.2. Subchronische Toxizität bei täglicher Applikation. Dosierung: mindestens 3 Dosierungshöhen, davon die unterste ohne toxische Wirkung, die höchste stark toxisch wirksam. Untersuchungen an mindestens 2 Tierarten. Dauer mindestens 28 Tage, bei vorgesehener einmaliger Applikation am Menschen mindestens 10 Tage.

#### 3.1.3. Pharmakokinetik.

Die tierexperimentellen Untersuchungen müssen Auskunft geben über die Absorbierbarkeit, die Gesamtausscheidung (Kinetik und Wege), sowie die Verteilung (als Funktion der Zeit) des radioaktiven Präparates einschliesslich der aus diesem im Organismus entstehenden radioaktiven Folgeprodukte. Wichtig sind Angaben über Affinität und Halbdauer in den "kritischen Organen" (s. Anhang).

#### 3.1.4. Pharmakodynamik.

Tierexperimentelle pharmakodynamische Daten zur Charakterisierung des Präparats.

### 3.2. Humanpharmakologie ("Phase I")

Verträglichkeitsprüfung mit unmarkierter Substanz, "dose range finding".

### 3.3. Das markierte Präparat und dessen radiochemische Reinheit.

Das Radionuklid, seine Isotopenreinheit, seine Stellung im Molekül und die spezifische Aktivität des Präparats sind anzugeben. Die chemische und radiochemische Reinheit des Präparats muss gemäss angegebenen Prüfverfahren (z.B. Dünnschichtchromatographie) wenigstens 98% betragen. Es muss, einschliesslich seiner Verunreinigungen, chemisch-analytisch mit einem nicht radioaktiven

Präparat übereinstimmen, das an Tieren toxikologisch geprüft und in den in Frage kommenden Dosen auch am Menschen als verträglich befunden wurde.

#### 4. Versuchspersonen

##### 4.1. Auswahlkriterien für Versuchspersonen

Als Versuchspersonen kommen gesunde Menschen sowie Patienten in Betracht, welche sich freiwillig und auf Grund eines Probandenkontraktes oder einer mündlichen oder schriftlichen Aufklärung für die Versuche mit der Prüfsubstanz zur Verfügung stellen. Das Alter der Versuchspersonen soll für Männer nicht unter 18, für Frauen nicht unter 40 Jahren liegen. Schwangere dürfen nicht als Probanden herangezogen werden.

##### 4.2. Einwilligung und Rücktrittsrecht

Die Einwilligung der Versuchsperson ist vor dem Versuch einzuholen. Sie kann mündlich oder schriftlich erfolgen. Die Versuchspersonen haben das Recht jederzeit nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter oder dem für den klinischen Teil des Versuches verantwortlichen Arzt aus dem Versuch auszuschneiden.

##### 4.3. Information der Versuchspersonen

Die in Frage kommenden Versuchspersonen sind vor Versuchsbeginn durch den Versuchsleiter oder den für den klinischen Teil der Versuche verantwortlichen Arzt in folgenden Punkten aufzuklären:

- 4.3.1. Eine Orientierung in angemessener Form über die vorgesehenen Untersuchungen und allfällig damit verbundene Risiken;
- 4.3.2. Die unter Ziffer 7. genannten Bedingungen betreffend die Haftung;
- 4.3.3. Die Mitteilung, dass der Versuchsperson das Recht zusteht, die pharmakologischen und toxikologischen Unterlagen einzusehen;

#### 4.4. Prüfung des Gesundheitszustandes der Versuchspersonen

Der Gesundheitszustand jeder Versuchsperson ist vor der geplanten Untersuchung und nach Möglichkeit nach Abschluss der Untersuchungen über eine geeignete Zeitspanne klinisch angemessen zu kontrollieren. Diese Prüfungen sind durch einen an der Untersuchung nicht beteiligten Arzt vorzunehmen und zuhanden des Versuchsleiters zu protokollieren.

### 5. Prinzipien bei der Durchführung von Versuchen

#### 5.1. Zulässigkeit

Humanpharmakologische Versuche mit zu hohem Strahlenrisiko (s.5.2.5.) sind unzulässig.

#### 5.2. Versuchsplan

##### 5.2.1. Applikation.

Die Applikationsweise muss mit einer der bei den toxikologischen Tieruntersuchungen verwendeten übereinstimmen.

##### 5.2.2. Zahl der Versuchspersonen.

Die Zahl der Versuchspersonen muss so niedrig wie möglich gehalten werden. Es soll grundsätzlich mit einer Versuchsperson begonnen werden.

##### 5.2.3. Pharmakologische Dosierung.

Die Dosierung muss in angemessenem Verhältnis zu den toxikologischen und humanpharmakologischen Daten stehen.

##### 5.2.4. Verfügbarkeit anderweitiger Methoden.

Wenn für die Gewinnung der erwünschten Information andere, risikoärmere Methoden ausser Radioisotopenmethoden als praktisch brauchbare Alternative zur Verfügung stehen (Beispiele: Stabile Isotopen, Gaschromatographie, Massenspektrometrie), ist die

Durchführung von Versuchen mit Radioisotopen am Menschen unzulässig.

5.2.5. Strahlenrisiko

Bei der Planung von Humanversuchen mit radioaktiv markierten Substanzen muss das Strahlenrisiko für den Probanden berücksichtigt werden. Als Mass für das Strahlenrisiko gilt die absorbierte Strahlendosis im kritischen Organ, akkumuliert über 1 Jahr nach einmaliger Applikation der Substanz. Die absorbierte Strahlendosis im kritischen Organ berechnet sich gemäss Anhang zu diesen Richtlinien.

Das mit dem Versuch verbundene Strahlenrisiko soll so niedrig wie möglich gehalten werden, wobei der Grad der anzustrebenden Zuverlässigkeit der Versuchsergebnisse berücksichtigt werden muss. Auf keinen Fall sollen die Grenzdosen gemäss Art. 44 der Strahlenschutzverordnung für Einzelpersonen der Bevölkerung überschritten werden. Diese Grenzdosen betragen

- 0,5 rem pro Jahr im Gesamtorganismus, in den Gonaden und im roten Knochenmark,
- 3 rem pro Jahr in den Knochen, in der Schilddrüse Erwachsener und in der Haut,
- 1,5 rem pro Jahr in allen übrigen Organen und Geweben.

5.2.6. Frühere Strahlenbelastungen der Versuchspersonen im Rahmen ähnlicher Untersuchungen sind bei wiederholter Exposition angemessen in Rechnung zu stellen.

5.2.7. Die Planung und Durchführung der Versuche muss der Verordnung des Bundesrates über den Strahlenschutz von 1976 Rechnung tragen.

## 6. Archivierung

Jede Stelle, die Untersuchungen mit radioaktiv markierten Medikamenten durchführt, hat ein Verzeichnis der Versuchspersonen zu führen, aus welchem zu ersehen ist, wie oft sowie für welche Präparate und Radioaktivitätsdosen sich eine Versuchsperson zur Verfügung gestellt hat. Der Zweck der Archivierung ist u.a. die Berücksichtigung früherer Strahlenbelastungen gemäss 5.2.6. Alle archivierten Daten unterstehen der ärztlichen Geheimhaltung.

## 7. Haftung

7.1. Der Initiant übernimmt bei von ihm veranlassten Prüfungen die Haftpflicht für Schäden an Versuchspersonen aus der Anwendung von Prüfpräparaten, wenn für diese Schäden auf Grund der gesetzlichen Bestimmungen oder aus Vertrag niemand anders haftet.

7.2. Die gleiche Regelung gilt für diagnostische Massnahmen, die im Zusammenhang mit dem Untersuchungsprogramm nach den darin unbeschriebenen Weisungen durchgeführt werden, sowie für allfällige therapeutische Massnahmen, die bei Zwischenfällen ergriffen werden müssen, welche als Folge des Untersuchungsprogramms eintreten.

ANHANG

Berechnung der absorbierten Strahlendosis im kritischen Organ

Verwendete Symbole

|            |   |  |
|------------|---|--|
| A          | applizierte Radioaktivität                              | [ $\mu\text{Ci}$ ]                               |
| $A_t$      | Radioaktivität in einem Organ zur Zeit t                | [ $\mu\text{Ci}$ ]                               |
| $A_t^*$    | Restaktivität im Magen-Darm-Trakt (MDT) zur Zeit t      | [ $\mu\text{Ci}$ ]                               |
| a          | Aktivitätskonzentration                                 | [ $\mu\text{Ci/g}$ ]                             |
| $a_0$      | Aktivitätskonzentration zur Zeit t = 0                  | [ $\mu\text{Ci/g}$ ]                             |
| $a_t$      | Aktivitätskonzentration zur Zeit t                      | [ $\mu\text{Ci/g}$ ]                             |
| $a^*$      | Aktivitätskonzentration zur Zeit (t + x) = 1            | [ $\mu\text{Ci} \cdot d^n / g$ ]                 |
| C          | Zeitintegral der Aktivitätskonzentration                | [ $\mu\text{Ci} \cdot d / g$ ]                   |
| $C^*$      | "gewichtetes" Zeitintegral der Aktivitätskonzentr.      | [ $\mu\text{Ci} \cdot d / g$ ]                   |
| D          | Absorbierte Strahlendosis                               | [ $\text{mrad}$ ]                                |
| $F_0$      | Verteilungsfaktor zur Zeit t = 0; $F_0 = a_0 \cdot G/A$ | -  |
| G          | Körpergewicht   | [g]  |
| $g^*$      | Gewichtungsfaktor                                       | -  |
| k          | Dosisleistungskonstante                                 | [ $\text{mrad} \cdot g / \mu\text{Ci} \cdot d$ ] |
| m          | Gewicht des Organs oder Inhalts des MDT-Abschnittes     | [g]  |
| n          | Exponent  | -  |
| Q          | Zeitintegral der Radioaktivität                         | [ $\mu\text{Ci} \cdot d$ ]                       |
| QF         | Qualitätsfaktor   | [ $\text{rem/rad}$ ]                             |
| $T_{1/2}$  | Halbwertszeit   | [d]  |
| t          | Zeit nach Applikation von A                             | [d]  |
| x          | beliebige Grösse < 1                                    | -  |
| $\alpha_i$ | Anteil von $a_0$ , der mit $\beta_i$ eliminiert wird    | -  |

|           |  |                                     |
|-----------|--|-------------------------------------|
| $\beta_1$ | Eliminationskonstante  | $\left[ \frac{1}{\text{d}} \right]$ |
| $\lambda$ | "Resorptionskonstante"                                       |                                     |
| $\tau$    | Verweilzeit des MDT-Inhaltes im entsprechenden MDT-Abschnitt |                                     |

### 1. Definition des kritischen Organs

Die Aufnahme einer radioaktiv markierten Substanz in den Körper führt zu einer Verteilung der Radioaktivität im Körper, die im allgemeinen nicht gleichmässig ist. Je nach den chemischen und biologischen Eigenschaften der verabreichten Substanz wird diese in verschiedenen Organen und Geweben in unterschiedlichen Konzentrationen anzutreffen sein. Unterliegt zudem die Substanz dem Stoffwechsel, so werden auch radioaktiv markierte Metabolite ein besonderes Verteilungsmuster im Körper ergeben. Hinzu kommt, dass durch Ausscheidungen und Stoffwechsel die Verteilung der Radioaktivität, sei sie an die ursprüngliche Substanz oder an Metabolite gebunden, sich zeitlich ändert. Somit stellt die Radioaktivität im Körper eine örtlich und zeitlich veränderliche Funktion dar. Bedeutet  $A_t$  die Menge eines Radioisotopes in einem Organ oder Gewebe zur Zeit  $t$  nach der Verabreichung, so ist

$$Q = \int A_t \cdot dt$$

das Zeitintegral der Radioaktivität in diesem Organ oder Gewebe nach einer einmaligen Inkorporation.

Wird das Gewicht des Organs oder des Gewebes mit  $m$  bezeichnet, so ist

$$C = \frac{Q}{m} = \frac{1}{m} \int A_t \cdot dt$$

das Zeitintegral der Radioaktivitätskonzentration in diesem Organ oder Gewebe nach einmaliger Inkorporation.

Dasjenige Organ oder dasjenige Gewebe wird als kritisches Organ bezeichnet, für welches  $C^*$  den höchsten Wert besitzt, wobei  $C^*$  das gewichtete Zeitintegral der Radioaktivitätskonzentration im betreffenden Organ darstellt, also

$$C^* = g^* \cdot C$$

Der Gewichtungsfaktor  $g^*$  berücksichtigt die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Organe und die Wichtigkeit ihrer Funktion.  $g^*$  hat den Wert

- 3 für die Gonaden,  
das rote Knochenmark, und  
den Gesamtorganismus;
- 0,5 für die Schilddrüse Erwachsener  
und die Knochen;
- 1 für alle übrigen Organe und  
Gewebe.

Üblicherweise werden die folgenden Standardgewichte für Organe und Gewebe beim Menschen angenommen:

|                              |          |               |         |
|------------------------------|----------|---------------|---------|
| Gesamtorganismus             | 70'000 g | Hirn          | 1'500 g |
| Muskulatur                   | 30'000   | Lungen        | 1'000   |
| Haut und<br>subcutane Gewebe | 6'000    | Lymphgewebe   | 700     |
| Fett                         | 10'000   | Nieren        | 300     |
| Skelett ohne<br>Knochenmark  | 7'000    | Herz          | 300     |
| rotes Mark                   | 1'500    | Milz          | 150     |
| gelbes Mark                  | 1'500    | Harnblase     | 150     |
| Blut                         | 5'400    | Pankreas      | 70      |
| Verdauungstrakt              | 2'000    | Speicheldrüse | 50      |
| Mageninhalt                  | 250      | Hoßen         | 40      |
| Dünndarminhalt               | 1'100    | Schilddrüse   | 20      |
| oberer<br>Dickdarminhalt     | 135      | Prostata      | 20      |
| unterer<br>Dickdarminhalt    | 150      | Nebennieren   | 20      |
| Leber                        | 1'700    | Thymusdrüse   | 10      |
|                              |          | Ovarien       | 8       |
|                              |          | Hypophyse     | 0,6     |

(Für weitere Organe und Gewebe siehe ICRP-Publikation Nr. 23, "Report of the Task Group on Reference Man", Pergamon Press, 1974).

## 2. Berechnung der absorbierten Dosis

Für Tritium- und C-14-markierte Substanzen ist die Berechnung der in einem Organ absorbierten Strahlendosis dadurch vereinfacht, dass diese beiden Radionuklide reine  $\beta$ -Strahler sind, d.h. ihr Kernzerfall nicht von  $\gamma$ -Strahlen begleitet ist. Das Durchdringungsvermögen von  $\gamma$ -Strahlen hätte zur Folge, dass eine Strahlendosis auch in anderen Organen und Geweben als dem Depotorgan absorbiert wird. Die Reichweite der  $\beta$ -Strahlen ist klein gegenüber der Ausdehnung der Organe; deshalb kann die absorbierte Dosis proportional der Anzahl im Organ zerfallender Nuklide, d.h. proportional dem Zeitintegral der Radioaktivitätskonzentration gesetzt werden:

$$D = k \cdot C$$

Die Konstante  $k$  enthält die Umrechnung von Zerfallsenergie in absorbierte Dosis und hat den Wert

- $k = 510 \text{ mrad} \cdot \text{g}/\mu\text{Ci} \cdot \text{d}$  für H-3 in allen Organen und Geweben,
- $k = 14'000 \text{ mrad} \cdot \text{g}/\mu\text{Ci} \cdot \text{d}$  für C-14 in Knochen,
- $k = 2'800 \text{ mrad} \cdot \text{g}/\mu\text{Ci} \cdot \text{d}$  für C-14 in allen übrigen Organen und Geweben,

sofern  $C$  in Microcurie-Tagen pro Gramm Gewebe ( $\mu\text{Ci} \cdot \text{d}/\text{g}$ ) angegeben wird. Die absorbierte Dosis ergibt sich in Einheiten von Millirad.

## 3. Zeitintegral der Aktivitäts-Konzentration und Dosis

Die nachfolgenden Überlegungen stützen sich auf tierexperimentell abgeleitete Stoffwechsel- und Ausscheidungsmodelle. Nach dem Stand der heutigen Kenntnisse stellen sie eine zuverlässige Grundlage dar für die Beurteilung der infolge Verabreichung von radioaktiven Stoffen an Menschen in bestimmten Organen entstehende Strahlenbelastung.

### 3.1. In Organen und Geweben ausgenommen im Verdauungstrakt

Im Tierversuch kann die Nuklidkonzentration in allen interessierenden Organen und Geweben zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabreichung bestimmt werden. Schon einige wenige Messungen, in Funktion der Zeit als Kurve aufgetragen, lassen durch Ausmessen der Fläche unter der Kurve das Zeitintegral der Aktivitätskonzentration abschätzen. In den meisten Fällen ist die Aktivitätskonzentration in einem Organ bei Administration gleich Null, steigt dann zu einem Maximum und fällt hernach wieder ab. Der Abfall lässt sich oft analytisch durch eine Summe von Exponentialfunktionen darstellen,

$$a_t = a_0 \sum_i e^{-\beta_i t}$$

oder eine Potenzfunktion  $a_t = a'(t+x)^{-n}$  wenn  $t$  klein ist, und  
 $a_t = a't^{-n}$  später, wenn  $t \gg x$ .  
 $a'$  ist dabei die Aktivitätskonzentration zur Zeit  $(t+x) = 1$ .

Die algebraische Darstellung der Aktivitätskonzentration erleichtert in vielen Fällen die Integration.

Es ist zweckmässig, die Messungen der Aktivitätsverteilung im Tier durch die fortlaufende Messung der ausgeschiedenen Aktivitäten zu ergänzen. Diese Ausscheidungsmessungen erlauben alsdann, die Aktivitätsbilanz zu ziehen. Des weiteren erleichtern lückenlose Ausscheidungsdaten aus Tierversuchen die Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen, wenn aus ersten Humanversuchen lediglich Ausscheidungsdaten der Aktivität zur Verfügung stehen.

Obwohl die absorbierte Dosis  $D$  während eines Jahres nach Verabreichung der Substanz angegeben werden soll, braucht  $a_t$  im kritischen Organ nicht unbedingt über eine Jahresfrist gemessen zu werden. In vielen Fällen ist die Aktivitätskonzentration im Organ nach einiger Zeit schon unterhalb solcher Werte gesunken, dass der restliche Anteil am Zeitintegral der Aktivitätskonzentration entweder abgeschätzt oder vernachlässigt werden kann.

### 3.2. Im Verdauungstrakt

Bei oraler Verabreichung des radioaktiv markierten Präparates kann je nach dessen Resorptionseigenschaften die Strahlendosis der Magen- oder Darmwände höher sein, als diejenige anderer Organe. Zur Berechnung der in den Wänden des Verdauungstraktes absorbierten Strahlendosis wird der Trakt in vier Abschnitte eingeteilt, durch welche ihr Inhalt mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten durchwandert:

|                   |                                    |                               |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Magen:            | Aufenthalt 1 h, keine Resorption:  | $\tau = 1/24$ d, $m = 250$ g. |
| Dünndarm:         | Passage 4 h, Resorption:           | $\tau = 1/6$ d, $m = 1100$ g. |
| oberer Dickdarm:  | Passage 8 h,<br>keine Resorption:  | $\tau = 1/3$ d, $m = 135$ g.  |
| unterer Dickdarm: | Passage 18 h,<br>keine Resorption: | $\tau = 3/4$ d, $m = 150$ g.  |

An einer Stelle des Traktes bewegt sich während der Zeit  $dt$  ein Teil des Inhaltes, nämlich  $m \cdot dt/\tau$ , vorbei. In erster Näherung wird nun die von diesem Darmsegment absorbierte Strahlendosis gleich der Hälfte der von seinem Inhalt ( $m \cdot dt/\tau$ ) absorbierten Energie gesetzt:

$$D = \frac{k}{2} A \frac{dt}{m \cdot dt/\tau} = A \frac{k \cdot \tau}{2 m}$$

worin  $k$  dieselbe Bedeutung hat wie im Abschnitt 2 und  $A$  die oral verabfolgte Aktivität (in  $\mu\text{Ci}$ ) darstellt.

Für den Magen wird die Dosis

$$D = 0,043 A \quad \text{für H-3, in mrad}$$

$$D = 0,23 A \quad \text{für C-14, in mrad.}$$

Die absorbierte Dosis im Dünndarm ist im Mittel, wenn die Resorption der aktiven Substanz exponentiell und mit einer Konstanten  $\lambda$  (in  $d^{-1}$ ) vor sich geht:

$$\begin{aligned} D &= \frac{A}{\lambda} (1 - e^{-\lambda\tau}) \frac{k}{2 m} \\ &= \frac{0,23 A}{\lambda} (1 - e^{-\lambda/6}) \quad \text{für H-3, in mrad, und} \\ &= \frac{1,3 A}{\lambda} (1 - e^{-\lambda/6}) \quad \text{für C-14, in mrad.} \end{aligned}$$

Für die absorbierte Dosis des oberen Dickdarmes gilt, da die in den Dickdarm eintretende Aktivität nur noch

$$A e^{-\lambda/6}$$

beträgt:  $D = A e^{-\lambda/6} \frac{\tau k}{2 m} = A e^{-\lambda/6} \frac{(1/3) k}{2 \cdot 135}$

$$= 0,63 A e^{-\lambda/6} \quad \text{für H-3, in mrad, und}$$
$$= 3,5 A e^{-\lambda/6} \quad \text{für C-14, in mrad,}$$

und analog für den unteren Dickdarm gilt:

$$D = A e^{-\lambda/6} \frac{\tau k}{2 m} = A e^{-\lambda/6} \frac{(3/4) k}{2 \cdot 150}$$
$$= 1,3 A e^{-\lambda/6} \quad \text{für H-3, in mrad, und}$$
$$= 7,0 A e^{-\lambda/6} \quad \text{für C-14, in mrad.}$$

Bei anderen als den angenommenen Resorptionsverhältnissen sind die oben angeführten Formeln entsprechend zu korrigieren.

#### 4. Qualitätsfaktoren

Absorbierte Strahlendosen, ausgedrückt in rad (oder mrad), können nicht direkt mit den zulässigen Dosen, welche in Äquivalentdosen (rem, bzw. mrem) angegeben sind, verglichen werden. Die absorbierten Dosen müssen durch Multiplikation mit dem Qualitätsfaktor QF in Äquivalentdosen umgerechnet werden. Der Qualitätsfaktor beträgt für

$$\begin{aligned} \beta\text{- und } \gamma\text{-Strahlen: } QF &= 1,0 \text{ rem/rad} \\ \alpha\text{-Strahlen: } QF &= 20 \text{ rem/rad} \end{aligned}$$

### 5. Beurteilung

Die nach diesem Verfahren ermittelten absorbierten Strahlendosen, integriert über ein Jahr, stellen ein direktes Mass dar für das Strahlenrisiko, das für den Probanden mit der Verabreichung der radioaktiven Substanz verbunden ist. Sie sind mit den in Ziffer 5.2.5 erwähnten Grenzdosen für Ganz- und Teilkörperbestrahlungen zu vergleichen:

- Gesamtorganismus, Gonaden und rotes Knochenmark : 500 mrem pro Jahr
- Knochen, Schilddrüse Erwachsener, Haut : 3000 mrem pro Jahr
- Übrige Organe und Gewebe : 1500 mrem pro Jahr

Sind die vom Probanden absorbierten Strahlendosen sehr klein gegenüber den Grenzdosen, so ist das mit dem Versuch verbundene Strahlenrisiko sehr gering. Sind die vom Probanden absorbierten Strahlendosen klein gegenüber den Grenzdosen, so ist das mit dem Versuch verbundene Strahlenrisiko gering. Sind die vom Probanden absorbierte Strahlendosen zehnmal höher als die Grenzdosen, so haben sie das Niveau der höchstzulässigen Dosen für beruflich strahlenexponierte Personen erreicht, welche letztere so festgesetzt sind, dass mit Sicherheit keine akuten Strahlenschäden auftreten und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spätschäden sehr gering ist.

PRAKTISCHE BEISPIELE

Berechnung der Strahlenbelastung beim Menschen anhand pharmakokinetischer Parameter, die bei der Ratte ermittelt wurden.

B 1. Strahlenbelastung der Leber

Durch eine Verteilungsstudie bei der Ratte mit der zu untersuchenden markierten Verbindung wird die Radioaktivitätskonzentration in der Leber zu verschiedenen Zeiten bestimmt. Aus den Messwerten werden die pharmakokinetischen Parameter berechnet, und - unter der Annahme, dass diese Daten auf den Menschen übertragen werden können - für die Berechnung der Strahlendosis beim Menschen verwendet.

B 1.1. Kinetik der Elimination der Radioaktivität in der Rattenleber

Die Elimination der Radioaktivität aus der Leber lässt sich durch folgende Gleichungen beschreiben:

$$a_t = a_0 (a_1 e^{-\beta_1 t} + a_2 e^{-\beta_2 t} + a_3 e^{-\beta_3 t})$$

wobei  $a_0 = \frac{A}{G} \cdot F_0$

$$\sum_{i=1}^n \alpha_i = 1$$

$$T_i = \frac{\ln 2}{\beta_i}$$

Im untersuchten Beispiel wurden folgende Werte ermittelt:

$$F_0 = 10$$

| i | $a_i$ | $\beta_i \text{ [d}^{-1}\text{]}$ | $\tau_i \text{ [d]}$ |
|---|-------|-----------------------------------|----------------------|
| 1 | 0,80  | 35                                | 0,02                 |
| 2 | 0,15  | 8,7                               | 0,08                 |
| 3 | 0,05  | 0,87                              | 0,8                  |

### B.1.2. Berechnung der Strahlendosis beim Menschen

Es wird angenommen, dass sich beim Menschen für eine gegebene Substanz bei gleicher Applikationsart dasselbe Verteilungsmuster ergibt, wie bei der Ratte, und dass die unter B 1.1. ermittelten Daten auch für den Menschen Gültigkeit haben.

$$G = 70'000 \text{ g}$$

$$A = 300 \text{ } \mu\text{Ci B-1}$$

$$k = 510 \text{ mrad} \cdot \text{g} / \mu\text{Ci} \cdot \text{d}$$

$$F_0 = 10$$

$$D = k \int a_t \cdot dt$$

$$D = k \cdot a_0 \int (a_1 e^{-\beta_1 t} + a_2 e^{-\beta_2 t} + a_3 e^{-\beta_3 t}) dt$$

$$D = \frac{k \cdot A \cdot F_0}{G} \cdot \frac{(a_1 \tau_1 + a_2 \tau_2 + a_3 \tau_3)}{\ln 2}$$

$$D = \frac{510 \cdot 300 \cdot 10}{70 \cdot 1000} \cdot \frac{0,80 \cdot 0,02 + 0,15 \cdot 0,08 + 0,05 \cdot 0,80}{0,693}$$

$$D = 21,9 \cdot 0,098$$

$$D = \underline{2 \text{ mrad}}$$

## B 2. Strahlenbelastung des Magen-Darm-Traktes

Für die zu untersuchende Verbindung wird bei der Ratte die Resorption ermittelt, die im vorliegenden Beispiel zu 30 % bestimmt wurde. Es wird angenommen, dass beim Menschen die Resorption ebenfalls 30 % betrage, und dass der resorbierte Anteil nicht mit der Galle in den Darmtrakt sezerniert, sondern mit dem Urin ausgeschieden werde.

### B 2.1. Berechnung der Konstanten $\lambda$ beim Menschen

Im Anhang wird unter 3.2. für die Dünndarm-Passage eine Verweilzeit  $\tau$  von 4 h = 1/6 d angegeben. Da während dieser Zeit 30 % der applizierten Dosis  $A$  resorbiert werden, beträgt der im Dünndarm noch verbleibende Anteil  $A_c^* = 0,7 A$ . Anhand der Gleichung  $A_c^* = A \cdot e^{-\lambda \tau}$ , die in erster Annäherung die Abnahme der Radioaktivität im Dünndarm beschreibt, lässt sich die Konstante berechnen

$$\begin{aligned} 0,7 A &= A \cdot e^{-\lambda/6} \\ 0,7 &= e^{-\lambda/6} \\ \lambda &= -6 \cdot \ln 0,7 \\ \lambda &= \underline{\underline{2,1 \text{ d}^{-1}}} \end{aligned}$$

Die so berechnete "Resorptionskonstante"  $\lambda$  entspricht nicht der Invasionskonstanten des eigentlichen Resorptionsvorganges, sondern ist als Summenkonstante mehrerer komplexer Vorgänge zu betrachten.

### B.2.2. Berechnung der Strahlendosis beim Menschen

Die peroral verabreichte Dosis betrage 300  $\mu\text{Ci}$  einer H-3-markierten Verbindung, die zu 30 % resorbiert wird. Für alle Abschnitte des Magen-Darm-Traktes gilt:

$$\begin{aligned} A &= 300 \mu\text{Ci} \\ k &= 510 \text{ mrad}\cdot\text{g}/\mu\text{Ci}\cdot\text{d} \end{aligned}$$

#### B.2.2.1. Strahlenbelastung des Magens

$$\begin{aligned} \tau &= 1/24 \text{ d} \\ m &= 250 \text{ g} \\ D &= A \frac{k \cdot \tau}{2 m} \\ D &= 300 \frac{510}{2 \cdot 250 \cdot 24} \\ D &= \underline{13 \text{ mrad}} \end{aligned}$$

#### B.2.2.2. Strahlenbelastung des Dünndarms

$$\begin{aligned} \tau &= 1/6 \text{ d} \\ m &= 1100 \text{ g} \\ \lambda &= 2,1 \text{ d}^{-1} \quad (\text{vgl. oben unter B 2.1.}) \\ D &= \frac{A}{\lambda} (1 - e^{-\lambda \tau}) \cdot \frac{k}{2 m} \\ D &= \frac{300}{2,1} (1 - e^{-2,1/6}) \cdot \frac{510}{2 \cdot 1100} \\ D &= \underline{10 \text{ mrad}} \end{aligned}$$

B 2.2.3. Strahlenbelastung des oberen Dickdarms

$$r = \sqrt{3} d$$

$$m = 135 \text{ g}$$

$$\lambda = 2,1 \text{ d}^{-1}$$

$$D = A e^{-\lambda/6} \cdot \frac{r \cdot k}{2 m}$$

$$D = 300 \cdot e^{-2,1/6} \cdot \frac{510}{3 \cdot 2 \cdot 135}$$

$$D = 300 \cdot 0,7 \cdot 0,63$$

$$\underline{D = 130 \text{ mrad}}$$

B 2.2.4. Strahlenbelastung des unteren Dickdarms

$$r = 3/4 d$$

$$m = 150 \text{ g}$$

$$\lambda = 2,1 \text{ d}^{-1}$$

$$D = A \cdot e^{-\lambda/6} \cdot \frac{r \cdot k}{2 m}$$

$$D = 300 \cdot e^{-2,1/6} \cdot \frac{3 \cdot 510}{4 \cdot 2 \cdot 150}$$

$$D = 300 \cdot 0,7 \cdot 1,3$$

$$\underline{D = 270 \text{ mrad}}$$

B 3. Zusammenfassung und Beurteilung

B 3.1. 300  $\mu$ Ci H-3-markierte Substanz, welche aus der Leber nach demselben Muster eliminiert wird wie es an der Ratte bestimmt worden ist, bestrahlt die Leber mit 2 mrad. Das dadurch verursachte Strahlenrisiko ist sehr gering.

B 3.2. Perorale Verabreichung von 300  $\mu$ Ci einer H-3-markierten Substanz, welche zu 30 % resorbiert wird, erzeugt im Verdauungskanal die folgenden absorbierten Strahlendosen:

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Magen            | 13 mrad   |
| Dünndarm         | 10 mrad   |
| Oberer Dickdarm  | 130 mrad  |
| Unterer Dickdarm | 270 mrad. |

Der untere Dickdarm wird am meisten belastet. Da für Tritium der Qualitätsfaktor 1,0 rem/rad beträgt (siehe Abschnitt 4 des Anhangs), ist die Äquivalentdosis des unteren Dickdarms

270 mrem.

Dieser Wert liegt noch deutlich unter dem für "übrige Organe" zulässigen Wert von 1500 mrem (siehe Abschnitt 5 des Anhangs), sodass das mit dem Versuch verbundene Strahlenrisiko als gering angenommen werden kann.

Können die Äquivalentdosen in die Nähe der zulässigen Werte, so bedarf es eines eindeutig hohen Nutzens, um die Durchführung zu rechtfertigen.

Vom Senat der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften  
am 30. April 1976 genehmigt.