

Vorhaben

Biokinetik und Dosimetrie radioaktiv markierter organischer Verbindungen.

Biokinetic and dosimetry of radioactively labelled organic compounds

Forschungsnehmer VKTA, Dresden
www.vkta.de

Beginn
01.10.2001

Ende
31.12.2003

Kennzeichen

St.Sch. 4224

Fördernde Institution

BMU / BfS

Fördermittel

EUR 143.161

Projektleitung

Dr. T. Schönmath

Fachbetreuung BfS

Dr. A. Dalheimer / SG 3.3.3

Verantwortlich für den Text

A. Krins, A. Dalheimer

1. ZIELSETZUNG

Für die Überwachung beruflich strahlenexponierter Personen, die in Medizin, Forschung und Industrie mit radioaktiv markierten organischen Verbindungen umgehen, stehen die benötigten Ausscheidungsfunktionen nicht zur Verfügung. Dies führt zu erheblichen Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse der Inkorporationsüberwachung. Es ist daher die Aufgabe dieses Vorhabens, entsprechende biokinetische Daten zu erheben und daraus die Ausscheidungsfunktionen und die zugehörigen Dosiskoeffizienten zu ermitteln.

2. EINZELZIELSETZUNG

Im Berichtszeitraum lag der Schwerpunkt der Arbeiten bei der Auswertung der Literaturrecherche für Anilin, Nitrobenzol und Formaldehyd sowie bei der Untersuchung des biokinetischen Verhaltens ausgewählter C-14 markierter Pharmawirkstoffe. Es wurden die zugehörigen Dosiskoeffizienten bestimmt. Ferner wurden Vorschläge für die Inkorporationsüberwachung auf C-14 aus organischen Verbindungen entwickelt. Die Einzelzielsetzungen waren dabei:

2.1 Erhebung biokinetischer Daten aus der Fachliteratur

Für die im letzten Berichtszeitraum festgelegten expositionsrelevanten Verbindungen Anilin, Nitrobenzol und Formaldehyd werden aus der Fachliteratur zur Toxikologie und Pharmakologie biokinetische Daten erhoben.

2.2 Sammlung experimenteller Daten

In Zusammenarbeit mit Herstellern und Anwendern expositionsrelevanter C-14 markierter organischer Verbindungen (z.B. Bayer AG, I.U.T. Berlin) werden experimentelle Daten über die Retention im Körper erhoben. Dabei werden auch in der Pharmaforschung eingesetzte Verbindungen berücksichtigt.

2.3 Bestimmung von Retentionsfunktionen und Dosiskoeffizienten

Auf der Grundlage der Ergebnisse aus 2.1 bis 2.2 werden für die untersuchten Verbindungen biokinetische Modelle formuliert und Retentionsfunktionen und Dosiskoeffizienten für den Fall einmaliger Zufuhr bestimmt.

2.4 Gesamtschau der Daten und Entwicklung von Vorschlägen für die Inkorporationsüberwachung

Unter Berücksichtigung des Standes der Wissenschaft und der im Rahmen des Vorhabens gewonnenen Erkenntnisse sind Vorschläge für die Inkorporationsüberwachung auf C-14 aus organischen Verbindungen zu entwickeln und die zur Inkorporationsüberwachung erforderlichen Daten bereitzustellen.

3. METHODIK

Dosimetrische Modelle und experimentelle Daten für C-14 markierte Verbindungen werden mittels Literaturrecherche erhoben.

Für Anilin und Nitrobenzol werden biokinetische Modelle formuliert, die zur Berechnung der Verteilung und Retention von C-14 im Körper herangezogen werden können. Diese Modelle werden zur Berechnung von Dosiskoeffizienten und von Ausscheidungsfunktionen verwendet.

Für die Interpretation von Ausscheidungsmessungen aus Humanstudien mit C-14 markierten organischen Verbindungen, die im letzten Berichtszeitraum erhoben wurden, sind zuvor geeignete Modelle zu entwickeln.

Die verfügbaren dosimetrischen Parameter aus der Literatur und den Ergebnissen des Vorhabens werden zusammengestellt und ihre Variationsbreite bestimmt. Daraus werden Strategien und Parameter für die Inkorporationsüberwachung auf C-14 aus organischen Verbindungen abgeleitet.

4. DURCHGEFÜHRTE ARBEITEN

Die im letzten Berichtszeitraum begonnene Dosisbestimmung für die Zufuhr von 4 verschiedenen C-14 markierten Pharmasubstanzen wurde abgeschlossen.

Der Literaturstand zur Biokinetik von Anilin, Nitrobenzol und Formaldehyd wurde zusammengestellt.

Für Anilin und Nitrobenzol wurden die Aktivitäten als Funktion der Zeit in den verschiedenen Kompartimenten der Modelle bestimmt und kumulierte Aktivitäten sowie Ausscheidungsraten ermittelt. Anschließend wurden die Aktivitäten in den Kompartimenten auf die zur effektiven Dosis beitragenden Organe und Gewebe aufgeteilt und Dosiskoeffizienten in Übereinstimmung mit den Methoden und Parametern nach ICRP 60 (Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP 21, 1-3, 1991) berechnet.

Für Formaldehyd konnten beim derzeitigen Stand keine Dosiskoeffizienten bestimmt werden, da die Absorption im Atemtrakt noch nicht hinreichend genau beschrieben ist. Hierzu werden derzeit in den USA Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse abzuwarten bleiben.

Auf der Basis der vorliegenden Daten wurden Vorschläge zur Inkorporationsüberwachung auf C-14 aus organischen Verbindungen entwickelt.

Die Teilergebnisse des Projektes sowie die Interpretation der Resultate wurden im Abschlussbericht dieses Vorhabens zusammengefasst.

5. ERGEBNISSE

5.1 Verbindungsspezifische Ergebnisse

Für Anilin beträgt der auf Basis eines Zwei-Kompartimenten Modells berechnete Inhalations-Dosiskoeffizient für die effektive Dosis rund $1,1 \cdot 10^{-11}$ Sv/Bq und damit etwa ein fünfzigstel des Wertes nach ICRP30/3 (Limits for intakes of radionuclides by workers, Annals of the ICRP 6, 2/3, 1981). Die Aktivitätsausscheidung erfolgt über den Urin. Die charakteristische Halbwertszeit beträgt 2,5 Stunden, so dass die Inkorporationsüberwachung binnen zwei bis drei Tagen nach Zufuhr erfolgen muss, soll eine einer effektive Dosis von 1 mSv entsprechenden Zufuhr mittels Ausscheidungsanalyse sicher detektiert werden können.

Für Inhalation von C-14 markiertem Nitrobenzol wurde ein Drei-Kompartimenten Modell formuliert, das das Fettgewebe als Speicherorgan für die Aktivität beinhaltet. Der sich aus diesem Modell ergebende Dosiskoeffizient für die effektive Dosis beträgt $3,0 \cdot 10^{-11}$ Sv/Bq. Die Aktivitätsausscheidung über Urin erfolgt bi-exponentiell mit Halbwertszeiten von 4 h und 60 h. Eine Aktivitätsausscheidung über Stuhl ist bekannt, konnte aber aufgrund fehlender quantitativer experimenteller Daten nicht modelliert werden. Aufgrund der langen Retention der Aktivität im Fettgewebe, ist eine einer effektiven Dosis von 1 mSv entsprechende Zufuhr bis etwa 30 Tage nach Zufuhr mittels Ausscheidungsanalyse detektierbar.

Für die Interpretation von Aktivitäts-Ausscheidungsdaten nach Zufuhr von C-14 markierten Pharmasubstanzen wurde ein einfaches, aber physiologisch basiertes Kompartimenten Modell entwickelt. Es besitzt nur 6 freie Parameter, die anhand der gemessenen Aktivitäten in den Ausscheidungen mit Hilfe numerischer Algorithmen geschätzt werden können. Das Modell kann an verschiedene Zufuhrszenarien (iv, po,...) angepasst werden. Es vermag, unterschiedliche Verteilungsmuster der Aktivität im Körper abzubilden. Hierdurch können Befunde aus ADME-Studien (Admistration, Distribution, Metabolism and Excretion) mit den entsprechenden Substanzen an Tieren bei der Dosisabschätzung berücksichtigt werden. Das Modell und die erzielten Ergebnisse sind von Krins et al. (Biokinetic model for the calculation of dose coefficients for oral and intravenous administration of ^{14}C labeled drugs, Kerntechnik 68, 2003) veröffentlicht worden.

5.2 Gesamtschau der gewonnenen Daten

Im Fall der Inkorporation einer unbekanntes C-14 markierten organischen Verbindung stehen zur Dosimetrie – neben der Umgangsaktivität – nur die in den Ausscheidungen gemessenen Aktivitäten und damit die Exkretionsfunktion für Urin E_u als Observablen zur Verfügung. Das Zeitintegral der Exkretionsfunktion E_u entspricht dem Produkt aus der Zufuhr A_0 und dem Bruchteil der Aktivität, der den Körper über den Urin verlässt (f_u -Wert). Der Absolutwert der Aktivität einer Probe skaliert im Rahmen der hier untersuchten Modelle mit der Höhe der Zufuhr. Die Exkretion resultiert dagegen aus der Biokinetik und damit aus dem Metabolismus der Verbindung und der Verteilung der Aktivität im Körper. Es hat sich gezeigt, dass die verschiedenen Verbindungen unterschiedliche Dosiskoeffizienten und Ausscheidungsfunktionen aufweisen. Die charakteristischen Größen biologische Halbwertszeit und zugehöriger f_u -Wert werden im Folgenden dargestellt.

Dosiskoeffizienten

In der Abbildung 1 sind die im Rahmen des Vorhabens zusammengestellten Dosiskoeffizienten für die effektive 50 Jahre Folgedosis (im Folgenden als effektive Dosis bezeichnet) als Funktion der biologischen Halbwertszeit der

Aktivitätsausscheidung über den Urin dargestellt. Verbindungen, bei denen die Aktivitätsausscheidung über den Urin durch eine multi-exponentielle Funktion beschrieben wird, sind mit mehreren Punkten mit gleichem Dosiskoeffizient in der Abbildung vertreten. Dies liegt daran, dass der Dosiskoeffizient verbindungspezifisch ist, es muss aus den zur Verbindung gehörenden Eliminationshalbwertszeiten stets auf den gleichen Dosiskoeffizienten geschlossen werden. Für die vier untersuchten Pharmasubstanzen wurde das Modell der homogenen Aktivitätsverteilung zugrunde gelegt. Die dargestellten Dosiskoeffizienten betragen zwischen $1,0E-11$ und $1,0E-10$ Sv/Bq, bei den Aminosäuren und den Fettsäuren sind die Werte etwa 2 Größenordnungen höher.

C-14 markierte Aminosäuren weisen entsprechend dem Modell von Taylor (Generic model for radionuclide dosimetry, Appl. Radiat. Isotop. 52, 911-922, 2000) eine Komponente mit langer Retention der Aktivität im Körper auf, die zu 5000 Tagen biologischer Halbwertszeit abgeschätzt wurde. Sie führt zu dem hohen Wert für den Dosiskoeffizienten. Allerdings ist mit dieser Komponente keine Ausscheidung über den Urin verbunden, sondern die Aktivität wird in Form von Kohlendioxid abgeatmet.

Bei den C-14 markierten Fettsäuren wird ebenfalls ein Teil der Aktivität lange im Körper retiniert. Diese Komponente hat eine biologische Halbwertszeit von 400 Tagen und ist bestimmend für den Dosiskoeffizienten.

Für die untersuchten Pharmasubstanzen wurde das Modell der homogenen Aktivitätsverteilung zugrunde gelegt. Im Fall der intermediären Verteilung betragen die Dosiskoeffizienten für die effektive Dosis zwischen $1,7E-10$ und $7,9E-10$ Sv/Bq. Sie werden hauptsächlich durch die kumulierte Aktivität im Dickdarm bestimmt. Die Dosiskoeffizienten für die effektive Dosis liegen bei diesem Verteilungsmuster im Bereich des Wertes der ICRP 30/3 für das allgemeine biokinetic Modell für C-14 in organischen Verbindungen.

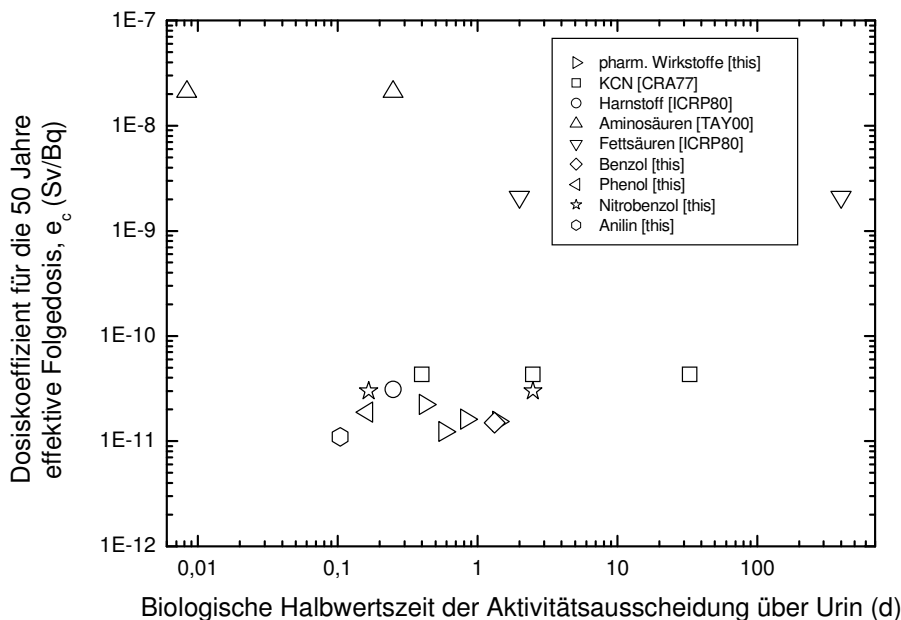


Abbildung 1 Dosiskoeffizienten für die effektive 50 Jahre Folgedosis als Funktion der biologischen Halbwertszeit der Aktivitätsausscheidung über den Urin. (this: diese Arbeit)

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ohne Annahmen über das biokinetic Verhalten der inkorporierten Verbindung allein aus den beobachteten Aktivitätsausscheidungsraten

über Urin keine Aussagen über den Dosiskoeffizient getroffen werden können. Wenn allerdings aufgrund von Informationen über die Verbindung angenommen werden kann, dass die Aktivität nicht in körpereigene Moleküle wie Aminosäuren, Fettsäuren, Proteine übergeht, die lange im Körper verbleiben und zudem einem körpereigenen Recycling unterworfen sind, dann ergeben sich Dosiskoeffizienten im Bereich des von der ICRP 30/3 empfohlenen Wertes und darunter.

Prinzipiell ist es möglich, mit Hilfe des bei der Dosimetrie für die Pharmasubstanzen verwendeten Kompartimenten-Modells den Dosiskoeffizienten für die effektive Dosis als Funktion der biologischen Halbwertszeit der Aktivitätsausscheidung über den Urin abzuschätzen. Hierzu ist ein „worst-case“-Szenario der Aktivitätsverteilung im Körper zu wählen. Eine derartige Analyse ist für die Pharmasubstanzen durchgeführt worden und ergab Dosiskoeffizienten für die effektive Dosis im Bereich von $1,0E-09$ Sv/Bq. Hieran erkennt man den starken Einfluss des gewählten Verteilungsmusters der Aktivität im Körper auf die Dosis. Umgekehrt zeigt diese Berechnung aber auch, dass eine derartige allgemeine Analyse des Zusammenhanges zwischen Dosiskoeffizienten und biologischen Halbwertszeiten wenig Praxisrelevanz aufweist. Das „worst-case“-Szenario sollte vielmehr durch eine möglichst realistische Aktivitätsverteilung im Körper ersetzt werden. Die für die Pharmasubstanzen definierte intermediäre Verteilung wäre ein Ansatz für ein solches Muster.

f_u -Wert

Die zweite charakteristische Größe für die Inkorporationsüberwachung auf C-14 ist der Bruchteil der Aktivität, der mit einer bestimmten biologischen Halbwertszeit über den Urin ausgeschieden wird (f_u -Wert, bei mehreren Fraktionen $f_{u,i}$). Er ist erforderlich, um aus den Aktivitätswerten im Urin auf die Zufuhr und damit durch Multiplikation mit den entsprechenden Dosiskoeffizienten auf die Dosis schließen zu können.

Die Abbildung 2 verdeutlicht, dass allein aus der biologischen Halbwertszeit der Ausscheidung über den Urin nicht auf die Zufuhr geschlossen werden kann und weitere Informationen über die inkorporierte Verbindung oder entsprechende Annahmen erforderlich sind.

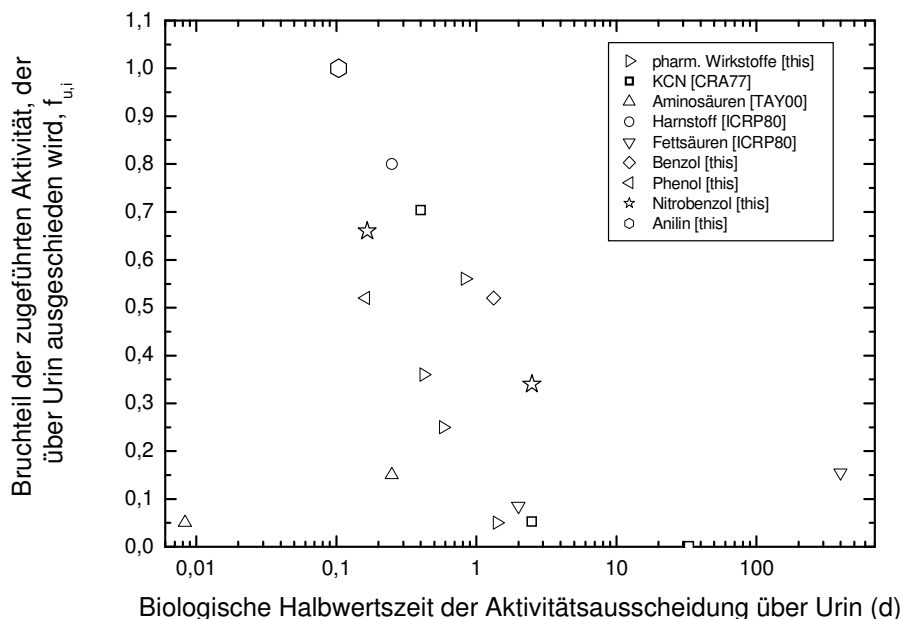


Abbildung 2 Bruchteil der über den Urin ausgeschiedenen Aktivität als Funktion der zum jeweiligen Bruchteil gehörenden biologischen Halbwertszeit. (this: diese Arbeit)

Biologische Halbwertszeiten

Anhand der Abbildung 1 und der Abbildung 2 ist zu erkennen, dass eine Häufung der biologischen Halbwertszeit der Aktivitätsausscheidung über Urin zwischen wenigen Stunden und 2,5 Tagen auftritt. Es ist also eine schnelle Ausscheidung von Aktivität zu beobachten, die entweder aus einer direkten Ausscheidung der inkorporierten Verbindung oder einem schnellen Metabolismus resultiert. Eine Halbwertszeit über 100 Tage wurde nur einmal beobachtet.

5.3 Vorschläge für die Inkorporationsüberwachung auf C-14 aus organischen Verbindungen

Wenngleich die oben dargelegte Gesamtschau der Daten nicht voll befriedigend mit Blick auf eine Vereinheitlichung von Dosiskoeffizienten und Ausscheidungsfunktionen ist, so ergibt sie sich doch nicht unerwartet. Ursächlich für die starke Streuung der Daten ist, dass die chemische Verbindung den Metabolismus und die Verteilung der Aktivität im Körper bestimmt. Da völlig verschiedenartige C-14 markierte organische Verbindungen in Verwendung sind, ergibt sich zwangsläufig eine signifikante Streuung der Werte.

Die in der Inkorporationsüberwachung üblichen Überwachungsintervalle verlieren bei C-14 markierten organischen Substanzen mit derart kurzen biologischen Halbwertszeiten ihre Berechtigung. Dies liegt daran, dass der Fehler der Dosisberechnung aufgrund der Unkenntnis des Zufuhrzeitpunktes einen Faktor 3 nicht überschreiten darf, denn dann könnte eine Grenzwertüberschreitung bei 20 mSv effektiver Dosis und einer Nachforschungsschwelle der Zufuhr entsprechend 6 mSv effektiver Dosis unerkannt bleiben. Da wie, oben gezeigt, die biologischen Halbwertszeiten im Bereich von einem Tag liegen, ist bereits nach zwei Tagen dieses Kriterium nicht mehr erfüllbar.

Trotzdem lassen sich die im Rahmen des Vorhabens zusammengestellten Ergebnisse weiter operationalisieren. Empfohlen wird eine zweistufige Überwachungsstrategie, die zwischen Dosisberechnungen mit vereinfachten Annahmen für Zufuhren unterhalb einer Nachforschungsschwelle und für detaillierte Untersuchungen für Zufuhren oberhalb einer Nachforschungsschwelle unterscheidet. Die Nachforschungsschwelle ist die Zufuhr, die auf eine effektive Dosis von 6 mSv führt. Sie ist verbindungspezifisch, so dass die bereits existierende Differenzierung im Fall von C-14 in anorganische Verbindungen, Kohlendioxid, Kohlenmonoxid und organische Verbindungen erweitert wird. Abhängig von der Kenntnis der inkorporierten Verbindung stehen folgende Wege zur Dosisbestimmung zur Verfügung:

A Bei der inkorporierten Verbindung handelt es sich um Benzol, Phenol, Anilin, Nitrobenzol oder eine von der ICRP bereits untersuchte Substanz

In diesem Fall sind die substanzspezifischen Parameter der täglichen Aktivitäts-Ausscheidungsraten und die zugehörigen Dosiskoeffizienten zu verwenden. Diese sind detailliert im Abschlussbericht dieses Vorhabens bereitgestellt worden. Es ist zu beachten, dass die Probenahme den teils sehr kurzen biologischen Halbwertszeiten angepasst sein muss. Entsprechend den obigen Ausführungen ist eine Probenahme und Messung der Aktivität spätestens am Tag vor dem nächsten Umgang mit C-14 markierten Substanzen erforderlich, weil sonst der Zufuhrzeitpunkt nicht mehr eindeutig bestimmt ist. Die nachfolgende Tabelle 1 stellt für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen die für die Inkorporationsüberwachung relevanten Parameter zusammen.

Tabelle 1 Dosiskoeffizient für die effektive 50 Jahre Folgedosis e_c , Halbwertszeit der Aktivitätsausscheidungsrate über Urin $T_{1/2}$ mit zugehörigem $f_{u,i}$ -Wert sowie letzter Messtag für den Nachweis einer 1 mSv entsprechenden Zufuhr.

Substanz	e_c (Sv/Bq)	$T_{1/2}$ ($f_{u,i}$)	Nachweis der 1mSv entsprechenden Zufuhr bis
Benzol	1,47E-11	32 h (0,52)	25 d
Phenol	1,95E-11	3,9 h (0,52)	4 d
Anilin	1,1E-11	2,5 h (1,0)	3d
Nitrobenzol	3,0E-11	4 h (0,66) 60 h (0,34)	34 d

B Die inkorporierte Verbindung fällt nicht unter die in A genannten, aber es gibt Grund zu der Annahme, dass der Metabolismus der Verbindung und die Ausscheidung der Aktivität binnen weniger Tage erfolgen

Für diesen zweiten Fall wird als Dosiskoeffizient für die effektive Dosis ein Wert von $2,2E-11$ Sv/Bq vorgeschlagen, der sich als Mittelwert der entsprechenden Dosiskoeffizienten der hier untersuchten Substanzen mit Ausnahme der Aminosäuren und Fettsäuren ergibt. Die in Abbildung 1 dargestellten Dosiskoeffizienten werden somit durch einen konstanten Wert ersetzt.

Zur Berechnung der Zufuhr ist die Annahme eines f_u -Wertes erforderlich. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, ergibt sich kein einheitlicher Wert für den Bruchteil der Zufuhr, der über den Urin ausgeschieden wird. Die geringsten f_u -Werte sind für Substanzen zu erwarten, bei denen die Aktivität in körpereigene Verbindungen übergeht und damit am Kohlenstoff-Stoffwechsel des Körpers beteiligt wird. Hierfür hat die ICRP mit den Daten des *Reference Man* einen Wert von 0,036 vorgeschlagen, der hier als Ersatzwert bzw. konservative Abschätzung von f_u vorgeschlagen wird (Report of the Task Group on Reference Man, ICRP 23, 1979).

Es wird eine Probenahme am Tag nach Umgang mit der C-14 markierten organischen Verbindung und zeitnahe Messung der Aktivität A_u vorgeschlagen. Diese Probe muss einem definierten Sammelzeitraum T entsprechen. Ist T_1 die Zeit zwischen Zufuhr und Beginn des Sammelzeitraumes, ergibt sich die Zufuhr A_0 zu

$$A_0 = A_u \cdot f_u^{-1} \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \cdot T\right) \right)^{-1} \exp\left(+\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \cdot T\right).$$

Diese Funktion ist bei gegebenem A_u nicht streng monoton, sondern ihr Verhalten hängt von der Wahl der Parameter T , T_1 und $T_{1/2}$ ab. Für die Praxis wird der Sammelzeitraum T zu 4 h und die Zeit zwischen Zufuhr und Beginn des Sammelzeitraumes T_1 zu 18 h geschätzt. Dann ist die Wahl einer kurzen biologischen Halbwertszeit konservativ, und es wird ein Wert von $T_{1/2} = 4$ h vorgeschlagen.

Bei einer Zufuhr von $A_0 = 2,7E+08$ Bq wird unter Verwendung des oben genannten Dosiskoeffizienten eine effektive Dosis von 6 mSv erreicht. Liegt die mit den tatsächlichen Werte für T und T_1 berechnete Zufuhr unter diesem Wert, scheint eine detailliertere Untersuchung nicht erforderlich. Für die Beispielwerte $T = 4$ h und $T_1 = 18$ h würde eine Aktivität von $A_u = 2,1E+05$ Bq in der Urinprobe einer effektiven Dosis von 6 mSv entsprechen.

Liegt die Zufuhr über dem genannten Wert, muss die Zufuhr individuell abgeschätzt werden. Aufgrund der beobachteten Bandbreite an biologischen Halbwertszeiten scheint es nicht sinnvoll, eine abstrakte Ausscheidungsfunktion vorzugeben. Vielmehr müssen zeitlich verteilt hinreichend viele Messwerte der Aktivitätsausscheidung über Urin gewonnen werden, so dass die Zufuhr fallspezifisch abgeschätzt werden kann. Werden die beobachteten Ausscheidungsraten durch eine multi-exponentielle Funktion beschrieben, kann besonders einfach von der Exkretions- auf die Retentionsfunktion und damit die Zufuhr geschlossen werden. Hierbei ist zu beachten, dass für jede Komponente der Exkretionsfunktion zwei Parameter geschätzt werden müssen und dies entsprechend viele Messwerte erfordert.

Wie viele Messungen der Aktivität im Urin wann erforderlich sind, lässt sich nicht im voraus festlegen. Allerdings gibt es aus der betrieblichen Praxis in der Regel entsprechende Erfahrungswerte. Die Probe muss einem definierten Sammelzeitraum entsprechen, d.h., neben dem Zeitpunkt der Probenahme muss auch der Zeitpunkt der letzten Blasenentleerung angegeben werden. Die häufig *in praxi* verwendete Spontanurin- oder auch Morgenurinprobe ist ungeeignet, um die Aktivitätsausscheidung kurz nach einer möglichen Zufuhr abzuschätzen. Liegt die Zufuhr mehr als 2 Tage zurück, eignen sich 24h-Sammelurine zur Messung der Aktivitätsausscheidung über Urin. In diesem Fall können auch Spontanurin- oder Morgenurinproben zur Schätzung der Aktivitätsausscheidungsrate verwendet werden. Die Häufigkeit der Probenahme ist abhängig von der in den vorangegangenen Proben beobachteten Kinetik zu wählen. Ein Probenahmeintervall entsprechend der beobachteten Halbwertszeit ist unter dem Blickwinkel der späteren Auswertung der Daten günstig. Jede Komponente der Retentionsfunktion muss durch mindestens zwei und sollte durch drei oder vier Messwerte repräsentiert werden. Tabelle 2 stellt die Parameter für die Inkorporationsüberwachung im Fall **B** zusammen.

Tabelle 2 Dosiskoeffizient für die effektive 50 Jahre Folgedosis e_c , Halbwertszeit der Aktivitäts-Ausscheidung über Urin $T_{1/2}$ und zugehöriger f_u -Wert für die Inkorporationsüberwachung im Fall **B**.

Substanz	e_c	$T_{1/2}$	f_u
Metabolismus und Ausscheidung in wenigen Tagen (< 10d)	2,2E-11 Sv/Bq	individuell zu ermitteln	0,036

Der besondere Fall der gezielten Inkorporation von C-14 markierten Pharmawirkstoffen ist im Abschlussbericht in einem gesonderten Kapitel betrachtet worden. Hier bieten spezielle biokinetische Modelle einen Vorteil gegenüber einer allgemeinen Dosisabschätzung.

C Die inkorporierte Verbindung fällt nicht unter die in A genannten, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Aktivität lange im Körper verbleibt

In diesem Fall gelten die unter **B** getroffenen Aussagen zur Bestimmung der Zufuhr weiter. Ergänzend kann es allerdings sinnvoll sein, die über die Atmung als Kohlendioxid ausgeschiedene Aktivität zu bestimmen. Man erhält damit einen wertvollen Hinweis darauf, ob das inkorporierte C-14 im Kohlenstoff-Pool des Körpers verfügbar geworden ist und somit in körpereigene Verbindungen eingebaut worden sein könnte. Eine solche Messung muss berücksichtigen, dass auch die inkorporierte C-14 markierte Verbindung

selbst abgeatmet werden kann. *In praxi* dürfte diese Untersuchung allerdings nur in Zusammenarbeit mit einer entsprechend ausgestatteten Messstelle durchführbar sein.

Der Dosiskoeffizient für die effektive Dosis ist hier deutlich höher zu wählen. Es wird ein Wert von $1,2E-08$ Sv/Bq vorgeschlagen, der sich als Mittelwert der Dosiskoeffizienten für die Aminosäuren und die Fettsäuren ergibt. Tabelle 3 stellt die Parameter für die Inkorporationsüberwachung im Fall **C** zusammen.

Tabelle 3 Dosiskoeffizient für die effektive 50 Jahre Folgedosis e_c , Halbwertszeit der Aktivitäts-Ausscheidung über Urin $T_{1/2}$ und zugehöriger f_u -Wert für die Inkorporationsüberwachung im Fall **C**.

Substanz	e_c	$T_{1/2}$	f_u
lange Retention im Körper möglich (> 10 d)	$1,2E-08$ Sv/Bq	individuell zu ermitteln	0,036

Der immense Unterschied der Dosiskoeffizienten für die Varianten **B** und **C** verdeutlicht, dass es überaus lohnend ist, möglichst genaue Kenntnis der inkorporierten Verbindung zu erhalten.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die **einmalige** Inkorporation **einer** C-14 markierten organischen Verbindung untersucht. Es hat sich jedoch gezeigt, dass in der Praxis auch Zufuhren unterschiedlicher Verbindungen an aufeinander folgenden Tagen auftreten. Eine Festlegung von Mess- und Auswertestrategien für diesen Anwendungsfall wäre in einer gesonderten Arbeit zu entwickeln.

6. UMSETZUNG DER ERGEBNISSE

Für die Inkorporationsüberwachung von beruflich strahlenexponierten Personen, die mit C-14 markierten organischen Verbindungen umgehen, wurden im Rahmen dieses Vorhabens die entsprechenden Ausscheidungsfunktionen und Dosiskoeffizienten ermittelt. Es ist vorgesehen, diese verbindungs-spezifischen Empfehlungen durch einen Praxistest bei verschiedenen Inkorporationsmessstellen bestätigen zu lassen; geplante Laufzeit dafür ca. ein Jahr.

Nach erfolgreicher Verifikation dieser Daten können die Erkenntnisse aus dem Test gemeinsam mit dem Abschlußbericht des o.a. Vorhabens den behördlich bestimmten Inkorporationsmessstellen (gemäß § 41 StrlSchV) für die Inkorporationsüberwachung zur Verfügung gestellt werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY

Im Rahmen des Vorhabens wurden die für die Inkorporationsüberwachung von beruflich strahlenexponierten Personen auf C-14 markierte organische Verbindungen benötigten Ausscheidungsfunktionen ermittelt. Die zugehörigen Dosiskoeffizienten wurden bestimmt. Dabei lag der Schwerpunkt der Arbeit auf der Untersuchung von Benzol, Phenol, Anilin, Nitrobenzol und Pharmasubstanzen.

Ferner wurden verbindungs-spezifische Vorschläge für die Inkorporationsüberwachung bei einmaliger Inhalation einer C-14 markierten organischen Verbindung entwickelt.

Englische Übersetzung d. Zusammenfassung wird nachgereicht (Mail an Frau Scheid v. 10.03.2004)
Gruß
Gödde

Beitrag Scheid/Dalheimer

FV 4225

Summary

In the scope of the research project the required excretion functions of C-14 labelled organic compounds have been assessed for incorporation monitoring of occupationally radiation exposed workers. The relevant dose coefficients have been determined. Main emphasis of the project was put on the investigation of benzol, phenol, aniline, nitrobenzene, and pharmaceutical substances.

Furthermore, compound-specific recommendations have been developed for incorporation monitoring at acute inhalation of C-14 labelled organic compounds.

Zusammenfassung

Im Rahmen des Vorhabens wurden die für die Inkorporationsüberwachung von beruflich strahlenexponierten Beschäftigten auf C-14 markierte Verbindungen benötigten Ausscheidungsfunktionen ermittelt. Die zugehörigen Dosiskoeffizienten wurden bestimmt. Dabei lag der Schwerpunkt der Arbeit auf der Untersuchung von Benzol, Phenol, Anilin, Nitrobenzol und Pharmasubstanzen.

Ferner wurden verbindungsspezifische Empfehlungen für die Inkorporationsüberwachung bei einmaliger Inhalation von C-14 markierten organischen Verbindungen entwickelt.