

## VI. Pharmakokinetik durch Radionuklid-Emissionstomographie (PET und SPET)

### Ziel

- Bestimmung einer zeitabhängigen Biodistribution (Pharmakokinetik) in Menschen.
- Festlegung einer optimalen Dosierung auf einfache und exakte Weise.
- in der Nuklearmedizin: optimale Diagnostik, Bestimmung Strahlendosis.

### Probleme der klassischen Methodis 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 ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ )
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

Die kinetischen Parameter können dann verwendet werden zur 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,  $B_{max}$ )

## Modelle zur Berechnung der Tracerkinetik

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

$$\frac{dC_T}{dt} = -k_2 C_T + K_1 C_A(t)$$

Lösung:  $C_T = K_1 e^{-k_2 t} \otimes C_A(t)$

⊗ bedeutet Konvolution

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). siehe Folien zu Kap. 6, Seite 6.

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

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

Zur Berechnung der gesuchten Parameter wird eine kinetische Analyse durchgeführt:

**Kinetische Analyse (Modell II)**

Aus den Radioaktivitätsdaten der arteriellen Blutproben kann  $C_A$  bestimmt werden, welches für die Input-Funktion gebraucht wird. 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 Gleichung 1).

Die gewünschten Parameter werden geschätzt, indem die gemessenen Daten mit verschiedenen mathematischen Verfahren angenähert werden. Entweder durch Konvolution ( $\otimes$ ) von Input- und Gewebekurven (3, 4) oder durch Lösen von Differentialgleichungen (5, 6) mit numerischen Methoden.

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

Wenn während dem Experiment ein Gleichgewicht erreicht wird, kann BP leichter und genauer erhalten werden durch Gleichung 10.

Wenn die Rezeptorkonzentration ( $B_{max}$ ) oder die Dissoziationskonstante ( $K_D$ ) von früheren Experimenten her bekannt sind, können die anderen Parameter 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)

**Vorgehen bei der kinetischen Analyse****Ausgangswerte:**

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

$$C_T = (C_F + C_{NS}) + C_S, \quad C_S = C_T - (C_F + C_{NS}) \quad (2)$$

( $C_F + C_{NS}$ ) hier in Klammer: ein Kompartiment

**Methoden zur Berechnung der Parameter:**

$$\text{A) } C_T(t) = K_1 e^{-b \cdot t} \text{ \AA } C_A(t) \text{ mit} \quad (3)$$

$$b = k_2' / (1 + k_3' / k_4') \quad (4)$$

$$\text{B) } d(C_F + C_{NS})(t)/dt = K_1 C_A(t) - (k_2' + k_3') (C_F + C_{NS})(t) + k_4' C_S(t) \quad (5)$$

$$dC_S(t)/dt = k_3' (C_F + C_{NS})(t) (B_{max} - C_S(t)) - k_4' C_S(t) \quad (6')$$

$C_S$  üblicherweise:  $\ll B_{max}$  und dann:

$$dC_S(t)/dt = k_3' (C_F + C_{NS})(t) - k_4' C_S(t) \quad (6)$$

**Resultate**

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

$$DV_S = (K_1 k_3') / (k_2' k_4') = B_{max} / K_D = BP \quad (8)$$

## Symbole und deren Bedeutung:

$C_{ROI_1}$	Radioaktivitätskonzentration in der interessierenden Region
$C_{ROI_2}$	Radioaktivitätskonzentration in einer Region ohne spezifische Bindung
$\alpha$	% 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  $k''$ )

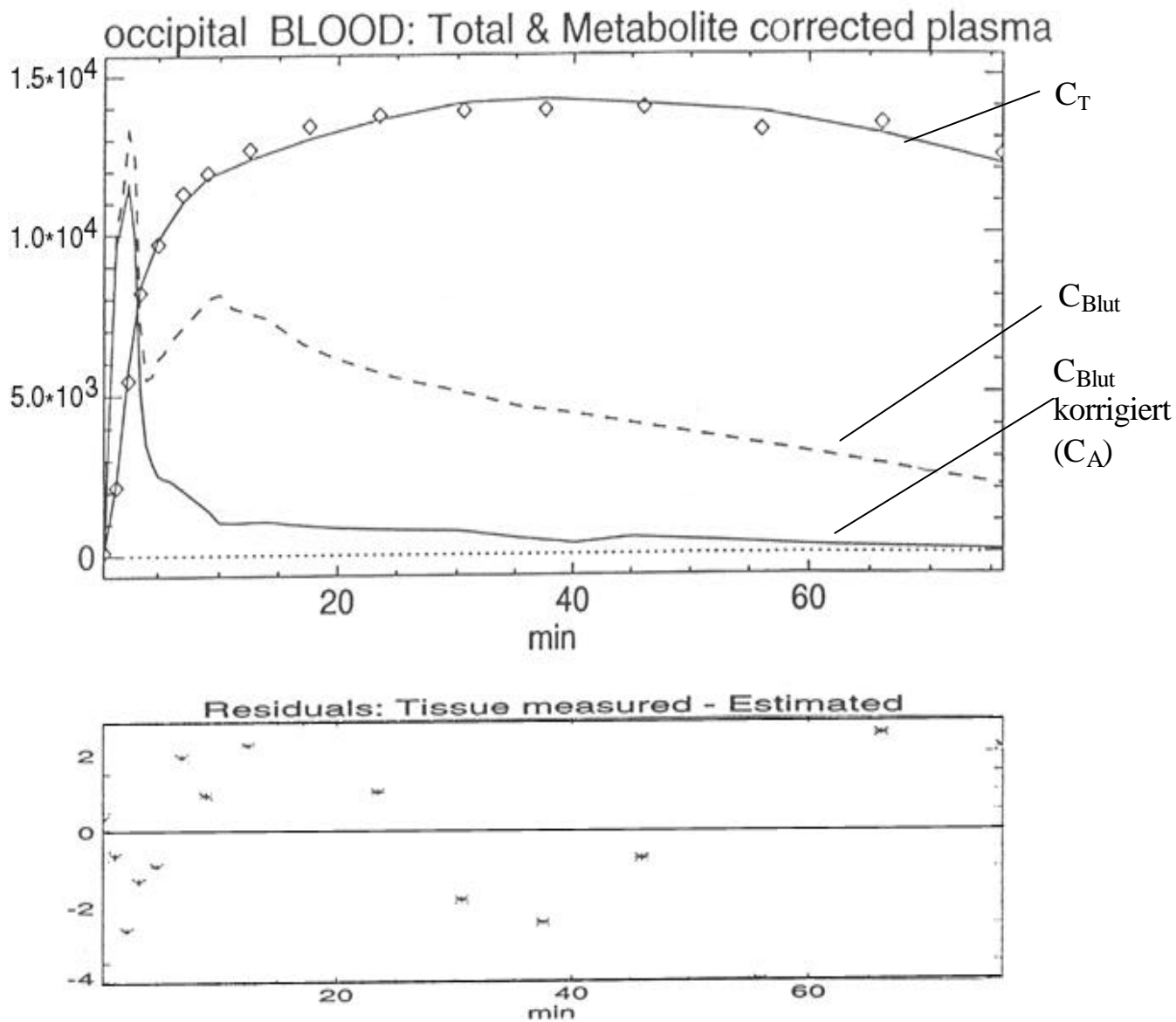
$DV_i$  regionales Verteilungsvolumen für das gesamte extravaskuläre ( $i = T$ ), das freie und nichtspezifisch Gebundene ( $i = F + NS$ ) und spezifisch rezeptorgebundene ( $i = S$ ) Kompartiment

$B_{max}$  Rezeptorkonzentration

$K_d$  Dissoziationskonstante

BP Bindungspotential

Figur 2



**Model Parameters:**

$v_B = 0.05$

$K_1 = 0.36 \pm 6 \%$

$k_2 = 0.03 \pm 91 \%$

$k_3 = 0.08 \pm 210 \%$

$k_4 = 0.05 \pm 107 \%$

$\chi^2 = 2.64$

$\text{Sum}^2 = 1.29E+06$

$DVs = 18.5$

$K_1/k_2 \cdot k_3 = 0.98$

$k_3/k_4 = 1.52$

## 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

