

VI. Pharmakokinetik durch Positronen-Emissionstomographie (PET)

Ziel

Bestimmung:

1. der **Pharmakokinetik (und Pharmakodynamik)** in Tieren oder Probanden
2. der **optimalen Dosierung** eines Wirkstoffs bei Patienten durch
 - Bestimmung der Konzentration an zu aktivierende Stellen im Zielorgan ("Rezeptoren") in vitro oder in vivo
 - Berechnung des Dosierungsschema's (ev. für den einzelnen Patienten)
3. der **Strahlendosis** eines Radiopharmazeutikums durch Ermittlung der Oberfläche unter den TAC's unter Berücksichtigung der Organgewichtung
4. der **optimalen Diagnostik** durch Bestimmung der relevanten Parameter (k 's, DV 's, B_{max})

Probleme der klassischen Methodik für die Medikamentenentwicklung sind:

- viele Tierexperimente nötig, Extrapolation auf Mensch problematisch
- Modell ist ungenau wegen Komplexität des biologischen Systems: Fokussierung auf Zielorgan ist schwierig.
- Dosierungsschema ist festzulegen über klinische Versuche

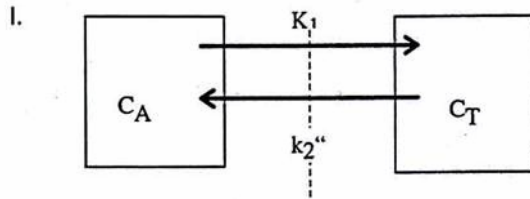
PET/SPET Kinetik hat erhebliche Vorteile!

Vorgehen:

1. Markieren der Verbindung mit dem Radioisotop der Wahl (^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N)
2. I.v. Applikation (manchmal auch intra arteriell)
3. Aufnahme zeitabhängige Zielorganbilder oder wenn möglich Ganzkörperbilder
4. Entnahme von arteriellem Blut zur Messung der Inputfunktion (manchmal kann man diese arterielle Blutkurve aus ein Körperblutpool in den PET-Bildern berechnen.)
5. Entnahme / Sammeln von Gewebeproben (Biopsieen, Obduktion), Urin; wenn möglich an mehreren Zeitpunkten
6. Quantifizieren der Radioaktivität in den Proben
7. Metabolitenanalyse
8. Bestimmung der Zeit-Aktivitäts-Kurven (Time Activity Curves, TAC's) über Voxels of Interest (Zielorgane, wenn möglich den ganzen Körper)
9. "Fitting" der Resultate im Multikompartiment-Modell

Modelle zur Berechnung der Tracerkinetik

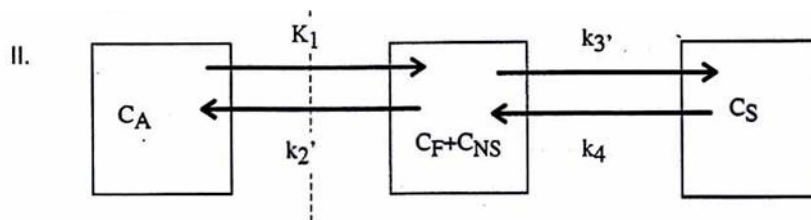
Am einfachsten ist das **Modell I**: Austausch eines Radiopharmakons zwischen zwei Kompartimenten, z.B. Blutgefäß und Gewebe.



$$\frac{dC_T}{dt} = -k_2' C_T + K_1 C_A(t) \quad (1)$$

Lösung: $C_T = K_1 e^{-k_2' t} \otimes C_A(t)$ ⊗ bedeutet Konvolution (2)

Beim **Modell II** mit 3 Kompartimenten gibt es neben Blutgefäß einerseits das Kompartiment mit freiem und nichtspezifisch gebundenem Radiopharmakon und andererseits noch das Kompartiment mit spezifischem gebundenem Radiopharmakon (z.B. Rezeptorligand an Rezeptoren)



$$\frac{dC_{F+NS}}{dt} = -(k_2' + k_3')(C_F + C_{NS}) + k_4' C_S + K_1 C_A(t) \quad (3)$$

$$\frac{dC_S}{dt} = k_3'(C_F + C_{NS}) - k_4' C_S \quad (4)$$

Lösung:

$$C_{S(t)} = K_1 e^{-bt} \otimes C_{A(t)} \quad (5)$$

$$b = k_2' / (1 + k_3' / k_4') \quad (6)$$

Bestimmung von C_A , C_T , C_F , C_{NS} und C_S :

Aus den Radioaktivitätsdaten der arteriellen Blutproben kann C_A bestimmt werden, welches für die Input-Funktion gebraucht wird (siehe Gleichung 9). Mit der PET- oder SPET-Kamera werden die interessierenden Teile des Körpers beobachtet und die entsprechende Radioaktivität über die Zeit gemessen (C_{ROI_1} , resp. C_{ROI_2}). Die Aktivität, welche vom regionalen Blutfluss stammt, wird berücksichtigt (siehe Gleichungen 7).

Die gewünschten Parameter werden geschätzt, indem die gemessenen Daten mit verschiedenen mathematischen Verfahren angenähert werden. Entweder durch Konvolution (\otimes) von Input- und Gewebekurven (2, 5) oder durch Lösen von Differentialgleichungen mit numerischen Methoden.

Dies gibt Werte für K_1 bis k_4' und das Bindungspotential BP (= DV_S).

Wenn die Rezeptorkonzentration (B_{max}) oder die Dissoziationskonstante (K_d) von früheren Experimenten her bekannt sind, können BP resp. DV's daraus berechnet werden (10).

B_{max} und K_d können z.B. von in vitro-Messungen an Gewebeproben (Biopsien, Proben erhalten während einer Operation oder Obduktion) oder Zellkulturen erhalten werden.

In vivo können die gleichen Werte erhalten werden, wenn zwei oder mehr Experimente am gleichen Subjekt gemacht werden mit verschiedener Menge der Verbindung (verschiedene spezifische Aktivitäten). Mit einem Scatchard Plot können dann B_{max} und K_d erhalten werden (Fig. 2)

Ausgangswerte:

$$C_{ROI_1} = (1-\alpha) C_T + \alpha C_{Blut}, \quad C_{ROI_2} = (1-\alpha) (C_F + C_{NS}) + \alpha C_{Blut} \quad (7)$$

$$C_T = (C_F + C_{NS}) + C_S, \quad C_S = C_T - (C_F + C_{NS}) \quad (8)$$

$$C_A = C_{Blut-proteingebundene Akt.-Metaboliten} \quad (9)$$

Berechnung und Distributionsvolumen und Bindungspotential $DV_i = C_i/C_A$

$$DV_T = K_1 (1 + k_3'/k_4') / k_2' = DV_{(F + NS)} + DV_S \quad (7)$$

$$DV_S = (K_1 k_3') / (k_2' k_4') = B_{max} / K_d = BP \quad (10)$$

Symbole und deren Bedeutung:

| | |
|-------------|---|
| C_{ROI_1} | Radioaktivitätskonzentration in der interessierenden Region |
| C_{ROI_2} | Radioaktivitätskonzentration in einer Region ohne spezifische Bindung |
| α | % des intravaskulären Raumes im Gewebe |
| C_T | Radioaktivitätskonzentration im extravaskulären Kompartiment |
| C_{Blut} | totale Aktivitätskonzentration im Blut (d.h. gesamte Aktivität, sowohl an Plasmaproteine gebunden + an Blutzellen gebunden + frei im Plasma gelöst, sowohl intakte Substanz als auch Metaboliten) |
| C_P | Aktivitätskonzentration im Plasma (intakte Substanz (C_A) + Metaboliten) |
| C_A | Plasmakonzentration (korrigiert für Metabolismus und, wenn nötig, für Protein und Blutzellen-Bindung) |
| C_F | frei extravaskulär |
| C_{NS} | nichtspezifisch gebunden |
| C_S | rezeptorgebunden (spezifisch) |

$K_1 = rbf (1 - \exp^{-PS/rbf})$ mit

PS kapilläres Durchlässigkeits-Oberflächenquadratprodukt und

rbf lokaler Blutfluss

k_2-k_6 Geschwindigkeitskonstanten, siehe Figur 1 (analog k' und k'')

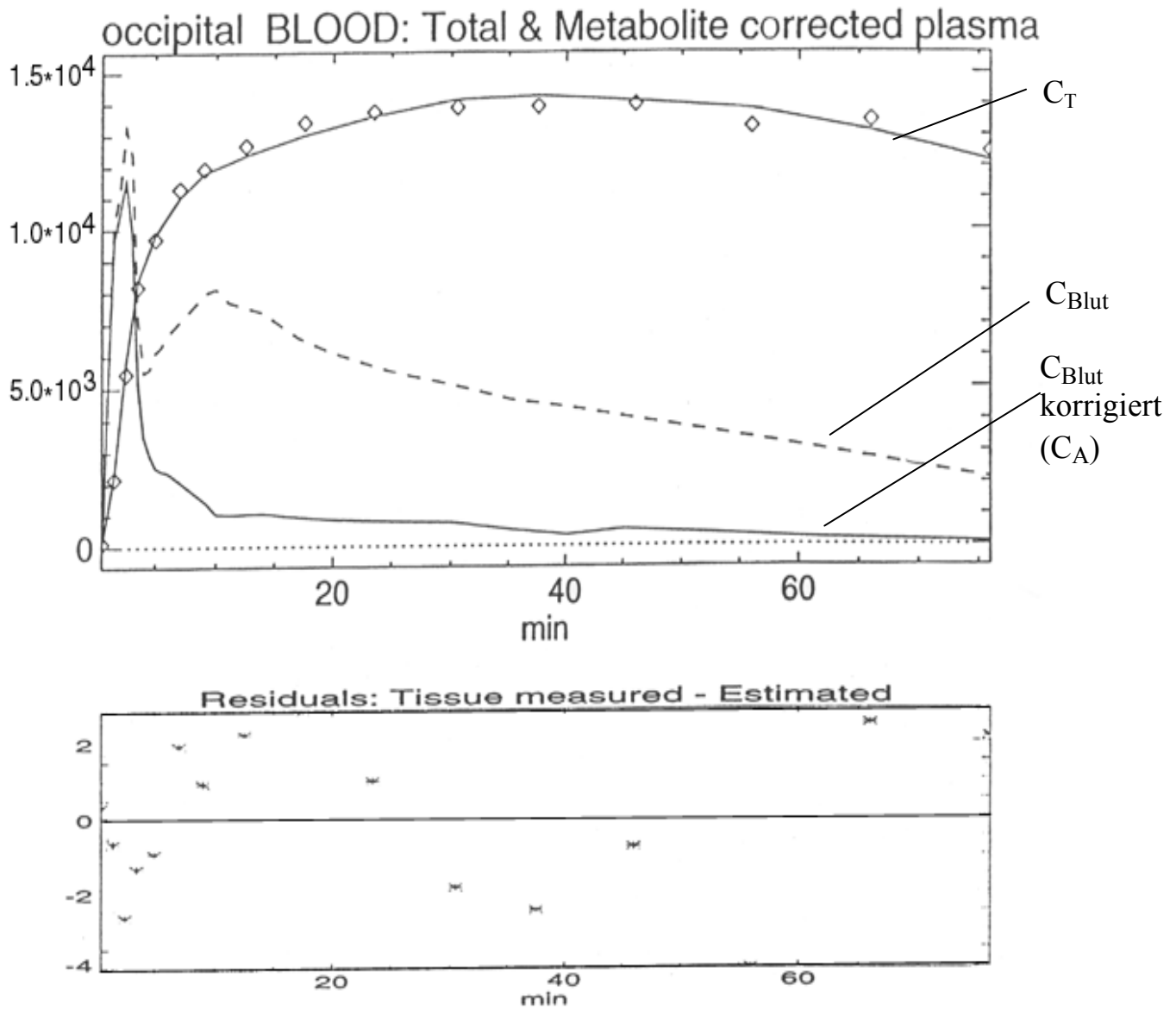
DV_i regionales Verteilungsvolumen für das gesamte extravaskuläre ($i = T$), das freie und nichtspezifisch Gebundene ($i = F + NS$) und spezifisch rezeptorgebundene ($i = S$) Kompartiment

B_{max} Rezeptorkonzentration

K_d Dissoziationskonstante

BP Bindungspotential

Figur 2



Model Parameters:

$vB = 0.05$

$K1 = 0.36 \pm 6 \%$

$k2 = 0.03 \pm 91 \%$

$k3 = 0.08 \pm 210\%$

$k4 = 0.05 \pm 107\%$

$Chi^2 = 2.64$

$Sum^2 = 1.29E+06$

$DVs = 18.5$

$K1/k2 \cdot k3 = 0.98$

$k3/k4 = 1.52$

Metabolismus

Intravaskulär (C_A)

In der kinetischen Analyse beziehen sich die Konzentrationen üblicherweise auf die applizierte intakte Verbindung. Der Metabolismus geschieht im ganzen System (z.B. in der Leber) und die Metaboliten werden wieder ins Blut abgegeben. Sie müssen deshalb bestimmt werden, damit die Aktivitätswerte entsprechend korrigiert werden können. Die Radioaktivitätsmessungen sind counts per ml (welche durch Standardisierung in absolute Einheiten umgewandelt werden können).

Wenn möglich soll auch die Identität der Metaboliten festgestellt werden. Fragen wie

- werden sie aufgenommen im Zielgewebe?
- wie stark?
- was sind die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften?

sind ebenfalls zu klären. Die Metaboliten tendieren dazu, mehr hydrophil zu sein und deshalb leichter ausgeschieden zu werden als die ursprüngliche Verbindung.

Extravaskulär (C_T)

Wenn im Zielorgan Metabolismus vorkommt, muss dies soweit möglich auch berücksichtigt werden.

Intravaskuläre und nichtspezifische Bindung

Intravaskulär

Die angewandte Substanz mag zum Teil an Proteine oder Blutzellen gebunden sein. Nur die freie Verbindung ist für die Extraktion in die Zellen verfügbar. Vor allen, wenn die Dissoziationskinetik von diesen intravaskulären Bindungsorten langsam ist im Vergleich mit der Extraktionsrate, ist die freie Fraktion alleinbestimmend für das C_A . Dies kann abgeklärt werden mit Dialyse oder Ultrafiltration.

Freie und nichtspezifisch gebundene Verbindung in Zielorgan

Die freie und nichtspezifisch gebundene Verbindung im Zielorgan sollte keine pharmakologischen oder pharmazeutischen Effekte hervorrufen. Wenn die Rezeptor-Belegung benötigt wird, müssen C_F und C_{NS} berücksichtigt werden. Die freie und nichtspezifisch gebundene Fraktion kann bestimmt, resp. geschätzt werden durch

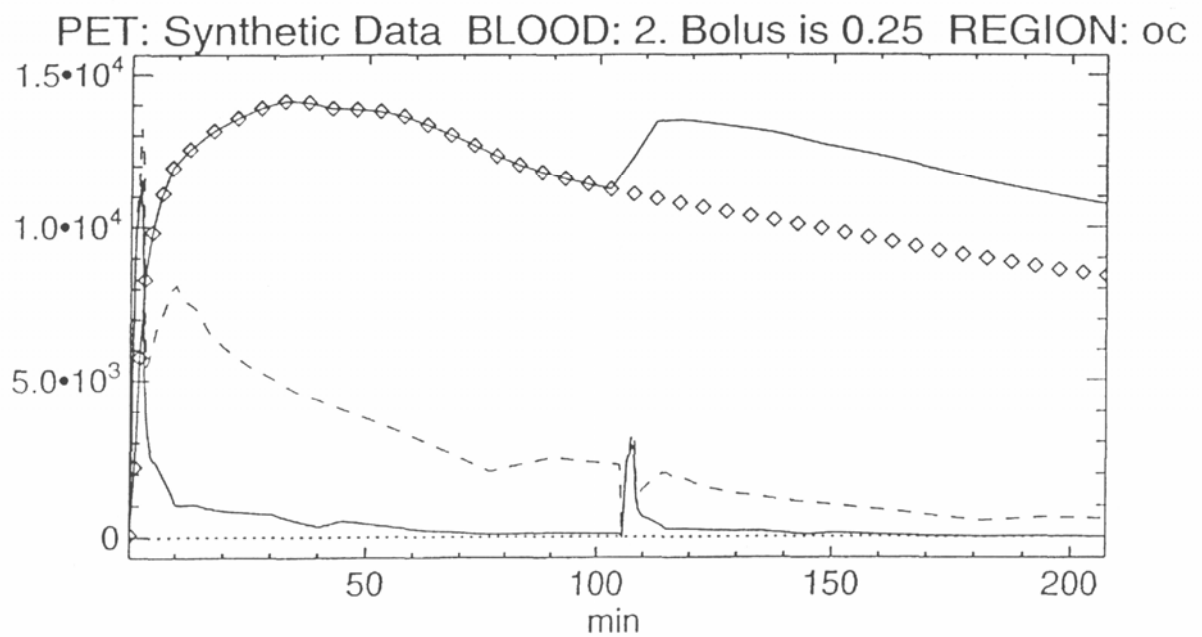
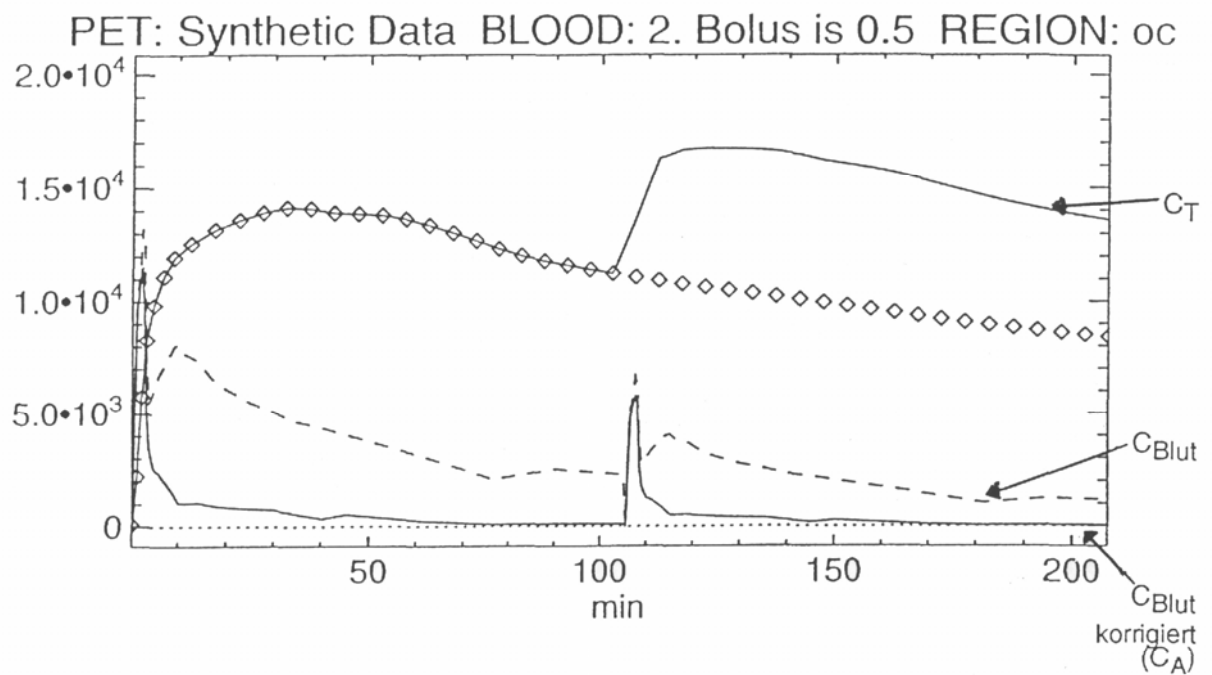
- Verdrängungsexperimente mit einer bekannten spezifisch bindenden Substanz (evtl. die gleiche „kalte“ Verbindung)
- Aufnahme der Verbindung in ähnlichem Gewebe, aber ohne Rezeptoren
- Aufnahme einer ähnlichen Verbindung (optisches Isomer, Stereo-Isomer) ohne spezifische Bindung

Wenn die freie und nichtspezifisch gebundene Verbindung in schnellem Gleichgewichtszustand sind, dann können sie kinetisch als ein Kompartiment behandelt werden.

Applikationsschema

Das Applikationsschema für eine gewünschte Rezeptorbelegung kann einfach berechnet werden von den Parametern $K_1 - k_4$, wie in Figur 4 gezeigt.

Figur 4



Dosisberechnungen

Die Medical Internal Radiation Dose Commission MIRD gibt in ihren "Pamphlets" eine Anleitung, wie die Aktivität eines Nuklides in einem Quellenorgan die anderen Organe im Körper belastet.

Die mittlere absorbierte Dosis in einem Organ wird folgenderweise definiert:

$$\begin{aligned} \bar{D}(r_k \leftarrow r_h) &= \frac{\tilde{A}_h}{m_k} \sum_i \Delta_i \varphi_i(r_k \leftarrow r_h) \\ &== \tilde{A}_h \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \end{aligned} \quad (1)$$

wobei bedeuten:

| | |
|---------------------|--|
| r_k | Zielorgan |
| r_h | Quellenorgan |
| \tilde{A}_h | totale kumulierte Aktivität in r_h in Mbq·h |
| Index i | bezieht sich auf eine Art von Strahlung und eine Energie |
| m_k | Masse von r_k in g |
| Δ_i | Gleichgewichtsdosiskonstante in g·Gy/Mbq·h |
| φ_i, Φ_i | absorbierter Anteil, resp. spezifisch absorbierter Energieanteil |

Die Gleichgewichtsdosis-Konstante ist die mittlere Energie, die bei einer Mbq Aktivität bei CPE (Charged Particle Equilibrium) in einer Stunde abgegeben wird.

Die Einheit ist g·Gy/Mbq·h.

Der erste Faktor \tilde{A}_h ist bei jeder Patientenbehandlung unterschiedlich. Er hängt von der eingespritzten Aktivität und der Ausscheidung der Aktivität in dem Quellenorgan ab. Die Summe in (1) enthält alle biologischen Daten, wie Organgröße, Dichte, Zusammensetzung und physikalische Parameter des Nuklides. Sie ist als S-Wert definiert.

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad \left[\frac{\text{Gy}}{\text{MBq} \cdot \text{h}} \right]$$

Die mittlere absorbierte Dosis ist:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

Da öfters mehrere Quellenorgane vorhanden sind, ergibt die totale Dosis für ein Zielorgan und ein bestimmtes Nuklid:

$$\begin{aligned}\bar{D}(r_k) &= \sum_h \bar{D}(r_k \leftarrow r_h) \\ &= \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)\end{aligned}$$

Diese S-Werte wurden für die meisten Nuklide und etwa 20 Organe berechnet und tabelliert. Bevor die ausgeklügelten Monte Carlo Simulationen genügend Rechenleistung hatten, um genaue Resultate zu liefern, mussten einfache Modelle für die analytische Lösung der Rechnungen benutzt werden.

Für die allgemeinen Daten von Organen (Grösse, Masse, Ort) versucht MIRD, möglichst nahe an den Werten vom Reference Man Report zu bleiben. Dieser Report der ICRP beinhaltet alle biologischen Daten über das Gewebe eines 70 kg schweren Menschen.

Durchschnittliche effektive Strahlendosen durch Röntgendiagnostik und nuklearmedizinische Diagnostik (s. auch Reiners 1993, Schicha 1993). Die mittlere jährliche Strahlenexposition der Bevölkerung in der Schweiz (KUER 1988):

| Effektive Strahlendosen (Durchschnittswerte) | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Dosisbereich (mSv) | Röntgendiagnostik | Nuklearmedizin | Radiopharmakon |
| < 0,1 | Thorax | Lungen-Ventilation | ¹³³ Xe, ^{81m} Kr |
| 0,1-1,0 | BWS | Nieren | ¹²³ I-Hippuran |
| | Schädel | | ^{99m} Tc-MAG3 |
| | | Schilddrüse | |
| 1,5 | | Lungen-Perfusion | ^{99m} Tc-MAA |
| 2,5 (Natürliche Exposition pro Jahr ~2) | Urogramm | Skelett | ^{99m} Tc-MDP |
| | MDP | Gehirn | ^{99m} Tc -HMPAO |
| | LWS | Myokard | ^{99m} Tc -MIBI |
| | Abdomen | Knochenmark | ^{99m} Tc -Kolloid |
| | Becken | Leukozyten | ^{99m} Tc -MAK |
| | Mammographie | Tumor | ^{99m} Tc -MAK |
| 5-10 | Kolon-KE | Tumor | ¹²³ I-MIBG |
| | CT/Körper | Myokard | ¹³¹ I-MAK/MIBG |
| | Angiogr/Körper | Tumor/Leukozyten | ¹¹¹ In-MAK/Oxin/Octreotid |

| | |
|---|------|
| natürliche Exposition | mSv |
| Radon und Zerfallsprodukte | 2.2 |
| körperinnere Bestrahlung | 0.38 |
| terrestrische Strahlung | 0.55 |
| kosmische Strahlung | 0.4 |
| künstliche Exposition | mSv |
| medizinische Anwendungen | 1.0 |
| Fallout, Industrie, Spitäler, Kleinquellen, KKW | 0.2 |
| Tschernobyl im 1. Jahr | 0.2 |

Für beruflich strahlenexponierte Personen gelten die folgenden Grenzen:

Die Lebensäquivalentdosis einer Person darf den Wert $D_E = 20(n-18)$ mSv nicht übersteigen (n = Alter in Jahren).

Die Jahresdosis darf maximal 20 mSv betragen.

Für Hände, Unterarme, Füße und Knöchel darf die Äquivalentdosis den Wert von 600 mSv/y nicht übersteigen.