

Stochastische Aspekte der internen Dosimetrie

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTOR-INGENIEURS

von der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik
des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl.-Ing. Wolfgang Klein
geb. in Heilbronn

Tag der mündlichen Prüfung:	02. Mai 2011
Hauptreferent:	Prof. Dr.-Ing. Manfred Urban ¹
Korreferent:	Prof. Dr.-Ing. Uwe Kiencke
Betreuer:	Dr. rer. nat. Bastian Breustedt ²

¹Wiederaufarbeitungsanlage Karlsruhe Rückbau- und Entsorgungs- GmbH

²Institut für nukleare Entsorgung

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende DISSERTATION selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt wurde.

Karlsruhe, den 20. April 2012

Danksagung

Mit der Fertigstellung der Dissertation ist es an der Zeit, denjenigen zu danken, die mich während meiner Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Manfred Urban, der mir die Möglichkeit zu dieser Dissertation gab, für die hilfreiche Unterstützung bedanken.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens bin ich Prof. Dr. Uwe Kiencke dankbar.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Bastian Breustedt für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit. Mit seinem Fachwissen, seiner konstruktiver Kritik und wertvollen Anregungen und Ratschlägen schaffte er es mich immer wieder zu motivieren. Insbesondere bin ich ihm für seine Mühen, sich durch meine Texte zu kämpfen, äußerst dankbar.

Dr. Andrea Luciani möchte ich für die freundliche Aufnahme in Bologna beim Radiation Protection Institute der ENEA und die gute Zusammenarbeit bei der Untersuchung des partitioning factors danken. Dieser Auslandsaufenthalt wurde vom Karlsruhe House of Young Scientists (KHYS) gefördert.

Ein großer Dank geht auch an meine Kollegen und alle, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	i
1 Einleitung	1
1.1 Aufgabenstellung	3
1.2 Dosisgrößen	7
1.3 Interne Dosimetrie	11
1.3.1 Inkorporationspfad	13
1.3.2 Inkorporationsüberwachung	13
1.3.3 Allgemeine Vorgehensweise bei der Dosisabschätzung nach Inkorporationen	14
1.4 Plutonium	16
1.4.1 Toxische Wirkung von Plutonium	17
1.5 Biokinetik	19
1.5.1 Biokinetische Modelle	22
1.5.2 Mathematische Beschreibung	24
1.5.3 Biokinetische Modelle in der internen Dosimetrie	26
1.5.4 Deskriptive und generische Modelle	27
1.5.5 Biokinetische Modelle für Plutonium	28
1.5.6 Modelle der Inkorporationspfade	35
1.6 Physiologie	40
1.6.1 Individuelle Unterschiede im Stoffwechsel	41
1.7 Monte-Carlo-Simulation	41
1.7.1 Zufallszahlen	42
1.7.2 Verteilungen	43
1.7.3 Streumaße	47
1.7.4 Verwendete Verteilungen	50
1.7.5 Korrelationen	53
2 Datenlage	57
2.1 Verfügbare Daten	58
2.1.1 Tierversuche	58
2.1.2 Experimente am Menschen	60
2.1.3 Kontaminationen nach Zwischenfällen	61
3 Methodik	63

3.1	Kompartimentformalismus	63
3.2	Matrixschreibweise	64
3.3	Eigenwertzerlegung	66
3.4	Komplexe Eigenwerte	67
3.5	Entwicklungsumgebung	68
3.5.1	Externe Bibliotheken	72
3.5.2	Hardware	72
4	Validierung	75
4.1	Vergleich von SABiM mit kommerzieller Software	75
4.1.1	Iodmodell	75
4.2	Vergleich mit analytischer Lösung	78
4.3	Vergleichsrechnungen zum Wundmodell	79
5	Unsicherheiten bei der Aktivitätsbestimmung der Ausscheidungsprodukte	83
5.1	Ausscheidungsanalyse	83
5.1.1	Probensammlung	84
5.1.2	Probenaufbereitung	85
5.1.3	Chemische Abscheidung	86
5.1.4	Quellenaufbereitung	86
5.1.5	α -Spektrometrie	87
5.1.6	Streuung der Ausscheideraten von Plutonium mit Urin und Stuhl	87
5.1.7	Zusammenfassung	89
6	Einfluss des Inkorporationsszenarios	91
6.1	Inhalation	91
6.2	Ingestion	95
6.3	Invulneration	98
7	Individuelle Abweichungen von den biokinetischen Modellen	105
7.1	Statistische Verteilung physiologischer Parameter	105
7.1.1	Statistische Verteilung von Organgrößen und Stoffwechselgeschwindigkeiten	106
7.1.2	Zeitlicher Verlauf des Metabolismus	107
7.2	Statistische Verteilung der Modellparameter	108
7.2.1	Einfluss der Verteilungsfunktion	108
7.2.2	Abschätzung der Parameterstreuung	111
7.2.3	Auswirkungen verteilter Modellparameter auf die Prognose der Aktivitätsexkretion	116
7.2.4	Sensitivitätsanalyse bezüglich aller Modellparameter	118
7.2.5	Zeitlicher Verlauf der Unsicherheiten durch inter-individuelle Variation	119
8	Korrelationen	123

8.1	Korrelationen physiologischer Stoffwechselfparameter	123
8.2	Bestimmung von Korrelationen im menschlichen Körper	124
8.3	Berücksichtigung von Korrelationen in biokinetischen Modellen	125
8.3.1	Bekannte Korrelationsmatrix	125
8.3.2	Einfluss korrelierter Depositionsumverteilung zwischen Leber und Skelett	126
9	Dosisabschätzung	135
9.1	Klassische Dosisabschätzung	136
9.2	Dosisabschätzung mit Bayes-Methoden	138
9.2.1	Frequentistischer Wahrscheinlichkeitsbegriff	138
9.2.2	Bayes'scher Wahrscheinlichkeitsbegriff	138
9.2.3	Maximum-Likelihood-Schätzer	139
9.2.4	Markov-Chain-Monte-Carlo	141
10	Schlussfolgerung und Ausblick	143
10.1	Problemstellung	143
10.2	Schlussfolgerung der Arbeit	144
10.3	Ausblick	145
	Literaturverzeichnis	147

Kapitel 1

Einleitung

Eine Aufnahme von Radionukliden in den Körper (Inkorporation) führt zu einer Strahlenexposition, die ein gesundheitliches Risiko darstellen kann. Dieses Risiko wird über sogenannte Folgedosen bewertet [Pau04, BMU01a]. Dabei spielen die zeitliche und räumliche Verteilung der Radionuklide im menschlichen Körper eine wichtige Rolle. Oft können die Radionuklide aber nicht außerhalb des Körpers gemessen werden, da die Reichweite der emittierten Strahlung zu gering ist und diese schon innerhalb des Körpers wieder absorbiert wird. Messtechnisch zugänglich ist dann nur die Aktivität bzw. ihre Konzentration in den Ausscheidungen Stuhl und Urin. Werden Stuhl und Urin gesammelt und analysiert spricht man von einer Ausscheidungsanalyse. Der gemessene Wert der Ausscheidungsanalyse bietet nur spezifische Aktivitätskonzentrationen von in den Körper aufgenommenen und verstoffwechselten Radionukliden und somit nur mittelbare Informationen für eine Dosisabschätzung. Um die Exposition von dem in den Körper aufgenommenen Radionuklid trotzdem quantitativ abschätzen zu können werden biokinetische Modelle verwendet. Diese Modelle vereinfachen den Menschen und seinen Stoffwechsel, indem sie ihn in mehrere biologisch sinnvolle Einheiten unterteilen, in sogenannte Kompartimente. Die Umverteilung der an den Stoffwechselprozessen teilnehmenden Stoffe zwischen den einzelnen Kompartimenten wird durch Übergangsraten beschrieben. Meist werden zur Beschreibung lineare Modelle verwendet. Dann ist die Übergangsrate von einem in ein anderes Kompartiment proportional zum Inhalt des liefernden Kompartiments. Die Proportionalitätsfaktoren werden als Transferkoeffizienten bezeichnet [Jac99]. Die Transferkoeffizienten, der bei der internen Dosimetrie verwendeten Modelle, sind im Allgemeinen auf einen Standardmenschen bezogene Mittelwerte [ICR95b]. Die Transferkoeffizienten eines Modells, das eine realen Person korrekt beschreiben würde, können mitunter stark von den Werten des Standardmenschen abweichen können. Die Abschätzung der Strahlenexposition, die auf eine Inkorporation radioaktiver Stoffe zurückzuführen ist, ergibt somit nur einen „Standardwert“ als groben Schätzwert für die tatsächliche Dosis, da die im konkreten Einzelfall vorliegenden Transferkoeffizienten nicht bekannt sind. Abweichungen der wirklich vorliegenden unterschiedlichen Transferkoeffizienten von den jeweiligen des Standardmenschen haben jedoch unterschiedliche Effekte auf die mit Hilfe des Modells ermittelte Dosis. Diese lässt sich nicht analytisch bestimmen, da Verteilungfortpflanzungen schnell sehr kompliziert werden und nur für einfachste Modelle und Verteilungen berechenbar sind. Untersuchungen beliebiger Modelle lassen sich über Monte-Carlo-Simulationen durchführen. Aussagen über den Einfluss der Abweichungen einzelner Individuen vom Standardmenschen können z.B. mit Hilfe von Simulationen gemacht

werden, bei denen jeweils ein Satz Transferkoeffizienten zufällig festgelegt wird, der eine Person repräsentiert. Dazu wird jeder einzelne Transferkoeffizient verrauscht, so dass sich für die Transferkoeffizienten Rauschverteilungen bilden, deren Erwartungswert den Mittelwerten der verwendeten Modelle entspricht. Über die Lösung dieses individuellen Differentialgleichungssystems erhält man die Kompartimentinhalte der simulierten Person. Anhand der Kompartimentinhalte einer Person lässt sich die vermutete aufgenommene Aktivität berechnen, die in einem zweiten Schritt zur Dosisabschätzung mit Hilfe eines dosimetrischen Modells dient. Selbst wenn die berechnete inkorporierte Aktivität exakt sein sollte, führen Unterschiede bei den Aktivitätskonzentrationen, Aufenthalts- und Transitzeiten in den verschiedenen Organen, sowie bei der Masse und räumlichen Lage der Organe im Körper zu Abweichungen der wahren Dosis von der mit dem dosimetrischen Modell bestimmten. Wird eine Vielzahl von Simulationen durchgeführt und deren Ergebnisse aufgezeichnet, so kann man Aussagen über die Verteilungen, Vertrauensbereiche und Unsicherheiten der erhaltenen Ergebnisse machen und so die Qualität des Schlusses vom Standardmodell auf ein Individuum beurteilen. Dabei stellt sich die Frage, ob es Zeitpunkte gibt, bei denen sich die individuelle Variation weniger auf die beobachtbaren Kompartimente auswirkt. Falls dies der Fall ist, wäre eine Berechnung der aufgenommenen Aktivität von Vorteil, bei der diesen Werten ein größeres Gewicht beigemessen wird, da so eine genauere Dosisabschätzung möglich wäre. Neben der Abweichung der individuellen Stoffwechselprozesse von den unterstellten mittleren Werten der Gesamtbevölkerung stellt schon die Wahl eines geeigneten Modells ein Problem dar. Die zur Dosisabschätzung verwendeten Modelle setzen sich aus einem systemischen Teil zusammen, der die Umverteilungsprozesse des Radionuklids nach seinem Eintritt in die Blutbahn (Uptake) beschreibt und einem Teil, der die Aufnahmeprozesse in den Körper bis zur Absorption ins Blut widerspiegeln soll. Oft wird die Freisetzung und die darauf folgende Inkorporation eines Radionuklids nicht direkt festgestellt. Die genauen Umstände einer Inkorporation sind dann nur schwer nachvollziehbar. Kenntnisse zu dem Inkorporationsszenario mit Eintrittsort, -zeit und chemische Verbindung des Nuklids sind aber entscheidend für Auswahl und Adaption des Modellteils, der die Vorgänge bis zur Aufnahme ins Blut beschreibt. Ohne dieses Wissen müssen Standardannahmen gemacht werden, bis der zeitliche Verlauf des ausgeschiedenen Radionuklids Rückschlüsse auf das Inkorporationsszenario zulässt. Selbst mit vielen Ausscheidungsanalysen ist es im Normalfall nicht möglich, alle Informationen zu rekonstruieren, die eine genaue Dokumentation des Inkorporationsszenarios bieten würde. Die Unsicherheiten zu den genauen Bedingungen bei dem Eintritt des Radionuklids in den Körper führen zu weiteren Unsicherheiten bei der Dosisabschätzung, die einen beträchtlichen Beitrag zur Gesamtunsicherheit leisten (s. Kap. 6).

1.1 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es „stochastische Aspekte“ der internen Dosimetrie genauer zu beleuchten. Insbesondere die aus den biokinetischen Modellen resultierende Unsicherheiten bei der Dosisabschätzung nach Inkorporation von radioaktiven Stoffen ist dabei von Interesse. Können die in den Organen deponierten Mengen eines Radionuklids nur unzureichend außerhalb des Körpers bestimmt werden, kommt ein mehrstufiges Verfahren zur Schätzung der Dosis zum Einsatz. Jeder einzelne Schritt ist dabei mit Unsicherheiten behaftet und trägt zur Unsicherheit der berechneten Dosis bei. Gemessen werden die Aktivitäten in Stuhl oder Urin. Mit biokinetischen Modellen können Ausscheidungsverläufe nach Inkorporationen vorhergesagt werden. Durch einen Vergleich der prognostizierten Werte mit den Daten der Ausscheidungsanalysen kann die Zufuhr, d.h. die in den Körper aufgenommene Aktivität, des Radionuklids abgeschätzt werden. Kennt man die aufgenommene Menge eines Radionuklids kann mit Hilfe eines dosimetrischen Modells die Verteilung des Nuklids im Körper zu jeder beliebigen Zeit, die Verweildauer des Nuklids in den Organen und damit die Anzahl der dort stattfindenden Zerfälle berechnet werden. Die bei den Zerfällen emittierte Strahlung wird zumindest zum Teil im Körper wieder absorbiert. Aus Monte-Carlo-Simulationen der Teilchenbahnen kann die durchschnittliche Energie berechnet werden, die in den verschiedenen Organen deponiert wird [ICR95b].

Aus der physikalischen Energiedosis berechnen sich die Organ- und Effektivdosen, die gesetzlichen Grenzwerten unterliegen, über sogenannten Strahlenwichtungsfaktoren und Organwichtungsfaktoren. Bei diesen Wichtungsfaktoren handelt es sich um vorgegebene Faktoren die per Definition frei von Unsicherheiten sind [ICR03, ICR91, ICR07].

Zu internen Dosen kommt es nach der Aufnahme von Radionukliden in den Körper. Diese ist beim beruflichen Umgang mit Radionukliden, im medizinischen Bereich bei Diagnostik und Therapie mit Radiopharmazeutika, sowie durch die Aufnahme von natürlich vorkommenden Radionukliden aus der Umwelt möglich. Die Aufnahme kann über intravenöse Applikationen (Medizin), Inhalationen, Ingestionen (Verschlucken) oder Absorption durch die intakte oder beschädigte Haut (Wunde) erfolgen. Dosisabschätzungen die sich auf vergangene Expositionen beziehen beruhen auf Messungen der aus dem Körper austretenden Strahlung bzw. Aktivitätskonzentrationen in den Ausscheidungsprodukten. Sie werden retrospektive Dosisabschätzungen genannt. Muss in der Zukunft mit Expositionen gerechnet werden, kann die zu erwartende Expositionen, mittels Modellen abgeschätzt werden (prospektive Dosimetrie). Dosisabschätzungen können für eine spezifische Person gemacht werden, von der einige physiologische Parameter eventuell bekannt sind oder für unbekannte Individuen für die Durchschnittswerte angenommen werden müssen. Je nach Inkorporationspfad und physiologische Informationen über die betroffene Person ist eine Dosisabschätzung mit unterschiedlich großen Unsicherheiten verbunden. In dieser Arbeit sollen einzelne Beiträge verschiedener Fehlerquellen zur Unsicherheit der berechneten Dosis abgeschätzt und eingeordnet werden.

Dies beinhaltet Messunsicherheiten, Unkenntnis über die Aktivitätsaufnahme, Unsicherheiten des dosimetrischen Modells, und vor allem der Modellparameter des biokinetischen Modells.

Untersuchungsgegenstand:

Einen besonderen Platz bei der internen Dosimetrie nimmt das Element Plutonium ein. Die beiden wichtigsten Isotope ^{238}Pu und ^{239}Pu emittieren α -Strahlung, die ihre Energie innerhalb einer relativ kurzen Wegstrecke ($< 50\mu\text{m}$) vollständig an das umliegende Gewebe abgibt und so sehr viele Ionisationen in einem kleinen Volumen auslöst. Biologisch besonders wirkungsvoll sind hohe Ionisationskonzentrationen, da sie eine große Anzahl von Schäden auf kleinem Raum auslösen und die physiologischen Reparaturmechanismen nicht beliebig viele Strahlenschäden ausbessern können. Plutonium besitzt deshalb eine hohe Radiotoxizität. Die große biologische Wirksamkeit der α -Strahlung wird bei der Dosimetrie über sogenannte Strahlenwichtungsfaktoren berücksichtigt. Er beträgt für die α -Strahlung 20, während γ - und Röntgenstrahlung nur mit dem Faktor 1 bei der Berechnung der Dosen eingeht [ICR03, ICR91, ICR07].

Isotop	Halbwertszeit	Strahlenemission	Energie	Emissionswahrscheinlichkeit	Reichweite bzw. Halbwertschichtdicke in Wasser
^{238}Pu	87,7a	α -Strahlung	5,49MeV	100%	$44 \cdot 10^{-6}\text{m}$
		γ -Strahlung	55,6keV	$4,75 \cdot 10^{-2}\%$	$32,2 \cdot 10^{-3}\text{m}$
		Röntgenstrahlung	16,1keV	11,1%	$4,99 \cdot 10^{-3}\text{m}$
^{239}Pu	24110a	α -Strahlung	5,15MeV	100%	$48 \cdot 10^{-6}\text{m}$
		γ -Strahlung	128keV	99,95%	$0,20 \cdot 10^{-6}\text{m}$
		Röntgenstrahlung	16,3keV	4,17%	$5,16 \cdot 10^{-3}\text{m}$

Tabelle 1.1: Strahlenemissionen der verschiedenen Plutoniumisotope [Mag06, Pau04]

Die kurze Reichweite der von ^{238}Pu und ^{239}Pu emittierten Strahlung (Tab. 1.1) führt zudem zu messtechnischen Problemen. Außerhalb des Körpers ist die Strahlung nur unzureichend nachweisbar. Messtechnisch zugänglich sind die Ausscheidungsprodukte. Plutonium ist in Urin und Stuhl radiochemisch abtrennbar und kann dann gemessen werden. Diese Messungen bieten jedoch nur mittelbare Informationen über die Menge des aufgenommenen Plutoniums und dessen Verteilung im Körper. Bei den Isotopen ^{238}Pu und ^{239}Pu werden Strahlenschutzexperten vor die größtmöglichen Schwierigkeiten bei der Dosisabschätzung gestellt, da bei vielen anderen Nukliden zusätzlich zu den indirekten Informationen aus den Ausscheidungsanalysen auch direkte Depositionsmessungen möglich sind, die weitere Anhaltspunkte für die Menge und Lokalisation

des aufgenommenen Nuklids bieten. Dies ist möglich, wenn die Radionuklide Röntgen- oder γ -Strahlung emittieren, die den Körper in ausreichender Menge durchdringen (Emissionswahrscheinlichkeit Tab. 1.1) und außerhalb des Körpers nachgewiesen werden können. Die Untersuchungen dieser Arbeit beziehen sich hauptsächlich auf Plutonium. Ihre Gültigkeit ist damit aber nicht eingeschränkt, da die verwendeten Methoden auf anderen Radionuklide übertragbar sind.

Methodik:

Das Verhalten von Plutonium im menschlichen Körper ist nicht direkt beobachtbar. Die Aufnahme in den Körper, die Anreicherung in den verschiedenen Organen und die Ausscheidung mit Urin und Stuhl werden mit biokinetische Modellen beschrieben. Zur Erstellung dieser Modelle muss man auf allgemeine Annahmen, Tierexperimente und die vorhandenen Human-
daten zurückgreifen. Modelle können den komplexen menschlichen Stoffwechsel nicht exakt beschreiben, stellen jedoch die beste Möglichkeit dar, die Vielzahl der metabolischen Prozesse zusammenzufassen und die resultierenden Umverteilungen wiederzugeben. Der Mensch wird bei den verwendeten Modellen in mehrere, biologisch sinnvolle homogene Einheiten unterteilt, in sogenannte Kompartimente. Von Interesse ist nun die Umverteilung der teilnehmenden Stoffe zwischen den einzelnen Kompartimenten. Man geht davon aus, dass die Menge des Stoffs, der von einem in ein anderes Kompartiment übergeht, proportional zum Inhalt des liefernden Kompartiments ist. Die Proportionalitätskoeffizienten werden Transferkoeffizienten genannt. Die zeitlichen Verläufe der Kompartimentinhalte können dann mathematisch durch ein System von Differentialgleichungen beschrieben werden.

Die Untersuchungen in dieser Arbeit wurden mit den aktuellen biokinetischen Modellen für Plutonium durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein Modell aus dem Jahr 1994 [ICR94b] auf das internationale Empfehlungen und die deutsche Gesetzgebung [BMU01b, BMU01a] immer noch verweisen, eine von A. Luciani im Jahr 2001 überarbeitete und verbesserte Version dieses Modells [Luc01a] bei dem unphysiologische Übergangswege beseitigt und der Knochenstoffwechsel an neuere Erkenntnisse angepasst wurde, sowie ein von Leggett 2005 [Leg05] präsentiertes Modell, welches das Blut in zwei Kompartimente unterteilt.

Die mathematische Beschreibung des menschlichen Stoffwechsels vereinfacht die Vorgänge im Körper und ist somit nicht in der Lage sie korrekt zu beschreiben. Zudem können sie nicht die individuellen Besonderheiten einer realen Person berücksichtigen. Die Transferkoeffizienten der Modelle sind Mittelwerte der Bevölkerung. Die Werte einer reale Person, können stark von denen des „Standardmenschen“ abweichen. Da individuelle Transferkoeffizienten nicht bekannt sind, kann die Abschätzung der Strahlenexposition, die auf eine Inkorporation radioaktiver Stoffe zurückzuführen ist, nur als grober Schätzwert für die tatsächliche Dosis, betrachtet werden. Abweichungen der real vorliegenden Transferkoeffizienten von den jeweiligen des Standardmenschen haben jedoch unterschiedlichen Einfluss auf die mit Hilfe der Modelle ermittelte Dosis.

Ziel der Arbeit:

Durch diese Arbeit sollen Quellen für Unsicherheiten bei der Dosisberechnung aufgezeigt und ihr quantitativer Einfluss abgeschätzt werden, insbesondere bei der Biokinetik von Plutonium. Von Bedeutung sind dabei vor allem die Unsicherheiten bei zeitvarianten Ausscheidungsraten von Plutonium mit Urin und Stuhl, da bei diesem Element Ausscheidungsanalysen die Grundlage zur Abschätzung der aufgenommenen Menge dienen, aus der auf die Strahlendosis geschlossen wird.

In den letzten Jahren haben sich die biokinetischen Modelle von einfachen, möglichst kompakten zu immer komplexeren Strukturen entwickelt. Während früher von den Modellen nur erwartet wurde, dass sie die zeitlichen Verläufe der Nuklidmengen in den beobachtbaren Kompartimenten (den Modellausgängen) sowie in den dosimetrisch relevanten Organen annähernd korrekt beschreiben (deskriptive Modelle), sollen die komplexen Strukturen, die verschiedenen physiologischen Stoffwechselprozesse im Körper möglichst realistisch wiedergeben. Sind die Annahmen zum Stoffwechselverhalten möglichst korrekt, können mit diesen Modellen nicht nur Vorhersagen für den Verlauf der Nuklidausscheidung gemacht, sondern auch neue Erkenntnisse über das Verhalten im Körper unter bestimmten vorgebbaren Voraussetzungen gewonnen werden. Kritisch ist die Erweiterung der Modelle, wenn nicht bekannt ist, inwieweit das betrachtete Radionuklid an den durch das Modell beschriebenen Stoffwechselmechanismen teilnimmt. Eine quantitative Überprüfung für ein spezielles Nuklid ist meist nicht möglich. Viele Modellstrukturen beruhen deshalb auf der Annahme, dass bekannte unspezifische Prozesse, wie z.B. renale Filterung des Bluts, sich auf das Nuklid verallgemeinern lassen.

Nuklidunspezifische Modelle werden vor allem zur Beschreibung der Aufnahme eines Nuklids vom Ort der Inkorporation bis in die Blutbahn verwendet. Die Modelle für den Atemtrakt und für den Verdauungstrakt sind Beispiele dafür. An die stofflichen Eigenschaften eines Nuklids angepasst werden sie nur über wenige Parameter, die allgemeine Eigenschaften des inkorporierten Stoffs beschreiben, wie z.B. die Löslichkeit. Bei systemischen Modellen unterscheiden sich verschiedene Elemente in der Regel so stark, dass die Vorgänge im Körper nur sehr selten durch ein gemeinsames Modell beschrieben werden können. Bei der retrospektiven Dosimetrie werden für die erste Dosisabschätzung Modelle mit den auf den Standardmenschen bezogenen Mittelwerten verwendet. Zur genaueren Dosisberechnung für eine spezifische Person werden, soweit dies möglich ist, deren physiologische und anatomische Besonderheiten berücksichtigt und die biokinetischen und dosimetrischen Modelle personalisiert.

Genutzt werden können dafür Informationen wie:

- Alter
- Geschlecht
- Atmung über Nase bzw. Mund

- Raucher bzw. Nichtraucher
- körperliche Arbeit
- Ernährungsgewohnheiten
- Organvolumina
- Organmassen
- physiologische Besonderheiten, die durch medizinische Tests bestimmt werden können.

Nach einer unbeabsichtigten (d.h. nicht diagnostisch/therapeutisch indizierten) Inkorporation liegen meist keine persönlichen physiologischen und anatomischen Daten vor. In diesem Fall wird von den Mittelwerten der Bevölkerung ausgegangen, die einen hypothetischen Standardmenschen in einem Expositionsszenario nachbilden. Die erste Anpassung an die exponierte Person findet durch Zuordnung in eine der Referenzkategorien statt für die Durchschnittswerte vorliegen. Je nach verfügbaren Informationen ist eine weitere Individualisierung der Modelle möglich.

1.2 Dosisgrößen

Strahlenexpositionen können zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Zur Bewertung des stochastischen Strahlenrisikos dient die effektive Dosis [ICR03].

Energiedosis:

Die Energiedosis ist eine physikalische Größe. Sie gibt die absorbierte Energie bezogen auf die Masse eines bestrahlten Volumenelements an.

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV} \quad (1.1)$$

mit:

D : Energiedosis

dE : absorbierte Energie

dm : Masse des Volumenelements

ρ : Dichte

Die Einheit der Energiedosis ist Gray (Gy) ($= J/kg$).

Organdosis / Äquivalentdosis:

Strahlenexpositionen von Organen führen im Gewebe zu Ionisationen, was zu Schäden am Erbgut der betroffenen Zelle führen kann. Wichtig für die biologische Wirksamkeit der Strahlung ist die Konzentration der Ionisationen. Unterschiedliche Strahlungsarten (α -, β -, γ -, Röntgenstrahlung) geben ihre Energie innerhalb unterschiedlicher Wegstrecken an das Gewebe ab. Wird die Energie innerhalb einer kurzen Wegstrecke abgegeben, führt das zu hohen Ionisationsdichten. Abhängig ist dies von der Strahlungsart und -energie. Um Risiken für Organe getrennt zu bewerten werden Organdosen berechnet. Es handelt sich dabei um die mit einem Strahlenwichtungsfaktor gewichtete Energiedosis:

$$H_{T,R} = w_R \cdot D_{T,R} \quad (1.2)$$

mit:

$H_{T,R}$: Organdosis durch Strahlung R (= radiation) in Organ T (= tissue)

w_R : Strahlenwichtungsfaktor

$D_{T,R}$ Energiedosis durch Strahlung R in Organ T

Setzt sich die Strahlenexposition des Organs aus Strahlenarten und -energien mit unterschiedlichen Strahlenwichtungsfaktoren zusammen, werden die einzelnen Beiträge zur Organdosis addiert.

Für die Organdosis ergibt sich dann:

$$H_T = \sum_R w_R \cdot D_{T,R} \quad (1.3)$$

mit:

H_T : Organdosis

w_R : Strahlenwichtungsfaktor

$D_{T,R}$ Energiedosis durch Strahlung R in Organ T

Bei der Organdosis handelt es sich nicht mehr um eine rein physikalische Größe. Da die Strahlungswichtungsfaktoren dimensionslos sind ist ihre SI-Einheit ebenfalls J/kg . Zur Unterscheidung von der physikalischen Größe (Gy) wird sie hier als Sievert (Sv) bezeichnet.

Linearer Energietransfer (LET):

Ionisierende Strahlung wird über ihren linearen Energietransfer (LET) in locker und dicht ionisierende Strahlung eingeteilt. Der LET gibt an wie viel Energie im Mittel auf einer Wegstrecke abgegeben wird.

$$LET = \frac{\Delta E}{\Delta x} \quad (1.4)$$

mit:

LET : linearer Energietransfer in $keV/\mu m$

ΔE : abgegebene Energie

Δx : zurückgelegte Wegstrecke

Dicht ionisierende Strahlung ist biologisch viel wirksamer, da die physiologischen Reparaturmechanismen die Vielzahl an Strahlenschäden auf engem Raum nicht reparieren können. Um die biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten vergleichen zu können, wird die Energiedosis der Strahlung durch Multiplikation mit einem dimensionslosen Strahlenwichtungsfaktor in die Äquivalentdosis überführt. Der Strahlenwichtungsfaktor kennzeichnet die relative biologische Wirkung.

Strahlenwichtungsfaktor:

Der Strahlenwichtungsfaktor bewertet die relative biologische Wirksamkeit einer Strahlungsart und -energie (s. Tab.1.2). Er dient zur gesetzlichen Regulierung von Strahlenexpositionen, orientiert sich an der biologischen Schadenswirkung und muss die relative biologische Wirksamkeit für praktische Zwecke ausreichend genau wiedergeben.

Art der Strahlung	Energiebereich	Strahlungswichtungsfaktor w_R nach ICRP 60	Strahlungswichtungsfaktor w_R nach ICRP 103
Photonen (γ - und Röntgenstrahlung)	alle Energien	1	1
Elektronen und Myonen (β -Strahlung)	alle Energien	1	1
Neutronen	$< 10\text{keV}$	5	} $2,5 + 18,2e^{\frac{(-\ln(E_n))^2}{6}}$
	$10\text{keV} - 100\text{keV}$	10	
	$> 100\text{keV} - 1\text{MeV}$	} 20	} $5,0 + 17,0e^{\frac{(-\ln(2 \cdot E_n))^2}{6}}$
	$> 1\text{MeV} - 2\text{MeV}$		
	$> 2\text{MeV} - 20\text{MeV}$	10	} $2,5 + 3,25e^{\frac{(-\ln(0,04 \cdot E_n))^2}{6}}$
$> 20\text{MeV} - 50\text{MeV}$	} 5		
$> 50\text{MeV}$			E_n : Neutronenenergie
Protonen, außer Rückstoßprotonen	alle Energien	5 ($> 2\text{MeV}$)	2
α -Teilchen, Spalt- fragmente, schwere Kerne	alle Energien	20	20

Tabelle 1.2: Strahlenwichtungsfaktoren nach ICRP 60 und ICRP 103 [ICR91, ICR07]

Der Strahlenwichtungsfaktor ist dimensionslos.

Effektive Dosis:

Zur Bewertung des Strahlungsrisiko für den gesamten Menschen dient die effektive Dosis oder Effektivdosis. Die verschiedenen Organe und Gewebe reagieren unterschiedlich empfindlich auf Strahlenexpositionen. Um dies zu berücksichtigen wurden Gewebewichtungsfaktoren eingeführt (s. Tab.1.3). Zur Berechnung der effektiven Dosis werden die gewichteten Organdosen aufsummiert.

$$D_{eff} = \sum_T w_T \cdot H_T. \quad (1.5)$$

mit:

D_{eff} : Effektivdosis

w_T : Gewebewichtungsfaktor

H_T : Organdosis

Die Einheit der Effektivdosis ist wie die der Organdosen Sievert (Sv).

Gewebewichtungsfaktor:

Mit dem Gewebewichtungsfaktor wird die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Gewebe bewertet. Im Allgemeinen reagieren Gewebe in denen sich die Zellen schneller reproduzieren empfindlicher auf Expositionen als Gewebe in denen die Reproduktionsrate geringer ist. Wie bei den Strahlenwichtungsfaktoren handelt es sich um eine Hilfsgröße, die dazu dient eine Vergleichsgröße zu generieren, die gesetzlichen Normen unterliegt. Über die Gewebewichtungsfaktoren ist es möglich Organexpositionen zu addieren und mit einer gleichmäßigen Ganzkörperbestrahlung zu vergleichen.

Organe/Gewebe	Gewebewichtungsfaktor nach ICRP 60	Gewebewichtungsfaktor nach ICRP 103
Keimdrüsen	0,20	0,08
rotes Knochenmark	0,12	0,12
Dickdarm	0,12	0,12
Lunge	0,12	0,12
Magen	0,12	0,12
Blase	0,05	0,04
Brust	0,05	0,12
Leber	0,05	0,04
Speiseröhre	0,05	0,04
Schilddrüse	0,05	0,04
Haut	0,01	0,01
Knochenoberfläche	0,01	0,01
Gehirn	-	0,01
Speicheldrüsen	-	0,01
sonstige Gewebe	0,05	0,12
Summe	1,00	1,00

Tabelle 1.3: Gewebewichtungsfaktoren nach ICRP 60 und ICRP 103 [ICR91, ICR07]

Die 2007 verabschiedeten neuen Empfehlungen der ICRP (ICRP 103) [ICR07] stellen für den praktischen Strahlenschutz eine Bestätigung der bisherigen Strahlenschutzkonzeptionen dar. Neue biologische und physikalische Erkenntnisse wurden berücksichtigt und haben zu einer Weiterentwicklung und Optimierung der Gewebewichtungsfaktoren der ICRP 60 geführt.

1.3 Interne Dosimetrie

Die interne Dosimetrie bietet Methoden um Strahlendosen und -risiken zu berechnen, die durch in den menschlichen Körper aufgenommene Radionuklide entstehen. Durch das sich im Körper befindende Radionuklid wird die betroffene Person einer Strahlenexposition ausgesetzt

bis das Radionuklid ausgeschieden oder komplett zerfallen ist. Die resultierende Strahlendosis durch inkorporierte Radionuklide wird in großem Maße durch das biokinetische Verhalten im Körper bestimmt. Die Biokinetik beschreibt das Verhalten einer Substanz hinsichtlich seiner Aufnahme, seines Transportes und seiner Speicherung in Organen und Geweben sowie seiner Ausscheidung aus dem Körper. Biokinetische Parameter und Modelle sind wesentliche Bestandteile bei der Berechnung der Strahlendosen nach Inkorporation von Radionukliden. Jedoch gibt es für viele aufgenommene Radionuklide noch beträchtliche Unsicherheiten bei den biokinetischen Parametern für den Menschen, was auch zu Unsicherheiten bei der mit den Modellen durchgeführten Dosisabschätzungen führt. Eine Verbesserung der Kenntnis über das biokinetische Verhalten von Radionukliden im menschlichen Körper nach deren Aufnahme ist von wesentlicher Bedeutung um diese Unsicherheiten zu reduzieren. Sie kann z.B. durch Studien gewonnen werden mit stabilen Isotopen eines Elements oder mit Isotopen, die durchdringende Strahlung aussenden, die außerhalb des Körpers detektiert werden kann und zu Zusatzinformationen führt. Diese Isotope werden als Tracer bezeichnet. Die Strahlenexposition durch Experimente mit Tracern liegt normalerweise weit unter der des Isotops von Interesse. Durch diese Versuche können neue experimentelle Daten von radiologisch wichtigen Nuklide generiert werden, die anders nicht erhältlich wären [And83]. Durch die Messung der zeitabhängigen Konzentrationen verschiedener Isotope eines Elementes in den biologischen Proben, können biokinetische Parameter wie die Plasmaclearance und die renale Ausscheidung abgeleitet werden.

Die Berechnung der internen Strahlendosis durch inkorporierte Radionuklide wurde bisher auf geometrisch einfache Phantome (MIRD-Phantome [Cri87, Sny74, Cri80, Sta95, Eck96], Snyder-Phantom [Sny69, Lew79]) begründet, mit denen ein Referenzkörper mit den dosimetrisch relevanten Organen beschrieben wurde und mit deren Hilfe die Dosis berechnet werden konnte. Die Strahlenexposition der verschiedenen Organe wird mit Monte-Carlo-Simulationen berechnet [ICR91, ICR07]. Neuere Modelle verwenden sogenannte Voxel-Phantome, die auf medizinischen Daten (CT-, MRT-Scans) wirklicher Personen basieren. Wegen ihres unzweifelhaft größeren Realismus stellen diese voxel-basierten Modelle eine große Verbesserung bei der Berechnung interner Strahlendosen dar. Allerdings unterscheiden sich Referenzvoxelmodelle in der Regel trotzdem stark von den betrachteten Individuen. Um von einer Person ein exaktes Modell zu generieren, müssen die verschiedenen Gewebe mittels bildgebender Verfahren sichtbar gemacht und segmentiert werden. Die automatischen Verfahren bei der Segmentierung sind noch nicht so ausgereift, dass eine korrekte Zuordnung der Bildinformationen zu den verschiedenen Organen und Gewebetypen fehlerfrei möglich ist. Daher ist die Erstellung eines Modells noch mit einem großen Arbeitsaufwand verbunden, der nur in seltenen Fällen gerechtfertigt ist. Hinzu kommt noch eine eventuelle zusätzliche Strahlenexposition durch das bildgebende Untersuchungsverfahren zum Erzeugen der Bildinformationen.

1.3.1 Inkorporationspfad

Die Aufnahme von Radionukliden in den Körper (Inkorporation) erfolgt auf unterschiedlichen Wegen:

- Injektion: Applikation des Radionuklids in die Blutbahn (Medizin).
- Inhalation: Einatmung von Gasen, Aerosolen, Stäuben.
- Ingestion: Aufnahme über den Verdauungstrakt z.B. bei kontaminierten Lebensmitteln.
- Invulneration: Aufnahme über eine Wunde.
- kutane Resorption: Aufnahme über die Haut.

Die Menge des in den Körper aufgenommenen Radionuklids wird als Intake (Zufuhr) bezeichnet. Der Anteil des Intakes der in die Körperflüssigkeiten (z.B. die Blutbahn) gelangt und von dort weiter in die verschiedenen Gewebe verteilt wird, nennt man Uptake. Die Resorptionsprozesse die von einem Intake zu einem Uptake führen, hängen vom Inkorporationspfad und der Form des aufgenommenen Radionuklids ab. Die am häufigsten vorkommende Inkorporationswege für Personen, die Umgang mit radioaktiven Stoffen haben sind Inhalation und Invulneration. Für die Bevölkerung stellen Inhalation von Aerosolen und Ingestion mit kontaminierten Lebensmitteln wichtige Aufnahmepfade für Radionuklide dar. Im medizinischen Bereich werden Radiopharmazeutika zur Diagnose oder Therapie intravenös injiziert.

1.3.2 Inkorporationsüberwachung

Der Umgang mit Quellen ionisierender Strahlung ist in Deutschland in der Strahlenschutzverordnung geregelt ([BMU01b] §50 ff). Die festgelegten Dosisgrenzwerte dienen dem Schutz der betroffenen Person. Beim Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen kann sich die Körperdosis zusätzlich zur äußeren Strahlenexpositionen durch körperexterne Felder auch noch aus einer inneren Strahlenexposition zusammensetzen. Für die praktische Anwendung liefert die Richtlinie für physikalische Strahlenschutzkontrolle (RiPhyKo) [BMU01a] Anleitungen zur Ermittlung der Strahlendosen nach Inkorporationen. Dazu müssen Inkorporationen entdeckt werden, die zu einer inneren Exposition führen. Die Aufgabe der Inkorporationsüberwachung ist festzustellen, ob radioaktive Stoffe inkorporiert worden sind. Anhand der Überwachungsdaten werden die Aktivitätszufuhr und die daraus resultierenden Organ- und Effektivdosen ermittelt. Die Inkorporationsüberwachung dient auf der Basis von Messungen zur nachträglichen Ermittlung einer Strahlenexposition und nicht dazu, vorbeugende Strahlenschutzaufgaben zu erfüllen, wie z.B. die Optimierung von Strahlenschutzmaßnahmen. Die durch Inhalation oder Ingestion zugeführte Aktivität darf in der Summe mit der äußeren Strahlenexposition nicht zu einer Überschreitung der Dosisgrenzwerte (Tab.1.4)(Effektivdosis bzw. Organdosen) führen.

Organe/Gewebe	Dosisgrenzwerte
Ganzkörperdosis	20mSv/a
Haut, Hände, Füße	500mSv/a
Augenlinse	150mSv/a
Dickdarm	150mSv/a
Lunge	150mSv/a
Magen	150mSv/a
Blase	150mSv/a
Brust	150mSv/a
Leber	150mSv/a
Speiseröhre	150mSv/a
Schilddrüse	300mSv/a
Knochenoberfläche	300mSv/a
sonstige Gewebe	150mSv/a
Berufslebensdosis	400mSv

Tabelle 1.4: Dosisgrenzwerte beruflich strahlenexponierter Personen der StrSchV §55 [BMU01b]

Zur Überwachung auf Inkorporationen bzw. Ermittlung der Körperdosis bei innerer Strahlenexposition sind folgende Überwachungsverfahren üblich [BMU01a]:

- In-vivo-Verfahren: Bestimmung der Aktivität im Körper oder in den Organen durch Detektion der Strahlung außerhalb des Körpers,
- In-vitro-Verfahren: Bestimmung der Aktivitätskonzentration in den Ausscheidungen,
- Raumluft-Messungen: Bestimmung der Aktivitätskonzentration in der Luft am Arbeitsplatz.

1.3.3 Allgemeine Vorgehensweise bei der Dosisabschätzung nach Inkorporationen

Durchdringt Strahlung den Körper wird sie in ihm geschwächt. Die Strahlung gibt Energie an Atome oder Moleküle im Körper ab. Dabei werden unter anderem Elektronen aus den Atomhüllen geschlagen und chemische Bindungen aufgebrochen, wobei Radikale entstehen, die ihrerseits bestehende Strukturen modifizieren und so Schäden hervorrufen können. Die biologische Wirkung von Strahlung beruht hauptsächlich auf die durch die Strahlung verursachten Ionisationen in den Zellen. Bei hohen Energiedosen werden die Zellen zerstört und es kommt zu deterministischen Strahlenschäden, bei geringerer Dosis sind die entstehenden Schäden nicht sofort sichtbar, aber es kommt zu stochastischen Strahlenschäden, die z.B. zu einer Ausbildung solider Tumoren oder Leukämie führen können.

Um die Strahlenwirkung bewerten und begrenzen zu können, wurden Dosisgrößen und Berechnungsverfahren eingeführt [ICR77, ICR91, ICR07, Pau04, Doe03, Doe07]. Der Grundgedanke des Dosiskonzeptes liegt darin, dass man versucht, verschiedene Arten von Strahlenexpositionen mittels einer einzigen Größe, der Effektivdosis, zu beschreiben. Die Effektivdosis ist eine Maßzahl für das Strahlenrisiko einer Exposition. Dabei wird davon ausgegangen, dass in einem weiten Bereich das Risiko mit der Dosis zunimmt, ohne untere Grenze der Schädlichkeit. Strahlendosen, denen man im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, lassen sich dann addieren. Bei effektiven Dosen die auf Grund von Inkorporationen von Radionukliden entstehen, spricht man auch von (effektiven) Folgedosen.

Dosisberechnung nach den Empfehlungen der ICRP:

Für beruflich strahlenexponierte Personen wird die Organdosis über eine Periode von 50 Jahren nach der Aufnahme des Radionuklids in den Körper berechnet. Sie wird als Organfolgedosis bezeichnet und berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$H_{50,T} = 1,6 \cdot 10^{-10} \cdot \sum_s \sum_j [U_S \sum_i SEE(T \leftarrow S)_i] \quad (1.6)$$

mit:

- T : Gewebe/Organ für das die Strahlendosis berechnet wird (engl.: target = Zielbereich).
- S : Gewebe/Organ in dem die Kerntransformation des Nuklids stattfindet (engl.: source = Quelle).
- $1,6 \cdot 10^{-10}$: Umrechnungsfaktor für die Einheiten in $Sv/\frac{MeV}{g}$
- $H_{50,T}$: Äquivalentfolgedosis eines Organs oder Gewebes T in Sv.
- U_S : Anzahl der Kerntransformationen des Radionuklids j die im Organ S in einem Zeitraum von 50 Jahren nach der Inkorporation stattfinden.
- $SEE(T \leftarrow S)$: spezifische effektive Energie die pro Transformation des Nuklids j im Quellorgan S vom Zielgewebe T absorbiert wird in $\frac{MeV}{g}$.

Die SEE-Werte berechnen sich wiederum wie folgt:

$$SEE_i(T \leftarrow S) = \frac{Y_i \cdot E_i \cdot AF_i(T \leftarrow S) \cdot w_R}{M_T} \quad (1.7)$$

mit:

- Y_i : Zerfallswahrscheinlichkeit
- E_i : Zerfallsenergie der Strahlung i in MeV
- $AF_i(T \leftarrow S)$: Absorptionsfraktion, Anteil der absorbierten Energie im Zielorgan
- w_R : Strahlenwichtungsfaktor
- M_T : Masse des Zielorgans T in g

Die AF-Werte werden mit mathematischen Phantomen (z.B. MIRD- oder Voxelpantome) berechnet, die die menschliche Anatomie wiedergeben. Dazu werden Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt, um Aussagen zu treffen wie viel Energie im Zielgewebe in Abhängigkeit der Zerfallsenergie absorbiert wird [Aub05, Bou00a, Fra03, Pet07]

Summiert man die spezifische effektive Energie über alle möglichen Strahlenemissionen eines Radionuklids auf erhält man die spezifische effektive Energie eines Nuklids.

$$SEE_i(T \leftarrow S) = \sum_i SEE_i(T \leftarrow S) \quad (1.8)$$

mit:

$SEE(T \leftarrow S)$: spezifische effektive Energie eines Nuklids in $\frac{MeV}{g}$

$SEE_i(T \leftarrow S)$: spezifische effektive Energie einer emittierten Strahlung eines Nuklids in $\frac{MeV}{g}$

Summiert man die Organfolgedosen gewichtet mit den Organwichtungsfaktoren auf erhält man die effektive Folgedosis.

$$D_{eff} = \sum_i w_T \cdot H_{50,T} \quad (1.9)$$

mit:

D_{eff} : effektive Folgedosis in Sv

w_T : Gewebewichtungsfaktor

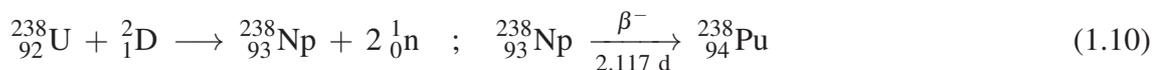
Die Gewebewichtungsfaktoren spiegeln dabei die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Organe wieder.

1.4 Plutonium

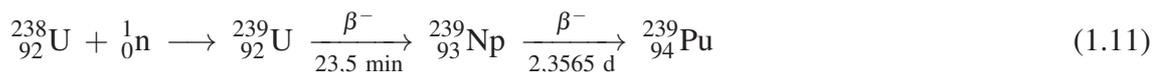
Das chemische Element Plutonium (Pu, Ordnungszahl 94) ist ein silberweißes Metall. In der Natur ist Plutonium so selten, dass beinahe sämtliches auf der Erde vorkommendes Plutonium in den letzten sieben Jahrzehnten vom Menschen über Kernprozesse erzeugt wurde [Sea46]. Es hat ungefähr die doppelte Dichte von Blei. Plutonium gehört zu den Actinoiden. Zu dieser Gruppe gehören insgesamt 14 Elemente, vom Actinium bis zum Lawrencium, die alle radioaktiv sind. Wegen seiner Ordnungszahl, die höher ist als die des Urans (U, Ordnungszahl 92), wird es auch zu den Transuranen gezählt. Es schmilzt bei einer Temperatur von 639,4 °C und siedet bei 3 230°C [Hol07, Sea46]. Das in der Umwelt in Spuren vorhandene Plutonium entstammt zu mehr als 99% aus dem radioaktiven Fallout der atmosphärischen Kernwaffentests zwischen

1951 und 1962 [Zhe08]. Trotzdem wird Plutonium wegen des Vorkommens von ^{244}Pu im Mineral Bastnäsit und ^{239}Pu in Pechblende zu den natürlich vorkommenden Elementen gezählt und löste Uran als letztes bekanntes natürliches Element ab. Es findet sich in geringen Mengen in Uranerzlagerstätten, wo es durch Absorption natürlich freigesetzter Neutronen aus Uran entsteht. Größere Plutoniummengen entstanden auf natürlichem Weg im Naturreaktor Oklo [Hol46].

Entdeckt wurde Plutonium von den Amerikanern Glenn T. Seaborg, J. W. Kennedy, E. M. McMillan, Michael Cefola und A. C. Wahl im Dezember 1940 [Sea46]. Durch Beschuss von Uran ^{238}U mit Deuterium ^2H in einem Zyklotron entsteht Neptunium ^{238}Np , welches zu Plutonium ^{238}Pu zerfällt.



Das zweite vom Menschen hergestellte Plutoniumisotop wurde durch Beschuss mit schnellen Neutronen erzeugt:



Durch Kernwaffentests in der Atmosphäre wurden von 1945 bis 1980 etwa 3 bis 5Mg Plutonium freigesetzt, die in Spuren weltweit, jedoch hauptsächlich auf der Nordhalbkugel nachweisbar sind [Zhe08]. Zusätzlich wurden bei Unfällen mit Kernwaffen in den entsprechenden Laboratorien, dem Absturz eines Satelliten mit Plutoniumdioxid-Batterie und von der Wiederaufarbeitungsanlage MAJAK und Sellafield weiteres Plutonium in die Umwelt gebracht [Kho94, Jon96]. Das bei der Reaktorkatastrophe von Tschernobyl emittierte Plutonium blieb in einem Umkreis von 100 km um den Reaktor [Mar05b].

Von Plutonium sind inzwischen 20 Isotope und 15 Kernisomere mit Atommassenzahlen von 228 bis 247 bekannt. Das Isotop mit der größten Halbwertszeit ($8,08 \cdot 10^7 a$) ist ^{244}Pu . Die langlebigsten Isotope (Halbwertszeiten > 10 Tagen) haben Atommassenzahlen zwischen 236 und 244. Das Isotop ^{243}Pu ist mit einer Halbwertszeit von weniger als 5 Stunden eine Ausnahme.

1.4.1 Toxische Wirkung von Plutonium

Wie andere Schwermetalle ist Plutonium giftig und schädigt besonders die Nieren. Es bindet an Proteine im Blutplasma wobei es hauptsächlich die Transportproteine für Eisen mitbenutzt. Plutonium lagert sich vor allem in den Knochen und der Leber ab. Die chemische Giftigkeit von Plutonium wird von vielen anderen Stoffen übertroffen [Hol07].

Viel gefährlicher als die chemisch-toxische Wirkung ist seine radio-toxische Wirkung

[Lan59]. Unter den Standardannahmen der International Commission on Radiological Protection (ICRP) führt bereits die Inhalation von wenigen Milligramm ^{239}Pu zu einer Folgedosis, die den Dosisgrenzwert bei Arbeitern für ihr gesamtes Berufsleben erreicht. Toxische Effekte durch chemische Mechanismen sind bei so geringen Stoffmengen nicht zu erwarten [Lan59]. Die von Plutonium ^{239}Pu ausgesendete α -Strahlung wird schon durch die oberste Hautschicht aus abgestorbenen Zellen abgeschirmt. Diesen Schutz gibt es bei Inkorporationen jedoch nicht.

Die meisten Plutonium-Isotope, insbesondere das wichtige ^{239}Pu , emittieren beim Zerfall α -Teilchen, das heißt energiereiche Heliumkerne, die aus je zwei Protonen und Neutronen bestehen. Wegen ihrer großen Masse haben α -Teilchen nur eine geringe Reichweite; in Luft nur wenige Zentimeter, in Festkörpern nur wenige Mikrometer. Sie sind daher leicht abschirmbar. Ionisierende Strahlung wird über ihren linearen Energietransfer (LET) in locker und dicht ionisierende Strahlung eingeteilt. Der LET gibt an wie viel Energie im Mittel auf einer Wegstrecke abgegeben wird.

$$LET = \frac{\Delta E}{\Delta x} \quad (1.12)$$

mit:

LET : linearer Energietransfer in $keV/\mu m$

ΔE : abgegebene Energie

Δx : zurückgelegte Wegstrecke

Die Reichweite der α -Teilchen in Gewebe beträgt 20 bis 80 μm , während der die gesamte kinetische Energie von mehreren Megaelektronenvolt (^{239}Pu : 5,25 MeV) abgegeben wird. Der LET-Wert liegt weit über $10keV/\mu m$ und charakterisiert die α -Strahlung somit als dicht ionisierend. Dicht ionisierende Strahlung ist biologisch viel wirksamer, da die physiologischen Reparaturmechanismen bei der Vielzahl an Strahlenschäden auf engem Raum nicht reparieren können. Um die biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten vergleichen zu können, wird die Energiedosis der Strahlung durch Multiplikation mit einem dimensionslosen Strahlenwichtungsfaktor in die Äquivalentdosis überführt. Der Strahlenwichtungsfaktor kennzeichnet die relative biologische Wirkung und hat für α -Strahlung sein Maximum 20. Die unterschiedlichen spezifischen Aktivitäten der verschiedenen Plutoniumisotope führen zu Unterschieden in ihrer radiotoxischen Wirkung. Da α -Teilchen keine große Reichweite haben, entscheidet die Anreicherung im spezifischen Gewebe über Art und Umfang der strahlentoxischen Effekte. Der Verteilung des Plutoniums kommt für die Abschätzung der toxischen Effekte somit eine besondere Bedeutung zunterer

Die α -Strahlung des Plutoniums kann über direkte Treffer und indirekt über Radiolyse der intrazellulären Flüssigkeit zu Schädigungen der DNS-Moleküle führen. Häufig werden chromosomale Aberrationen, Schwester-Chromatid-Austausch- oder kanzerogene Transformationen ausgelöst. Nach sehr hohen Plutoniumgaben wurden tierexperimentell Anomalien

der Keimzellen und der Spermatogenese beobachtet. Die Kanzerogenität von Plutonium ist sowohl bei Tieren als auch für den Menschen belegt [Sok08, Shi03]. In experimentellen Untersuchungen an Tieren entwickelten sich nach Gabe von Plutonium Lebertumoren und Osteosarkome. Die kanzerogene Wirkung auch niedriger Dosen wird auf die lange biologische Halbwertszeit und die damit verbundene kontinuierliche „Punktbestrahlung“ des Knochengewebes und der Leberzellen zurückgeführt. Nach inhalativer oder intravenöser Gabe von ^{238}Pu -Oxid oder ^{239}Pu -Zitrat korrelierte die langfristige Häufigkeit der Osteosarkome nach der Strahlenexposition.

Arbeiter, die chronisch größere Mengen von Plutonium über die Atmung aufgenommen haben, zeigen eine Zunahme der Krebsformen des lymphopoetischen Systems, vor allem aber in der Leber, den Knochen und der Lunge. Aufgrund beruflich bedingter Plutoniumkontaminationen kann das Langzeitverhalten von Plutonium im menschlichen Organismus abgeschätzt werden. Wird die Verteilung des Plutoniums im Gewebe nach dem Tod (post mortem) bestimmt, zeigt sich, dass der bei weitem größte Anteil am Ort der Inkorporation, im Respirationstrakt, deponiert ist, gefolgt vom Skelett, der Leber und den Nieren. Abschätzungen über das Tumorrisiko des Menschen durch inkorporiertes Plutonium sind aus den limitiert vorhandenen Daten nur begrenzt möglich. Aus tierexperimentellen Untersuchungen mit ^{239}Pu kann auf die Erhöhung des Risikos für Knochentumoren durch inkorporiertes Plutonium geschlossen werden. Im Gegensatz zu anderen Radionukliden wie z.B. ^{226}Ra , das tief im Knochen deponiert wird, lagert sich Plutonium zu einem großen Teil an der Oberfläche des Knochens an und ist damit für das strahlungsempfindliche Knochenmark wirksamer [Sok08, Har76].

1.5 Biokinetik

Die Biokinetik beschreibt die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Stoff im Körper unterliegt. Dazu gehören die Aufnahme in den Körper, die Prozesse, die zu einer Aufnahme in die Körperflüssigkeiten führen, die Umverteilung im Körper, der biochemische Um- und Abbau sowie die Ausscheidung. Die Menge des Radionuklids wird meistens als Aktivität über die Anzahl der Zerfälle in Becquerel angegeben. Begrifflich unterschieden wird dabei zwischen dem Intake (Zufuhr), der die Gesamtmenge des in den Körper gelangten Radionuklids angibt und dem Uptake (Aufnahme), bei dem es sich um den Anteil des Intakes handelt, der in die Körperflüssigkeiten (Blut, Lymphe) aufgenommen wird. Wird ein Radionuklid z.B. verschluckt passiert ein Großteil des inkorporierten Nuklids (Intake) den Verdauungstrakt ohne weiter aufgenommen zu werden. Dieser Anteil führt dann zu keinem Uptake. Unter der Deposition versteht man in einem Organ oder Gewebe angereicherte Menge des Radionuklids. Sowohl die initiale Ablagerung bei der Inkorporation (z.B. in der Lunge) als auch die Anreicherung über die Umverteilungsprozesse können zu Depositionen führen. Die Ausscheidung aus dem Körper wird auch als Exkretion bezeichnet. Ausgeschieden werden Radionuklide hauptsächlich mit dem Urin und Stuhl, zu einem kleineren Teil aber auch mit dem Schweiß und Haaren.

Einfluss auf das biokinetische Verhalten eines Stoffes haben seine physikalisch-chemischen Eigenschaften und die biologischen Größen des Organismus.

Physikalisch-chemischen Eigenschaften:

- chemische Form (z.B. PuO_2 , $Pu(NO_3)_2$)
- Löslichkeit
- Diffusionsgeschwindigkeit
- Verteilungskoeffizient
- Proteinbindungskonstante

Biologische Parameter:

- Metabolische Umsatzrate
- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Atmung
- Blutfluss durch Organe
- Organvolumina und -massen
- Anatomische Abmessungen
- Ausmaß körperlicher Aktivität/Bewegung

Liegt ein Radionuklid nicht bereits in aufgelöster Form vor, so ist seine Freisetzung aus dem aufgenommenen Materialgemisch der erste und oftmals geschwindigkeits- und dosisbestimmende Schritt im Prozess. Die Löslichkeit bestimmt zu einem Großteil mit, welcher Anteil des in den Körper aufgenommenen Stoffs (Intake) in die Transfermedien Blut und Lymphe resorbiert wird (Uptake) und zur Verteilung auf die verschiedenen Organe zur Verfügung steht. Je nach Inkorporationsszenario geschieht die Resorption vor allem über die Alveolen, die Nasenschleimhaut, die Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes oder über die Haut. Die Resorption wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Neben der chemischen Form sind besonders diese physiologischen Faktoren von Bedeutung:

- Größe und Zustand der Resorptionsfläche
- Durchblutung an der Resorptionsfläche
- Kontaktzeit mit der Resorptionsfläche

Nachvollziehbare individuelle Unterschiede bestehen z.B. bei den Transitzeiten im Magen-Darm-Trakt. Durch sie wird die Kontaktzeit mit der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts bestimmt, was sich stark auf den Uptake auswirken kann. Sobald das inkorporierte Nuklid im Blutkreislauf zirkuliert, beginnt seine Deposition, darunter versteht man durch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten beim Stofftransport zwischen verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben entstehende Speicherung (Bioakkumulation) in bestimmten Geweben und Organen. Treibende Kraft der Transportvorgänge sind oft Konzentrationsgefälle zwischen den verschiedenen Verteilungsräumen.

Die Verteilung ist abhängig von:

- Chemischen Eigenschaften wie Löslichkeit, chemische Struktur und Bindungsvermögen an Plasmaproteine. So neigen z.B. lipophile Substanzen aufgrund ihrer guten Fettlöslichkeit besonders zu einer Anreicherung im Fettgewebe.
- Physiologischen Gegebenheiten wie der Organ- bzw. Gewebedurchblutung, dem pH-Wert im Gewebe bzw. in der Körperflüssigkeit und der Durchlässigkeit der zu durchdringenden Membranen. Eine schwer durchdringbare Membran umgibt beispielsweise die Hirnkapillaren und den Liquorraum (Blut-Hirn-Schranke, Blut-Liquor-Schranke) und verhindert oder vermindert auf diese Weise den Transport in diesen Bereich.

Eine spezielle Form der Verteilung stellt der enterohepatische Kreislauf dar: das im Blut gelöste Radionuklid bzw. seine in irgendeiner Form gebundenen Produkte verteilen sich beim Passieren der Leber in die Galle, welche in den Darm abgesondert wird. Von dort wird es wieder zurück in die Blutbahn resorbiert. Sie zirkulieren unter Umständen mehrfach und recht lange. Einige Radionuklide kommen im Körper nicht nur in gelöster Form vor, sondern werden in körpereigene Stoffe (z.B. Proteine) eingebaut. Diese Stoffe unterliegen im Körper an verschiedenen Orten biochemischen Um- und Abbauprozessen, deren Gesamtheit als Metabolismus bezeichnet wird. Ziel dieser Prozesse ist für den Körper wichtige seltene Stoffe vor einer Ausscheidung aus dem Körper zu bewahren, während die Konzentration anderer Stoffe nicht zu stark ansteigen soll und sie so leichter ausgeschieden werden können. Zu den wichtigsten Reaktionen gehören Oxidationsreaktionen, Reduktionsreaktionen, die Hydrolyse, sowie Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Stoffen wie Aminosäuren. Hauptort der Metabolisierung ist für die meisten Stoffe die Leber. Darüber hinaus finden Metabolisierungsreaktionen z.B. in den verschiedenen Schleimhäuten, im Darm und im Blutplasma statt. Während der Metabolisierung kann es zu Konkurrenzsituation zwischen dem Nuklid und anderen Stoffen kommen, so dass die Geschwindigkeit des Prozesses auch von unbekanntem Stoffkonzentrationen abhängen kann. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn ein Radionuklid mit einem stabilen Element konkurriert (z.B. Plutonium und Eisen) und die Metabolisierungskapazitäten des Körpers ausgelastet sind. In Folge der Konkurrenz wird die Metabolisierung des Nuklids von Interesse verzögert. Bei der Aufnahme in den Körper kann dies zu einer Verringerung des Absorptionsanteils führen. Für Standardkonzentrationen sind diese Wechselwirkungen in den Transferkoeffizienten enthal-

ten. Andere Konzentrationen durch z.B. eine nicht der Standardernährung entsprechenden Diät können bei Dosisberechnungen in der Regel nicht berücksichtigt werden. Weitere Ursachen für stark von den Mittelwerten abweichendem Verhalten eines Nuklids im Körper können Erkrankungen der an der Metabolisierung beteiligten Organe sein, insbesondere der Leber. Für viele Metabolisierungsprozesse, so wie für die Reinigungsprozesse der Lunge (Flimmerepithel) und die Magen-Darm-Tätigkeit sind auch genetische Unterschiede bekannt. Sie machen neben den individuellen Gewohnheiten und Umweltbedingungen einen Großteil der inter-individuellen Variation aus. Die Ausscheidung (Exkretion) eines Nuklids bzw. seiner Metaboliten aus dem Blutkreislauf erfolgt zum größten Teil über die Nieren und den Urin (renale Ausscheidung) und über die Gallenflüssigkeit in den Dünndarm und den Stuhl. Von untergeordneter Bedeutung ist meist die Exkretion über die Haut (Schweiß) und Haare. Die Exkretion mit der Muttermilch kann zu Expositionen beim gestillten Säugling führen.

1.5.1 Biokinetische Modelle

Biokinetische Untersuchungen mit mathematischen Modellen können sowohl auf Kompartimentmodellen als auch auf Modellen beruhen, die keine Einteilung des Körpers in biologisch homogene Einheiten fordern. Nicht auf Kompartimente gestützte Modelle schätzen die Exposition über die Abschätzung der Fläche unter empirischen Zeitverläufen, während bei Kompartimentmodellen diese Kurve aus Überlegungen zu den Transportmechanismen im Körper entstehen. Kompartimentfreie Methoden lassen sich sehr gut an verschiedene Situationen anpassen, da sie keine spezifische Struktur voraussetzen und erzeugen bei ausreichender Kenntnis über die Verläufe gute Ergebnisse. Oft sind die empirischen Zeitverläufe aber nicht bekannt. Der Vorteil von Kompartimentmodellen ist, dass mit ihrer Hilfe Verläufe modelliert werden können, bei denen neben der Kenntnis über die Modellstruktur nur wenige Informationen vorhanden sein müssen um ein Gesamtsystem zu entwerfen, das die gewünschten Prozesse nachzeichnet und die Verläufe beobachtbarer Kompartimente wiedergibt [Lan84].

Bei der Erstellung von Kompartimentmodellen wird Wissen bekannter Transportmechanismen im Körper genutzt. Neben der Verwendung um die Biokinetik zu beschreiben werden Kompartimentmodelle in anderen wissenschaftlichen Disziplinen wie der chemischen Kinetik oder der Thermodynamik eingesetzt. Der Vorteil kompartimentgestützter Untersuchungen im Vergleich zu kompartimentfreien ist ihr Vermögen zeit-kontinuierliche Vorhersagen mittels Übergangsraten treffen zu können. Ihr Nachteil sind die Schwierigkeiten bei der Entwicklung und Validierung geeigneter Modelle. Das einfachste Kompartimentmodell ist ein Ein-Kompartiment-Modell mit dem ein Abfluss 1. Ordnung beschrieben werden kann z.B. die Abnahme der Konzentration im Blut nach einer einmaligen intravenös injizierten Gabe (Bolus) (kein Recycling im Körper vorausgesetzt).

Sollen mit biokinetischen Modellen Studien für Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden, müssen die Quellen für Korrelationen und Variabilitäten zwischen den verschiedenen

Transferkoeffizienten untersucht werden, welche die individuellen Besonderheiten im Bezug auf den untersuchten Stoff einer Person in der Gruppe widerspiegeln. Demographische Entwicklung der Verteilungen für Körpergewicht, Ausscheidungs- und metabolische Funktionen, verbreitete Pathologien (z.B. Diabetes) und ihre Therapien können die Verteilung biokinetischer Parameter mitbestimmen. So betrifft das verminderte Ausscheidungsvermögen mit dem Urin von Personen mit renaler Insuffizienz oft auch das beobachtete Nuklid.

Modellierung:

Bei der Modellierung werden zeitliche Verläufe durch mathematische Formeln beschrieben. Dabei wird stets nur ein Teil der Systems, nie die Gesamtheit aller Wechselwirkungen des Systems erfasst, so dass die mathematische Beschreibung je nach Zielstellung variieren kann. Ist das Ziel die Aufklärung und Darstellung von Strukturen und des Verhaltens eines Systems, so wird man auch sehr komplexe Prozesse detailliert modellieren, was vor allem bei generischen Modellen der Fall ist, die für unterschiedliche Elemente gelten sollen. Kompartimentmodelle sind Grundlage zweier verschiedener Modellierungskonzepte: dem Verweildauerkonzept und dem Perfusionskonzept.

Verweilzeitkonzept:

Ein Konzept zur Modellierung biokinetischer Prozesse mit Kompartimentmodellen ist die Verweilzeittheorie. Dieses Konzept ist nicht auf bestimmte Annahmen über die Kinetik zwischen den Kompartimenten beschränkt. Es beruht darauf, dass der biokinetische Prozess auf dem Niveau der Einzelmoleküle/-atome als stochastisch aufgefaßt werden kann. Sowohl die Verweilzeit als auch der Übergang in einen anderen Bereich des Körpers bzw. der metabolische Umbau können als Zufallsexperimente mit verschiedenen Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Übergänge betrachtet werden. Mit dem Gesetz der großen Zahlen ergibt sich für wiederholte Durchführung der Zufallsexperimente eine Glättung der zufälligen Zustandsänderungen, so dass sich in der Summe das messbare deterministische Verhalten des Systems ergibt und es sich vollständig über die vielen zufälligen Prozesse charakterisieren lässt. Die zeitliche Beschreibung von Prozessen mit beliebigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die verschiedenen Übergänge sind so möglich. Aktivitätsnormierte Zeitverläufe können als Dichtefunktion des stochastischen Prozesses des Durchlaufens dieses Systems beschrieben werden.

Beim Verweilzeitkonzept geht man von folgenden Annahmen aus:

- die einzelnen Atome sind nicht voneinander zu unterscheiden,
- zwischen ihnen finden keine Interaktionen statt,
- ihre individuellen Verweilzeiten sind voneinander unabhängig.

Perfusionkonzept:

Das Perfusionkonzept (in der Pharmakokinetik oft auch Clearancekonzept genannt) basiert auf

der Annahme, dass die Eliminationsgeschwindigkeit der Substanz zu jedem Zeitpunkt proportional zum Kompartimentinhalt ist, d.h. es kann mathematisch mit Differentialgleichungen 1. Ordnung beschrieben werden. Ein Kompartiment ist dabei ein räumlich nicht unbedingt abgrenzbarer, fiktiver, dreidimensionaler Bereich im Körper, in dem die Verteilung des Stoffes als homogen angenommen werden kann. Das heißt der beobachtete Stoff durchmischt sich in einem Kompartiment vollständig mit dem kompletten restlichen Kompartimentinhalt. Die physiologischen Vorgänge werden als Perfusion aufgefasst, d.h. der Stoff von Interesse durchströmt die verschiedenen Kompartimente mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Pro Zeiteinheit wird ein bestimmter Anteil des Kompartimentinhalts an andere Kompartimente oder die Umwelt weitergegeben. Der Übergang von einem Kompartiment ins nächste wird durch Transferkoeffizienten (Transferraten) charakterisiert. Sie entsprechen dem konstanten Verhältnis zwischen dem transferierten Stoff und dem Kompartimentinhalt des liefernden Kompartiments. Die Verteilungsvorgänge werden somit durch Prozesse 1. Ordnung beschrieben. Der Organismus stellt in Wirklichkeit ein System aus unzählbar vielen Kompartimenten dar. Die Reduzierung der Anzahl der Kompartimente stellt eine starke Vereinfachung dar, die allerdings meist zur Beantwortung der Fragestellung ausreicht. Kritisch betrachtet werden müssen die Voraussetzungen der vollständigen Durchmischung des Stoffes mit dem sonstigen Kompartimentinhalt, sowie die Annahme Prozesse 1. Ordnung. Sättigungseffekte können damit nicht beschrieben werden. Die Bedingung der homogenen Verteilung in einem Kompartiment kann bei einer Einteilung des Körpers in ausreichend kleine Einheiten angenähert werden. Bei der Verwendung zur Beschreibung der Kinetik radioaktiver Stoffe ist in der Regel nicht mit so hohen Konzentrationen zu rechnen, dass Sättigungseffekte auftreten. Daher können bei der internen Dosimetrie Kompartimentmodelle verwendet, die auf dem Perfusionskonzept beruhen. Die für diese Arbeit verwendeten biokinetischen Modelle beruhen ebenfalls auf diesen Annahmen.

1.5.2 Mathematische Beschreibung

Um aus der Bildung von Modellen Nutzen ziehen zu können, müssen sie mathematisch behandelbar sein. Die mathematische Beschreibung von Modellen bildet die Grundlage zum Verständnis, für Vorhersagen und bei technischen Systemen zur Steuerung komplexer Systeme. Die wesentlichen Aufgaben lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Beschreibung: Beschreibung realer Zusammenhänge,
- Vorhersage: Prognosen bei veränderten inneren und/oder äußeren Bedingungen,
- Erkenntnisgewinn: neue Einblicke in das Zusammenwirken komplexer Strukturen und Prozesse.

Erfasst werden kann bei der Modellbildung stets nur ein Teil der Wirklichkeit und nie die Gesamtheit aller Wechselwirkungen. Ist eine klare Zielsetzung gegeben, kann das zu modellierende System sinnvoll idealisiert, alle wesentlichen Elemente berücksichtigt, alle

unwesentlichen vernachlässigt werden. Dies bildet die Basis einer adäquaten und praxisrelevanten Modellierung. Dabei fließt vorhandenes (a priori) Wissen (z.B. bekannte physiologische Prozesse) in Entscheidungen über die Zerlegung komplexer Systeme in Teilsysteme oder das Zusammenfassen elementarer Komponenten ein. Nach dem Aufstellen einer Modellstruktur muss das entwickelte Modell an reale Daten angepasst werden. Die Struktur des Modells sollte nur so komplex sein, dass alle zu identifizierenden Prozesse durch die Messpunkte ausreichend charakterisiert sind und die Modellparameter identifiziert werden können. Die Modellparameter sind so zu bestimmen, dass vorhandene Daten bestmöglich beschrieben werden. Neben der Eignung des Modells ist die Güte des Datenmaterials von großer Bedeutung: sind die Daten mit einer großen Unsicherheit belegt, lassen sich beliebige Kurven durch sie hindurch legen, bzw. sind die Modellparameter durch sie nur unzureichend charakterisiert.

Kompartimentmodelle bestehen aus einem oder mehreren homogenen Verteilungsräumen (Kompartimenten). Alle Partikel besitzen die gleiche Wahrscheinlichkeit von ihrem gegenwärtigen in ein anderes Kompartiment, d.h. einen anderen identifizierbaren Zustand zu gelangen. Der Vorteil dieser Modelle besteht in der Handhabbarkeit der entstehenden Systeme linearer Differentialgleichungen, die mit bekannten Methoden der linearen Algebra oder der Numerik zu lösen sind. Demgegenüber steht der Nachteil, der festgelegten kinetischen Eigenschaften der Kompartimente die nicht unbedingt denen des realen Transportsystems entsprechen, was zu Einschränkungen der physiologischen Interpretierbarkeit der geschätzten Modellparameter führt. Bei den meist nur in Spuren aufgenommenen Radionukliden sollten die linearen Differentialgleichungen die kinetischen Eigenschaften der Kompartimente jedoch ausreichend genau wiedergeben können, da Sättigungseffekte usw. hier keine Rolle spielen.

Die Entwicklung in der Biokinetik tendiert zunehmend zur Anwendung physiologisch orientierter Modelle. Aufbauend auf der Struktur der Blutzirkulation im menschlichen Organismus entstehen sogenannte Kreislaufmodelle. Je nach Anzahl der als Subsysteme eingebundenen Organe besitzen diese Strukturmodelle eine mehr oder weniger hohe Komplexität. Voraussetzung für sinnvolle Modellparameter ist die Kenntnis physiologischer Kenngrößen, wie Flüsse und Verteilungsvolumina. Durch den Vergleich simulierter Gewebedispositionscurven und Exkretionscurven mit tierexperimenteller Daten und Daten von Menschen mit unbeabsichtigten Inkorporationen können die Modelle verifiziert werden. Bei fehlenden Informationen werden Subsysteme im einfachsten Fall als Ein-Kompartiment-Modelle modelliert. Die Verteilung im Untersystem und ihre Dynamik werden dann vernachlässigt. Vor allem in den letzten Jahrzehnten wurde das Wissen über Verteilungsparameter der Organe und Gewebe erweitert, was realistischere Simulationsmodelle ermöglicht.

Die transportkinetischen Vorgänge in der Biokinetik lassen sich durch verschiedene physikalische Modelle veranschaulichen.

1.5.3 Biokinetische Modelle in der internen Dosimetrie

Um die Kinetik radioaktiver Nuklide im menschlichen Körper zu beschreiben werden Kompartimentmodelle benutzt und davon ausgegangen, dass die Umverteilung auf einfache Perfusion beruht (Perfusionskonzept) [God83]. Diese Annahmen stellen eine Vereinfachung des menschlichen Metabolismus dar, die mit Sicherheit nicht alle Stoffwechselprozesse richtig beschreiben. Trotzdem gibt es einige Gründe, die dafür sprechen diese Art von Modell zu verwenden.

Die genauen Mechanismen im Stoffwechsel, die zu einer Umverteilung radioaktiver Nuklide im Körper führen, sind in der Regel unbekannt und können daher auch nicht genauer modelliert werden. Handelt es sich lediglich um einen Mittransport in einem Materialstrom (z.B. Bronchialschleim, Chymus) oder um Diffusion ist die Annahme gerechtfertigt, der Transfer könne über Differentialgleichungen erster Ordnung beschrieben werden. Handelt es sich hingegen um aktive Prozesse muss davon ausgegangen werden, dass z.B. die Stoffkonzentration die Prozessgeschwindigkeit beeinflusst und es bei hohen Konzentrationen zu Sättigungseffekten kommt. Ein Vorteil der Kompartimentmodelle ist, dass sie in sich geschlossene Systeme bilden, d.h. es zu keinem Materialverlust im System kommt und alle Materialflüsse nachvollziehbar sind.

Auf „wesentliche“ Komponenten reduzierte Modelle:

Bei der Modellierung werden verschiedene vereinfachende Annahmen gemacht, um die Modelle mathematisch lösbar zu halten. In den Modellen werden „unwichtige“ Kompartimente vernachlässigt, die in der Realität aber ihren Beitrag zur Biokinetik leisten. Außerdem wird davon ausgegangen, dass sich der beobachtete Stoff in allen Kompartimenten sofort vollständig durchmischt, was aber bei großen Kompartimenten nicht zutrifft. Mit der Kinetik 1. Ordnung kann der Mittransport in einem Materialstrom korrekt beschrieben werden. Der Stoffumsatz aktiver Stoffwechselprozesse kann unter bestimmten Voraussetzungen (z.B. keine Sättigung,...) durch den des Mittransports angenähert werden. In vielen Organen spielen aktive Prozesse eine wichtige Rolle, die daher nur näherungsweise richtig wiedergegeben werden können. Nicht berücksichtigt bleiben auch die zeitlichen Veränderungen der Transferkoeffizienten. Der Einfluss kann jedoch durch eine geeignete Wahl der Werte begrenzt werden. Die Modellparameter müssen hierfür nicht unbedingt den mittleren Transferkoeffizienten entsprechen, sondern die mittlere Auswirkung der schwankenden Transferkoeffizienten beschreiben. Betrachtet man eine bestimmte Person, unterscheidet sich dessen Stoffwechsel von dem anderer Menschen und damit in der Regel auch von den Mittelwerten der Gruppe, der er zugeordnet wird. Diese Abweichungen der individuellen Biokinetik des beobachteten Stoffes kann in den Modellen nur Eingang finden, wenn genaue Informationen über den individuellen Stoffwechsel vorliegen, was jedoch nur selten der Fall ist.

Einschränkung der Gültigkeit:

Die oben beschriebenen Vereinfachungen führen zu Abweichungen der Modelle von der Realität. Die Modelle können den Stoffwechsel einer bestimmten Person nicht vollständig richtig wieder geben. Sie stellen einen Kompromiss zwischen mathematischer Beschreibbarkeit und der Komplexität der ablaufenden Umverteilungsvorgänge dar. Abhängigkeiten der Transferkoeffizienten werden vernachlässigt. Bei α -Strahlern kann eine ungleichmäßige Verteilung innerhalb eines Organs zu sogenannten „Hot Spots“ führen, die für die Mikrodosimetrie wichtig sind [Hah03]. Diese Akkumulationen innerhalb kleinster Organstrukturen kann mit den geläufigen Modellen nicht beschrieben werden.

1.5.4 Deskriptive und generische Modelle

Deskriptive Modelle beschreiben den Zusammenhang zwischen zweier Größen, einer vorgegebenen Größe x und einer Zielgröße y ohne spezielle Annahmen über die funktionalen Beziehungen zwischen den beiden Größen zu treffen. Sie sind sogenannte Black-Box-Modelle, die keinerlei Annahmen zur inneren Struktur des Modells in die Modellierung einbeziehen, vielmehr den kausalen Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangsgrößen empirisch abbilden. Dabei wird der Zusammenhang mit Hilfe beliebiger mathematischer Funktionen (z. B. Exponentialfunktionen) beschrieben. Ihr Vorhersagewert beschränkt sich deshalb nur auf den Bereich der experimentell erhobenen Daten. Sie können die Struktur des Systems nicht erklären und eignen sich nicht zum Erkenntnisgewinn über den beschreibenden Bereich hinaus.

Die biokinetischen Modelle, die das elementspezifische Verhalten eines Radioisotops im Stoffwechsel des Menschen nach der Absorption ins Blut beschreiben, sind zwar erstrangig deskriptive Modelle, sie sollen jedoch mehr und mehr nicht nur die zeitliche Verteilung und Ausscheidung des Elements quantifizieren, sondern erheben auch den Anspruch die im Menschen stattfindenden Umverteilungsprozesse zumindest teilweise wiederzugeben, wobei sie die verschiedenen Stoffwechselprozesse im komplexen Organismus Mensch zusammenfassen und auf den Stofftransfer reduzieren.

Bei den Modellen zur Aufnahme und Ausscheidung in den Körper handelt es sich hingegen um generische Modelle, die für eine breite Elementpalette Gültigkeit hat. Sie basieren auf validierten Kenntnissen zu Struktur, Eigenschaften und Funktionsweisen des Systems bzw. Subsystems. Das Atemtraktmodell [ICR95c] ist ein typisches Beispiel für ein generisches Modell. Es beschreibt die Vorgänge in der Lunge allgemein und kann deshalb Voraussagen für die Deposition, den Transport und die Absorption für verschiedene Kategorien inhalierten Materials machen. Das Magen-Darm-Modell [ICR89, ICR06] beschreibt die Bewegung von geschlucktem Material durch den Magen-Darm-Trakt bis zur Ausscheidung. Zusammen mit elementspezifischen Absorptionsfraktionen (f_1), die Rate und Maß der Absorption über den Magen-Darm-Trakt ins Blut bestimmen, ist es in der Lage den Verdauungstrakt elementübergreifend zu beschreiben. Ist die Absorptionsfraktion für ein Element bekannt, können die

Transferkoeffizienten des Modells angepasst werden, die die Absorption aus dem Verdauungstrakt beschreiben. Für einige Elemente sind die Absorptionsfraktionen altersabhängig [Har92].

Sind die biokinetischen Modelle für das systemische Verhalten der Radionuklide eine Mischform aus deskriptiven und auf strukturellem Wissen basierten Modelle, können den einzelnen Kompartimenten nicht immer physiologische Pendanten zugeordnet werden für die Humandaten existieren. Die Quantifizierung der Modellparameter ist deshalb im Einzelfall kritisch zu überprüfen. Trotzdem kann an der Validität eines Modells nur gezweifelt werden, wenn es die vorhandenen Daten nicht zufriedenstellend beschreiben kann, bzw. neue Daten sich nicht mit dem Modell erklären lassen.

1.5.5 Biokinetische Modelle für Plutonium

Plutonium benutzt Resorptions- und Transportwege biologisch essentieller Metalle wie die des Eisens. Daher scheint neben der inkorporierten Aktivität und dem Füllstand des Magen-Darm-Trakts der Eisenstatus für die Aufnahmekinetik eine bedeutende Rolle zu spielen. Tierexperimentelle Studien zeigen eine deutlich bessere Resorption von Plutonium(IV)-Zitrat bei Eisenmangel [Sul86]. Die Kinetik des Plutoniums unterscheidet sich jedoch beträchtlich von der anderer essentieller oder toxikologisch relevanter Metalle. Die Angaben über die intestinale Resorption zeigen eine große Variabilität. Dafür können sowohl unterschiedliche experimentelle Bedingungen (chemische Form, pH-Wert, ...) verantwortlich sein als auch individuelle Unterschiede. Der Mechanismus der Plutoniumresorption ist noch nicht vollständig bekannt.

Die Verteilung in die Gewebe erfolgt sehr langsam, so dass sich ein „steady-state“-Zustand sehr spät einstellt, bei dem das Verhältnis zwischen den Organinhalten konstant bleibt und die absolute Aktivität nur von der im kompletten Körper deponierten Aktivität abhängt. Nach seinem Übertritt in das Blut wird Plutonium wahrscheinlich nahezu ausschließlich an Transferrin gebunden. Andere Proteine, wie z.B. das Ferritin sind von untergeordneter Bedeutung. Bei der Aufnahme von Plutonium in die Leber kommt Plutonium-Zitratkomplexen eine bedeutende Rolle im Plutonium-Metabolismus zu [Bai74a]. Die Verteilungskinetik von Plutonium unterscheidet sich bei unterschiedlichen Applikationen stark voneinander. Intravenöse appliziertes Plutonium wird zu einem erheblich größeren Teil in der Leber aufgenommen während sich bei der Inhalation eine größere Akkumulation in den Knochen zeigt [Oka79]. Die Einlagerung in die Knochen scheint stark altersabhängig zu sein. Während des Knochenwachstums lagert sich Plutonium schneller ein, wird allerdings auch schneller wieder freigesetzt. Daher existieren heute altersabhängige Modelle [ICR93, Leg85]. Von der ins Blut aufgenommenen Plutoniummenge wird ein Großteil in Skelett und Leber deponiert. Nur ein geringer Anteil wird in die übrigen Gewebe verteilt oder wieder ausgeschieden. Die Elimination aus dem Körper erfolgt sehr langsam mit der Galle über den Stuhl oder mit dem Urin. Im Skelett wird Plutonium hauptsächlich in den Trabeculastrukturen der Knochen

deponiert. Durch diese eng zum blutbildenden Knochenmark benachbarte Ablagerung kommt es nach der Aufnahme großer Plutoniummengen vor allem zu einer Erhöhung des Risikos für Osteosarkome und Leukämien [Sok08].

ICRP 67-Modell:

Zur Erstellung des systemischen Modells der International Commission on Radiological Protection (ICRP) wurden aus den vorhandenen Daten die Fälle aussortiert, bei denen krankhafte Organveränderungen zu einer Beeinflussung der physiologischen Kinetik führen können. Das biokinetische Modell für Plutonium der International Commission on Radiological Protection (ICRP), das sich aus verschiedenen Vorstufen entwickelt hat [Dur72a, Luc00, Leg85], wurde 1994 veröffentlicht (s. Abb.1.1, Tab.1.5 und 1.8, 1.9) [ICR93]. Neben dem metabolischen Verhalten von Plutonium können durch Veränderung einiger elementspezifischer Parameter mit der vorliegenden Modellstruktur auch die Kinetik von Americium und Neptunium beschrieben werden.

Von dem zentralen Kompartiment „Blut“ geht die Verteilung in alle Organe und Gewebe aus. Das Blut-Kompartiment wird deshalb auch Transferkompartiment genannt. Ein großer Anteil des aufgenommenen Plutoniums wird im Skelett eingelagert, daher war es notwendig die Kinetik dort möglichst exakt wiederzugeben. Wegen der kurzen Reichweite der emittierten α -Strahlung ist es von Bedeutung ob Plutonium im kortikalen Bereich, d.h. den inneren und äußeren Knochenoberflächen oder trabekulär in die Knochenbälkchen eingelagert wird. Daher ist das Skelett in zwei Teile aufgeteilt, den kortikalen und den trabekulären, die sich jeweils wieder in drei Kompartimente untergliedern: die Knochenoberfläche, das Knochenvolumen und das Knochenmark. Aus dem Blut gelangt das Plutonium zur Knochenoberfläche und wird von dort in das Knochenvolumen eingebaut oder ins Mark aufgenommen. Bei den Knochenumbauprozessen wird Plutonium aus dem Knochenvolumen wieder freigesetzt und gelangt ins Mark. Vom Mark findet der Rückfluss zum Blut statt. Die Prozesse, die zur Freisetzung von Plutonium aus den Knochen führen, sind sehr langsam, so dass in die Knochen aufgenommenes Plutonium dort lange verbleibt [Pol83].

Ein weiteres Hauptspeicherorgan für Plutonium ist die Leber. Um die Plutoniumretention in der Leber wiederzugeben, mussten zwei Leberkompartimente ins Modell aufgenommen werden. Aus dem Blut gelangt Plutonium in das Kompartiment „Leber 1“ von wo es mit der Galle in den Dünndarm des Verdauungstrakts und in ein Kompartiment „Leber 2“ gelangt. Durch das zweite Leberkompartiment ist es möglich die längere Verweildauer des Plutoniums in der Leber durch das Modell wiederzugeben. Der enterohepatische Kreislauf wird im Modell durch die Rückresorption im Dünndarm modelliert.

Die Weichgewebekompartimente ST0, ST1, ST2 fassen das biokinetische Verhalten von Geweben zusammen, die von geringerer Bedeutung sind. ST0 steht für sehr schnellen Stoffaustausch mit dem Blut. Es handelt sich dabei wahrscheinlich hauptsächlich um die

extrazelluläre Flüssigkeiten. ST1 und ST2 beschreiben die langsameren Transferprozesse in Muskeln, Bindegewebe, Haut, . . . Die dosisrelevanten Gonaden können in ihrer Kinetik durch ein Kompartiment mit geschlechtsspezifischen Transferraten, beschrieben werden.

Die Ausscheidung über den Stuhl wird modelliert über die Abgabe der Galle von der Leber in das Dünndarm-Kompartiment des Verdauungstraktmodells, sowie über eine direkte Exkretion aus dem Blut in den oberen Dickdarm. Um die beobachteten Ausscheidungsraten mit dem Urin und die Deposition in den Nieren wieder zu geben, mussten die Nieren in zwei Kompartimente unterteilt werden, eines für den Austausch von Plutonium des Nierengewebes mit dem Blut, das andere für die Harnexkretion in die Harnblase. Zur Modellierung des relativ genau bekannten zeitlichen Verlaufs der Urinausscheidungsraten führen zwei weitere Pfade in die Harnblase, einer direkt aus dem Blut und einer vom Weichgewebe ST1. Für diese Pfade gibt es jedoch keine physiologischen Begründungen. Das Modell kann an die verschiedenen Geschlechter und an verschiedene Altersklassen angepasst werden.

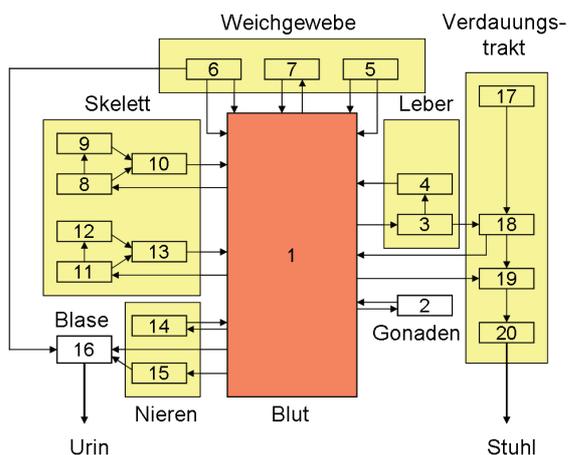


Abbildung 1.1: Kompartimentstruktur des ICRP 67-Modells [ICR93]

Komp.-nr.	Kompartiment-bezeichnung
1	Blut
2	Gonaden
3	Leber 1
4	Leber 2
5	Weichgewebe 0
6	Weichgewebe 1
7	Weichgewebe 2
8	Kortikale Knochenoberfläche
9	Kortikales Knochenvolumen
10	Kortikales Knochenmark
11	Trabäkulare Knochenoberfläche
12	Trabäkulares Knochenvolumen
13	Trabäkulares Knochenmark
14	Niere
15	Harnweg
16	Blase
17	Magen
18	Dünndarm
19	Oberer Dickdarm
20	Unterer Dickdarm

Tabelle 1.5: Kompartimente des ICRP 67-Modells [ICR93]

Luciani-Modell:

Das Modell von Luciani (s. Abb.1.2, Tab.1.6 und 1.8, 1.9) [Luc02, Luc00, Luc01a] basiert im Wesentlichen auf dem ICRP 67 Modell. Allerdings entfernte er den unphysiologischen Übergang vom Weichgewebe in die Harnblase, optimierte einige Transferraten quantitativ und integrierte das Modell von Polig [Pol01] für die Umbauprozesse im Knochen, das einen zusätzlichen, direkten Transfer in das Knochenvolumen vorsieht, der sich mit beobachteten schnellen Einlagerungsprozessen begründen lässt. Der Transfer aus der Knochenoberfläche ins -volumen wird dafür nicht mehr zur Beschreibung des Knochenstoffwechsels benötigt. Das optimierte Modell stimmt in seinen Vorhersagen besser mit gemessenen Ausscheidungsverläufen überein und enthält keine Transferübergänge ohne physiologische Erklärung.

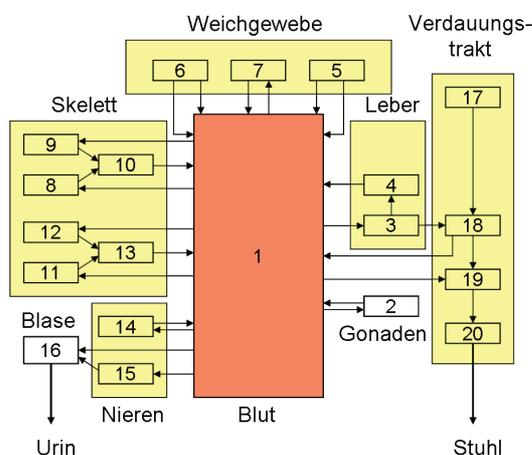


Abbildung 1.2: Kompartimentstruktur des Luciani-Modells [Luc02]

Komp.-nr.	Kompartimentbezeichnung
1	Blut
2	Gonaden
3	Leber 1
4	Leber 2
5	Weichgewebe 0
6	Weichgewebe 1
7	Weichgewebe 2
8	Kortikale Knochenoberfläche
9	Kortikales Knochenmark
10	Kortikales Knochenmark
11	Trabäkulare Knochenoberfläche
12	Trabäkulares Knochenmark
13	Trabäkulares Knochenmark
14	Niere
15	Harnweg
16	Blase
17	Magen
18	Dünndarm
19	Oberer Dickdarm
20	Unterer Dickdarm

Tabelle 1.6: Kompartimente des Luciani-Modells [Luc02]

Leggett-Modell:

Das neueste Modell (s. Abb.1.3, Tab.1.7 und 1.8, 1.9) für die systemische Kinetik von Plutonium wurden 2005 von Leggett veröffentlicht [Leg05]. Der Hauptunterschied zu den beiden vorigen Modellen besteht in einer Unterteilung des Bluts in zwei Kompartimente. Das

Kompartiment „Blut2“ erhält das aus den Geweben zurückfließende Plutonium und gibt es an das Weichteilgewebekompartiment ST0, das „Blut1“-Kompartiment und die Harnblase weiter. Alle anderen Kompartimente werden von „Blut1“ gespeist. Dieses zusätzlich eingeführte Kompartiment soll der Tatsache Rechnung tragen, dass das aus den Organen zurückfließende Plutonium in einer Form ins Blut gelangt, in der es leichter mit dem Urin ausgeschieden werden kann.

Wie bei Luciani wurde der unphysiologische Übergang entfernt und ein schneller Einlagerungsprozess direkt aus dem Blut in das Knochenvolumen berücksichtigt. Auf den Übergang von den Knochenoberflächen in das Knochenvolumen gibt es in autoradiographischen Studien jedoch keine Hinweise [Pol98]. Im Unterschied zu dem bei Luciani integrierten Knochenmodell von Polig findet ein Transfer von der Knochenoberfläche ins Knochenvolumen statt. Die Leber wurde um ein drittes Kompartiment ergänzt um ihr Retentionsverhalten besser beschreiben zu können.

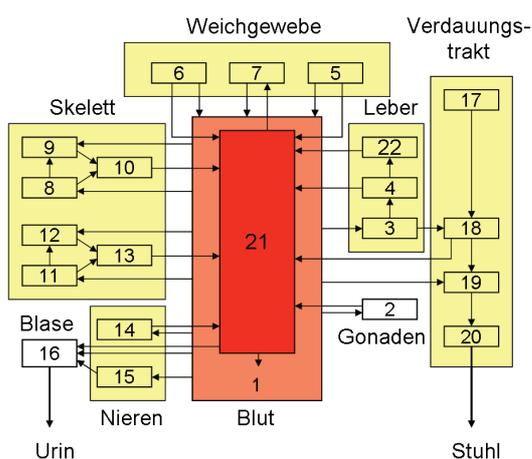


Abbildung 1.3: Kompartimentstruktur des Leggett-Modells [Leg05]

Komp.-nr.	Kompartimentbezeichnung
1	Blut
2	Gonaden
3	Leber 1
4	Leber 2
5	Weichgewebe 0
6	Weichgewebe 1
7	Weichgewebe 2
8	Kortikale Knochenoberfläche
9	Kortikales Knochenvolumen
10	Kortikales Knochenmark
11	Trabäkulare Knochenoberfläche
12	Trabäkulares Knochenvolumen
13	Trabäkulares Knochenmark
14	Niere
15	Harnweg
16	Blase
17	Magen
18	Dünndarm
19	Oberer Dickdarm
20	Unterer Dickdarm
21	Blut 2
22	Leber 3

Tabelle 1.7: Kompartimente des Leggett-Modells [Leg05]

Kompartimentübergang		Transferrate ICRP 67	Transferrate Luciani	Transferrate Leggett
Blut	→	$2,300 \cdot 10^{-4}$	$2,300 \cdot 10^{-4}$	$2,6950 \cdot 10^{-4}$
Blut	→	$1,941 \cdot 10^{-1}$	$1,200 \cdot 10^{-1}$	$4,6200 \cdot 10^{-1}$
Blut	→	$2,773 \cdot 10^{-1}$	$2,773 \cdot 10^{-1}$	—
Blut	→	$8,060 \cdot 10^{-2}$	$8,060 \cdot 10^{-2}$	$1,8511 \cdot 10^{-2}$
Blut	→	$1,290 \cdot 10^{-2}$	$1,290 \cdot 10^{-2}$	$2,3100 \cdot 10^{-2}$
Blut	→	$1,294 \cdot 10^{-1}$	$9,520 \cdot 10^{-2}$	$8,7780 \cdot 10^{-2}$
Blut	→	—	$4,480 \cdot 10^{-3}$	$4,6200 \cdot 10^{-3}$
Blut	→	$1,941 \cdot 10^{-1}$	$2,260 \cdot 10^{-1}$	$1,2474 \cdot 10^{-1}$
Blut	→	—	$7,160 \cdot 10^{-2}$	$1,3860 \cdot 10^{-2}$
Blut	→	$3,230 \cdot 10^{-3}$	$3,230 \cdot 10^{-3}$	$3,8500 \cdot 10^{-4}$
Blut	→	$6,470 \cdot 10^{-3}$	$9,920 \cdot 10^{-3}$	$7,700 \cdot 10^{-3}$
Blut	→	$1,290 \cdot 10^{-2}$	$9,460 \cdot 10^{-3}$	$1,5400 \cdot 10^{-2}$
Blut	→	$1,290 \cdot 10^{-2}$	$8,000 \cdot 10^{-3}$	$1,1550 \cdot 10^{-2}$
Gonaden	→	$1,900 \cdot 10^{-4}$	$1,900 \cdot 10^{-4}$	—
Gonaden	→	—	—	$3,8000 \cdot 10^{-4}$
Leber 1	→	$1,770 \cdot 10^{-3}$	$1,000 \cdot 10^{-2}$	$4,5286 \cdot 10^{-2}$
Leber 1	→	$1,330 \cdot 10^{-4}$	$4,000 \cdot 10^{-4}$	$9,2420 \cdot 10^{-4}$
Leber 2	→	$2,110 \cdot 10^{-4}$	$4,000 \cdot 10^{-4}$	—
Leber 2	→	—	—	$1,5200 \cdot 10^{-3}$
Leber 2	→	—	—	$3,8000 \cdot 10^{-4}$
Weichgewebe 0	→	$6,930 \cdot 10^{-1}$	$1,390 \cdot 10^{-1}$	$9,9000 \cdot 10^{-2}$
Weichgewebe 1	→	$4,750 \cdot 10^{-4}$	$9,500 \cdot 10^{-4}$	—
Weichgewebe 1	→	—	—	$1,3860 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 1.8: Transferraten der biokinetischen Modelle für Plutonium [ICR93, Luc02, Leg05] – Teil I

Kompartimentübergang		Transferrate ICRP 67	Transferrate Luciani	Transferrate Leggett
Weichgewebe 1	→ Blase	$4,750 \cdot 10^{-4}$	—	—
Weichgewebe 2	→ Blut	$1,900 \cdot 10^{-5}$	$1,900 \cdot 10^{-5}$	—
Weichgewebe 2	→ Blut 2	—	—	$1,2660 \cdot 10^{-4}$
kort. Knochenoberfläche	→ kort. Knochenvolumen	$4,110 \cdot 10^{-5}$	—	$2,0500 \cdot 10^{-5}$
kort. Knochenoberfläche	→ kort. Knochenmark	$8,210 \cdot 10^{-5}$	$1,560 \cdot 10^{-4}$	$8,2100 \cdot 10^{-5}$
kort. Knochenvolumen	→ kort. Knochenmark	$8,210 \cdot 10^{-5}$	$8,220 \cdot 10^{-5}$	$8,2100 \cdot 10^{-5}$
kort. Knochenmark	→ Blut	$7,600 \cdot 10^{-3}$	$7,600 \cdot 10^{-3}$	—
kort. Knochenmark	→ Blut 2	—	—	$7,6000 \cdot 10^{-3}$
trab. Knochenoberfläche	→ trab. Knochenvolumen	$2,470 \cdot 10^{-4}$	—	$1,2300 \cdot 10^{-4}$
trab. Knochenoberfläche	→ trab. Knochenmark	$4,930 \cdot 10^{-4}$	$1,590 \cdot 10^{-3}$	$4,9300 \cdot 10^{-4}$
trab. Knochenvolumen	→ trab. Knochenmark	$4,930 \cdot 10^{-4}$	$1,590 \cdot 10^{-3}$	$4,9300 \cdot 10^{-4}$
trab. Knochenmark	→ Blut	$7,600 \cdot 10^{-3}$	$7,600 \cdot 10^{-3}$	—
trab. Knochenmark	→ Blut 2	—	—	$7,6000 \cdot 10^{-3}$
Niere	→ Blut	$1,390 \cdot 10^{-3}$	$1,390 \cdot 10^{-3}$	—
Niere	→ Blut 2	—	—	$1,26600 \cdot 10^{-4}$
Harnweg	→ Blase	$1,386 \cdot 10^{-2}$	$1,020 \cdot 10^{-2}$	$1,7329 \cdot 10^{-2}$
Magen	→ Dünndarm	24,000	24,000	24,0000
Dünndarm	→ oberer Dickdarm	6,000	6,000	6,0000
oberer Dickdarm	→ unterer Dickdarm	1,800	1,800	1,8000
Blut 2	→ Blut	—	—	$6,7550 \cdot 10^{+1}$
Blut 2	→ Weichgewebe 0	—	—	$2,8950 \cdot 10^{+1}$
Blut 2	→ Blase	—	—	3,5000
Leber 3	→ Blut 2	—	—	$1,2660 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 1.9: Transferraten der biokinetischen Modelle für Plutonium [ICR93, Luc02, Leg05] – Teil II

1.5.6 Modelle der Inkorporationspfade

Modell des Respirationstrakts

Bei unbeabsichtigten Inkorporationen ist die Lunge die wichtigste Eintrittspforte. Die Aufnahme von Plutonium in den Respirationstrakt erfolgt meist als Aerosol. Dabei sind die Partikelgröße und die physikalisch-chemische Beschaffenheit der aufgenommenen Verbindung von großer Bedeutung [Gui84]. Partikel unterschiedlicher Durchmesser gelangen mit dem Luftstrom des Atems bis in die Alveolen. Abhängig von der Größenzusammensetzung der eingeatmeten Aerosole, Atemvolumen, Atmung durch Mund oder Nase lagern sich die Partikel in unterschiedlichem Maß in Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen und Alveolen ab oder werden wieder ausgeatmet. Die in der Lunge verbleibenden Partikel werden zu einem Großteil durch mechanischen Transport in der Lunge wieder Richtung Rachen befördert oder ausgehustet. Den Abtransport von Fremdkörpern aus der Lunge bezeichnet man als Lungenclearance. Der ziliäre Reinigungsprozess durch das Flimmerepithel spielt dabei eine Hauptrolle. Der die Atemwege auskleidende Bronchialschleim und die in ihm enthaltenen Fremdkörper und Mikroorganismen werden durch die koordinierte Bewegung der Zilien des Flimmerepithels aus der Lunge Richtung Rachen transportiert und dort geschluckt. Die Plutoniumpartikel gelangen durch diesen Prozess mit dem Bronchialschleim und Speichel in den Gastrointestinaltrakt [Bai62]. Zur Modellierung der Aufnahme inhalierter Radionuklide wird ein Modell des menschlichen Respirationstrakts HRTM (engl.: human respiratory tract model) verwendet [Bai94, Bai03, ICR95c]. Das Modell ist ein generisches Modell, das für alle Radionuklide gleichermaßen gilt. Eine Anpassung an ein besonderes Inhalationsszenario geschieht über materialspezifische Absorptionskoeffizienten, Einteilung der chemischen Verbindung in Löslichkeitsklassen und über die mittlere Partikelgröße. Das Modell unterteilt den Atemtrakt in vier verschiedene Regionen, die ebenfalls weiter unterteilt sind, so dass sich das Modell aus insgesamt 14 Kompartimenten zusammensetzt. Die vier Regionen sind:

- extrathorakale Luftwege (ET),
- Bronchien (BB),
- Bronchiolen (bb),
- Alveolen (AI).

Der extrathorakale Raum wird in zwei Teile zerlegt, ET_1 und ET_2 . Bei der Atmung durch die Nase werden Fremdpartikel durch die Nasen- und Flimmerhärchen abgefangen, in der Nasenschleimhaut gebunden und durch die Nase wieder aus dem Körper befördert. Dieser Bereich der extrathorakalen Luftwege wird dem Kompartiment ET_1 zugeordnet. Hinter der Nase läuft die Reinigung Richtung Rachen und Magen-Darm-Trakt (Kompartiment ET_2). Die Bronchien und Bronchiolen sind in jeweils drei Kompartimente aufgeteilt um die verschiedenen Lungenclearancevorgänge angemessen zu beschreiben: ein schneller (BB_1 , bb_1) und ein langsamer (BB_2 ,

bb_2) Clearanceprozess Richtung Rachen und der Anteil der in der die Lunge auskleidenden Wand sitzt (BB_{seq} , bb_{seq}) und durch die Lymphe in die Lymphknoten (LN_{TH}) aufgenommen wird. Auch im extrathorakalen Bereich findet eine Aufnahme (ET_{seq}) in die Lymphknoten (LN_{ET}) statt. Gelangen Partikel bis in den Bereich der Alveolen verbleiben sie sehr lange in der Lunge. Um die Retention in den Alveolen beschreiben zu können braucht man drei Exponentialterme und folglich auch drei Kompartimente (AI_1 , AI_2 , AI_3).

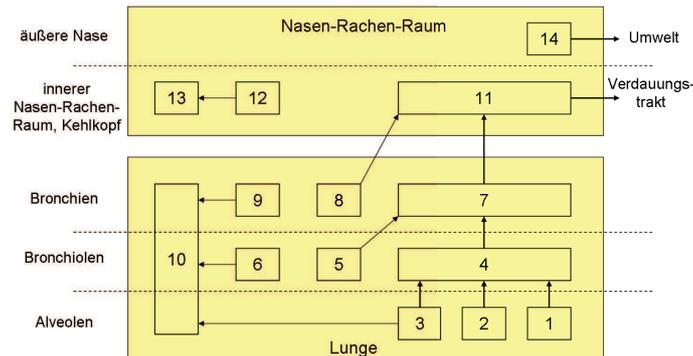


Abbildung 1.4: Kompartimentmodell des Atemtrakts HRTM [ICR95c]

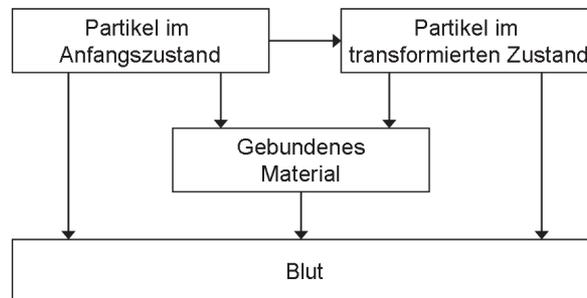


Abbildung 1.5: Absorptionsprozess [ICR95c]

Neben dem mechanischen Transport aus der Lunge in den Verdauungstrakt wird das Nuklid aus allen Lungenkompartimenten direkt ins Blut aufgenommen. Dieser Absorptionsprozess wurde beim HRTM in zwei Phasen gegliedert (Fig. 1.5): das Auflösen des Partikels und die Aufnahme ins Blut. Das in Lösung gehen wird durch zwei Schritte dargestellt, einem schnellen und einem langsamen. Die Aufnahme aus der Lösung ins Blut erfolgt zum Teil sofort, zum Teil über einen gebundenen Zustand. Um diese Absorptionsprozesse wiedergeben zu können, muss jedes Kompartiment dreifach vorkommen: schneller Auflösungsprozess, langsamer Auflösungsprozess und gebundener Zustand. Standardparameter für den Auflösungsprozess werden für drei Löslichkeitsklassen bereitgestellt:

- schnell löslich Typ F (engl.: fast)
- mäßig löslich Typ M (engl.: moderate)
- langsam löslich Typ S (engl.: slow).

Ein so komplexes Modell lässt sich problemlos an die Daten verschiedener Radionuklide anpassen. Bei generischen Modellen erfolgt eine Anpassung an ein spezifisches Element, bzw. einen spezifische Inhalationsfall über nur wenige vorher definierte Parameter. Diese sind beim Atemtraktmodell die Löslichkeitsparameter, Partikelgrößen und der Absorptionsanteil der geschluckten Partikel im Verdauungstrakt.

Modelle des Verdauungstrakts

Die gastrointestinale Aufnahme von Plutonium ist von großer Bedeutung, da sie nicht nur bei direkten Ingestionen durch den Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel zum Tragen kommt, sondern auch durch den Anteil inhalierter plutoniumhaltiger Stäube, der vom respiratorischen Epithel aus der Lunge in den Rachenraum transportiert und dort abgeschluckt wird [Hun86, Hun90].

Das Modell des Verdauungstrakts hat sich von einem recht einfachen Vier-Kompartimenten-Modell, das den Transport des Nahrungsbreis vom Magen durch den Dünndarm in den oberen Dickdarm, den unteren Dickdarm und die Ausscheidung beschreibt [ICR89] zu einem komplexen generischen Untermodell entwickelt [ICR06]. Durch das für die praktische Anwendung aktuell noch verwendete GIT-Modell (engl.: gastro intestinal tract) (Abb. 1.6) der ICRP [ICR89, ICR94a, Eve66] können die Transitzeiten in den vier Kompartimenten wiedergegeben werden. Die Aufnahme der Radionuklide ins Blut findet dort im Dünndarm statt. Eine Anpassung an verschiedene Elemente kann durch verschiedene Resorptionsquotienten (f_1) geschehen. Über diesen Wert können auch Alters- oder Verbindungsabhängigkeiten berücksichtigt werden.

Neue, detailliertere Kenntnisse über das Verdauungssystem des Menschen und die Notwendigkeit Dosen für verschiedene Bereiche innerhalb des Verdauungsapparats zu bestimmen haben zu der Entwicklung eines neuen Verdauungstraktmodells HATM (engl.: human alimentary tract model) geführt [ICR06] (s. Abb.1.7). Unterschiedliche Transferzeiten für die Aufnahme in flüssiger und fester Form, für verschiedene Altersgruppen und für Männer und Frauen könnten in das Modell aufgenommen werden. Da zu den meisten Radionukliden keine spezifischen Informationen zu einer Aufnahme ins Blut vorhanden sind, wird bei ihnen weiterhin von einer ausschließlichen Aufnahme ins Blut aus dem Dünndarm ausgegangen. Der Hauptunterschied ist die Möglichkeit durch die differenziertere Struktur Dosen für verschiedene Regionen innerhalb des Verdauungstrakts zu berechnen. Der enterohepatische Kreislauf an dem neben den Gallsalzen auch einige Radionuklide teilnehmen, wird durch einen Transfer von der Leber in

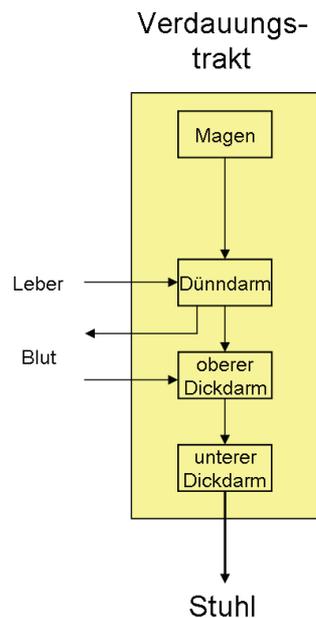


Abbildung 1.6: Kompartimentstruktur des Magen-Darmtrakt-Modells (GIT-Modell) nach ICRP30 [ICR89]

den Dünndarm und der Rückresorption aus den verschiedenen Darmkompartimenten über die Darmwände ins Blut beschrieben.

Das Verdauungstraktmodell [ICR06] gibt folgende Prozesse wieder:

- Aufnahme des Radionuklids und Transport durch Mund, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, verschiedene Segmente des Dickdarms, sowie die Ausscheidung,
- Aufnahme in die Zähne, Mundschleimhaut, Magen- und Darmwände,
- Absorption durch die Mundschleimhaut, Magen- und Darmwände ins Blut
- Sekretion aus dem Blut in den Chymus der verschiedenen Kompartimente des Verdauungstrakts.

Leider sind bis jetzt nur die Transferkoeffizienten für den Transport des Nahrungsbreis durch den Verdauungstrakt veröffentlicht. Die nuklidspezifischen Transferkoeffizienten in die verschiedenen Kompartimente des Verdauungstrakts sind zum größten Teil noch unbekannt, so dass das HATM nicht verwendet werden konnte. Der Anteil des Plutoniums, der aus dem Nahrungsbrei ins Blut aufgenommen wird, soll aber gleich bleiben, so dass der resultierenden Plutonium-Uptake gleich bleibt und ein ähnlicher Zeitverlauf zu erwarten ist. Die Strahlendosen im Verdauungstrakt spielen wegen der langen Verweildauer von Plutonium im Körper nur eine

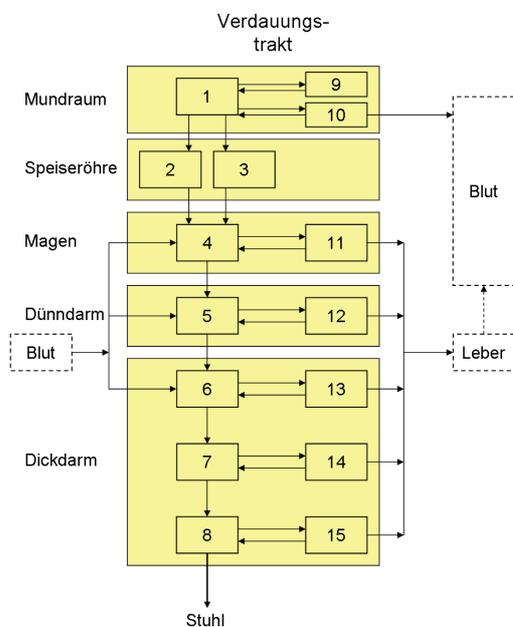


Abbildung 1.7: Verdauungstrakt-Modell (HATM) nach ICRP 100 [ICR06]

Kompartiment-nummer	Kompartiment-bezeichnung
1	Mundinhalt
2	Speiseröhre schnelle Prozesse
3	Speiseröhre langsame Prozesse
4	Mageninhalt
5	Dünndarminhalt
6	Inhalt rechter Dickdarm
7	Inhalt linker Dickdarm
8	Enddarminhalt
9	Zähne
10	Mundschleimhaut
11	Magenwand
12	Dünndarmwand
13	rechte Dickdarmwand
14	linke Dickdarmwand
15	Enddarmwand

Tabelle 1.10: Kompartimente des Verdauungstrakt-Modells (HATM) nach ICRP 100 [ICR06]

untergeordnete Rolle für die effektive Strahlendosis. Deshalb reicht das einfachere GIT-Modell für die Modellierung der Kinetik von Plutonium zur Dosisabschätzung aus. In dieser Arbeit wurde aus diesen Gründen mit dem GIT-Modell gerechnet.

Modelle für die Aufnahme über Wunden

Die Aufnahme von Radionukliden über Wunden (Invulneration) in den Körper gehört nach der Inhalation und der Ingestion zu den häufigsten Inkorporationsformen für beruflich strahlenexponierte Personen. Für die Dosisabschätzung und medizinische Behandlung kontaminierter Wunden hat der National Council on Radiation Protection (NCRP) in Zusammenarbeit mit der ICRP ein biokinetisches Modell [Rad07] entwickelt, welches die Kontamination in sieben verschiedene Kategorien unterteilt. Für Wundkontaminationen mit löslichen Radionukliden wurden die 4 Retentionsklassen „weak“, „moderate“, „strong“ und „avid“ definiert. Gelangen die Nuklide als Festkörper in den Körper, werden sie abhängig von ihrer Größe als „particle“ oder „fragment“ klassifiziert. In die Kategorie „colloid“ fallen hauptsächlich Hydrolyseprodukte radioaktiver Metalle. Das Wundmodell beschreibt mit insgesamt 5 Kompartimenten die die verschiedenen chemischen und physikalischen Formen repräsentieren, den Materialtransfer

für alle Wundkontaminationskategorien beim Auflösungsprozess und der Aufnahme. Für jede Kategorie wurde dazu ein Parametersatz gefunden, der die Biokinetik an die Daten optimal anpasst. Meistens sind dafür drei Kompartimente ausreichend. Aus der Wunde fließt das Radionuklid ins Blut und die Lymphknoten ab.

Anders als bei der Inhalation und der Ingestion hängt bei der Aufnahme eines Radionuklids über eine Wunde das Verhalten des Kontaminationsstoffs nicht nur von der chemischen Form und normalen physiologischen Prozessen, sondern auch von der pathophysiologischen Reaktion des verletzten Gewebes ab, in das das Nuklid eingebracht wurde.

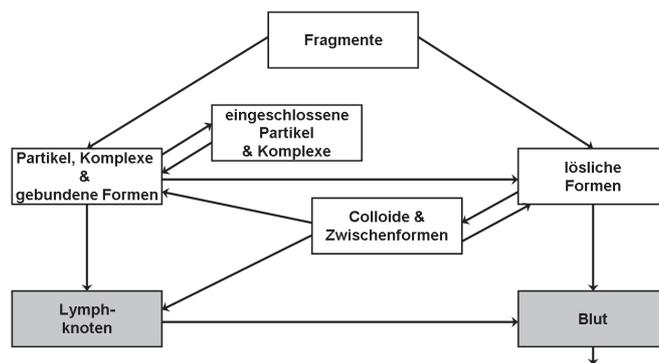


Abbildung 1.8: Kompartimentstruktur des generischen Wundmodells [Rad07]

1.6 Physiologie

Die Physiologie beschreibt die normalen, nicht krankhaft veränderten, Prozesse im Körper. Sie soll naturwissenschaftliche Erklärungen für die Prozesse in Zellen, Organen und Funktionssystemen liefern, d.h. sie auf allgemeine physikalische und chemische Gesetzmäßigkeiten rückführen. Dazu ist die Kenntnis der grundlegenden biophysikalischen und -chemischen Methoden, Gesetzmäßigkeiten und Abläufe, die die verschiedenen Prozesse im Körper ermöglichen notwendig. Ihr Interesse richtet sich hauptsächlich auf die Dynamik biologischer Vorgänge und deren kausale Zusammenhänge.

Physiologen analysieren die grundlegenden Lebensprozesse auf unterschiedlichen Ebenen. Beispiele hierfür sind:

- innerzelluläre Prozesse
- Funktionsmechanismen innerhalb von Organen
- Regelkreise im Organismus, die das Lebewesen in seiner Gesamtheit betreffen.

Die Grenzen der Physiologie zu Anatomie, Biochemie, Molekularbiologie, Psychologie und Neurobiologie sind fließend. Unter anderem beschäftigt sich die Physiologie mit Stoffwechselprozessen, d.h. der Aufnahme, dem Transport und der chemische Umwandlung von Stoffen in einem Organismus sowie der Abgabe von Stoffwechselendprodukten an die Umgebung. Diese biochemischen Stoffwechselvorgänge dienen dem Aufbau und der Erhaltung der Körpersubstanz sowie der Energiegewinnung und damit der Aufrechterhaltung der Körperfunktionen [Sil07].

1.6.1 Individuelle Unterschiede im Stoffwechsel

Stoffwechselfparameter sind wie alle biologischen und physiologischen Größen keine festen Größen [Sac04], sondern variieren von Person zu Person, man spricht von inter-individuellen Variationen [Har98, Bol03, Har01]. Das Ausmaß dieses Variationstyps ist ohne statistische Auswertung von Messdaten nicht möglich, da unterschiedliche physiologische Parameter stark unterschiedlich gestreut sind. Mit einem physiologischen Parameter wird z.B. die Stoffkonzentration geregelt, so dass für den Menschen kritische Werte nie erreicht werden. Die Schwankungsbreite dieses Parameters wird nun vor allem davon abhängen wie wichtig es für den Menschen ist, dass die Konzentration dieses Stoffes bestimmte Werte nicht über- bzw. unterschreitet. Ist die Toleranz gegenüber einem Stoff hoch, wird man bei Populationsstudien eine große Streuung dieses Parameters finden. Ist es bei einem anderen Stoff für das Funktionieren des Körpers wichtig, dass ein bestimmter Wert „genau“ getroffen wird, so werden die physiologischen Vorgänge, die für diese Regelung zuständig sind nur eine sehr geringe Streuung aufweisen. Bei biokinetischen Modellen wird davon ausgegangen, dass Stoffwechselfparameter unabhängig von den Konzentrationen der Anfangs- und Endprodukte des metabolischen Prozesses sind. Dies ist im Allgemeinen jedoch nicht der Fall. Selbst bei nur einem Individuum sind diese Größen nicht konstant und schwanken um einen Wert oder verändern sich mit der Zeit in eine bestimmte Richtung. Die Umbaurate der Knochen ist in Wachstumsphasen besonders groß und nimmt im Alter generell ab [ICR95a].

1.7 Monte-Carlo-Simulation

Die Monte-Carlo-Simulation ist ein numerisches Verfahren der Stochastik [Bin97]. Das Verfahren basiert auf dem Gesetz der großen Zahl, welches besagt, dass der „wahre“ Wert einer zu bestimmenden Größe aus dem Mittelwert von vielen Stichproben beliebig angenähert werden kann. Wiederholte Zufallsexperimente stellen daher die Basis dieses Verfahrens dar. Analytisch nicht oder nur sehr aufwendig lösbare Probleme können mit Hilfe dieses Verfahrens numerisch gelöst werden. Seitdem Zufallsexperimente durch die Erzeugung von Zufallszahlen mit dem Computer simuliert werden können, haben sich Monte-Carlo-Simulationen in den unterschiedlichsten Bereichen weit verbreitet:

- alternative Lösung von rein mathematischer Probleme z.B. Approximation der Zahl π
- die Nachbildung von komplexen Prozessen, die nicht direkt analysiert werden können, z.B. das Wetter,
- Verteilungseigenschaften von Zufallsvariablen unbekanntem Verteilungstyps, z.B. die Schätzung von Verteilungsparametern, die Ermittlung von Korrelationskoeffizienten, oder zur Ermittlung der Eigenschaften von Schätzfunktionen.

Monte-Carlo-Simulationen bieten sich außerdem an um Unsicherheiten und statistische Verhalten zu simulieren. Sie werden im Strahlenschutz genutzt um Dosisberechnungen durchzuführen und Abschirmprobleme zu lösen [Sol01]. Dafür wird der Strahlengang der an verschiedene Orte transportierten Teilchen und die in den Zielorganen deponierte Energie der Strahlung für eine große Anzahl von Zerfällen berechnet. Bei den verschiedenen Prozessen (Kernzerfall, Streuung, Wechselwirkung mit Materie, ...) wird mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit Energie abgegeben, die Strahlungsrichtung verändert, Elektronen aus dem Atom herausgeschlagen oder die Energie in Wärme umgewandelt. Die Art der Wechselwirkung, die Ablenkung, die Reichweite der Strahlung im Material bis zur nächsten Wechselwirkung und die Energieabgabe werden material- und strahlungsspezifisch zufällig nach den entsprechenden bekannten Wahrscheinlichkeitsverteilungen ausgewählt und die Strahlung für jeden einzelnen Zerfall bis zu ihrer kompletten Absorption verfolgt. Wird eine ausreichend große Anzahl an Zerfällen simuliert, können aus dem Fluss Strahlungsintensitäten, bzw. aus den in den Organen eines Menschen deponierten Energien Dosen berechnet werden [Sol01].

Monte-Carlo-Methoden kennzeichnen nicht *einen* Algorithmus, sondern eine Gruppe von numerischen Methoden, die Zufallszahlen zur approximativen Lösung oder zur Simulation verschiedener Prozesse einsetzen. Die stochastischen Algorithmen sind häufig die einzige Simulationsmethode, die in annehmbarer Rechenzeit verwendbare Resultate liefert. Wird die Anzahl der Simulationen erhöht, d.h. die Rechenzeit vergrößert ist die Unsicherheit der Lösung systematisch verringert [Bin97].

1.7.1 Zufallszahlen

Zur Erzeugung echter Zufallszahlen benötigt man eine Quelle zufälliger Ereignisse (z.B. Digitalisieren von Rauschen) [Sac04]. Da die Implementation einer solchen Quelle zu aufwendig wäre, nützt man bei Computersimulationen Pseudozufallszahlengeneratoren [Mat98], die eine zufällig erscheinende Zahlenfolge erzeugen. Eine Zahlenfolge gilt hierbei als zufällig, solange kein statistischer Test eine Abweichung von „echten“ Zufallszahlen zeigt. Die Werte der Zahlenfolge werden durch einen deterministischen Algorithmus berechnet, der bei gleichem Startwert immer wieder dieselbe Folge erzeugen und sich nach einer bestimmten Anzahl von Zahlen wiederholen würde (Periodizität). Die Periode der Pseudozufallszahlen muss größer sein als die

Anzahl der für die Simulation benötigten Zufallszahlen. Um nicht immer die gleiche Zahlenfolge zu verwenden, wird ein Pseudozufallszahlengenerator z.B. mit der „zufälligen“ Systemzeit des Computers initialisiert [Blo98, Hul62].

Mersenne-Twister-Algorithmus:

Der Mersenne-Twister-Algorithmus [Mat98] erzeugt gleichverteilte Pseudozufallszahlen im Intervall $[0,1]$ mit einer Periode von $2^{19937} - 1$ ($\approx 4,3 \cdot 10^{6001}$). Die Zufallszahlsequenzen sind hochgradig gleichverteilt und haben daraus folgend eine extrem kleine Korrelation zwischen aufeinanderfolgenden Wertefolgen der Ausgabesequenz. Der Algorithmus ist schneller als jeder andere bekannte ähnlich gute Algorithmus. Das Arbeiten mit 624 Wörter mit je 32 Bits kann bei Rechnerarchitekturen mit sehr kleinem Cache-Speicher einen Geschwindigkeitsnachteil ergeben, stellt bei ausreichend großem Cache ($624 \cdot 32b = 2,5kB$) aber keinen Nachteil dar. Die erzeugten Zufallszahlen genügen statistisch allen gängigen Tests [Sac04], die Periode beträgt ein Vielfaches der für die Simulationen benötigten Zahlen und konnte deshalb in dieser Arbeit verwendet werden.

1.7.2 Verteilungen

Die in den Monte-Carlo-Simulationen benötigten Zufallszahlen sind nicht immer gleichverteilt, sondern müssen auch anderen Verteilungen folgen. Dazu werden die generierten $[0;1]$ -gleichverteilten Zufallszahlen mit Hilfe der Verwerfungsmethode bei der Dreieckverteilung [Blo98] bzw. dem Box-Muller-Verfahren [Box58] bei der Gauß- und Lognormalverteilung in die gewünschte Verteilung transformiert. Der Erwartungswert und die Streuung können durch Verschiebung und Streckung beliebig angepasst werden.

Verwerfungsmethode:

Ist die Verteilungsdichte auf ein Intervall beschränkt kann die Verwerfungsmethode zur Erzeugung von Zufallszahlen eingesetzt werden [Dev86, Knu97]. Dazu werden zwei im Intervall $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahlen u_1 und u_2 gewürfelt. Das Intervall $[0,1]$ der Zufallszahl u_1 wird über eine Transformation auf den Definitionsbereich $[a,b]$ der zu erzeugenden Zufallsverteilung abgebildet. Dazu berechnet man aus u_1 die Zufallszahl x wie folgt:

$$x_i = a + (b - a)u_{1i} \tag{1.13}$$

mit:

x_i : Zufallszahl im Intervall $[a,b]$

a : untere Grenze

b : obere Grenze

u_{1i} : Zufallszahl im Intervall $[0,1]$

x ist nun auf dem Intervall $[a,b]$ gleichverteilt. Möchte man das x einer Verteilung mit vorgege-

bener Dichtefunktion $f(x)$ folgt darf x nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit akzeptiert werden. Mit der zweiten gleichverteilte Zufallszahl u_2 ergibt sich die Akzeptanzbedingung für x . Dazu wird sie durch eine Transformation 1.13 auf den Wertebereich $[0, \max(f(x))]$ der Dichtefunktion $f(x)$ abgebildet und dann mit dieser verglichen.

$$y_i = \max(f(x)) \cdot u_{2i} \quad \text{Akzeptanzbedingung: } y_i \leq f(x_i) \quad (1.14)$$

mit:

y_i : Zufallszahl mit gewünschter Verteilung

$\max(f(x))$: Maximum der Dichtefunktion

u_{2i} : im Intervall $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahl

Liegt die Zufallszahl y an der Stelle x unter der Kurve der Dichtefunktion $f(x)$ wird die die Zufallszahl x akzeptiert, anderenfalls verworfen und zwei neue Zufallszahlen u_1 und u_2 ausgewürfelt. Der Algorithmus liefert also nicht bei jedem Schritt eine Zufallszahl x , da es je nach gewünschter Verteilung auch sehr häufig zur Ablehnung der berechneten Zufallszahl kommen kann.

Grafische Veranschaulichung:

Man kann sich die Methode so vorstellen, dass in einem rechteckigen Bereich der x - y -Ebene zwischen der x -Achse und dem Maximum der Dichtefunktion $f(x)$ gleichmäßig auf der Fläche verteilte Zufallspunkte verstreut werden. Als x -Koordinate der Punkte nimmt man die gleichverteilte Zufallszahl x_i , als y -Koordinate die gleichverteilte Zufallszahl y_i . Von diesen Zufallspunkten werden diejenigen verworfen, die oberhalb des Graphs von $f(x)$ liegen ($y_i > f(x_i)$). Die x -Koordinaten der übrigen Punkte sind dann nach der Dichtefunktion $f(x)$ verteilt. Um eine Zufallszahl nach dieser Verteilung zu erzeugen, werden also solange neue Zufallspunkte erzeugt, bis einer unterhalb von $f(x)$ liegt. Dessen x -Koordinate ist die gesuchte Zufallszahl.

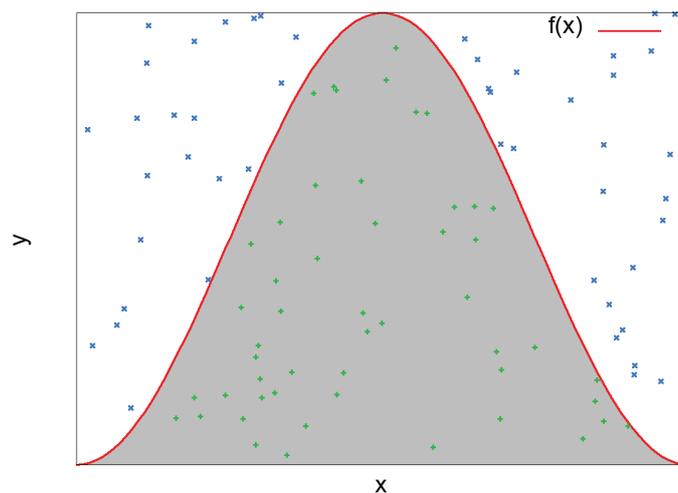


Abbildung 1.9: Verwerfungsmethode

Effizienz:

Die Fläche unter der Dichtefunktion $f(x)$ ist 1. Ist die Fläche des Rechtecks R viel größer als die unter der Dichtefunktion müssen sehr viele Standardzufallszahlen erzeugt werden um eine gewünschte Zufallszahl zu erhalten. Im Mittel werden $2 \cdot R$ Standardzufallszahlen verbraucht bis der erste Treffer erzielt wird. Eine Verbesserung der Effizienz erhält man, wenn man den Bereich in dem die gleichverteilten Punkte liegen mit einer beschränkenden Hilfsfunktionen einschränkt, so dass sich die Flächen unter der Hilfsfunktion und unter der Dichtefunktion möglichst wenig unterscheiden. Eine Effizienzverbesserung ergibt sich nur, wenn sich die Zufallszahlen unter der Hilfsfunktion über eine effizientere Methode, z.B. über die Inversionsmethode erzeugen lassen.

Inversionsmethode:

Um aus gleichverteilten Zufallszahlen mittels Inversionsmethode andere Wahrscheinlichkeitsverteilungen zu erzeugen, muss zu der Verteilungsfunktion $F(x)$ eine Umkehrfunktion existieren und berechenbar sein [Dev86, Knu97]. Eine Mindestanforderung an die Verteilungsfunktion ist strenge Monotonie.

Aus einer gleichverteilten Zufallszahl u kann die Zufallszahl x einer bestimmten vorgegebenen Verteilung $F(x)$ berechnet werden, indem man macht sich zu Nutze macht, dass auch die Verteilungsfunktion einen Wertebereich zwischen 0 und 1 aufweist. Die Zufallszahl u kann man so als Wert der Verteilungsfunktion $F(x)$ interpretieren. Der dazugehörige Wert der Zufallsvariablen ist dann die gewünschte Zufallszahl. Die Zufallszahl ergibt sich als Umkehrfunktion der entsprechenden Wahrscheinlichkeitsverteilung.

$$x_i = F^{-1}(u_i) \quad (1.15)$$

mit:

- x_i : Zufallszahl mit gewünschter Verteilung
- u_i : im Intervall $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahl
- $F^{-1}(x)$: Umkehrfunktion der Verteilung

Box-Muller-Methode:

Das Box-Muller-Verfahren nach G. E. P. Box und M. E. Muller [Box58] dient zur Erzeugung normalverteilter Zufallszahlen [Dev86]. Bei dieser Methode werden zwei Standardzufallszahlen u_1 und u_2 benötigt. Über die Inversionsmethode werden u_1 und u_2 in die Polarkoordinaten r und ϕ transformiert, so dass ϕ gleichverteilte Werte zwischen 0 und 2π annehmen kann und r einer Exponentialverteilung mit der Dichtefunktion

$$f(x) = \begin{cases} 1/2e^{-1/2 \cdot x} & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad (1.16)$$

entspricht.

$$r_i = \sqrt{-2 \ln(u_{1i})} \quad \phi_i = 2\pi \cdot u_{2i} \quad (1.17)$$

mit:

- u_{1i}, u_{2i} : im Intervall $[0,1]$ gleichverteilte Zufallszahl
- r_i, ϕ_i : Polarkoordinaten

Über den folgende Transformationsschritt lassen sich aus r und ϕ zwei standardnormalverteilte unabhängige Zufallszahlen z_1 und z_2 generieren:

$$z_{1i} = r_i \cdot \cos \phi_i \quad z_{2i} = r_i \cdot \sin \phi_i \quad (1.18)$$

mit:

- z_{1i}, z_{2i} : standardnormalverteilte Zufallszahlen
- r_i, ϕ_i : Polarkoordinaten

Die bisherigen Transformationsschritte erzeugen zwei standardnormalverteilte Zufallszahlen. Eine Standardnormalverteilung ist ein Spezialfall der Normalverteilung, nämlich mit dem Erwartungswert $\mu = 0$ und der Varianz $\sigma^2 = 1$.

Um aus dem Spezialfall Standardnormalverteilung ($\mu = 0, \sigma = 1$) mit der Box-Muller-Methode Normalverteilungen mit beliebigem Erwartungswert μ und Varianz σ^2 zu erzeugen,

müssen die erhaltenen z_i (z_{1i} und z_{2i}) einem weiteren Transformationsschritt unterzogen werden.

$$x_i = \mu + \sigma \cdot z_i \quad (1.19)$$

mit:

x_i : Zufallszahl mit gewünschter Verteilung

z_i : standardnormalverteilte Zufallszahl

1.7.3 Streumaße

Mit der Streuung wird die Breite von Häufigkeitsverteilung um ihren Mittelwert quantifiziert. Die verschiedenen Maßzahlen, die die Streubreite beschreiben, unterscheiden sich unter anderem in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Ausreißern [Sac04].

Varianz:

Die Varianz ($Var(X)$ oder σ^2) wird berechnet, indem man die Summe der quadrierten Abstände der Werte vom Erwartungswert durch die Anzahl der Werte teilt. Ein Nachteil für den praktischen Einsatz ist, dass sie eine andere Einheit als die Daten besitzt. Ein weiterer Nachteil ist, dass schon wenige „Ausreißer“ die Varianz einer Datenreihe stark beeinflussen kann.

$$Var(X) := E((X - E(X))^2) \quad (1.20)$$

mit:

X : Zufallsvariable

$E(X)$: Erwartungswert von X

$Var(X)$: Varianz von X

Standardabweichung:

Die Standardabweichung (σ_x) für eine Zufallsvariable X wird als die positive Quadratwurzel aus deren Varianz definiert:

$$\sigma_x = \sqrt{Var(X)} \quad (1.21)$$

mit:

X : Zufallsvariable

$Var(X)$: Varianz von X

Die Standardabweichung zählt mit dem Mittelwert zu den wichtigsten Maßzahlen in der Statistik zur Beschreibung der Eigenschaften von Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Auch für Messreihen wird oft die Standardabweichung berechnet, dann wird sie auch als mittlerer Fehler bezeichnet.

Mit 1.20 und 1.21 ergibt sich:

$$\sigma_X = \sqrt{\text{Var}(X)} = \sqrt{E((X - E(X))^2)}, \quad (1.22)$$

mit:

X : Zufallsvariable

$E(X)$: Erwartungswert von X

$\text{Var}(X)$: Varianz von X

Spannweite:

Die Spannweite R (engl.: range) ist das einfachste Streumaß. Sie berechnet sich als Distanz zwischen dem größten und dem kleinsten Wert:

$$R(X) = x_{max} - x_{min} \quad (1.23)$$

mit:

X : Zufallsvariable

$R(X)$: Spannweite von X

x_{max} : Maximum von X

x_{min} : Minimum von X

R ist aufgrund der Tatsache, dass nur die Extremwerte berücksichtigt werden, *nicht* robust gegenüber Ausreißern.

Interquartilabstand:

Es gibt 3 Quartile (lat. „Viertelwerte“). Das untere Quartil $Q_{.25}$ auch 0,25-Quantil, das mittlere $Q_{.50}$, welches dem Median entspricht und das obere Quantil $Q_{.75}$ oder auch 0,75-Quantil. Die Quartile teilen eine Verteilung in Viertel: 25% der Werte liegen unter der unteren, bzw über der oberen Quartile; das mittlere Quartil teilt eine Verteilung in zwei gleich große (gleich wahrscheinliche) Teile.

Der Interquartilabstand IQR (engl.: interquartile range) bezeichnet die Differenz zwischen dem oberen und dem unteren Quartil und umfasst daher 50% der Verteilung.

$$IQR(X) = Q_{.75}(X) - Q_{.25}(X) \quad (1.24)$$

mit:

- X : Zufallsvariable
 $IQR(X)$: Interquartilabstand von X
 $Q_{.25}$: 0,25-Quantil
 $Q_{.75}$: 0,75-Quantil

Ein Vorteil des Interquartilabstand ist, dass er unempfindlich gegenüber Ausreißern ist.

Variationskoeffizient:

Ein Nachteil der bisher vorgestellten Streumaße ist, dass sie sich nicht auf den Mittelwert beziehen. Bei gleichem Streumaß sind Verteilungen mit großem Mittelwert *relativ* schmal während Verteilungen mit kleinem Mittelwert breit erscheinen. Anhand von nicht normierten Streumaßen kann daher nicht beurteilt werden, ob eine Streuung groß oder klein ist. Gelöst werden kann dieses Problem durch eine Normierung auf den Mittelwert. Der Variationskoeffizient CV (engl.: coefficient of variation) ist definiert als die relative Standardabweichung, d.h. die Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert.

$$cv(X) = \frac{\sqrt{Var(X)}}{E(X)} \quad (1.25)$$

mit:

- X : Zufallsvariable
 $E(X)$: Erwartungswert von X
 $Var(X)$: Varianz von X
 $cv(X)$: Variationskoeffizient von X

Beträgt der Erwartungswert einer Verteilung 0 ist der Variationskoeffizient nicht definiert.

Geometrische Standardabweichung:

Die geometrische Standardabweichung GSD (engl.: geometric standard deviation) wird vor allem als Streumaß bei Lognormalverteilungen verwandt. Sie ist als exponentierte Standardabweichung der logarithmierten Ursprungswerte definiert:

$$GSD(X) := e^{\sqrt{E((\ln(X) - E(\ln(x)))^2)}} \quad (1.26)$$

mit:

- X : Zufallsvariable
 $E(X)$: Erwartungswert von X
 $GSD(X)$: geom. Standardabweichung von X

1.7.4 Verwendete Verteilungen

Die statistische Verteilung der Transferkoeffizienten biokinetischer Modelle ist unbekannt. Prinzipiell wäre jede beliebige stetige Verteilung denkbar. Für die Simulationen wurden als Testverteilungen die folgenden Wahrscheinlichkeitsverteilungen verwendet:

- Gleichverteilung
- symmetrische Dreiecksverteilung
- Lognormalverteilung.

Die drei Verteilungen sind stetig, ihr Wertebereich lässt sich auf positive Werte beschränken. Gaussverteilungen wurden nicht verwendet, da sie nicht beschränkt sind und deshalb immer auch negative Transferraten ausgewürfelt werden könnten. Negative Transferraten im Modell würden einen entgegengesetzten Stofftransfer bedeuten und so die Modellstruktur verändern, was jedoch nicht gewollt ist.

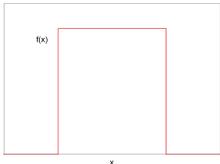
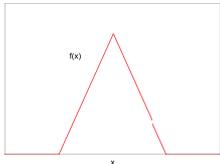
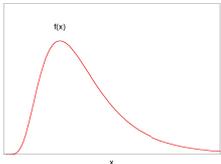
	Gleichverteilung	sym. Dreieckverteilung	Lognormalverteilung
Grafik:			
Intervall:	$[a; b]$	$[a; b]$	$[0; +\infty)$
Dichtefunktion:	$\begin{cases} \frac{1}{b-a} & ; a \leq x \leq b \\ 0 & ; x < a \\ & ; x > b \end{cases}$	$\begin{cases} \frac{(x-a)}{(b-a)^2} & ; a \leq x \leq \frac{a+b}{2} \\ \frac{(b-x)}{(b-a)^2} & ; \frac{a+b}{2} < x \leq b \\ 0 & ; \text{sonst} \end{cases}$	$\frac{1}{x \sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}}$
Erwartungswert:	$\frac{a+b}{2}$	$\frac{a+b}{2}$	$e^{\mu+\sigma^2/2}$
Median:	$\frac{a+b}{2}$	$\frac{a+b}{2}$	e^{μ}
Mode:	–	$\frac{a+b}{2}$	$e^{\mu-\sigma^2}$
Varianz:	$\frac{(b-a)^2}{12}$	$\frac{(a-b)^2}{24}$	$e^{2\mu+\sigma^2} \cdot (e^{\sigma^2} - 1)$
Standardabweichung:	$\frac{1}{2\sqrt{3}} \cdot (b-a)$	$\frac{1}{2\sqrt{6}} \cdot (a-b)$	$e^{\mu+\sigma^2/2} \cdot \sqrt{(e^{\sigma^2} - 1)}$
Variationskoeffizient:	$\frac{1}{\sqrt{3}} \cdot \frac{b-a}{a+b}$	$\frac{1}{\sqrt{6}} \cdot \frac{b-a}{a+b}$	$\sqrt{e^{\sigma^2} - 1}$
geom. Standardabw.:	nicht üblich	nicht üblich	e^{σ}

Tabelle 1.11: Übersicht Verteilungen [Sac04]

Umrechnung zwischen der GSD und CV bei Lognormalverteilungen:

Lognormalverteilungen entstehen aus Normalverteilungen durch exponieren der einzelnen Werte. Sie können daher mit Hilfe der Parameter der zugrundeliegenden Normalverteilung (μ , σ) vollständig beschrieben werden. Berechnet man Variationskoeffizient und Geometrische Standardabweichung zeigt sich, dass beide Parameter ausschließlich von σ abhängen, sie sind beide unabhängig vom Erwartungswert ($E(X) = e^\mu$) und lassen sich deshalb ineinander überführen.

Ist eine Lognormalverteilung mit den Parametern μ und σ über ihre Dichtefunktion wie folgt gegeben,

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (1.27)$$

berechnen sich ihr Erwartungswert und ihre Varianz zu:

$$E(X) = e^{\mu + \sigma^2/2} \quad (1.28)$$

$$\text{Var}(X) = (e^{\sigma^2} - 1)e^{2\mu + \sigma^2} \quad (1.29)$$

Damit ergibt sich für den Variationskoeffizient die Beziehung:

$$cv(X) = \sqrt{e^{\sigma^2} - 1} \quad (1.30)$$

Die Standardabweichung der logarithmierten Werte einer Lognormalverteilung entspricht der Standardabweichung der zugrundeliegenden Normalverteilung.

$$\sqrt{E([\ln(X) - E(\ln(x))]^2)} = \sigma \quad (1.31)$$

Für die geometrische Standardabweichung ergibt sich:

$$GSD(X) = e^\sigma \quad (1.32)$$

Drückt man den Variationskoeffizient über die geometrische Standardabweichung aus erhält man:

$$cv(X) = \sqrt{e^{[\ln(GSD(X))]^2} - 1} \quad (1.33)$$

1.7.5 Korrelationen

Der Korrelationskoeffizient ρ_{XY} ist ein Maß für die *lineare* Abhängigkeit zweier Verteilungen X und Y [Sac04]. Er kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von +1 besteht ein vollständig positiver linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Zufallsvariablen, bei -1 ein vollständig negativer. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Zufallsvariablen nicht linear voneinander ab, man sagt sie sind linear unabhängig. Allerdings können sie ungeachtet dessen in nicht-linearer Weise voneinander abhängen. Bei Parametern, die einer physiologischen Regelung unterliegen, muss man davon ausgehen, dass ein funktioneller Zusammenhang zwischen den verschiedenen Stoffwechselfparametern vorliegt. Dieser Zusammenhang ist meist unbekannt und nicht linear. Trotzdem ist der Sonderfall $\rho_{XY} = 0$ eher unwahrscheinlich.

Der Korrelationskoeffizient kann aus der Kovarianz und den Varianzen berechnet werden 1.36. Sind Varianz und Kovarianz wie folgt definiert:

$$\text{Var}(X) = E((X - E(X))^2) \quad (1.34)$$

$$\text{Cov}(X, Y) := E((X - E(X))(Y - E(Y))) \quad (1.35)$$

mit:

- X, Y : Zufallsvariable
- $E(X)$: Erwartungswert von X
- $\text{Var}(X)$: Varianz von X
- $\text{Cov}(X, Y)$: Kovarianz von X und Y

ergibt sich für den Kovarianzkoeffizienten:

$$\rho_{XY} = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sqrt{\text{Var}(X) \cdot \text{Var}(Y)}} \quad (1.36)$$

Erzeugung linear korrelierter Zufallszahlen:

Standardnormalverteilte Zufallszahlen:

Mit Hilfe der Cholesky-Zerlegung können wie folgt Zufallszahlen n linear korrelierter Standardnormalverteilungen X_1, X_2, \dots, X_n erzeugt werden [Blo98]: Die Zufallsvariablen können zu einem Vektor \vec{x} zusammengefasst werden:

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_n \end{pmatrix} \quad (1.37)$$

Standardnormalverteilungen sind um den Ursprung zentriert. Ihre Erwartungswerte sind 0:

$$E(\vec{x}) = \begin{pmatrix} E(X_1) \\ E(X_2) \\ \vdots \\ E(X_n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_n \end{pmatrix} \quad \text{hier} := \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \quad (1.38)$$

Die Varianzen der Standardnormalverteilungen sind 1:

$$\text{Var}(\vec{x}) = \begin{pmatrix} \text{Var}(X_1) \\ \text{Var}(X_2) \\ \vdots \\ \text{Var}(X_n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 \\ \sigma_2^2 \\ \vdots \\ \sigma_n^2 \end{pmatrix} \quad \text{hier} := \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \quad (1.39)$$

Aus den Varianzen und Kovarianzen lässt sich eine Kovarianzmatrix $\underline{\Sigma}$ aufstellen:

$$\underline{\Sigma} = \text{Cov}(\vec{x}) = \begin{pmatrix} \text{Var}(X_1) & \text{Cov}(X_1, X_2) & \text{Cov}(X_1, X_3) & \dots & \text{Cov}(X_1, X_n) \\ \text{Cov}(X_2, X_1) & \text{Var}(X_2) & \text{Cov}(X_2, X_3) & \dots & \text{Cov}(X_2, X_n) \\ \text{Cov}(X_3, X_1) & \text{Cov}(X_3, X_2) & \text{Var}(X_3) & \dots & \text{Cov}(X_3, X_n) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \text{Cov}(X_n, X_1) & \text{Cov}(X_n, X_2) & \text{Cov}(X_n, X_3) & \dots & \text{Var}(X_n) \end{pmatrix} \quad (1.40)$$

Die Kovarianzen lassen sich mit 1.34 über die Korrelationskoeffizienten ausdrücken:

$$\text{Cov}(X_j, X_k) = \frac{\rho_{jk}}{\sqrt{\text{Var}(X_j) \cdot \text{Var}(X_k)}} \quad \text{hier} := \rho_{jk} \quad (1.41)$$

Setzt man 1.39 und 1.41 in 1.40 ein, erhält man:

$$\underline{\Sigma} = \begin{pmatrix} 1 & \rho_{1;2} & \rho_{1;3} & \dots & \rho_{1;n} \\ \rho_{1;2} & 1 & \rho_{2;3} & \dots & \rho_{2;n} \\ \rho_{1;3} & \rho_{2;3} & 1 & \dots & \rho_{3;n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{1;n} & \rho_{2;n} & \rho_{3;n} & \dots & 1 \end{pmatrix} \quad (1.42)$$

Für positive Korrelationskoeffizienten ist $\underline{\Sigma}$ positiv definit und lässt sich mittels Cholesky-Zerlegung zerlegen:

$$\underline{\Sigma} = \underline{L} \underline{L}^T \quad (1.43)$$

Ist \vec{u} ein Vektor aus n standardnormalverteilten Zufallszahlen, so ist

$$\vec{x} = \underline{L} \vec{u} \quad (1.44)$$

ein Vektor aus Zufallszahlen, die den Forderungen entsprechen.

Normalverteilte Zufallszahlen:

Beliebige Normalverteilungen \vec{y} lassen sich aus Standardnormalverteilungen durch die Transformation

$$\vec{y} = E(\vec{y}) + \underline{\sigma} \vec{x} \underline{\sigma}^T \quad (1.45)$$

erzeugen.

Bei dieser Transformation handelt es sich um eine affine Abbildung, die Korrelationskoeffizienten bleiben erhalten.

Lognormalverteilte Zufallszahlen:

Bildet man die Exponentialfunktionen der normalverteilten Zufallszahlen, folgen die entstehenden Zahlen einer Lognormalverteilung. Zwischen den Normalverteilungen Y und den Lognormalverteilungen Z bestehen folgende Beziehungen:

$$E(Z) = e^{E(Y) + \frac{Var(Y)}{2}} \quad (1.46)$$

$$Var(Z) = e^{2 \cdot E(Y) + Var(Y)} (e^{Var(Y)} - 1) \quad (1.47)$$

$$\rho_{Z_1;Z_2} = \frac{e^{(\rho_{Y_1;Y_2} \cdot \sqrt{Var(Y_1) \cdot Var(Y_2)})} - 1}{\sqrt{(e^{Var(Y_1)} - 1) \cdot (e^{Var(Y_2)} - 1)}} \quad (1.48)$$

Möchte man lognormalverteilte Zufallszahlen mit vorgegebenen Eigenwerten, Varianzen und Korrelationskoeffizienten erzeugen, müssen zuerst die entsprechenden Werte der zugehörigen Normalverteilungen berechnet, die korrelierten Zufallszahlen generiert und dann transformiert werden. Beachtet werden muss zudem, dass keine beliebigen Korrelationen möglich sind. Eine vollständige lineare Korrelation der normalverteilten Zufallszahlen führt bei unterschiedlichen Varianzen der lognormalverteilten Zufallszahlen zu einer Korrelation < 1 .

Kapitel 2

Datenlage

Um Modelle des Verhaltens eines chemischen Elements im Stoffwechsel des Menschen zu erstellen, können verschiedene Daten genutzt werden. Mit dem Vorwissen über den Aufbau des menschlichen Organismus wie Fließgeschwindigkeiten in Lunge (Bronchialschleim) [ICR95c], Verdauungstrakt (Chymus) [ICR06] und Blutkreislauf, sowie über die unterschiedliche Organdurchblutung, kann eine grundlegende Modellstruktur aufgebaut werden. Die spezifische Anpassung an ein Element kann einen komplexeren Aufbau einiger Submodelle erfordern. Dazu sind Daten über Konzentrationen in den verschiedenen Geweben des Körpers nötig, die im Modell durch Kompartimente repräsentiert werden. Die Daten bisher vorliegender epidemiologischer Studien bei Personen, die erhöhten Plutoniumkonzentrationen ausgesetzt waren, reichen nicht aus, um die biokinetischen Prozesse im Körper vollständig zu verstehen. Daher wird auf tierexperimentelle Untersuchungen und Studien mit anderen Plutoniumisotopen zurückgegriffen, deren Strahlung auch außerhalb des Körpers gemessen werden kann (z.B. ^{236}Pu) ausgesetzt waren. Natürlich sind die Daten aus Plutoniumexpositionen von Menschen zur Beschreibung der Biokinetik von Plutonium im Menschen am verlässlichsten. Leider sind diese direkten Daten nur sehr begrenzt vorhanden. Selbst wenn speziell für diesen Zweck Experimente am Menschen durchgeführt wurden, ist die Anzahl der beteiligten Probanden zu gering, der Plutoniumgehalt in den verschiedenen Organen zu Lebzeiten nicht ausreichend gut bestimmbar und die Studien insgesamt zu kurz. Stammen die Daten aus ungewollten (akzidentiellen) Inkorporationen, sind aufgenommene Aktivität, chemische Verbindung, Partikelgröße und Zeitpunkt der Inkorporation unsicher. Um die Datenlage zu verbessern, werden deshalb die oben erwähnten zusätzlichen, nicht „menschlichen“, Daten hinzugezogen, die das Problem nur indirekt treffen. So sind Daten, die auf Tierversuchen beruhen, nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Man nimmt an, dass die Biokinetik ähnlicher Arten auch ähnlich verläuft. Biochemische Prozesse, Zell- und Organfunktionen und die komplette Struktur der verschiedenen Tiere müssen für das untersuchte Element analog zu denen des Menschen verlaufen [Röd88]. Unterschiedliche Stoffwechselgeschwindigkeiten und Körpermassen können berücksichtigt werden, indem man die Prozesse für den Übertrag auf den Menschen entsprechend skaliert. Trotzdem hat sich bei den Studien mit den verschiedenen Säugetierarten gezeigt, dass einige Prozesse bei manchen Arten stark von den skalierten Werten der anderen abweichen. Deshalb muss für die verschiedenen Prozesse zusätzlich untersucht werden ob und von welcher Tierart sie sich am besten auf den Menschen übertragen lassen. Insgesamt sind Tierarten übergreifende Extrapolationen immer mit Vorsicht zu verwenden. Auch der Übertrag

von Daten sich chemisch ähnlich verhaltender Elemente birgt Unsicherheiten. Oft stimmt das physiologische Verhalten nur teilweise überein und zeigt in einigen Organen und Geweben eine unterschiedliche Kinetik. Selbst für unterschiedliche Isotope eines Elements wurden Unterschiede in der Biokinetik beobachtet, die auf die unterschiedlichen Atomgewichte aber hauptsächlich auf unterschiedliche Zerfallsraten zurückzuführen sind. Die mit einer kürzere Halbwertszeit verbundene häufigeren Zerfälle können zum Aufbrechen chemischer Verbindungen und zur Vergrößerung der Oberfläche und damit einhergehend zu einer schnelleren Löslichkeit führen.

Für Studien zu inter-individuellen Varianzen in der Biokinetik von Plutonium sind nur Daten geeignet, die aus Messungen von Plutonium in Ausscheidungsprodukten oder Organen des Menschen entstanden sind. Inter-individuelle Varianzen für andere Tierarten können Anhaltspunkte für die Größe der inter-individuellen Varianzen bieten, direkte Rückschlüsse auf den Menschen sind aber nicht möglich. Zusätzlich zu den Unterschieden im Stoffwechsel verschiedener Menschen kommen bei Daten zu unbeabsichtigten Inkorporationen Unterschiede beim Inkorporationsszenario dazu, so dass selbst bei diesen Daten ein Vergleich nur beschränkt möglich ist. Versucht man den Einfluss des Inkorporationsszenarios zu eliminieren zeigen die direkt am Menschen vorliegenden Daten trotzdem eine erwartungsgemäß relativ große biologische Streubreite.

2.1 Verfügbare Daten

2.1.1 Tierversuche

Experimente mit Tieren wurden bisher vor allem an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen durchgeführt [Dur75].

Versuche mit Mäusen:

Als typisches Versuchstier wurden Mäuse für viele Studien zur Inkorporation von Plutonium verwandt. Da neben der systemischen Kinetik vor allem auch die Exposition nach Inhalation von Interesse ist existieren hauptsächlich Versuche zur Inhalation von $^{239}\text{PuO}_2$. Dabei stellte sich heraus, dass die „heißen“ Partikel eine besonders hohe biologische Wirksamkeit besitzen. Durch die stark inhomogene Strahlung erhalten wenige Zellen sehr hohe lokale Dosen, was zu einem besonders starken Umbau des Bindegewebes der Lunge führt und Fibrosen verursachen kann. Schon kleine Veränderungen bei der Deposition der Aerosole in den Lungen können hier große Auswirkungen auf die Kinetik des Plutoniums haben [Dur97].

Versuche mit Ratten:

Nach der Inhalation von Plutoniumnitrat bei Ratten kann eine triexponentielle (mit 3 verschiedenen Exponentialtermen) Abnahme der Plutoniumretention beobachtet werden, welche Anteilen im oberen Atemtrakt abgelagerten, im unteren Atemtrakt abgelagerten und in die Organe transportierten und von dort wieder eliminierten Plutoniums entsprechen kann. In der Lunge eingelagertes Plutonium verbleibt dort relativ lange und wird dann nach und nach hauptsächlich ins Skelett weitergegeben. Der Anteil des in der Leber akkumulierten Plutoniums ist bei Inhalationen geringer als bei direkter intravenöser Injektion. Es konnte gezeigt werden, dass das Blutserum in der Lage ist Plutonium zu binden. Vor allem Glykoproteine wie Transferrin können mit Plutonium Komplexe bilden und nehmen so bei dem Transport und der Akkumulation in bestimmten Organen eine entscheidende Rolle ein. Bei Ratten zeigten sich Unterschiede in der Biokinetik von Plutonium und Americium, vor allem unterschiedliche Bindungen zu den verschiedenen Glykoproteinen. Der Skelettstoffwechsel bei Nagetieren ist schneller als der anderer Säugetiere und des Menschen. Daher sah man den Bedarf Studien mit anderen Tieren durchzuführen [Dur72b, Oka79].

Versuche mit Hunden:

Um auch längerfristige Daten zu Ausscheidungsraten, der Verteilung auf die verschiedenen Organe und zu den biologischen Effekten zu bekommen, wurden Versuche mit Hunden (Rasse: Beagle) gemacht. Die größten Organdosen wurden für Lunge, Leber und Skelett berechnet. Durch die Strahlenexposition kam es hauptsächlich zu Knochen- und Lungentumoren, eher seltener zu Lebertumoren. Ähnliche biologische Effekte erwartet man auch beim Menschen [Hic95, Par97].

Versuche mit Affen:

Da Mäuse, Ratten und Hunde nur bedingt mit dem Menschen vergleichbar sind, wurden auch Versuche mit Pavianen gemacht. Dadurch konnten biokinetische Unterschiede zum Menschen herausgestellt und Erkenntnisse zur Übertragbarkeit der Daten erlangt werden.

Zusammenfassung:

Über die im Laufe der Zeit durchgeführten Tierversuche steht ein großer Datenpool zur Verfügung, anhand dessen Modelle zur Biokinetik von Plutonium im Menschen aufgestellt und verfeinert werden konnten. Auch wenn sich nicht immer alle beobachteten Effekte auf den Menschen übertragen lassen, stellen die unter kontrollierten Bedingungen durchgeführten Experimente einen Großteil der wissenschaftlich verwendbaren Daten. Fragestellungen zur Teilnahme von Plutonium an physiologischen Prozessen und ihrer Beeinflussung durch andere Stoffe konnten so geklärt werden. Letztendlich beruhen auch Risikobewertung und Dekorporationstherapien hauptsächlich auf Tierversuchen, so dass sie damit einen wichtigen Beitrag zum Schutz des Menschen leisten.

2.1.2 Experimente am Menschen

Zu den bekanntesten medizinischen Versuchen zu Plutoniuminkorporation beim Menschen gehören die Studien von Langham in den 1940er Jahren [Lan80, Lan50].

Insgesamt bekamen im Rahmen der Forschung an der Plutoniumatombombe und dem Schutz der bei der Produktion von Plutonium beteiligten Arbeiter achtzehn Krankenhauspatienten in den Jahren 1945 und 1946 in den USA Plutonium zu medizinischen Menschenversuchen injiziert. Zwölf dieser Injektionen gingen dabei von Langham aus. Acht davon bekamen Männer, vier Frauen. Fünf Jahre nach dem ersten Menschenversuch mit Plutonium (April 1945) wurde eine umfassende Dokumentation über die Versuchsreihe zusammengestellt und in einem internen Report der Los Alamos Laboratorien gedruckt, der aber als Geheimdokument klassifiziert wurde und so nicht der Öffentlichkeit zugänglich war. In den 50er Jahren berichtete Langham ein weiteres Mal über Resultate dieser Versuche, womit er natürlich die Versuche selbst implizit veröffentlichte. Den Probanden wurde eine bekannte Menge gelöstes $^{239}\text{Pu}(\text{IV})$ -Zitrat intravenös injiziert, wobei es sich wahrscheinlich nicht um reines ^{239}Pu handelte, sondern dem bei der Produktion von waffenfähigem Plutonium entstehenden Isotopenvektor. Er dürfte aus etwa 93% ^{239}Pu , 7% ^{240}Pu und Spuren anderer Isotope bestanden haben. Wobei der Dosisbeitrag der übrigen Isotope einschließlich ihrer radioaktiven Töchter vernachlässigt werden kann. Für seine Versuchspersonen hatte er die Regel aufgestellt, dass sie keine den Stoffwechsel beeinflussenden Organfunktionsstörungen haben, über 45 Jahre alt sein und eine durch chronische Krankheiten bedingte Restlebenserwartung von weniger als 10 Jahren haben sollten. Am ersten Tag wurde der Urin über je 12 Stunden, danach über einen Tag gesammelt und analysiert, der Stuhl wurde nach den ersten zwei Einzelanalysen über je vier Tage zusammengefasst. In der Tat starben fünf Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre an ihren Krankheiten. Nach dem Tod wurden einige der Versuchspersonen einer Autopsie unterzogen und die Plutoniumkonzentration in verschiedenen Gewebeproben bestimmt. Langham stellte anhand der Stuhl- und Urindaten Exponentialfunktionen auf, die die tägliche prozentuale Ausscheidung mit Stuhl und Urin beschreiben sollten. Er benötigte zur Beschreibung der Daten jeweils nur einen Potenzterm.

Ausscheidung mit dem Urin:

$$e_u(t) = 0,23 \cdot t^{-0,77} \quad (2.1)$$

Ausscheidung mit dem Stuhl:

$$e_f(t) = 0,63 \cdot t^{-1,09} \quad (2.2)$$

Diese beiden Gleichungen erlaubten ihm erste Abschätzungen für die Zufuhr (Intake) von unbeabsichtigt inkorporiertem Plutonium der Arbeiter in der Plutoniumfabrik. Umgekehrt konnte er anhand der Daten aus zufällig aufgenommenem Plutonium sein Gleichungen präzisieren. Zwei Patienten überlebten ihre Krankheit und lieferten über ca. 27 Jahre Stuhl-

und Urinproben. Ihnen sind Daten zum langfristigen kinetische Verhalten von Plutonium zu verdanken.

Unabhängig von allen späteren kritischen Revisionen der einzelnen Beobachtungen stellen die Daten der Menschenversuche Langhams bis heute die wesentliche Basis der Modelle dar, mit denen die Dosis bei Plutoniuminkorporationen zu Lebzeiten abgeschätzt wird. Die wissenschaftliche Erkenntnisse auf dem Gebiet des Strahlenschutzes wurden in den Arbeitsschutz umgesetzt und ihre Auswirkungen reichen weit über den Umgang mit Plutonium hinaus.

Studien an Menschen mit dem Isotop ^{239}Pu sind nach heutigem Wissensstand nicht mehr zu verantworten, da die Strahlenexposition über dem Dosisgrenzwert für solche Experimente läge. Durch die Verfügbarkeit des Plutoniumisotops ^{237}Pu in ausreichend reiner Form ($> 99\%$) [Tal97], steht aber ein anderes Isotop zur Verfügung bei dem die Strahlendosis um ein Vielfaches geringer ist und weit unter den Grenzwerten liegt. In den letzten Jahrzehnten konnten deshalb Studien mit Freiwilligen durchgeführt werden um die Kinetik von Plutonium im Menschen genauer zu klären. Mit seiner relativ kurzen physikalischen Halbwertszeit von 45,2 Tagen [Mag06] und der Möglichkeit die beim Zerfall emittierte Röntgenstrahlung ($E_x = 220\text{keV}$) direkt zu messen, kann auf den Uptake in die Organe geschlossen werden. Probleme bereiten aber die Zuordnung zu den verschiedenen Organen bzw. Kompartimenten im Modell, da bei der Detektion außerhalb des Körpers nicht entschieden werden kann, ob die Strahlung aus dem Organ selbst oder dem es durchfließenden Blut stammt [Tal93, Tal97]. Neuere biokinetische Modelle wie z.B. das Modell von Leggett beruhen unter anderem auf diesen Studien.

2.1.3 Kontaminationen nach Zwischenfällen

Nachdem Plutonium nun schon über einige Jahrzehnte sowohl militärisch als auch zivil eingesetzt wird, blieben vor allem in der Anfangszeit Vorfälle mit Inkorporationen von Plutonium nicht aus. Die Überwachung der betroffenen Personen (hauptsächlich durch Urin- und Stuhlanalysen in regelmäßigen Abständen) hat zu weiteren Daten geführt, die ebenfalls zur Verbesserung der biokinetischen Modelle beitragen konnten, auch wenn meistens die genauen Umstände der Inkorporation wie chemische Verbindung und Partikelgröße nicht bekannt sind und auch die aufgenommene Aktivität hinterher über die Analyse der Ausscheidungsprodukte geschätzt werden muss. Neben diesen Daten machen Daten von Populationen, die dem Fallout der Kernwaffentests chronisch exponiert waren, den größten Anteil an Humandaten aus.

MAJAK:

Die Kerntechnische Anlage Majak (russ.: Leuchtturm) ist eine kerntechnische Anlage in Russland, in der Oblast Tscheljabinsk bei Osjorsk. Im „Chemiekombinat Majak“ wurde während der Sowjetzeit der Hauptteil des waffenfähigen Plutoniums für die Kernwaffen-Produktion ge-

wonnen. Durch die Fabrik wurden vor allem durch einen Unfall im Jahr 1957 große Mengen an radioaktivem Material freigesetzt, unter anderem durch Plutonium. Vor allem in den ersten Jahren der Plutoniumproduktion wurde kontaminiertes Wasser in den Fluss Tetscha eingeleitet, aus dem die 120.000 Bewohner der Region teilweise ihr Trinkwasser bezogen. Die bei der Aufbereitung entstehenden Rückstände enthalten einen hohen Anteil an Radionukliden. Diese wurden in großen Tanks zwischengelagert. Dabei entsteht durch den radioaktiven Zerfall so viel Wärme, dass die Tanks ständig gekühlt werden müssen. Nachdem die Kühlleitungen eines dieser Tanks undicht geworden waren, wurde die Kühlung abgestellt und die Inhalte begannen zu trocknen. Am 29. September 1957 explodierten die auskristallisierten Nitratsalze durch einen Funken eines internen Kontrollgeräts und große Mengen an radioaktiven Stoffen wurden freigesetzt - darunter auch Plutonium ^{239}Pu . Da das radioaktive Material nur regional verteilt wurde konnte der Unfall geheimgehalten werden und wurde erst in den 1970-er Jahren der Weltöffentlichkeit bekannt. Mit der insgesamt größten Kohorte an Plutoniuminkorporationen bieten die Daten der sowjetischen Plutonium-Fabrik MAJAK Potential für die statistische Auswertung. Leider sind die Daten bisher nur teilweise zugänglich [Gil04]. Bei der Entwicklung des biokinetischen Modells von Leggett wurden sie berücksichtigt und haben durch ihre große Anzahl zu einem besseren Modell geführt, dass weniger von individuellen Besonderheiten beeinflusst ist.

MPW:

Die Datenbank des „Manhattan Project Workers“ (MPW) besteht aus den Daten von insgesamt 25 Inkorporationsfällen, die während der Arbeit an der Plutoniumatombombe in Los Alamos, New Mexiko, USA aufgetreten sind. Einige dieser Fälle wurden über Jahre verfolgt und bieten Informationen über das langfristige biokinetische Verhalten von Plutonium.

USTUR:

Die USTUR („United States Transuranium and Uranium Registries“) ist ein US-amerikanisches Forschungsprogramm dessen Aufgabe es ist beruflich strahlenexponierte Arbeiter von der Exposition über ihr gesamtes Leben bis zum Tod (Autopsien) zu beobachten. Zum Aufgabenbereich zählen die Bestimmung des Uptakes, der Umverteilungen im Körper und der Retention in den verschiedenen Geweben, sowie die Abschätzung der Organ- und effektiven Folgedosen für Plutonium, Americium, Uran und andere Actinoide. Dazu werden nach Inkorporationen von Uran oder Transuranen regelmäßig Ausscheidungsanalysen durchgeführt und die Verteilung der Actinoide nach dem Tod in gespendeten Körper bestimmt. Die Ganz- und Teilkörperdaten dieser Inkorporationsfälle wurden in einer Datenbank zusammengetragen. Unter den Datensätzen befinden sich auch die der MPW. Die Datenbank dient als wichtige Quelle zum Test und zur Verbesserung bei der Ausscheidungsüberwachung und der Vorhersage von Organdosisraten. Mit ihr als Grundlage lässt sich die Verlässlichkeit der prospektiven und retrospektiven Dosimetrie und der gesundheitlichen Auswirkungen der Inkorporation actinoider Stoffe überprüfen [Jam03, McI89].

Kapitel 3

Methodik

Die Untersuchungen in dieser Arbeit basieren auf Monte-Carlo-Simulationen der aktuellsten biokinetischen Modelle für das systemische Plutonium (ICRP 67, Luciani, Leggett), die mit den an das Nuklid angepassten generischen Modellen für den Respirations-, Verdauungstrakt oder eine Aufnahme über eine Wunde verknüpft sind. Bei diesen Modellen handelt es sich ausschließlich um Kompartimentmodelle. Die Lösung der zugehörigen Differentialgleichungssysteme erfolgt über Eigenwertanalyse und soll im Folgenden genauer erläutert werden.

3.1 Kompartimentformalismus

Kompartimentmodelle sind in physiologisch sinnvolle Einheiten unterteilt, die Kompartimente genannt werden. Ein Kompartiment ist dabei eine homogenes, gut durchmischtes Speicherelement, das für den Stoffwechsel des betrachteten Stoffs von Bedeutung ist. Es tauscht mit anderen Kompartimenten sowie mit der Umwelt Stoffe aus [God83, And83, Jac99, Jac96, San03]. Der Zeitverlauf des Inhalts eines Kompartiments kann durch eine Differentialgleichung erster Ordnung beschrieben werden. Kompartimentmodelle können sowohl zur Modellierung der Stoffwechsellkinetik einer Substanz dienen, wobei die Kompartimente verschiedene Speicher und die Transferkoeffizienten den Materialtransport darstellen, als auch mehrerer Substanzen (wie Medikamente und ihre Abbauprodukte). In diesem Fall können mehrere Kompartimente dasselbe Speicherelement repräsentieren und Transferkoeffizienten für Stofftransformationen stehen [God83]. Allgemein lässt sich ein Kompartimentmodell mit n Kompartimenten durch ein System von Differentialgleichungen beschreiben, das wie folgt aufgebaut ist:

$$\frac{dx_i}{dt} = k_{i0} + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij}x_j - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}x_i - k_{0i}x_i \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.1)$$

x_i ist dabei der Kompartimentinhalt des i -ten Kompartiments, k_{ij} beschreibt den Materialfluss *in* das Kompartiment i *aus* dem Kompartiment j . Das Kompartiment 0 stellt die Umwelt dar. Einträge in das System erfolgen in das Kompartiment i , wenn k_{i0} ungleich 0 ist. In Abbildung 3.1 sind die Transferkoeffizienten beispielhaft für ein Kompartiment i dargestellt, das mit einem anderen Kompartiment j und der Umwelt den betrachteten Stoff austauscht.

Bei radioaktiven Nukliden muss zusätzlich zur Stoffwechselkinetik der Zerfall des Elements beachtet werden, der einen weiteren Abfluss darstellt. Mit dem radioaktiven Zerfall ändern sich die chemischen Eigenschaften des Stoffes und sein Metabolismus kann im allgemeinen nicht mehr durch dasselbe Modell beschrieben werden [Fel07, Li08].

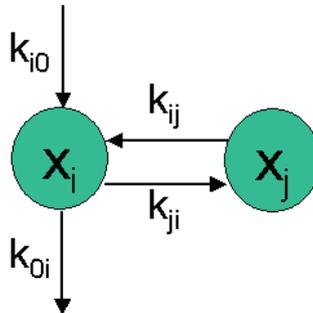


Abbildung 3.1: Transferkoeffizienten eines Kompartiments i

3.2 Matrixschreibweise

Durch die Notation in Vektor- und Matrixform lassen sich biokinetische Modelle durch nur zwei Variablen vollständig beschreiben: einen Spaltenvektor der Kompartimentinhalte sowie eine Transferkoeffizientenmatrix. Der Spaltenvektor enthält die Kompartimentinhalte. An ihm kann der Inhalt der Kompartimente zu jeder Zeit abgelesen werden. Falls Zuflüsse von außen vorhanden sind, können sie durch eine Zufuhrfunktion in einem eigenen Spaltenvektor dargestellt werden. Man erhält dann ein inhomogenes Differentialgleichungssystem. Die Transferkoeffizientenmatrix setzt sich aus den Stoffübergangskoeffizienten zusammen und spezifiziert die Geschwindigkeit, mit der der Transport des Stoffes von einem in ein anderes Kompartiment stattfindet. Stofftransporte innerhalb eines Kompartiments sind definitionsgemäß nicht möglich. Die Hauptdiagonale der Transferkoeffizientenmatrix bleibt also leer. Es gilt:

$$k_{ii} = 0 \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.2)$$

Um auch die Abgabe an die Umwelt zu erfassen, muss ein zusätzliches Kompartiment 0 eingeführt werden. Definiert man die freie Hauptdiagonale k_{ii} um (s. Gl.3.3) und schreibt die Transferkoeffizienten zwischen den Kompartimenten und der Umwelt auf die Hauptdiagonale, kann eine Erhöhung der Matrixdimension ausbleiben, und die Transferkoeffizientenmatrix bleibt eine $(n \times n)$ -Matrix [Pol01].

$$k_{ii} = k_{0i} \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.3)$$

Vektor der Kompartimentinhalte:

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Transferkoeffizientenmatrix:

$$\underline{R} = \begin{pmatrix} k_{01} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & k_{02} & \cdots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \cdots & k_{0n} \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

Um das Differentialgleichungssystem, das das Zeitverhalten des Modells beschreibt, in Matrixschreibweise darzustellen, wird eine Kompartimentenmatrix aufgestellt. Diese erhält man aus der Transferkoeffizientenmatrix, indem man die Elemente der Hauptdiagonalen durch die negative Summe der Verluste des jeweiligen Kompartiments ersetzt.

$$k_{ii} = - \sum_{l=0}^n k_{li} \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.6)$$

Kompartimentenmatrix:

$$\underline{K} = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & k_{22} & \cdots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \cdots & k_{nn} \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

Das Differentialgleichungssystem lässt sich dann unabhängig von der Dimension des biokinetischen Modells wie folgt schreiben:

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \underline{K}\vec{x} \quad (3.8)$$

Als Lösung eines solchen linearen Differentialgleichungssystems erhält man [Bro89] [Rad96]:

$$\vec{x}(t) = e^{\underline{K}t} \vec{x}_0 \quad (3.9)$$

Der Exponent $\underline{K}t$ der Exponentialfunktion $e^{\underline{K}t}$ ist jedoch eine Matrix. Die Matrixexponentialfunktion muss allgemein über eine Reihenentwicklung berechnet werden [Bro89].

$$e^{\underline{K}t} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\underline{K}t)^n \quad (3.10)$$

Für Matrizen in Diagonalform lässt sich die Matrixexponentialfunktion auch ohne zeitaufwändige Reihenentwicklung berechnen. Es gilt:

$$\underline{D} = \begin{pmatrix} d_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & d_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & d_{nn} \end{pmatrix} \implies e^{\underline{D}} = \begin{pmatrix} e^{d_{11}} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & e^{d_{22}} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & e^{d_{nn}} \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

Kompartimentenmatrizen lassen sich über eine Eigenwertzerlegung auf Diagonalform bringen. Damit lässt sich die Matrixexponentialfunktion für Kompartimentenmatrizen vereinfachen und man kommt ohne den rechenintensiven Reihenansatz aus (s. Gl.3.15).

3.3 Eigenwertzerlegung

Lassen sich für die Kompartimentenmatrix n linear unabhängige Eigenwerte λ_i bestimmen, so ist die Kompartimentenmatrix mittels Eigenwertzerlegung diagonalisierbar [Blo98, Rad96].

$$\underline{D} = \underline{V}^{-1} \underline{K} \underline{V} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \lambda_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \lambda_n \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

mit:

- $\lambda_1 \dots \lambda_n$ Eigenwerte von \underline{K}
- $\underline{V} = [\vec{v}_1, \dots, \vec{v}_n]$
- $\vec{v}_1, \dots, \vec{v}_n$ zugehörige Eigenvektoren von \underline{K}

Stellt man die Gleichung 3.12 um, so erhält man für die Kompartimentenmatrix:

$$\underline{K} = \underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \quad (3.13)$$

Zur Berechnung der Matrixexponentialfunktion $e^{\underline{K}t}$ muss man auf die Definition der Exponentialfunktion zurückgehen:

$$e^{\underline{K}t} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\underline{K}t)^n \quad (3.14)$$

Aus 3.13 und 3.14 folgt:

$$\begin{aligned}
 e^{\underline{K}t} &= e^{\underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} t} \\
 &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} t)^n \\
 &= 1 + \frac{\underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \cdot t}{1} + \frac{\underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \cdot t^2}{2} + \dots + \frac{\underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \dots \underline{V} \underline{D} \underline{V}^{-1} \cdot t^n}{n!} \\
 &= \underline{V} \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} (\underline{D}t)^n \cdot \underline{V}^{-1} \\
 &= \underline{V} e^{\underline{D}t} \underline{V}^{-1}
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

Durch Zerlegung der Kompartimentenmatrix mittels Eigenwertzerlegung lässt sich die Lösung der Differentialgleichung auf einfachere Probleme zurückführen:

- Bestimmung der Eigenwerte
- Bestimmung der Eigenvektoren
- Matrizeninversion
- Exponentialfunktion einer Diagonalmatrix
- Matrizenmultiplikation

Diese Matrixoperationen gehören zu den Standardproblemen der Matrizenrechnung für die bereits Lösungsverfahren existieren [Poz06].

3.4 Komplexe Eigenwerte

Treten bei der Diagonalisierung komplexe Eigenwerte auf, so findet man immer Paare mit je zwei komplex konjugierten Eigenwerten mit negativem Realteil. Die komplexen Anteile stellen gedämpfte Schwingungen zwischen mehreren Kompartimenten dar [Jac99].

$$\begin{aligned}
 e^{(-a+ib)t} + e^{(-a-ib)t} &= 2e^{-at} \frac{1}{2} (e^{ibt} + e^{-ibt}) \\
 &= 2e^{-at} \cos(bt)
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Über eine Fallunterscheidung lassen sich die komplexen Eigenwerte bei der Bildung der Matrix-exponentialfunktion berücksichtigen. Auch im Fall komplexer Eigenwerte kann die Zerlegung nach Kapitel 3.3 so erfolgen, dass \underline{V} und \underline{V}^{-1} real bleiben. Es gilt weiterhin [Poz06]:

$$\underline{D} = \underline{V}^{-1} \underline{K} \underline{V} \quad (3.17)$$

Die imaginären Anteile werden dann in Form von Sinus- und Kosinusfunktionen in die Matrix-exponentialfunktion eingebunden. Bei der Matrixexponentialfunktion mit komplexen Eigenwerte ergibt sich dann:

$$\underline{D} = \begin{pmatrix} d_{11} & 0 & & \dots & 0 \\ 0 & d_{22} & & \dots & 0 \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ & & d_{re} + id_{im} & & \\ & & & d_{re} - id_{im} & \\ \vdots & & & & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & & & d_{nn} \end{pmatrix} \quad (3.18)$$



$$e^{\underline{D}} = \begin{pmatrix} e^{d_{11}} & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & e^{d_{22}} & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots \\ & & e^{d_{re}} \cdot \cos(+d_{im}) & e^{d_{re}} \cdot \sin(-d_{im}) & \\ & & e^{d_{re}} \cdot \sin(+d_{im}) & e^{d_{re}} \cdot \cos(-d_{im}) & \\ \vdots & \vdots & & & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & & \dots & d_{nn} \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

3.5 Entwicklungsumgebung

Zur Untersuchung der Auswirkungen von Variationen biokinetischer Modelle wurde ein Programm in C++ geschrieben, das biokinetische Modelle lösen und die Ergebnisse statistisch auswerten kann. Das Programm (s. Abb. 3.2) zur Untersuchung Statistischer Aspekte Biokinetischer Modelle, „SABiM“, ist hierarchisch aus verschiedenen Klassen aufgebaut.

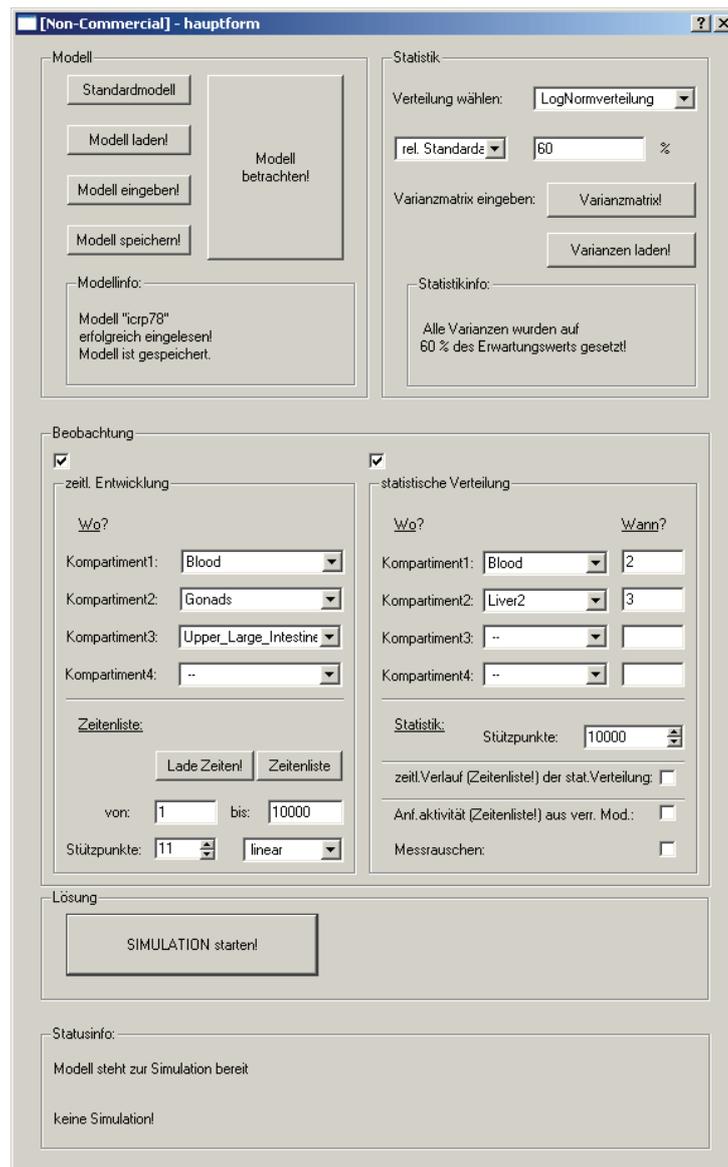


Abbildung 3.2: Hauptinterface von „SABiM“

Die Aufgaben werden so in Unteraufgaben aufgeteilt. Die einzelnen Klassen lösen folgende Unterprobleme:

- Matrizenrechnung
- Generieren von Zufallszahlen
- Lösen des Differentialgleichungssystems eines biokinetischen Modells
- Erstellen von Histogrammen zur Auswertung von Monte-Carlo-Simulationen
- Kommunikation mit dem Benutzer

Bei der Rechnung mit Matrizen wurden alle wichtigen Matrizenfunktionen wie Matrizenaddition und -subtraktion, Bilden des Kreuzprodukts zweier Matrizen, Matrizeninversion, Berechnen

der Eigenwerte und -vektoren und die Matrizenexponentialfunktion implementiert. Soll das Differentialgleichungssystem eines biokinetischen Modells gelöst werden, wird auf diese Matrizenfunktionen zurückgegriffen. Die Berechnung erfolgt, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, über Eigenwertzerlegung. Die Eigenwerte werden dazu mittels Householder-Transformation berechnet [Hou58, Poz06].

Modellname:

Dimension:

Modellbeschreibung:

Einfaches Modell zur Beschreibung des Iodstoffwechsels
 Modell besteht aus nur 3 Kompartimenten: BM, Schilddrüse, Restkörper
 Aufnahme des Iods ins Blut
 Abgabe aus dem Blut in die Schilddrüse und über den Urin an die Umwelt
 Abgabe aus der Schilddrüse an den Restkörper
 Abgabe aus dem Restkörper ans Blut und über den Stuhl an die Umwelt
 1-Rate

	1	2	3	
1	1	1.9404	0	0.0462
2		0.8316	0	0
3		0	0.008625	0.0155

	1
1	1
2	0
3	0

Modellinfo:
 Modell wurde eingelesen.
 Modell ist gespeichert.

Abbildung 3.3: Eingabeformular für Ratenmatrix und Vektor der Anfangskompartimenteninhalte

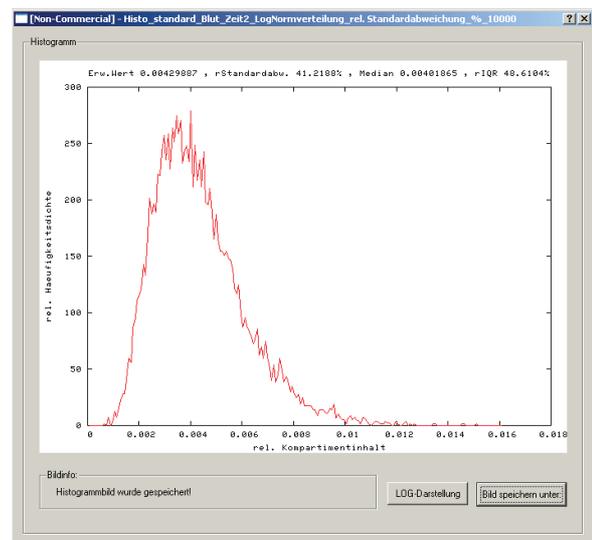


Abbildung 3.4: Beispiel für die Darstellung einer Verteilung eines Kompartimentinhalts

Um die bei der Monte-Carlo-Simulation entstehenden Verteilungen grafisch darstellen zu können (s. Abb. 3.4), müssen die Lösungen in verschiedene Histogrammklassen eingeteilt werden. Die Einteilung in Kanäle kann nicht fest vorgegeben werden, da der Wertebereich, in den eine Verteilung fällt, sich für verschiedene Zeitpunkte um mehrere Größenordnungen unterscheiden kann. Zu Beginn der Simulationen wird deshalb der Maximal- und Minimalwert von 200 Durchläufen ermittelt und die Histogrammklasseneinteilung anhand dieser Werte vorgenommen. Zur Beschreibung der Verteilungen dienen Erwartungswert, Median, relative Standardabweichung und verschiedene Perzentile [Sac04]. Zur Erstellung der grafischen Benutzeroberfläche wurden Interface-Elemente aus der Qt-Bibliothek von Trolltech [Bla04] verwendet. Um die Bedienung durch den Benutzer möglichst einfach zu machen, können die Parameter der Simulation in Menüs gewählt werden. Man kann zwischen schon eingespeicherten biokinetischen Modellen wählen oder neue Modelle mit beliebiger Dimension in Matrixform eingeben und abspeichern (s. Abb. 3.3).

Gespeicherte Modelle setzen sich aus drei Textdateien zusammen, die auch mit einem normalen Texteditor bearbeitet werden können. Einträge in den Dateien werden durch '#' getrennt. In einer Datei werden die Modelldimension, die Namen der Kompartimente und allgemeine Informationen zum Modell gespeichert:

```
1 3
2 #Einfaches Modell zur Beschreibung des Iodstoffwechsels
3 #Modell besteht aus nur 3 Kompartimenten: Blut, Schilddrüse, Restkörper
4 #Aufnahme des Iods ins Blut,
5 #Abgabe aus dem Blut in die Schilddrüse und über den Urin an die Umwelt
6 #Abgabe aus der Schilddrüse an den Restkörper
7 #Abgabe aus dem Restkörper ans Blut und über den Stuhl an die Umwelt
8 #1=Blut
9 #2=Schilddrüse
10 #3=Restkörper
```

In einer anderen Datei sind die Ratenmatrix und der Vektor der Anfangskompartimentinhalte hinterlegt:

```
1 #1.9404#0#0.0462
2 #0.8316#0#0
3 #0#0.0086625#0.0155
4 #1
5 #0
6 #0
```

Die statistische Variation unterschiedlicher Personen von den Mittelwerten eines Modells werden simuliert, indem jeder Transferkoeffizient unabhängig von den restlichen Koeffizienten verrauscht wird. Jede verrauschte Transferkoeffizientenmatrix stellt bei den Monte-Carlo-Simulationen ein Individuum dar. Für die Form der Rauschverteilung lassen sich Gleich-, Dreieck-, Gauß- oder Lognormalverteilung vorgeben. Die Streuung kann sowohl für jeden Koeffizienten einzeln in Form einer Matrix, als auch für alle Koeffizienten gemeinsam festgelegt werden. Wird für die Streuung "0" eingegeben, führt das zu einer unverrauschten Transferrate. Beim Streumaß hat man die Wahl zwischen Varianz, relativer Varianz, relativem 95. Perzentilenabstand und relativer Standardabweichung. Die in der Matrix gespeicherte Streuung ist bei einem relativem Streumaß auf den Mittelwert bezogen, d.h. der Absolutwert der Streuung ist abhängig von der Transferrate. Die Streuung kann entweder im Programm von Hand eingegeben werden oder aus einer dritten Datei ausgelesen werden. Die Maßzahlen der Streuung für jede einzelne Transferrate sind in dieser Datei ebenfalls in Matrixform angegeben. Liegen Informationen über die Streuung einzelner Transferkoeffizienten vor, können sie so beachtet werden, ohne dass die Streuung vor jeder Simulation neu für alle Transferkoeffizienten eingegeben werden muss:

```
1 #0.1#0.1#0.1
2 #0.1#0.1#0.1
3 #0.1#0.1#0.1
4 #0
5 #0
6 #0
```

Mit „SABiM“ lassen sich Zeitverläufe unverrauschter Modelle, Verteilungen einzelner Kompartimentinhalte zu beliebigen Zeiten und zeitliche Verläufe von Verteilungen und aus Kompartimentinhalten zu verschiedenen Zeiten berechnen und darstellen (Abb. 3.4). Zudem ist eine Abschätzung der Aktivitätszufuhr mithilfe von Exkretionsdaten möglich.

3.5.1 Externe Bibliotheken

Mathematische Bibliotheken:

Zur Berechnung der Matrizenexponentialfunktion muss die Kompartimentenmatrix in ihre Eigenwerte zerlegt werden. Dazu wurden die zwei Bibliotheken der „Mathematical and Computational Sciences Division“ vom „National Institute of Standards and Technology“, Gaithersburg (USA) namens „TNT“ und „Jama“ genutzt [Poz06]. Die Zerlegung beruht auf numerischen Verfahren. Über die Householder-Transformation wird die zu zerlegende Matrix auf Tridiagonalform gebracht. Mithilfe eines Standardalgorithmus, dem sogenannten QL-Algorithmus, kann dieses Triagonalsystem gelöst werden [Smi76].

Grafische Bibliotheken:

Graphische Benutzeroberflächen erleichtert das Arbeiten mit dem Programm. Zur Erstellung der grafischen Benutzeroberfläche wurden Elemente aus der Qt-Bibliothek von Trolltech [Bla04] verwendet. Das Laden von Modellen, die Eingabe von veränderten Transferraten, das Wählen von Verteilungsfunktionen, Streumaßen, usw. und das Starten der Simulation erfolgen intuitiv. Zur Darstellung der entstandenen Histogramme wird das freie Grafikprogramm Gnuplot [Tho09] verwendet. Das über Kommandozeilen steuerbare Werkzeug erzeugt Schaubilder, die nach der Simulation automatisch in die Benutzeroberfläche geladen und angezeigt werden können.

3.5.2 Hardware

Bei den Monte-Carlo-Simulationen werden die Differentialgleichungssysteme der biokinetischen Modelle mit immer wieder neu zufällig ausgewürfelten Parametersätzen gelöst. Auch

wenn das Lösen der Kompartimentmodelle mit Eigenwertanalyse eine sehr effiziente und schnelle Methode ist, steigt mit der Anzahl die benötigte Rechenkraft. Um statistische Schwankungen gering zu halten wurden die Simulationen mit mindestens 100 000 Durchläufen gemacht.

PC-Cluster:

Um die Simulationen zu beschleunigen wurde ein PC-Cluster verwendet, mit dem es möglich ist die Rechnungen zu parallelisieren und auf die im Cluster eingebundenen Rechner zu verteilen. Dazu wurden einfache Bürorechner mit jeweils zwei Prozessoren und 3 GB RAM zu einem Cluster im Netzwerk zusammengefügt. Die zwei Prozessoren der Bürorechner erlauben Simulationen und normale Büroarbeit zur selben Zeit, ohne dass der Benutzer durch die Simulationen merklich gestört ist. Auf den beteiligten Computern wurde ein MPICH.NT-Client installiert mit dem Programme im Cluster gestartet werden können. Um das Cluster nutzen zu können wurde das selbstgeschriebene Programm so verändert, dass es über das Netzwerk „ferngesteuert“ gestartet werden kann. Die Simulationen wurden in verschiedene Aufgabenpakete unterteilt, die in einer Liste im Netzwerk abgelegt wird. Wird im Cluster simuliert, arbeiten die einzelnen Rechner sukzessive die gelisteten Aufgaben ab und speichern die Ergebnisse zentral auf einem Netzlaufwerk. Unterschiedliche Prozessorgeschwindigkeiten stellen bei in viele Pakete unterteilbaren Simulationen kein Problem dar. Ist ein schnellerer Computer mit seinen Rechnungen durch, beginnt er automatisch mit dem nächsten Paket, während ein langsamerer Computer noch mit dem ersten beschäftigt ist. Die Anzahl der einbezieharen Prozessoren ist nur durch die Anzahl der Aufgabenpakete limitiert. Vor kurzem sind zu den 32-bit Windows Bürorechnern mehrere Apple MacPro Computer mit 64-bit-Technik und je acht Intel-Xeon Prozessoren hinzugekommen. Diese Computer lassen sich problemlos beim parallelisierten Einsatz beteiligen und haben einen deutlichen Geschwindigkeitsvorteil gegenüber den Dualcore-Rechnern.

Kapitel 4

Validierung

4.1 Vergleich von SABiM mit kommerzieller Software

Um die Ergebnisse des Programms für unverrauschte Modelle zu verifizieren, wurden die Verläufe für die Kompartimentinhalte eines einfachen Modells mit „SABiM“ berechnet und mit denen kommerzieller Software verglichen. Ein geeignetes Modell für die Validierung ist das Iodmodell.

4.1.1 Iodmodell

Das biokinetische Modell für den Iodstoffwechsel [ICR93, ICR99] ist relativ einfach. Wie in Abbildung 4.1 zu sehen ist, besteht es aus drei Kompartimenten: Blut, Schilddrüse und Restkörper. In der Nuklearmedizin wird radioaktives Iod (z.B. ^{123}I , ^{125}I und ^{131}I) zur Diagnose und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. Das Nuklid wird in der Regel oral verabreicht. Die Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt verläuft sehr schnell und erfolgt direkt ins Blut. Um das sich im Blut befindende Iod konkurrieren zwei Prozesse, einerseits wird es mit dem Urin ausgeschieden, verlässt so den Körper und wird im Modell nicht mehr weiter verfolgt; andererseits reichert es sich in der Schilddrüse an, um dort in die Schilddrüsenhormone eingebaut zu werden. In dieser organisch gebundenen Form verlässt es die Schilddrüse in den Rest des Körpers. Im Restkörper werden die Schilddrüsenhormone metabolisiert. Ein Teil des Iods wird dadurch wieder freigesetzt und gelangt in anorganischer Form zurück ins Blut. Ein anderer Teil wird mit den Hormonabbauprodukten im Stuhl ausgeschieden und verlässt so ebenfalls den Körper.

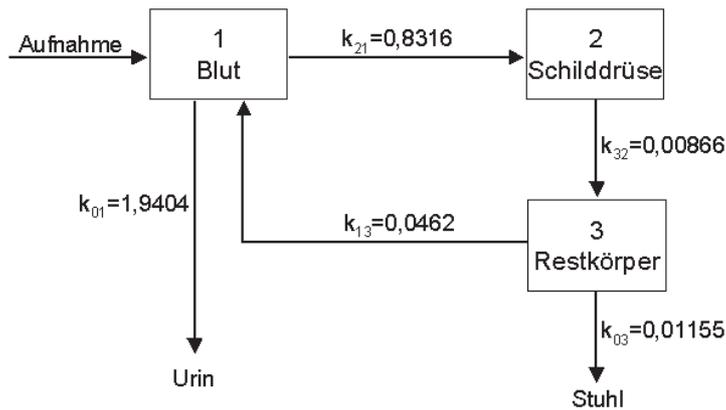


Abbildung 4.1: Iodmodell der ICRP [ICR93]

Den zeitlichen Verlauf stabilen Iods (^{128}I) in den drei Kompartimenten kann man in den Grafiken 4.2, 4.3 und 4.4 sehen. Die Verläufe seiner radioaktiven Isotope erhält man über Multiplikation mit dem Exponentialterm des Zerfallsgesetz ($e^{\ln(2)/T_{1/2}}$). Um die Entwicklung des Halogens in den Kompartimenten besser zu verdeutlichen, wurde die Zeitachse angepasst. Der Verlauf des Iods im Blut ist über zwei Tage, in der Schilddrüse über 20 Tage und im Rest des Körpers über 200 Tage dargestellt.

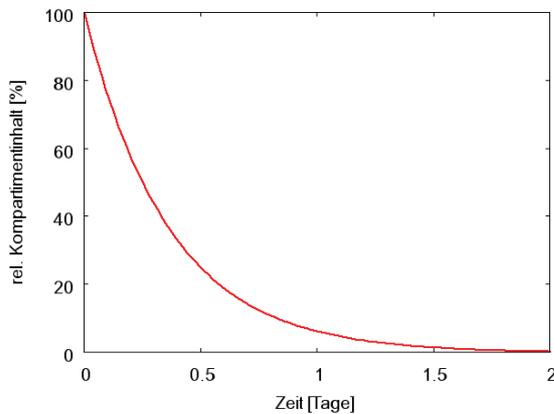


Abbildung 4.2: Zeitlicher Verlauf des Iodgehalts im Blut

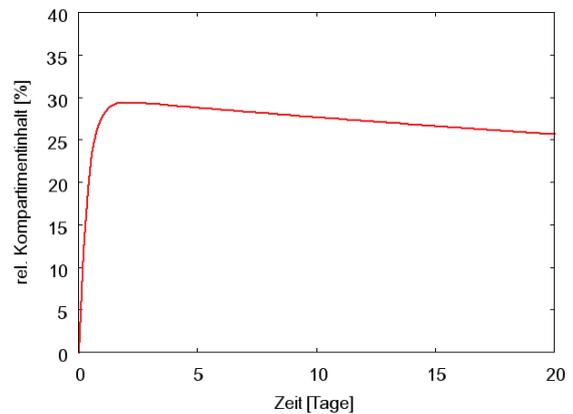


Abbildung 4.3: Zeitlicher Verlauf des Iodgehalts in der Schilddrüse

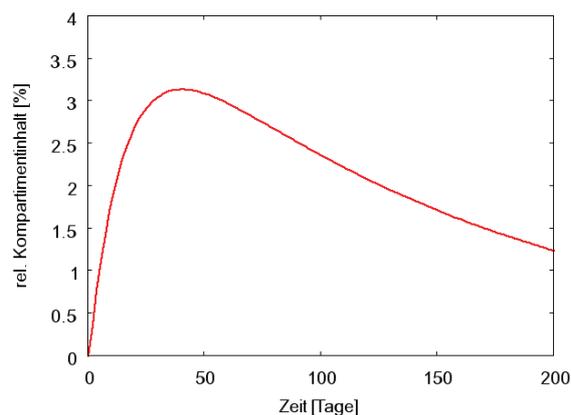


Abbildung 4.4: Zeitlicher Verlauf des Iodgehalts im Rest des Körpers

Die Werte der Transferkoeffizientenmatrix stammen aus [ICR93].

Transferkoeffizientenmatrix:

$$\underline{R} = \begin{pmatrix} 1,9404 & 0 & 0,0462 \\ 0,8316 & 0 & 0 \\ 0 & 8,6625 \cdot 10^{-3} & 1,1550 \cdot 10^{-2} \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Die Aufnahme von Iod über den Verdauungstrakt erfolgt so schnell, dass man davon ausgehen kann, es sofort nach der Gabe komplett im Blut zu finden. Für die Anfangsbedingungen kann also

$$\begin{aligned} x_1(t) &= 1 \\ x_2(t) &= 0 \\ x_3(t) &= 0 \end{aligned} \quad (4.2)$$

angenommen werden. Die Lösung des Modells erfolgt mit „SABiM“ (Kapitel 3.5). Zum Vergleich der Lösungen des biokinetischen Modells wurden die Programme SAAM II [Fos89] und Berkeley-Madonna [Mac06] verwendet, die im Gegensatz zu „SABiM“ nicht für Monte-Carlo-Simulationen ausgelegt sind. Diese beiden Programme lösen die Differentialgleichungen biokinetischer Modelle numerisch über Euler-, Runge-Kutta-, Rosenbrock- oder Pade-Verfahren [Box58]. Die Eigenwerte der Transferkoeffizientenmatrix spielen bei diesen Näherungsverfahren keine Rolle. Die Lösung der Differentialgleichungen erfolgt iterativ. Dabei werden Taylorreihen begrenzter Ordnung rekursiv der Lösung des Differentialgleichungssystems angenähert. Abbildung 4.5 zeigt, dass sich die numerischen Lösungen des Differentialgleichungssystems für Iod nur unmerklich von den über die Eigenwertanalyse berechneten Werten unterscheidet.

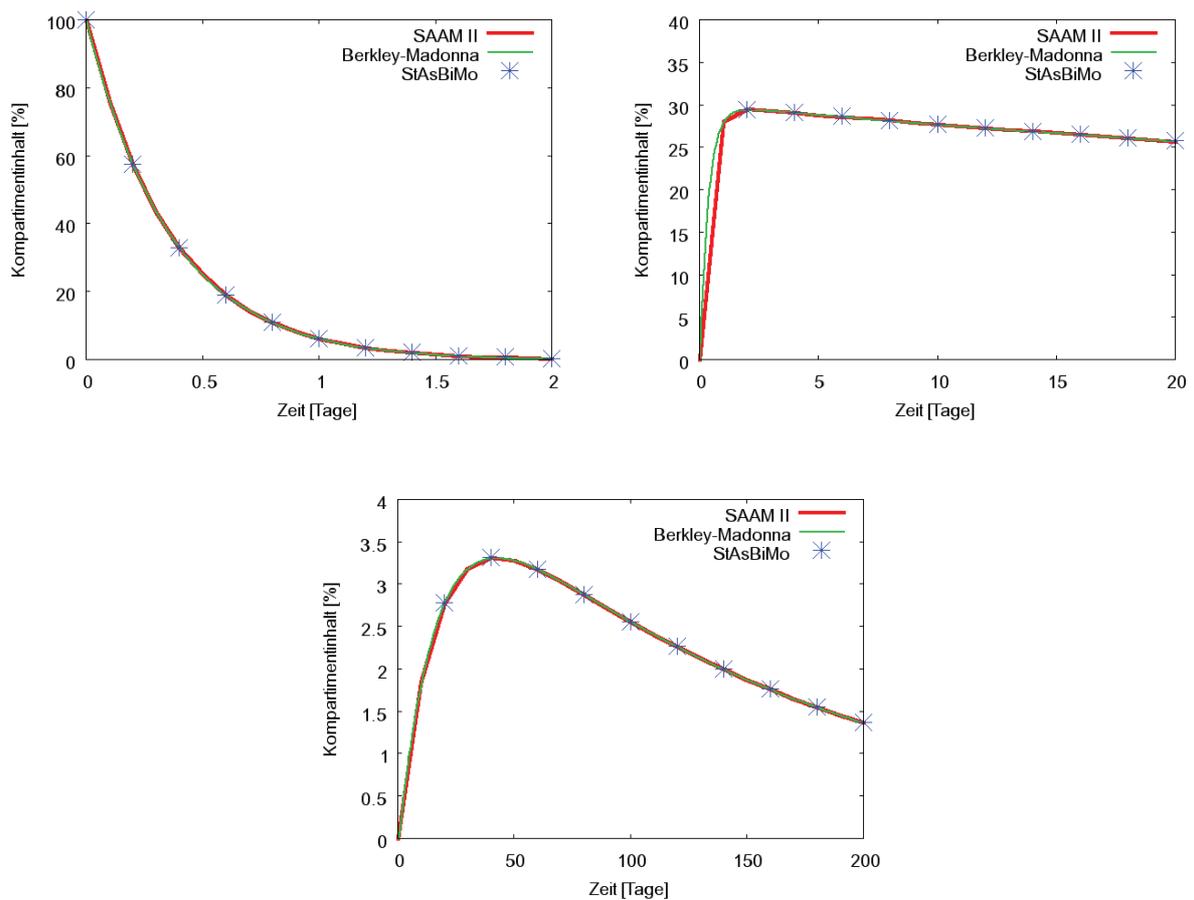


Abbildung 4.5: Vergleich der Lösung von "SABiM" mit numerischen Lösungen aus SAAM II und Berkley-Madonna

4.2 Vergleich mit analytischer Lösung

Im Gegensatz zu SAAM und Berkley-Madonna kann die *Mathematica*-Erweiterung *Biokmod* eine symbolische Lösung liefern [San03]. Löst man damit das Iodmodell, erhält man für den zeitlichen Verlauf der drei Kompartimente Blut, Schilddrüse und Restkörper:

$$\begin{aligned}
 x_1(t) &= 1,00003 e^{-2,77196 t} - 0,000840995 e^{-0,0601343 t} + 0,000808587 e^{-0,00632257 t} \\
 x_2(t) &= -0,300955 e^{-2,77196 t} + 0,0135875 e^{-0,0601343 t} + 0,287368 e^{-0,00632257 t} \\
 x_3(t) &= 0,00096051 e^{-2,77196 t} - 0,0493651 e^{-0,0601343 t} + 0,0484045 e^{-0,00632257 t}
 \end{aligned}
 \tag{4.3}$$

Vergleicht man die berechneten Funktionen für den zeitlichen Verlauf der Kompartimentinhalte mit den berechneten Werten aus dem selbstgeschriebenen Programm, so sieht man, dass das „SABiM“ in der Lage ist, dieses Modell korrekt zu lösen.

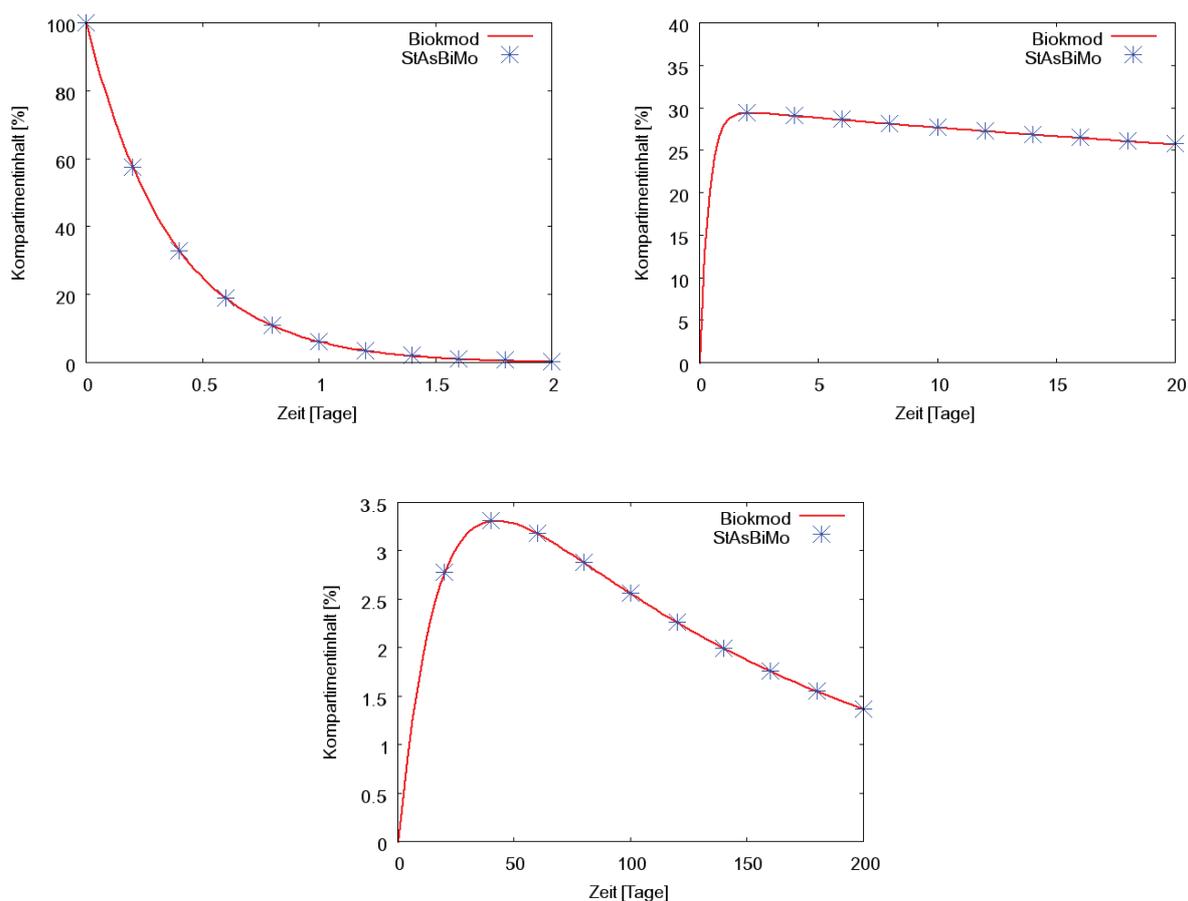


Abbildung 4.6: Vergleich der Lösung von „SABiM“ mit der analytischer Lösung aus Biokmod

4.3 Vergleichsrechnungen zum Wundmodell

Mit „SABiM“ wurden im Rahmen des CONRAD Programms (Coordinated Network for Radiation Dosimetry)[Lop07] Vergleichsrechnungen zum Wundmodell durchgeführt. An diesen Vergleichsrechnungen nahmen verschiedene europäische Institute teil (CIEMAT, Health Protection Agency, ENEA, IRSN, SCK-CEN, Federal Office for Radiation Protection, AEKI, CEA, Ukrainian Radiation Protection Institute, University of Milan, International Atomic Energy Agency, EDF, Greek Atomic Energy Comisión, National Radiation Protection Institute, IBPh The State Research Centre of Russia, GSF, STUK).

Theoretische Untersuchungen zum Wundmodell:

Zusätzlich zum Kompartimentmodell wurden Retentionsfunktionen zu den verschiedenen Wundkategorien veröffentlicht, die das Rückhaltevermögen des Nuklids in der Wunde beschreiben [Rad07]. Die zugehörigen Exponentialterme wurden jedoch unabhängig vom Kompartimentmodell bestimmt durch einen Fit an die zugrundeliegenden Daten. Die Vorhersagen des

Modells weichen daher zum Teil deutlich von denen der angegebenen Retentionsfunktionen ab (s. Abb.4.7). Die Diskrepanz zwischen Retentionsfunktionen und Kompartimentmodell führt zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Dosisabschätzung.

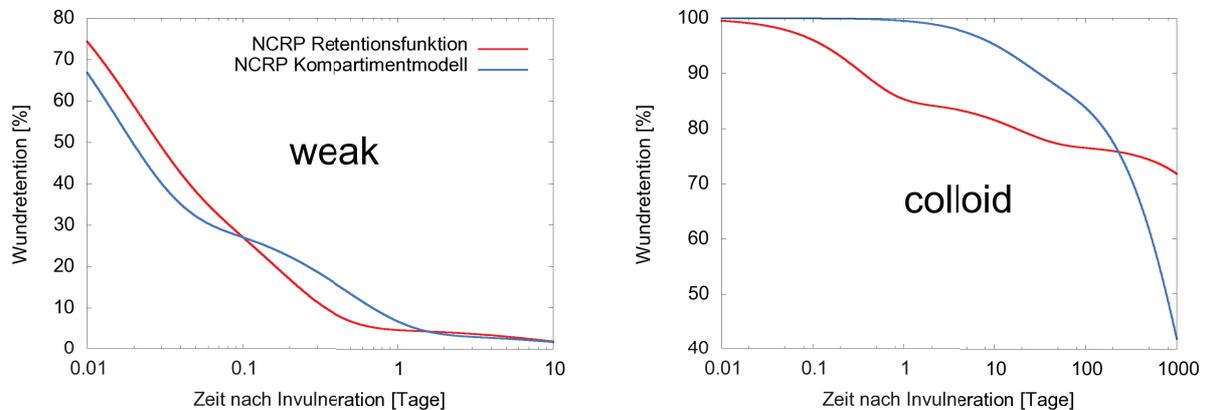


Abbildung 4.7: Diskrepanz zwischen NCRP Retentionsfunktion und Kompartimentmodell

Im Rahmen des CONRAD Programms wurden deshalb die Koeffizienten der Exponentialterme als Lösungen der Modellgleichungen neu bestimmt. Dazu wurden die Differentialgleichungen des Modells mittels Eigenwertzerlegung gelöst und die so berechneten Exponentialterme für die Retentionsfunktion übernommen. Die neu berechneten Retentionsfunktionen stimmen dann genau mit der Retention des Kompartimentmodells überein. Andere Teilnehmer des CONRAD Programms, die die Differentialgleichungen teilweise mit anderen Lösungsverfahren lösen, kommen zu den selben Ergebnissen. Entscheidend für die durch die Kontamination resultierende Dosis ist die Abgabe des Radionuklids von der Wunde ins Blut. Dort steht es dann für den Stoffwechsel zur Verfügung und nimmt wie alle Stoffe an ihm teil. Die Lösung der Differentialgleichungen des Wundmodells führen zu einer Aufnahmefunktion ins Blut, die aus einer Summe aus bis zu 4 Exponentialtermen besteht:

$$f(x) = A_1 \cdot e^{-\alpha_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\alpha_2 \cdot t} + A_3 \cdot e^{-\alpha_3 \cdot t} + A_4 \cdot e^{-\alpha_4 \cdot t} \quad (4.4)$$

Die aus dem Kompartimentmodell bestimmten Koeffizienten dieser Aufnahmefunktion können aus Tab. 4.1 für die verschiedenen Wundkategorien abgelesen werden. Die Funktion, die die Aufnahme ins Blut für die Kategorie „fragment“ darstellt (s. Abb.4.3), reagiert im Anfangsbereich ($t < 1$) sehr empfindlich auf kleine Änderungen der Exponentialtermparame-ter. Im Zeitbereich unter einem Tag weicht die Kurve, die mit 6 signifikanten Stellen der Exponentialkoeffizienten berechnet wurde, stark von einer ab, bei der nur 3 Stellen berücksichtigt wurden.

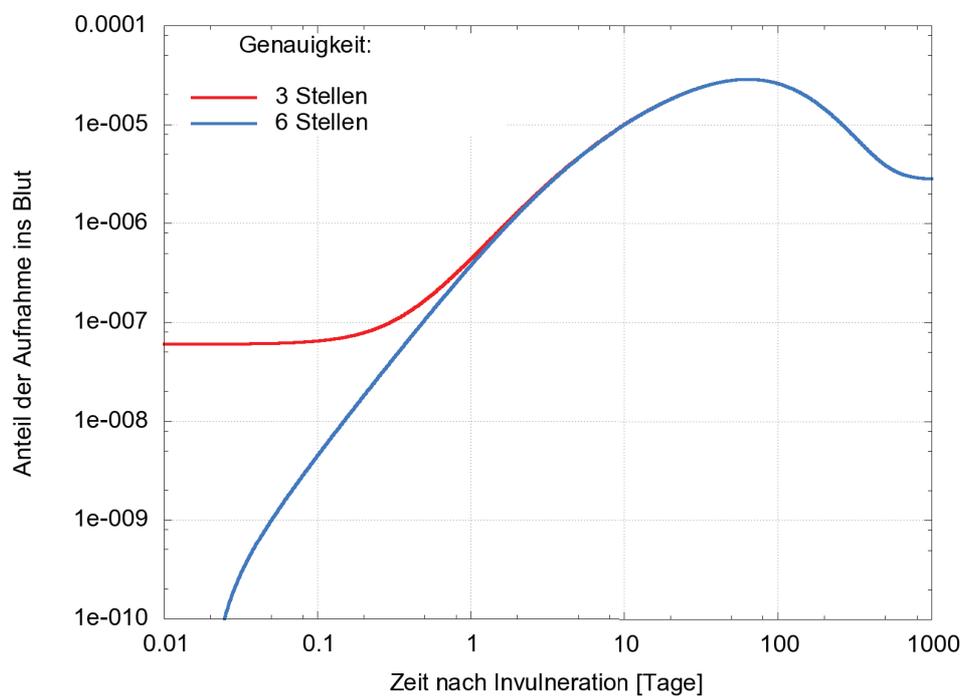


Abbildung 4.8: Einfluss der Genauigkeit der Koeffizienten

Kategorien	Koeffizienten der Exponentialfunktion							
	A_1	α_1	A_2	α_2	A_3	α_3	A_4	α_4
weak	$2,85 \cdot 10^{-3}$	$7,71 \cdot 10^{-2}$	0,626	2,162	44,371	65,891		
moderate	$1,69 \cdot 10^{-3}$	$1,82 \cdot 10^{-2}$	$9,49 \cdot 10^{-2}$	0,306	44,903	75,161		
strong	$2,07 \cdot 10^{-4}$	$9,59 \cdot 10^{-4}$	$5,93 \cdot 10^{-3}$	$2,27 \cdot 10^{-2}$	0,664	1,282		
avid	$7,68 \cdot 10^{-4}$	$9,68 \cdot 10^{-4}$	$7,19 \cdot 10^{-3}$	10,002	6,992	37,032		
colloid	$-4,21 \cdot 10^{-3}$	3,021	$7,08 \cdot 10^{-4}$	$7,71 \cdot 10^{-4}$	$2,13 \cdot 10^{-3}$	$5,69 \cdot 10^{-2}$	$1,37 \cdot 10^{-3}$	0,03
particle	$1,43 \cdot 10^{-4}$	$4,71 \cdot 10^{-2}$	$5,07 \cdot 10^{-4}$	$2,90 \cdot 10^{-4}$	$-2,00 \cdot 10^{-4}$	100	$-4,50 \cdot 10^{-4}$	$6,00 \cdot 10^{-4}$
fragment	$2,04 \cdot 10^{-6}$	0,704	$5,88 \cdot 10^{-5}$	$8,00 \cdot 10^{-3}$	$2,82 \cdot 10^{-6}$	$2,84 \cdot 10^{-6}$	$-6,36 \cdot 10^{-5}$	0,03

Tabelle 4.1: Über das Kompartimentmodell ermittelte Koeffizienten der Exponentialfunktion zur Beschreibung der Aufnahme ins Blut

Kapitel 5

Unsicherheiten bei der Aktivitätsbestimmung der Ausscheidungsprodukte

Die von den Plutoniumisotopen ausgesandten α -Strahlen haben in Luft eine Reichweite von wenigen Zentimetern, in den menschlichen Organen von einigen Hundertstel Millimeter und können deshalb im Körper nicht direkt nachgewiesen werden. Eine direkte Messung der Aktivität von Plutonium ist jedoch prinzipiell trotzdem möglich. Sie beruht auf dem Nachweis der den α -Zerfall begleitenden charakteristischen Röntgenstrahlung im Bereich von 13 bis 17keV [Mag06]. Wegen der geringen Emissionswahrscheinlichkeit dieser Röntgenlinien und der starken Schwächung niederenergetischer Strahlung im Körper ist dieses Verfahren der Direktmessung für die regelmäßige Überwachung zu unempfindlich. Es ist erst ab einer Aktivität von ca. 300Bq Plutonium einsetzbar [SSK88] und deshalb vorwiegend bei Zwischenfällen mit Freisetzung großer Mengen Plutonium geeignet. Plutonium kann aber in der Atemluft, in Kontaminationen des Arbeitsplatzes, der Arbeitskleidung und auf der Haut und in den radiochemisch aufgearbeiteten menschlichen Ausscheidungen nachgewiesen werden. Zur regelmäßigen Kontrolle der mittleren Aktivitätskonzentration in der Luft (Luftstaubsammler) kommt eine Kontrolle auf Kontamination aller Personen beim Verlassen des Kontrollbereichs hinzu. Bei erhöhten Aktivitätskonzentration in der Luft oder Kontaminationen im Gesichtsbereich müssen weitere Messungen von Nasen-Rachen-Abstrichen und von Urin- und Stuhlproben an den drei folgenden Tagen folgen. Aus den Inkorporations- und Ausscheidungsmessungen kann unter Einbeziehung der biokinetischen Daten die Zufuhr an Plutonium ermittelt werden. Durch regelmäßige Urinanalysen können zum Zeitpunkt der Aufnahme unbekannte Inkorporationen im Nachhinein aufgedeckt werden. Alle Messungen zur Inkorporationsüberwachung sind mit Unsicherheiten belegt. Um den Schutz der Beschäftigten sicherzustellen, müssen diese Unsicherheiten ausreichend berücksichtigt werden.

5.1 Ausscheidungsanalyse

Ist die Strahlung bei unbeabsichtigten Inkorporationen nicht direkt messbar, muss die aufgenommene Aktivität mittels Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modellen abgeschätzt

werden. Bei der Probenaufbereitung und der chemischen Abscheidung ist mit Verlusten zu rechnen. Die Ausbeute hängt vom Separationsprozess ab und liegt zwischen 40 und 80%. Um die Ausbeute quantifizieren und die Unsicherheit verringern zu können wird den Proben vor der Aufbereitung ein Isotop des selben Elements in bekannter Menge als sogenannter Tracer zugesetzt, das bei der α -Spektrometrie von dem gesuchten Isotop zu unterscheiden ist und nicht in der Probe erwartet wird. Da sich der Tracer chemisch identisch verhält, kann die berechnete chemische Ausbeute für das zugesetzte Isotop auch für das gesuchte angenommen und so die in der Probe enthaltene Aktivität korrigiert werden.

Zur Ausscheidungsanalyse gehören Probenaufbereitung und α -Spektrometrie. Die Probenaufbereitung für die α -spektrometrische Messung beinhaltet:

- Probenaufschluss
- Eindampfen oder Mitfällung bei wässrigen Proben (z.B. Scavengerfällung)
- Auslaugen, des anorganischen Rückstandes, um die gesuchten Radionuklide in Lösung zu bringen
- Abtrennung durch Extraktion oder chromatographische Trennverfahren
- Herstellung des Messpräparates

Der Zeitaufwand für die Probenvorbereitung liegt zwischen 2 und 3 Tagen, der für die spektrometrische Messung nochmals bei 2 - 3 Tagen. Durch die Korrektur mithilfe des Tracerisotops beträgt die Unsicherheit der Probenaufbereitung wenige Prozent, die der α -Spektrometrie ist von der Probenaktivität und der Messdauer abhängig und ließe sich prinzipiell über eine Verlängerung der Messdauer beliebig reduzieren, wenn das Messsystem dies zulässt.

5.1.1 Probensammlung

Für die Sammlung der Exkremente existieren spezielle Kits, die von den Überwachungsstellen an die auf Inkorporation zu überwachende Personen ausgegeben werden. Die Sammlung von Urin und Stuhl führt die betreffende Person selbst durch und führt darüber Protokoll. Wird die Probensammlung außerhalb Bereiche möglicher Kontaminationen durchgeführt, wird das Risiko einer Verunreinigung der Probe minimiert. Zusätzlich muss auf Kontaminationen geachtet werden, die über die Kleidung oder die Hände in die Sammelbehälter eingebracht werden können. Gesammelt wird gewöhnlich der Tagesurin (24 h) bzw. eine Darmentleerung. Durchschnittlich scheidet eine erwachsene Frau 1,4l, ein Mann 1,6l Urin am Tag aus [ICR06], Werte zwischen 500ml und 2,5l gelten aber noch als normal [Sil07]. Bei eher kleinen Urinmengen kann eine vorgezogene bzw. verschobene Blasenentleerung entscheidenden Einfluss auf die Gesamtmenge des Sammelurins und damit auch auf die mit ihm ausgeschiedene Plutoniummenge haben. Oft wird deshalb der Urin über mehrere Tage gesammelt um dieses Samplingproblem durch Mittlung zu verringern. Die Stuhlganghäufigkeit ist im Normalfall geringer, was zu einer Verschärfung des Problems führt.

Die Unsicherheit die bei der Sammlung des Urins entsteht kann wie folgt abgeschätzt werden. Bei einer Blasenentleerung werden im Durchschnitt 300 – 500ml Urin abgegeben [Sil07], damit sind 2 - 5 Blasenentleerungen am Tag normal. Wird eine Blasenentleerung auf den nächsten Tag verschoben und entfällt aus dem Sammelurin führt das zu einer verminderten Plutoniumausscheidung. Die Anzahl der Blasenentleerungen am Tag sind poissonverteilt mit einem individuellen Erwartungswert λ . Für die Wahrscheinlichkeit von k Blasenentleerungen gilt:

$$P_{\lambda}(X = k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (5.1)$$

Für die Anzahl der Blasenentleerungen ergibt sich dann folgende Wahrscheinlichkeitsverteilung:

k	$P(X = k)$
0	3,0%
1	10,6%
2	18,5%
3	21,6%
4	18,9%
5	13,2%
6	7,7%
7	3,9%
> 7	2,7%

Tabelle 5.1: Wahrscheinlichkeitstabelle für k Blasenentleerungen

Da λ sowohl Erwartungswert als auch Varianz ist, ergibt sich für durchschnittlich 3,5 Blasenentleerungen ein Variationskoeffizient von ca. 50%. Die unterschiedliche Anzahl an Blasenentleerung wird jedoch durch Urinmenge und Plutoniumkonzentration zumindest zum Teil wieder ausgeglichen, deshalb ist nur der Einfluss einer auf den nächsten Tag verschobenen Entleerung zu berücksichtigen. Der Variationskoeffizient für die veränderte ausgeschiedene Plutoniummenge beträgt ca. 15%.

5.1.2 Probenaufbereitung

Bei der Probenanalyse wird der Stoff der analysiert wird als Analyt, die restlichen Bestandteile der Probe als Matrix bezeichnet. Das Radionuklid macht nur einen sehr kleinen Anteil der Probe aus. Die Zusammensetzung der Matrix hat einen großen Einfluss auf die Detektionswahrscheinlichkeit der α -Strahlung und stören somit das Analyseverfahren. Daher muss das Radionuklid aus der Matrix herausgelöst werden. Ein mehrstufiges Verfahren hat sich in der radiochemischen Analyse etabliert. In einem ersten Schritt werden die organischen Verbindungen der Matrix zerstört, danach muss der Analyt separiert werden um dann in aufkonzentrierter

Form für die spektrometrische Auswertung vorzuliegen. Um die organischen Verbindungen aufzubrechen werden die Proben verascht. Stuhlproben werden zuerst trocken verascht. Dies geschieht indem sie auf über 400°C erhitzt werden. Die Reste der trockenveraschten Stuhlproben sowie die Urinproben werden in einem weiteren Schritt nass verascht. Dabei werden die organischen Verbindungen unter Säureeinwirkung zerlegt und in Lösung gebracht. Zum Einsatz kommen Salpetersäure und Salzsäure [Bün92]. Für Urin stehen inzwischen auch Verfahren zur Verfügung bei denen auf die zeitaufwendige Nassveraschung verzichtet werden kann.

5.1.3 Chemische Abscheidung

Nachdem das Radionuklid aus der Probenmatrix herausgelöst wurde, muss es von den restlichen Stoffen der Probe, die nun in anorganischer Form vorliegen separiert werden. Für Plutonium existieren hierfür zwei verschiedene Verfahren: Ionenaustausch und Flüssig-Flüssig-Extraktion [Hap02].

Ionenaustausch:

Die Ionenaustauschchromatographie gehört zu den ältesten Separationsmethoden. Sie hat sich aus der klassischen Säulenchromatographie entwickelt. Die an der Säule adsorbierten Stoffe können separat durch unterschiedliche Elutionsmittel, Änderung der des pH-Wertes oder der Konzentration von der Säule entfernt werden. Durch geeignete Wahl des Aufgabe- und Elutionsmittels kann eine Abtrennung eines bestimmten Elements erreicht werden [Bün92, Hap02].

Flüssig-Flüssig-Extraktion:

Die Methode der Flüssig-Flüssig-Extraktion ist schnell und hoch-selektiv. Als Extraktionsmittel werden meist Tributyl-Phosphat, Trioctylphosphinoxid, Diethylhexylphosphorsäure, Ketone, Ether oder langkettige Amine verwendet. Aus Salpeter- oder Salzsäurelösungen wird Pu(IV) in Tributyl-Phosphat oder Trioctylphosphinoxid extrahiert, mit verdünnten Säuren rückextrahiert. Wird mit dem Chelatbildner Thenoyltrifluoraceton extrahiert, hängt der Extraktionsgrad vom pH-Wert ab. Durch eine Änderung des pH-Wertes lässt sich deshalb eine Separation erreichen. Durch vorherige Zugabe von Natriumnitrit wandelt sich das schwer extrahierbare Pu(III) in Pu(IV) um [Bün92, Hap02].

5.1.4 Quellenaufbereitung

Für die α -Spektrometrie müssen dünn-schichtige Messpräparate hergestellt werden um Eigenabsorption der Strahlung zu vermeiden. Als Verfahren stehen die elektrochemische Abscheidung (Elektrodeposition) auf Metallplättchen und die Mitfällung mit anschließender Abscheidung auf einem feinporigen, möglichst glatten Filter zur Wahl [Hap02].

Elektrochemische Abscheidung :

Die Entladungspotentiale der Ionen sind so hoch, dass eine elektrolytische metallische Abscheidung aus wässrigen Lösungen nicht gelingt. Die elektrochemische Abscheidung beruht darauf, dass bei hoher Stromdichte durch Entladung von H^+ -Ionen auf der Kathode eine dünne stark alkalische Schicht aufgebaut wird. In diese Schicht hinein diffundieren Ionen aus der Lösung. Sämtliche Elemente, die im alkalischen Milieu schwerlösliche Hydroxide bilden, fallen dort aus und scheiden sich auf der Kathode als Hydroxidschicht ab. Der zeitbestimmende Schritt bei der Abscheidung ist der Diffusionsprozess der Ionen in die alkalische Schicht. Bei einer Stromstärke von z.B. 0,3A ist eine Elektrolysedauer von ca. 4 Stunden erforderlich [Bün92, Hap02].

Filterabscheidung :

Für die Abscheidung von Plutonium an feinporigen Filtern muss es zum Auskristallisieren gebracht werden. Dazu werden andere Stoffe in die Lösung eingebracht und ausgefällt. Bei geeigneter Wahl des gefällten Stoffs werden Plutoniumionen an der Oberfläche des gefällten Stoffs absorbiert bzw. statt der Kationen des gefällten Stoffs in das Kristallgitter eingebaut. Dies geschieht oft mit sehr geringen Mengen an Fluoriden, Hydroxiden oder mit Bariumsulfat (Mikrofällung). Der Niederschlag der Probe kann abgefiltert werden. Wegen der geringen Reichweite der α -Strahlung müssen möglichst glatte Filter verwendet werden [Hap02].

5.1.5 α -Spektrometrie

Die eigentliche α -Spektrometrie ist eine energiespezifische Messung der α -Teilchen mit Halbleiterdetektoren. Typische Messzeiten bei der α -Spektrometrie liegen bei einigen Tagen. Dabei werden Nachweisgrenzen von einigen Zehntel mBq erreicht [Bün92, Hap02].

5.1.6 Streuung der Ausscheideraten von Plutonium mit Urin und Stuhl

Um die Messunsicherheiten (mitsamt der Unsicherheiten durch das zeitliche Schwanken der individuellen Stoffwechselfparameter) bei Ausscheidungsanalysen zu quantifizieren, wurden im Rahmen des EU-Projekts IDEAS Messungen verschiedener Inkorporationsfälle statistisch ausgewertet [Mar08, Mar07, Mos69]. Dazu wurden Fälle identifiziert, bei denen die Unsicherheit, die durch die Zählstatistik entsteht, weniger als 30% der gesamten Messunsicherheit ausmacht, d.h. Messwerte in der Nähe der Nachweisgrenze wurden nicht miteinbezogen. Da die Messungen zu unterschiedlichen Zeiten nach der Kontamination stattfanden, wurde ein Trend der Messwerte bestimmt.

Als Trendfunktion kann eine Summe von maximal drei Exponentialtermen verwendet werden. Unter der Annahme, dass die Messunsicherheit zu einer Lognormalverteilung der Messwerte führt, wurde die geometrische Standardabweichung vom Trendwert wie folgt bestimmt:

$$GSD(X) = e^{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [\ln(X_i) - \ln(t_i)]^2}{n-2z}}} \quad (5.2)$$

mit:

X_i : Messwert i

t_i : Wert der Trendkurve

n : Anzahl der Messwerte

z : Anzahl der Exponentialterme ($= 1/2 \cdot$ Anzahl der Parameter)

Mit statistischen Tests wurde die Annahme lognormalverteilter Messwerte überprüft. Durch die Trendkorrektur (X_i/t_i) ergibt sich für die Daten ein Median von 1. Die Überprüfung der Annahme kann dann mit einem χ^2 -Test erfolgen, bei dem getestet wird ob die so erhaltenen Werte zu einer Lognormalverteilung mit dem Median 1 und der berechneten geometrischen Standardabweichung gehören. War dies nicht der Fall wurden die Daten verworfen. Für Plutonium ergeben sich folgende Streuungen für die Verteilungen der Messwerte:

Art der Proben	Inkorporationspfad	Anzahl der Fälle	GSD	cv
Stuhlproben	Invulneration	2	3,1	115%
Stuhlproben	Inhalation	8	2,5	90%
Urinproben	Invulneration	5	1,7	70%
Urinproben	Inhalation	10	1,7	70%

Tabelle 5.2: Messunsicherheiten

Wie erwartet liegen die Unsicherheiten für die Stuhlausscheidung höher als die für die Ausscheidung mit dem Urin. Die Hauptquelle der Variationen wird bei der Probennahme liegen. Vergrößert man die Anstrengungen bei der Sammlung der Ausscheidungsprodukte (Sammlung über 5 Tage, Korrektur mit Harnstoff- oder Kreatininkonzentration um auf den wahren 24h-Urin zu erhalten [Rid94]), lässt sich die Breite der Verteilung bis auf eine geometrische Standardabweichung von 1,8 (Variationskoeffizient ca. 80%) verringern [Rid94]. Dieser Wert kann als Anhaltspunkt für die intra-individuelle Variation der Ausscheidungsraten dienen. Die zeitliche Variation der einzelnen Transferraten des Modells eines Individuums kann daraus nicht direkt abgelesen werden. Bei der intra-individuellen Variation spielen Korrelationen zwischen den Transferraten wahrscheinlich eine deutlich größere Rolle als bei der inter-individuellen Variation.

5.1.7 Zusammenfassung

Die Unsicherheiten bei der Bestimmung der Plutoniumexkretion mit Urin und Stuhl setzen sich aus den Samplingunsicherheiten bei der Probensammlung und der Unsicherheit bei der Probenauswertung zusammen. Die Methoden der radiochemischen Analyse sind heutzutage so weit fortgeschritten, dass nur noch mit Unsicherheiten von wenigen Prozent gerechnet werden muss. Die Unsicherheiten bei der Probensammlung lassen sich durch Vergrößerung des Zeitintervalls in dem gesammelt wird, sowie durch Korrekturverfahren verkleinern. Die größte Unsicherheit entsteht jedoch durch die zeitliche Variation des Stoffwechsels eines Individuums. Sie lässt sich nur durch wiederholte Messungen bestimmen, so dass sich die Abschätzung der aufgenommenen Plutoniummenge sukzessive mit der Anzahl an Messwerten verbessern lässt.

Art der Proben:	Stuhlprobe	Urinprobe
Gesamtunsicherheit:	<i>ca.90%</i>	<i>ca.70%</i>
intra-individuelle Variation:	<i>ca.60%</i>	<i>ca.60%</i>
Probensammlung:	> 15%	<i>ca.15%</i>
Radiochemie:	< 10%	< 10%
α -Spektrometrie:	aktivitätsabhängig	aktivitätsabhängig

Tabelle 5.3: Messunsicherheiten

Kapitel 6

Einfluss des Inkorporationsszenarios

Um eine gute Abschätzung der aufgenommenen Aktivität und damit auch der Strahlendosis vornehmen zu können, muss das Inkorporationsszenario hinreichend bekannt sein. Der Inkorporationspfad, die chemische Verbindung in der das Radionuklid vorliegt, Löslichkeit und Partikelgrößen sind maßgeblich für den aus einer Inkorporation folgenden Uptake, die Ausscheidung mit Stuhl und Urin und die Dosis. Wird die Inkorporation z.B. durch eine Routineuntersuchung der Ausscheidungsprodukte festgestellt, liegen keine ausreichenden Informationen über den Vorfall vor. In diesem Fall müssen Standardannahmen für eine erste Dosisabschätzung vorausgesetzt werden. Bei einer unbekanntem Plutoniuminkorporation wird eine einmalige Inhalation in der Mitte zwischen zwei Routineinkorporationsuntersuchungen mit einer durchschnittlichen Partikelgröße (*activity median aerodynamic diameter*, AMAD) (Abb.6.1) von $5\ \mu\text{m}$ ($AMAD = 5\ \mu\text{m}$) der mittleren Löslichkeitsklasse (Type M) angenommen [BMU01a]. Unterscheidet sich das wahre Inkorporationsszenario von dem unterstellten, führt das zu großen Abweichungen bei der Dosisberechnung [Bir07, Bir07]. Das Wissen über die genauen Bedingungen bei der Inkorporation stellt einen der wichtigsten Faktoren für eine Dosisabschätzung dar. Unterschiedliche Inkorporationsszenarios wirken sich dabei hauptsächlich über unterschiedliche Anteile des inkorporierten Radionuklids, die in das Blut aufgenommen werden und durch die unterschiedliche Kinetik beim Uptake aus.

6.1 Inhalation

Bei unbeabsichtigten Inkorporationen ist die Lunge die wichtigste Eintrittspforte.. Die Aufnahme von Plutonium in den Respirationstrakt erfolgt meist als Aerosol. Dabei sind die Partikelgröße und die physikalisch-chemische Beschaffenheit der aufgenommenen Verbindung von großer Bedeutung. Die Aufnahme aus der Lunge ins Blut und die Transportmechanismen Richtung Rachen, können mit dem Modell für den menschlichen Respirationstrakt der ICRP [ICR95c] (s. Kap.1.5.6) modelliert werden. Humandaten zur inhalativen Aufnahme von Plutonium wurden hauptsächlich aus Unfällen von Arbeitern in Nuklearfabriken und aus Populationen gewonnen, die dem Fallout der Kernwaffentests chronisch exponiert waren.

Unsicherheiten bei der Aufnahme über den Atemtrakt:

Kann mit Hilfe von Abstrichen der Nasenschleimhaut oder mit einem Teilkörperzähler nachgewiesen werden, dass es sich bei der Inkorporation um eine Inhalation handelt, ist damit das Inkorporationsszenario trotzdem noch nicht klar beschrieben. Neben dem Zeitpunkt der Kontamination ist bei Inhalationen die durchschnittliche Größe der eingeatmeten Partikel, die Verteilung der Partikelgröße und vor allem die Löslichkeit von Bedeutung, die in drei Klassen unterteilt wurde (F, M, S) (Abb.6.2) [Bol03, Bol01, Far03, Fri06, Hus03]. Wobei keine Plutoniumverbindungen in die Löslichkeitsklasse F eingestuft wurden.

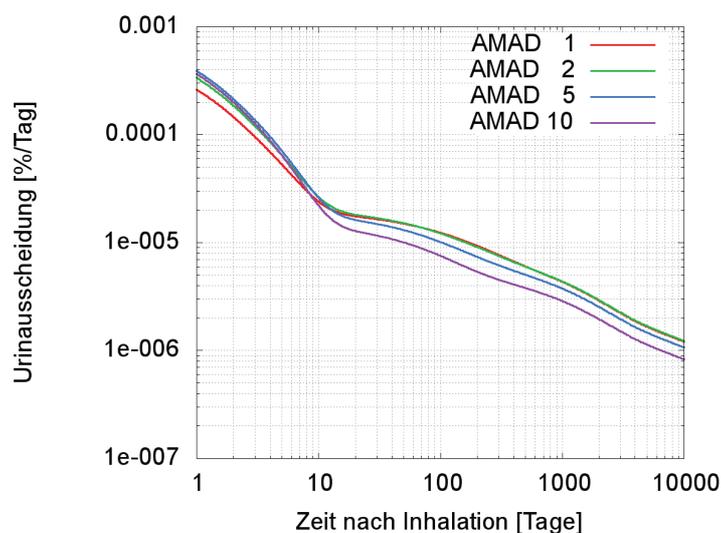


Abbildung 6.1: Ausscheidung von Plutonium mit dem Urin nach Inhalation unterschiedlich großer Partikel (ICRP67-Modell, Löslichkeitsklasse M)

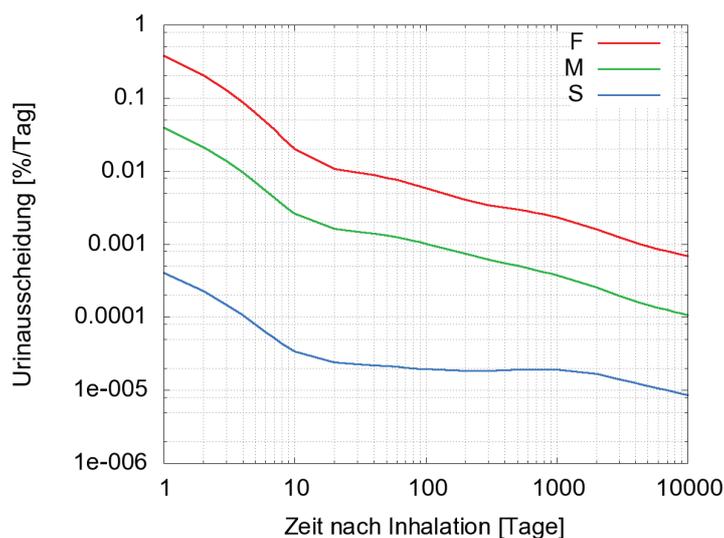


Abbildung 6.2: Ausscheidung von Plutonium mit dem Urin nach Inhalation Partikel unterschiedlicher Löslichkeitsklassen (ICRP67-Modell, AMAD 5)

Liegen Daten einer Raumlufthüberwachung vor, können diese Parameter bei entsprechender Apparatur durch Analyse der Filterstäube bestimmt und das Modell für den Inkorporationspfad entsprechend angepasst werden. Der Fehler bei der Abschätzung der Zufuhr (Intake) durch falsche Annahmen beim Szenario der Inhalation kann bestimmt werden, indem man mit dem Computer synthetische Ausscheidungsdaten unter der Annahme bestimmter Inkorporationsbedingungen generiert und die so erhaltenen Daten für eine Dosisbestimmung mit Standardannahmen verwendet (s. Abb.6.3, Tab.6.1,6.2). Hier wurden für verschiedene Partikelgrößen und Löslichkeitsklassen Datensätze mit Ausscheidungsdaten erzeugt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass sich der Stoffwechsel einer simulierten Population im Bezug auf Plutonium derart unterscheidet, dass er mit individuellen biokinetischen Modellen beschrieben werden kann. Die verschiedenen Transferraten der Population wurden so ausgewürfelt, dass sie Lognormalverteilungen folgen und unabhängig voneinander sind. Untersucht man den Fehler, der durch die Annahme chronischer Inhalation anstelle von mehreren akuten Aufnahmen (hier: 10, gleichverteilt) entsteht, hält sich der Fehler mit einer durchschnittlichen Überschätzung von maximal 30% unter der Annahme einer lognormalverteilten Streuung der verwendeten Urindaten mit einem Variationskoeffizient von 50% und einer ebenso großen Überschätzung bei einem Variationskoeffizient von 100% in Grenzen [Wil07]. Der Variationskoeffizient für Plutonium im Urin liegt nach Expertenmeinung bei ca. 60% [Mar08], was zu einer leichten Überschätzung (< 10%) der mit diesem Variationskoeffizient erzeugten Daten führen würde [Bir07]. Auch bei akuter Inhalation mit bekanntem Inkorporationszeitpunkt führen unterschiedliche Annahmen über die Variationskoeffizienten zu einer Verzerrung der statistischen Dosisabschätzung. Abbildung 6.3 zeigt, dass sich der entstehende Bias mit $\pm 5\%$ für einen möglichen Variationskoeffizienten zwischen 40 und 80% in Grenzen hält. Für alle weiteren Untersuchungen wurden Variationskoeffizienten von 60% gewählt.

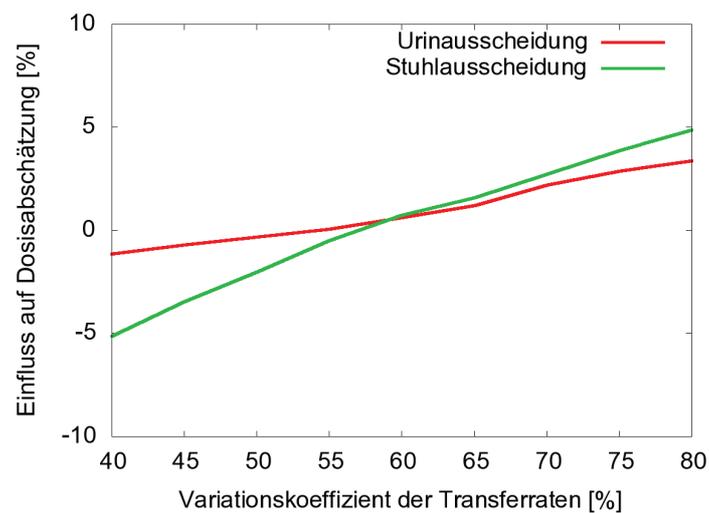


Abbildung 6.3: Bias durch Annahme eines von den Daten abweichenden cv von 60%

Untersucht man den statistischen Einfluss unterschiedlicher mittlerer Korngrößen der eingeatmeten Partikel führen die Standardannahmen (AMAD 5) aufgrund der damit verglichenen

geringeren Urinausscheidungsraten zu einer Dosisunterschätzung sowohl für kleinere Partikeldurchmesser als auch für größere Partikel (Tab.6.1). Dies liegt daran, dass sich die Partikelgröße nicht nur auf die Aufnahme des Plutoniums sondern auch auf den Ort der Deposition in der Lunge auswirkt.

Modell	AMAD 1	AMAD 2	AMAD 5	AMAD 10
ICRP 67	+3,4%	+9,6%	+2,0%	-17,5%
Luciani	+3,4%	+11,3%	-1,7%	-15,8%
Leggett	+12,5%	+15,8%	+0,5%	-21,4%

Tabelle 6.1: Einfluss der Partikelgröße auf die Dosisabschätzung bei Inhalation

Die Löslichkeit einer Radionuklidverbindung wird in die drei Klassen:

- F: schnell löslich (engl.: fast)
- M: mäßig löslich (engl.: moderate)
- S: langsam löslich (engl.: slow)

unterteilt.

Unterschiedliche Löslichkeitsklassen führen zu unterschiedlichen Ausscheidungsverläufen (Abb.6.2). Wurden Stäube in der Lunge deponiert, die langsam lösliche Plutoniumverbindung (Klasse S) enthalten, aber standardmäßig die Löslichkeitsklasse M angenommen, liegt der im Urin gemessene Plutoniumgehalt um bis zu zwei Größenordnungen unter den vom Modell vorhergesagten Werten. Berechnet man daraus die Menge des inkorporierten Stoffes, führt die fehlende Information zur Löslichkeitsklasse zu einer starken Unterschätzung und damit auch zu einer starken Unterschätzung der damit verbundenen Dosis. Führt man, wie oben beschrieben, statistisch verteilte Messungen durch, so erhält man in diesem Fall eine um 97% (s. Tab. 6.2) geringere Zufuhr. Da die Ausscheidungskurven der Löslichkeitsklassen F und M sich in ihrem Verlauf erst sehr spät deutlich voneinander unterscheiden, ist es anhand der Messungen der Ausscheidungsraten innerhalb der ersten 100 Tage normalerweise nicht möglich diese beiden Klassen zu unterscheiden. Die Löslichkeitsklasse F ist für Plutonium jedoch nicht vorgesehen, so dass der Fall einer Überschätzung nicht auftreten kann. PuO_2 wird in die Löslichkeitsklasse S, $\text{Pu}(\text{NO}_3)_2$ in die Klasse M eingeordnet.

Modell	F	M	S
ICRP 67	6,0	1,0	0,05
Luciani	6,1	1,0	0,05
Leggett	5,3	1,0	0,05

Tabelle 6.2: Einfluss der Löslichkeitsklasse auf die Dosisabschätzung bei Inhalation

6.2 Ingestion

Die gastrointestinale Aufnahme von Plutonium ist von großer Bedeutung, da sie nicht nur bei direkten Ingestionen durch den Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel zum Tragen kommt, sondern auch durch den Anteil inhalierter plutoniumhaltiger Stäube, der vom respiratorischen Epithel aus der Lunge in den Rachen transportiert und dort abgeschluckt wird.

Beschrieben wird das Verhalten von Plutonium im Magen-Darm-Trakt durch die Verdauungstraktmodelle (s. Kap. 1.5.6) [ICR93, ICR06].

Unsicherheiten bei der Aufnahme im Verdauungstrakt:

Die Resorption von Plutonium aus dem Magen-Darm-Trakt ist im Vergleich zu anderen Schwermetallen gering. Man kann von einer Resorptionsrate von $5 \cdot 10^{-4}$ mit großen Abweichungen ($2 \cdot 10^{-4} - 12 \cdot 10^{-4}$) ausgehen. Die Bioverfügbarkeit wird durch eine Vielzahl von Parametern beeinflusst [Ham00, Bou00b]:

- Oxidationsstufe [Sul79],
- individuelle Unterschiede [Har01, Leg07, Bha89, Har01],
- Zusammensetzung des Nahrungsbreis [Sul83],
- Eisenversorgung der betroffenen Person [Sul86]
- Aufnahme während einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen [Jam85],
- Alter [Har92]
- ...

Die Oxidationsstufe der Plutoniumionen scheint gegenüber den anderen Faktoren nur einen geringen Einfluss auf die intestinale Resorption zu haben, da sie sich durch die Zusammensetzung des Chymus und während der Verdauungsvorgänge bis zur Resorption verändern kann. Der Zusammensetzung des Chymus und dem Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme kommt dagegen eine bedeutende Rolle für die Bioverfügbarkeit von Plutonium zu. In Gegenwart von Zitronensäure und im nüchternen Zustand ist der Anteil der aufgenommen wird größer. [Har92, Sul83]

Die individuellen Unterschiede der Prozesse im Verdauungstrakt wirken sich bei der Ingestion auf den Anteil des resorbierten Plutoniums aus. Selbst bei hochexakter Versuchsdurchführung (durchgängige Urinsammlung, gleiche Verabreichungsform, vergleichbare Mengen, gleiche chemische Zusammensetzung) einer einheitlichen Bevölkerungsgruppe (gesunde Männer zwischen 35 und 65 Jahren) unterscheiden sich die bestimmten Resorptionsfraktionen um eine Größenordnung ($10^{-3} - 10^{-4}$ bzw. $f_1 = 2 \cdot 10^{-4} - 12 \cdot 10^{-4}$) [Ham00]. Bei einer breiteren Bevölkerungsgruppe sind größere Abweichungen vom Standardwert zu erwarten. Ebenfalls

Einfluss auf die intestinale Aufnahme von Plutonium hat die Versorgung der betroffenen Person mit dem Spurenelement Eisen. Da Plutonium im Körper die Transportmechanismen für Eisen mitbenutzt (z.B. Transferin, Ferritin) [Sul86], ist auch bei der Aufnahme eine Konkurrenzsituation bei eisenhaltiger Nahrung anzunehmen. Versuche mit Ratten konnten den Einfluss einer Eisenmangel- bzw. einer eisenreicher Diät eindrucksvoll bestätigen (Reduktion der Plutoniumaufnahme um ca. 95%) [Sul86]. Von Bedeutung für die Resorption ist auch die chemische Form in der das Plutonium den Dünndarm erreicht. Organische Verbindungen werden im allgemeinen besser aufgenommen als anorganische. Unterschiede bei der Resorption im Verdauungstrakt zwischen Männern und Frauen werden vermutet, gehen aber aufgrund mangelnder Daten bisher noch in den interindividuellen Variationen unter [Tal97, Tay98]. Eine Freiwilligenstudie [Ham00] mit 5 gesunden Männern deutet darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen Alter und Resorptionsanteil gibt und die Resorptionsrate im Alter ansteigt. Bei Neugeborenen ist die Resorptionsrate größer. Dieser Sachverhalt wird im Verdauungstraktmodell der ICRP durch eine erhöhte Resorptionsquote berücksichtigt ($f_1 = 5 \cdot 10^{-3}$) [Sul86]. Gründe dafür können in der Aufnahme von Immunglobulinen liegen, an die Plutonium gebunden werden kann. Nur ein geringer Anteil der Dosis durch oral aufgenommenes Plutonium entsteht bei der Magen-Darm-Passage. Ein weitaus größerer Teil wird durch das ins Blut aufgenommene und in den Organen deponierte Plutonium erzeugt. Die aus einer Ingestion resultierenden Dosen hängen daher hauptsächlich vom Resorptionsanteil ab. Wird die Dosis aus Urinproben ermittelt, kommt es zu einer Unterschätzung der Dosis (Tab.6.3), falls die erfolgte Resorption unter dem Standardwert liegt, da in diesem Fall eine geringere Menge an inkorporiertem Plutonium berechnet wird und so der Dosisanteil des sich im Chymus befindenden Plutoniums während des Transports durch den Verdauungstrakt zu niedrig berechnet wird. Stuhlproben als Grundlage der Abschätzung führen in diesem Fall zu einer Überschätzung solange Daten verwendet werden, bei denen die direkte Ausscheidung überwiegt. Werden Stuhldaten über einen längeren Zeitraum zur Abschätzung hinzugezogen, führt die geringere Menge aufgenommenen Plutoniums zu einer geringeren Exkretion aus dem systemischen Kreislauf und damit auch zu einer geringeren geschätzten Menge verschluckten Plutoniums und folglich geringeren Dosis (Tab.6.4).

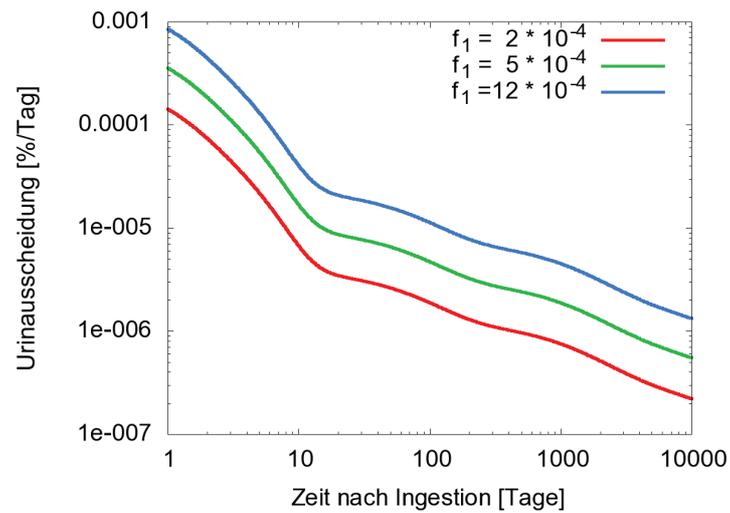


Abbildung 6.4: Ausscheidung von Plutonium mit dem Urin nach Ingestion mit unterschiedlicher Resorptionsrate (ICRP67-Modell)

Modell	$f_1 = 2 \cdot 10^{-3}$	$f_1 = 5 \cdot 10^{-3}$	$f_1 = 12 \cdot 10^{-3}$
ICRP 67	-54%	-6%	+169%
Luciani	-57%	-7%	+151%
Leggett	-58%	+5%	+171%

Tabelle 6.3: Einfluss der Resorptionsrate auf die Dosisabschätzung über die Urinausscheidung bei Ingestion

Modell	$f_1 = 2 \cdot 10^{-3}$	$f_1 = 5 \cdot 10^{-3}$	$f_1 = 12 \cdot 10^{-3}$
ICRP 67	-31%	+3%	+127%
Luciani	-25%	0%	+102%
Leggett	-28%	+4%	+130%

Tabelle 6.4: Einfluss der Resorptionsrate auf die Dosisabschätzung über die Stuhlausscheidung bei Ingestion

6.3 Invulneration

Die Aufnahme von Radionukliden über Wunden (Invulneration) in den Körper gehört nach der Inhalation und der Ingestion zu den häufigsten Inkorporationsformen. Für die Dosisabschätzung und medizinische Behandlung kontaminierter Wunden hat die NCRP ein biokinetisches Modell [Rad07] entwickelt (s. Kap. 1.5.6).

Unsicherheiten bei der Aufnahme über Wunden:

Aus Mangel an Humandaten stützt sich das Wundmodell auch auf tierexperimentelle Daten, deren Übertragbarkeit auf den Menschen nicht immer gegeben ist, da die menschliche Haut sich stark von Tierhäuten unterscheidet. Die Zuordnung der radioaktiven Elemente ist nur eine grobe empirische Einteilung nach ihrer Tendenz stabile Komplexe zu bilden oder in Lösung zu gehen. Wird über eine Wundkontamination ein Radionuklid in den Körper eingebracht, kommt häufig das Problem hinzu, dass das eingebrachte Material nicht einheitlich ist, sondern sich aus mehreren Komponenten in unbekannter Menge zusammensetzt. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist die physiologische Reaktion auf unterschiedliche Elemente, die noch nicht ausreichend untersucht ist. Besteht eine Wundkontamination auch aus größeren Fragmenten, können sie Entzündungsreaktionen hervorrufen, die zu einer Abkapselung und Absonderung führen, die sehr unterschiedlich verlaufen kann und nicht in dem Modell beschrieben wird. Einfluss auf die Aufnahme eines Stoffes aus einer Wunde ins Blut hat auch die Tiefe und der Ort der Wunde. Die Aufnahme ins Blut unterscheidet sich für die verschiedenen Invulnerationstypen um mehrere Größenordnungen, ist oft aber nicht genau bestimmbar. Wird die Dosis nicht aus der in den Körper eingebrachten Menge eines Radionuklids, sondern über Ausscheidungsanalysen berechnet, kann im Nachhinein das Verhalten des Stoffes bestimmt und das Wundmodell entsprechend angepasst werden. Die Auswirkungen falscher Modellannahmen auf die berechnete Dosis können so sukzessiv verringert werden. Wie in den Tabellen Tab. 6.5, Tab. 6.6 und Tab. 6.7 zu entnehmen ist, führt ein falsch angenommener Invulnerationstyp zu starken Abweichungen (bis Faktor 38) des berechneten Intakes und damit auch der Dosis. Die verschiedenen systemischen Modelle spielen dabei nur eine untergeordnete Rolle. Die größten Unterschiede (> 1 Größenordnung) durch verschiedene systemische Modelle entstehen bei Invulnerationen von Partikeln und colloidem Material (Abb. 6.6 und 6.9). Die relativ langsame Aufnahme von als Fragment (Abb. 6.7) oder Partikel (Abb. 6.9) deponiertem Plutonium gegenüber den anderen Wund Szenarien führt zu einer starken Fehlberechnung, wenn dies nicht erkannt bzw. fälschlicherweise angenommen wird (Tab. 6.5, Tab. 6.6 und Tab. 6.7). Die Ausscheidungsraten der löslichen Invulnerationsklassen „avid“ (Abb. 6.5), „moderate“ (Abb. 6.8), „strong“ (Abb. 6.10) und „weak“ (Abb. 6.11) unterscheiden sich nur so geringfügig, dass der durchschnittliche berechnete Intake maximal um den Faktor 2 bzw. 0,5 abweicht. Colloides Material wird aus der Wunde so aufgenommen, dass sich die Ausscheidungskurve stark von denen der löslichen Klassen unterscheidet (Abb. 6.6).

angenommener Invulnerationstyp:	avid	colloid	fragment	moderate	particle	strong	weak
wahre Invulneration:							
avid	1,0	1,1	32,6	0,6	5,0	0,7	0,6
colloid	1,0	1,0	32,4	0,7	6,4	0,7	0,7
fragment	0,0	0,0	1,0	0,0	0,1	0,0	0,0
moderate	2,1	1,7	37,5	1,0	2,2	1,2	1,0
particle	0,4	0,2	16,3	0,3	1,0	0,3	0,4
strong	1,4	1,7	37,5	0,9	3,2	1,0	0,9
weak	1,7	1,6	37,1	1,0	2,7	1,2	1,0

Tabelle 6.5: Berechneter Intake (Bq/Bq Intake) in Abhängigkeit des Invulnerationstyps (ICRP 67-Modell)

angenommener Invulnerationstyp:	avid	colloid	fragment	moderate	particle	strong	weak
wahre Invulneration:							
avid	1,0	1,2	29,6	0,6	3,2	0,7	0,6
colloid	1,0	1,0	33,2	0,7	3,2	0,7	0,7
fragment	0,0	0,0	1,0	0,0	0,1	0,0	0,0
moderate	1,8	1,8	28,9	1,0	3,7	1,2	1,0
particle	0,4	0,2	22,4	0,5	1,0	0,3	0,5
strong	1,5	1,8	30,8	0,9	3,7	1,0	0,9
weak	1,8	1,6	28,4	1,0	3,7	1,2	1,0

Tabelle 6.6: Berechneter Intake (Bq/Bq Intake) in Abhängigkeit des Invulnerationstyps (Luciani-Modell)

angenommener Invulnerationstyp:	avid	colloid	fragment	moderate	particle	strong	weak
wahre Invulneration:							
avid	1,0	1,2	33,3	0,6	3,3	0,7	0,7
colloid	1,0	1,0	32,9	0,8	3,2	0,8	0,9
fragment	0,0	0,0	1,0	0,0	0,1	0,0	0,0
moderate	1,7	1,7	36,1	1,0	3,0	1,1	1,0
particle	0,3	0,3	15,6	0,6	1,0	0,4	0,5
strong	1,6	1,7	37,1	1,0	3,4	1,0	1,0
weak	1,6	1,4	36,0	1,0	2,9	1,0	1,0

Tabelle 6.7: Berechneter Intake (Bq/Bq Intake) in Abhängigkeit des Invulnerationstyps (Leggett-Modell)

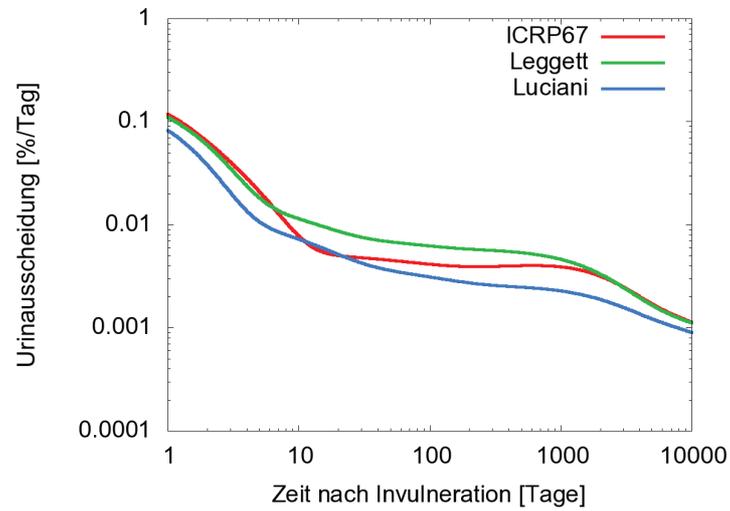


Abbildung 6.5: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „avid“

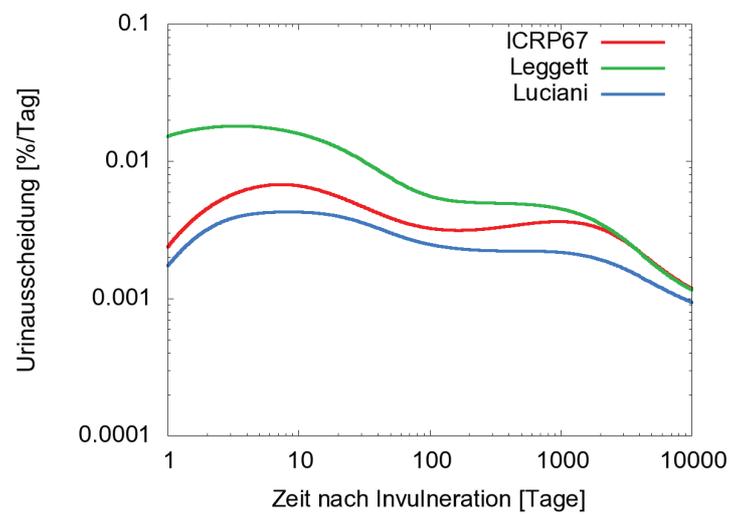


Abbildung 6.6: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „colloid“

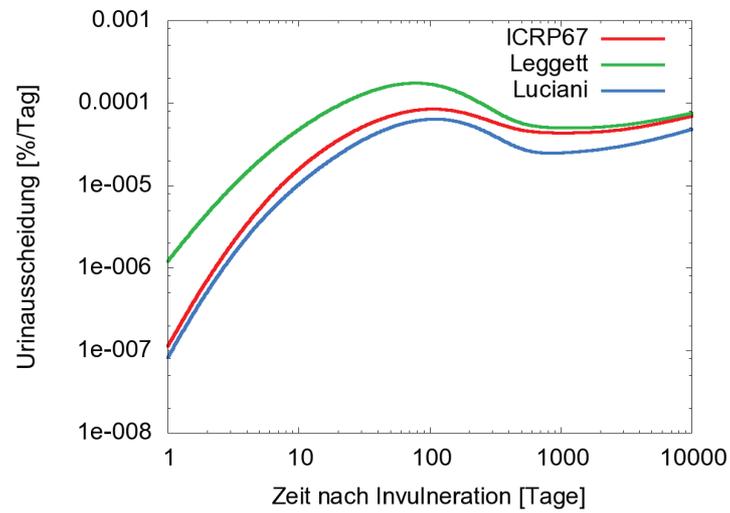


Abbildung 6.7: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „fragment“

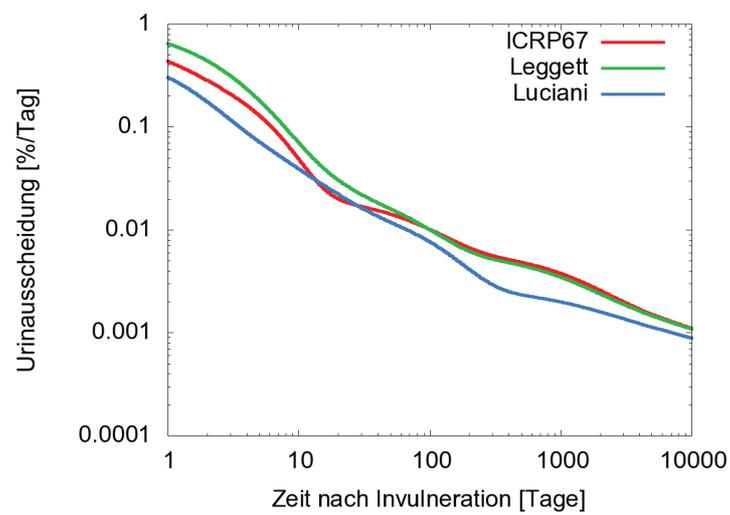


Abbildung 6.8: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „moderate“

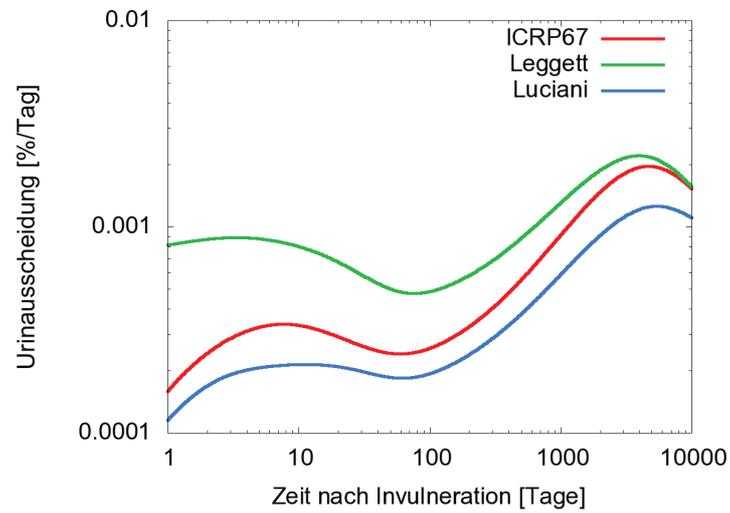


Abbildung 6.9: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „particle”

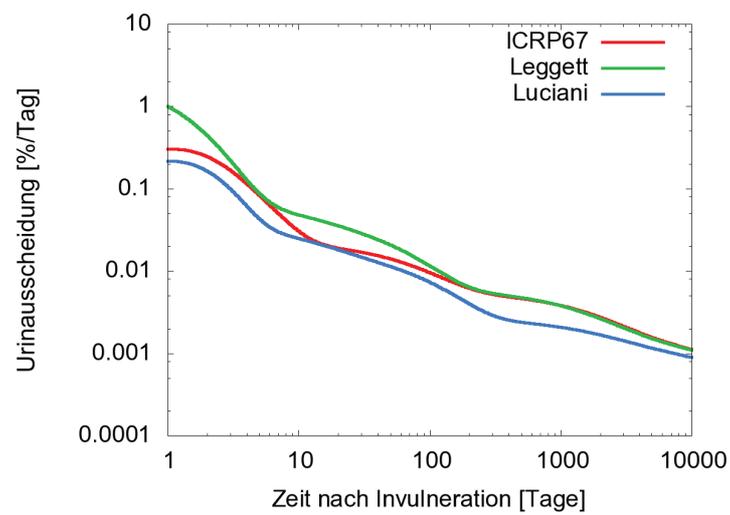


Abbildung 6.10: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „strong”

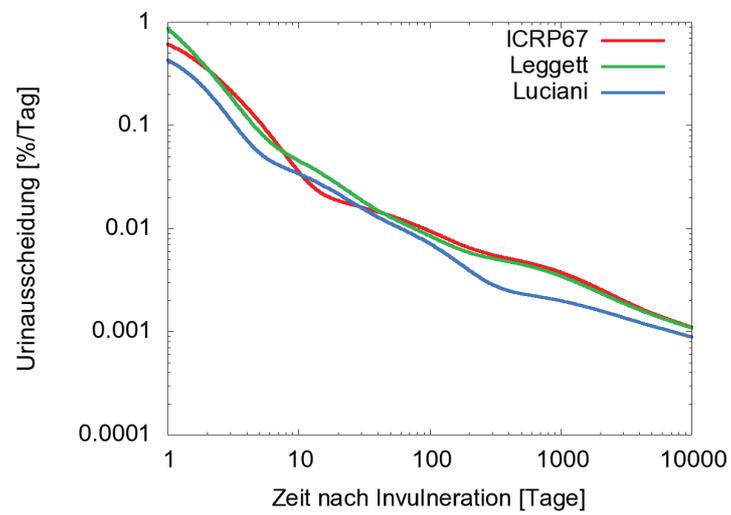


Abbildung 6.11: Urinausscheidung nach Invulneration Typ: „weak“

Kapitel 7

Individuelle Abweichungen von den biokinetischen Modellen

Nach einer Plutoniuminkorporation nimmt das aufgenommene Plutonium am Stoffwechsel teil und ändert dabei mit der Zeit seine räumliche Verteilung im Körper. Die biokinetischen Modelle (s. Kap.1.5.5) beschreiben diese Umverteilungen eines hypothetischen Standardmenschens. Die beschriebenen Umverteilungsvorgänge sollen mit der mittleren Kinetik des Plutoniums der betrachteten Bevölkerungsgruppe übereinstimmen. Der individuellen Stoffwechsel einer realen Person unterscheidet sich in der Regel von dem mit den Modellen beschriebenen. Die individuellen Geschwindigkeiten der Prozesse im Körper, die für die Umverteilung von Plutonium verantwortlich sind, lassen sich außerhalb des Körpers nicht beobachten. Individuelle Unterschiede können nur an messtechnisch zugänglichen Stellen festgestellt werden. Diese Stellen sind zu Lebzeiten die Ausscheidungsprodukte und nach dem Tod Organe, denen sich Kompartimente zuordnen lassen. Um die Dosisabschätzung zu Lebzeiten an eine spezielle Person anpassen zu können, müssen die Transferkoeffizienten anhand der Ausscheidungsverläufe mit Urin und Stuhl individualisiert werden. Bei den verwendeten komplexen Modellen führt dies zu einem Identifikationsproblem [Jac96], d.h. es kann anhand der zwei messbaren Werte bei verzweigter Modellstruktur nicht entschieden werden welche Transferrate wie angepasst werden muss. Berücksichtigt man den Messfehler ist auch eine Anpassung der nicht verzweigten Strukturen oft nicht mehr sinnvoll möglich.

7.1 Statistische Verteilung physiologischer Parameter

Werden physiologische Parameter verschiedener Individuen verglichen, findet man keine festen Werte, sondern Verteilungen um einen Mittelwert. In der Medizin wird meist nur dieser Mittelwert angegeben, ohne dass Streuung und Verteilung der gesuchten Größe genauer untersucht werden und ebenfalls Erwähnung finden. Sind statistischen Verteilungen physiologischer Parameter von Bedeutung finden sich deshalb nur wenig Informationen in der Literatur. Besonders schwierig ist es zuverlässige Daten im Bezug auf die Physiologie inkorporierter Radionuklide zu finden, da in diesem Bereich insgesamt nur sehr wenige Daten vorliegen. Eine Analyse der unterschiedlichen Verteilungen und Streuungen verschiedener physiologischer Größen die die Biokinetik eines Nuklids betreffen ist daher nicht möglich. Da die biokinetischen Modelle

ebenfalls nur eine Beschreibung des Stoffwechsels darstellen und ihn nicht exakt wiedergeben wollen, müssen die in den Modellen angenommenen Verteilungen nur insofern der Realität entsprechen, dass sie die beobachtbaren Effekte hinreichend genau beschreiben können.

7.1.1 Statistische Verteilung von Organgrößen und Stoffwechselgeschwindigkeiten

Das Weber-Fechner-Gesetz [She03, She06, Deh01] besagt, dass die Häufigkeitsverteilung physiologisch bedeutsamer Parameter mit einer Lognormalverteilung übereinstimmt, während rein zufällig verteilte Wechselwirkungen, die keiner physiologischen Regulation unterliegen, normalverteilt sind. Beispiele für das Weber-Fechner-Gesetz sind die Reizweiterleitung von Nerven oder die subjektive Stärke von Sinneseindrücken wie Lichtstärke, akustische Lautstärke oder Geschmack. Ein Gegenbeispiel stellt das Temperaturempfinden dar. Die Temperatursensoren der Haut reagieren linear auf eine Vergrößerung der Reizstärke.

Weber-Fechnersches Gesetz:

$$E = c \cdot \ln \frac{R}{R_0} \quad (7.1)$$

mit:

E : Stärke der physiologische Reaktion

c : Proportionalitätskonstante

R : Reizstärke

R_0 : Schwellenreiz

Gleichung 7.1 besagt, dass bei einem logarithmischen Anstieg der Reizstärke R die physiologische Reaktion E nur linear anwächst. R_0 legt den Schwellenreiz fest, unterhalb dem keine Reaktion zu erwarten ist. c ist ein Maß für die physiologische Regulation der „gemessenen“ Größe und hängt von der Bedeutung für das normale Funktionieren des Körpers ab.

Auch physiologische Parameter, die auf den ersten Blick keiner Regulation bedürfen, weil ein (Über-)Leben für das einzelne Lebewesen davon unabhängig möglich scheint, sind lognormal verteilt. Ein Beispiel dafür ist die Körpergröße. Die Größe ausgewachsener Tiere einer Art (auch des Menschen) ist näherungsweise lognormalverteilt. Der Nachweis kann mit Wachstumsmodellen begründet werden [Hux33]. Abweichungen von der Lognormalverteilung ergeben sich nur, wenn sich die Tiere in Gruppen einteilen lassen, die im Laufe der Evolution sinnvolle Unterschiede herausgebildet haben zum Beispiel die Arbeiter/Soldaten/Königin-Einteilung bei staatenbildenden Insekten.

Oft wird bei statistischen Schwankungen um einen Mittelwert von Normalverteilungen ausgegangen. Am Beispiel Körpergröße/-gewicht lässt sich zeigen, dass dies für die natürliche Verteilungen nicht immer sinnvoll ist. Unter der Annahme konstanter Dichte gilt für das Körpergewicht:

$$\text{Masse} \sim \text{Volumen} \sim \text{Körpergröße}^3 \quad (7.2)$$

Da Normalverteilungen nur bei linearen Transformationen erhalten bleiben, kann deshalb entweder die Masse oder die Körpergröße normalverteilt sein, aber nicht beide. Da a priori nicht festgelegt werden kann, ob die Masse oder die Körpergröße normalverteilt ist, stellt dies ein Problem dar. Werden hingegen lognormalverteilte Größen potenziert ergibt sich wieder eine Lognormalverteilung, so dass keine Annahme getroffen werden muss welche der physiologischen Größen lognormalverteilt ist.

Häufigkeitsverteilungen in der Medizin [Zha94, Geb50, Lim01] von zufällig gesammelte Daten physiologischer Parameter, wie z.B. Medikamententoleranzen, Überlebensraten oder Organmassen folgen in der Regel nicht Gauß'schen Normalverteilungen, sondern sind lognormalverteilt. Diese Tatsache wird auf das oben beschriebene Weber-Fechner-Gesetz zurückgeführt, das für viele natürlich geregelte Prozesse gilt [Lim01]. Geregelt wird im Allgemeinen nicht die absoluten Differenzen, sondern das Verhältnis zweier Größen. Die theoretische Lognormalverteilung ist nach oben hin unbeschränkt. Natürlich auftretenden Größen können im Normalfall nicht unendlich anwachsen, so dass Unterschiede für große Werte zu erwarten sind. Diese Unterschiede können jedoch vernachlässigt werden (Kapitel 7.2.1). Das für die Verteilungen der Transferraten biokinetischer Modelle von Lognormalverteilungen ausgegangen werden kann, gilt als unumstritten. Untersuchungen zum Einfluss der Verteilungen der Transferkoeffizienten in biokinetischen Modellen (Kapitel 7.2.1) zeigen, dass variierte Modelle deren Transferraten unterschiedlichen Verteilungsfunktionen folgen sich nicht unterscheiden.

7.1.2 Zeitlicher Verlauf des Metabolismus

Physiologische Größen unterscheiden sich nicht nur von Person zu Person. Ihre Werte verändern sich auch bei einem Individuum mit der Zeit. Einige Parameter sind altersabhängig und nehmen mit zunehmendem Alter ab oder zu während andere Schwankungen im Tages- (z.B. Körpertemperatur, Verdauungsfunktionen) oder Monatsverlauf (Hormonhaushalt der Frau) oder sonstigen spezifischen Perioden unterliegen. Vielfach spielen Umweltfaktoren (Temperatur, Sonnenscheindauer, ...) bei Veränderungen der Stoffwechselfparameter eine große Rolle (z.B. Schweißsekretion). Ein großer Anteil der Plutoniumdeposition im Körper befindet sich in den Knochen. Die Knochen des Menschen sind kein totes Gerüst, sondern lebendiges Gewebe, das sich im ständigen Ab- und Wiederaufbau befindet. Die Geschwindigkeit mit der diese Prozesse stattfinden wird Knochenumbaurate genannt. Die Knochenumbaurate verändert sich im Lauf eines Lebens stark. Sie zeigt eine Abnahme im Alter, aber auch Tagesverläufe sowie plötzliche

Veränderungen in sogenannten Wachstumsphasen. Selbst wenn individuelle Knochenumbauraten bestimmt werden könnten, würde es sich dabei nur um eine Momentaufnahme handeln, deren Wert einen Anhaltspunkt für die durchschnittliche Umbaurate liefern kann, die aber relativ großen Schwankungen unterworfen ist. Die kurzfristigen intra-individuellen Schwankungen können über die Schwankungsbreite der Ausscheidung des Radionuklids mit Stuhl und Urin abgeschätzt werden (s. Kap. 5.1.6). Man geht dabei von Schwankungen der Größenordnung $cv = 60\%$ aus [Ham00, Mar07].

7.2 Statistische Verteilung der Modellparameter

Biokinetische Modelle in der internen Dosimetrie repräsentieren die physiologischen Prozesse eines standardisierten Menschen, welche die interne Verteilung des Radionuklids von Interesse bestimmen. Die Geschwindigkeiten des Stofftransfers von einem Kompartiment in ein anderes, die mit Transferkoeffizienten angegeben werden, kann von Person zu Person variieren. Die Transferkoeffizienten der angegebenen Modelle sollen Mittelwerte der betrachteten Bevölkerungsgruppe repräsentieren um die individuelle Parameter einer Person gemäß statistischer Verteilungen schwanken. Verteilungsfortpflanzungen können analytisch nur für einfachste Modelle berechnet werden. Der Einfluss individueller Variation kann einfacher mit Monte-Carlo-Simulationen untersucht werden.

7.2.1 Einfluss der Verteilungsfunktion

Die statistischen Verteilungen mit der die individuellen Transferkoeffizienten um die Mittelwerte der Gesamtbevölkerung schwanken sind nicht bekannt. Die Annahme, es handle sich wie bei anderen physiologischen Parametern (z.B. Organgrößen) um Lognormalverteilungen, ist nicht überprüfbar [Mil08b]. Deshalb muss untersucht werden, wie sich unterschiedliche Verteilungen der Transferkoeffizienten auf die Verteilungen der Kompartimentinhalte auswirken. Die Verteilungen entstehen aus einer großen Anzahl von Lösungen der Differentialgleichungen mit stochastisch verteilten Parametern. Die Lösung Differentialgleichungssysteme ist eine Summe von Exponentialtermen, bei der sowohl die Faktoren, mit denen ein Term in die Summe eingeht, als auch die Exponenten stochastisch verteilt sind.

$$x_i(t) = a \cdot e^{s_1 \cdot t} + b \cdot e^{s_2 \cdot t} + \dots \quad (7.3)$$

mit:

- a, b, \dots sind statistisch verteilt
- s_1, s_2, \dots sind statistisch verteilt

Die Verteilungen von a , b , ... und s_1 , s_2 , ... hängen dabei von den Verteilungen der Transferkoeffizienten ab. Analytisch lassen sich die Verteilungen der Kompartimentinhalte nur für einfache biokinetische Modelle berechnen, deshalb wurden Monte-Carlo-Simulationen mit verschiedenen Verteilungen für das Rauschen der Transferkoeffizienten durchgeführt und die entstehenden Verteilungen miteinander verglichen. Die Verteilungen entstehen bei den Simulationen durch die Bildung der Verhältnisse der beteiligten Kompartimente, wobei sich die Leber aus zwei bzw. drei und das Skelett aus sechs Kompartimenten zusammensetzen. Die Simulationen weisen darauf hin, dass die Form der Parameterverteilungen die Verteilungen der Kompartimentinhalte nur zu Beginn und nur für sehr einfache Modelle beeinflusst. Später nähert sich die Form der Verteilungen der Kompartimentinhalte einer Lognormalverteilung an. Die Streuung der getesteten Verteilungen kann so angepasst werden, dass die entstehenden Verteilungen nicht mehr zu unterscheiden sind. Die Annahme lognormalverteilter Transferkoeffizienten kann daher ohne Bedenken für weitere Untersuchungen verwendet werden, solange keine neuen Daten Hinweise auf andersartig verteilte Transferkoeffizienten liefern.

In Abbildung 7.1, 7.2 und 7.3 sind die Verteilungen der Plutoniumausscheidungen mit dem Urin zu unterschiedlichen Zeiten nach der Inkorporation dargestellt. Nur am 1. Tag nach der Inkorporation ist ein kleiner Unterschied zwischen den erzeugten Verteilungen zu erkennen, obwohl sie aus Simulationen mit sehr unterschiedlich verteilten Transferparametern entstanden sind. Die Variationskoeffizienten der Lognormalverteilungen, Gleichverteilungen und Dreieckverteilungen der Simulationen wurden von Hand angepasst, da kein Streumaß in der Lage ist, die Streuung so zu quantifizieren, dass die bei der Simulation entstehenden Verteilungen der Kompartimentinhalte gleich breit sind für verschiedene Verteilungen der Transferkoeffizienten. Ihre Werte für die entstandenen Verteilungen betragen 90%, 70% und 80%. Über eine genauere Abstimmung der Variationskoeffizienten ließe sich wahrscheinlich eine noch bessere Übereinstimmung der entstehenden Verteilungen erreichen.

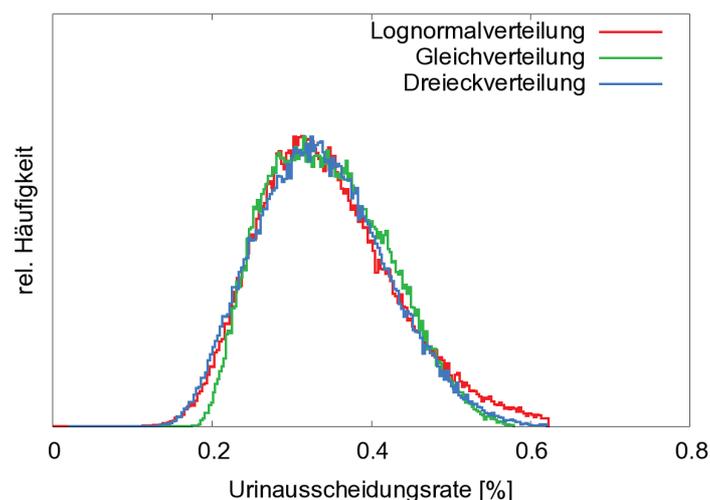


Abbildung 7.1: Statistische Verteilung der Plutoniumausscheidung mit dem Urin 1 Tag nach Zufuhr für verschiedene Grundverteilungen des Rauschens der Transferkoeffizienten

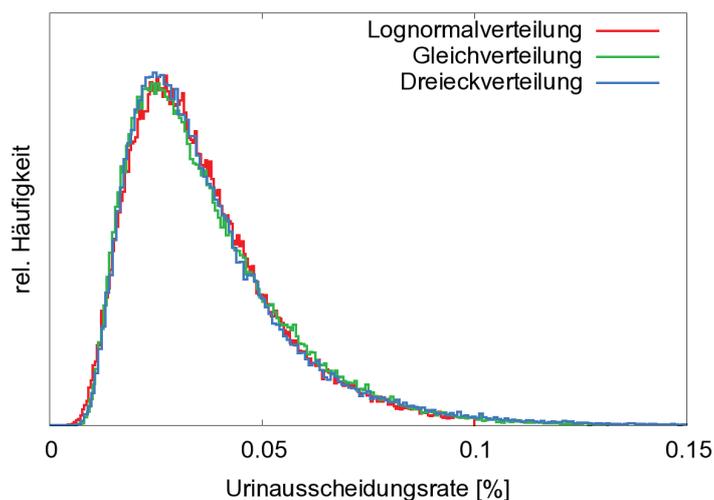


Abbildung 7.2: Statistische Verteilung der Plutoniumausscheidung mit dem Urin 10 Tage nach Zufuhr für verschiedene Grundverteilungen des Rauschens der Transferkoeffizienten

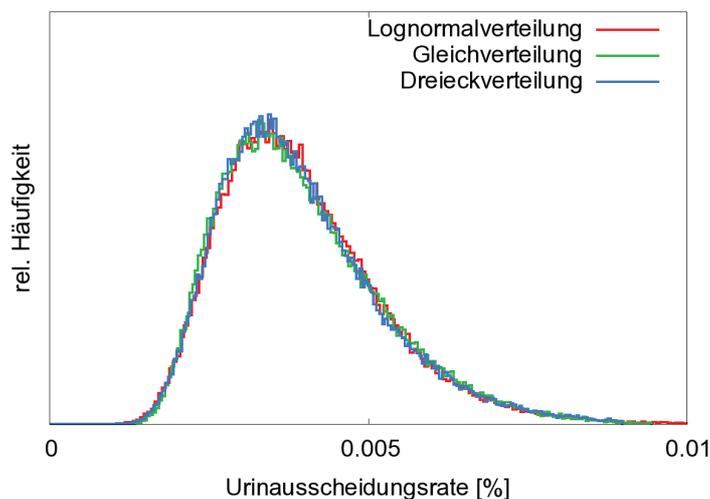


Abbildung 7.3: Statistische Verteilung der Plutoniumausscheidung mit dem Urin 1000 Tage nach Zufuhr für verschiedene Grundverteilungen des Rauschens der Transferkoeffizienten

Die gleichen Simulationen führen auch für die Stuhlausscheidung und andere Kompartimentinhalte zu guten Übereinstimmungen für die drei verschiedenen Parameterverteilungen. Die Verteilungen der Urinausscheidungsraten entsprechen unabhängig von den Parameterverteilungen näherungsweise einer Lognormalverteilung. Eine Abhängigkeit von der Form der Verteilung der Transferkoeffizienten ist nicht mehr zu erkennen.

7.2.2 Abschätzung der Parameterstreuung

Abschätzung über das Ausscheidungsverhältnis:

Die Daten für das Verhältnis der täglichen Plutoniumausscheidung mit Stuhl und Urin stammen von ehemaligen MAJAK-Arbeitern mehrere Dekaden nach ihrer beruflichen Exposition [Kho94, Jon85, Kho04]. Da diese Arbeiter während ihrer Arbeit in dem russischen Chemiekombinat „MAJAK“ mehreren Störfällen ausgesetzt waren, bei denen sie teilweise große Mengen Plutonium inkorporierten, waren selbst Jahrzehnte nach den Unfällen noch α -Strahlung emittierende Radionuklide in ihrem Stuhl und Urin nachweisbar. Insgesamt umfasst die Datenlage 35 Wertepaare von 19 ehemaligen Arbeitern. Bei diesen späten Messungen konnte kein Zusammenhang zwischen dem gemessenen Verhältnis und der Aufnahmeart, Aerosolkorngröße, Geschlecht oder Alter festgestellt werden. Um die mittlere Streuung der Transferkoeffizienten zu bestimmen, wurde die Standardabweichung des Verhältnisses $\frac{\text{Stuhlausscheidung}}{\text{Urinausscheidung}}$ mit der Standardabweichung desselben Verhältnisses aus Simulationen mit lognormalverteilten Transferkoeffizienten mit unterschiedlichen relativen Streuungen verglichen. Dazu wurden je 200 000 Monte-Carlo-Simulationen für verschiedene Streuungen durchgeführt und daraus jeweils das Verhältnis der beiden Ausscheidungsraten 10 000 Tage nach der Inkorporation berechnet, was eine gute Näherung für den mittleren zeitlichen Abstand zur Inkorporation darstellt. Die relative Standardabweichung aller Transferkoeffizienten wurde zwischen den einzelnen Simulationssätzen um jeweils fünf Prozent erhöht und die Standardabweichung der erhaltenen Verteilungen in ein Diagramm (Abb. 7.4) eingetragen.

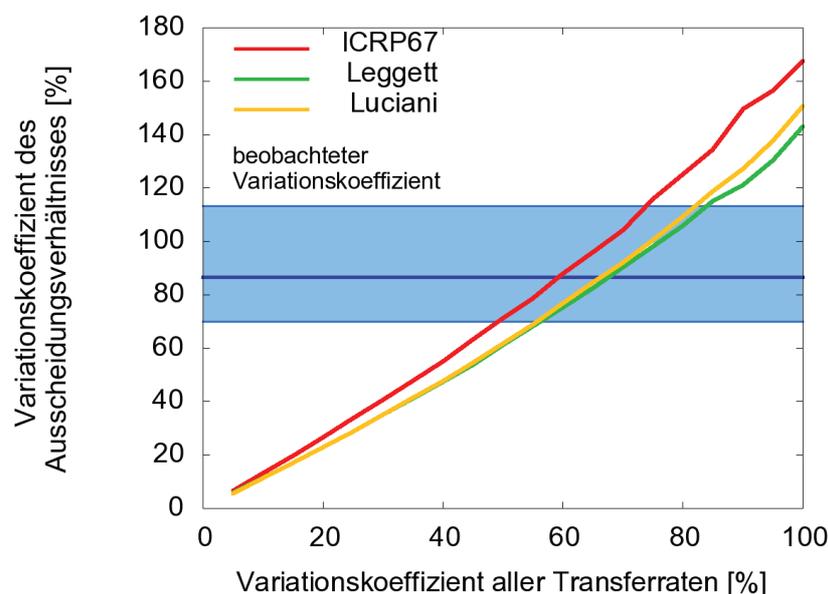


Abbildung 7.4: Variationskoeffizient des Ausscheidungsverhältnisses $\frac{\text{Stuhl}}{\text{Urin}}$ für Plutonium

Die Standardabweichung der Messwerte wurde zusätzlich in das Diagramm eingetragen. Die

Unsicherheit der Standardabweichung der gemessenen Werte ist bei nur 35 Wertepaaren noch relativ groß. Um diese Unsicherheit grafisch wiederzugeben, wurde der 95%-Vertrauensbereich eingezeichnet. In ihm befindet sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die Standardabweichung einer ähnlichen Messreihe; mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 2,5% ist sie größer oder kleiner. Der Vertrauensbereich liegt nicht symmetrisch um den Mittelwert der Standardabweichung, da Standardabweichungen einer Stichprobe rechtsschiefen χ^2 -Verteilungen folgen [Sac04]. Für das ICRP-Modell liegen die Werte der Simulation bei einem Rauschen der Transferkoeffizienten mit einer relativen Standardabweichung von 45 - 75% im Vertrauensbereich der Standardabweichung der Messung, bei den Modellen von Leggett und Luciani Transferkoeffizienten, die mit Variationskoeffizienten zwischen 55 und 80% verrauscht wurden. Das Stuhl-Urin-Verhältnis der ungestörten Plutoniummodelle der ICRP beträgt 0,429, das des Modells von Luciani 0,650494 und von Leggett 0,407439. Alle Werte der Modelle stimmen nicht mit dem beobachteten Mittelwert von 0,78 überein. Mit Zunahme des Rauschens der Transferkoeffizienten der Modelle lässt sich eine Erhöhung des Erwartungswerts der simulierten Verteilungen beobachten. Dieses Anwachsen der Erwartungswerte kann man mit den nicht linearen Stofftransfers innerhalb des Modells begründen. Analytisch können die Verteilungen zu verschiedenen Zeiten für komplexe Modelle nicht berechnet werden. Ein Vergleich der Erwartungswerte für das Ausscheidungsverhältnis mit gestreuten Transferraten mit dem beobachteten Mittelwert scheint jedoch nicht sinnvoll für die Abschätzung der Parameterstreuung. Bei der Abweichung für das langfristige Ausscheidungsverhältnis handelt es sich um einen unbeabsichtigten Effekt war.

Abschätzung über das Skelett-Leber-Verhältnis:

Vom Körper aufgenommenes Plutonium sammelt sich durch die Umverteilungsvorgänge des Metabolismus hauptsächlich in den Knochen und in der Leber. Das Verhältnis der Depositionen in Skelett und Leber spielt deshalb bei der Modellierung von Plutonium eine wichtige Rolle. Um die Aufteilung des gespeicherten Plutoniums in den Speicherorganen zu quantifizieren, kann ein sogenannter „partitioning factor“ p_{Skel} definiert werden.

$$p_{Skel} = \frac{f_{Skel}}{f_{Skel} + f_{Liv}} = \frac{f_{Skel}}{f_{tot}} \quad p_{Skel} \in [0; 1] \quad (7.4)$$

mit:

f_{Skel} : Deposition im Skelett

f_{Liv} : Deposition in der Leber

f_{tot} : Summe der Depositionen in Skelett und Leber

Durch die hohen Anteile der Deposition in diesen zwei Speicherkompartimenten ist selbst lange nach der Inkorporation dort noch eine messbare Menge Plutonium nachweisbar, die nach dem Tod der betroffenen Person durch eine Autopsie gemessen werden kann. Der partitioning factor wurde aus Daten der „U. S. Transuranium Registry“ [Kat88] bestimmt. Die Organaktivitäten wurden mehrere Jahre bis Jahrzehnte nach der Exposition für ^{238}Pu und ^{239}Pu

getrennt ausgewertet.

Obwohl in den aktuellen Standardmodellen nicht zwischen der Biokinetik verschiedener Isotope eines Elements unterschieden wird, gibt es Hinweise auf mögliche Abhängigkeiten von dem speziellen Radioisotop. Zum Beispiel wurden Unterschiede bei der Plutoniumbelastung von Lunge, Leber und Skelett von Tieren festgestellt, die einem Aerosol mit $^{238}\text{PuO}_2$ und $^{239}\text{PuO}_2$ ausgesetzt wurden. Daher wurde die verwendeten Autopsiedaten auf signifikante Unterschiede zwischen p_{Skel} von ^{238}Pu und ^{239}Pu untersucht [Sac04]. Verschiedene statistische Tests wurden durchgeführt um Unterschiede zwischen den beiden Verteilungen zu verifizieren:

- Wilcoxon-Rang-Summen-Test
- Mann-Whitney U Test
- Siegel-Tukey-Test
- Student's t-Test
- Kruskal-Wallis Varianzanalyse
- F-Test
- Zweiseitiger Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Wilcoxon-Rang-Summen-Test und der Mann-Whitney U Test sind parameterfreie statistische Tests, die zur Überprüfung auf signifikante Unterschiede zweier Stichproben dienen. Werden keine solchen Unterschiede festgestellt, spricht laut dieser Tests nichts dagegen sie zu einer Grundgesamtheit zuzuordnen. Die Stichproben werden mithilfe dieser Tests auf Homogenität untersucht. Mit dem Siegel-Tukey-Test und dem Student' t-Test wird hauptsächlich überprüft, ob die Mittelwerte zweier Stichproben signifikant voneinander abweichen. In dem Fall würden die Stichproben nur noch mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Verteilung entstammen können, was hier jedoch nicht der Fall ist. Sollen die Stichproben zu einer Grundgesamtheit gehören, dürfen sich neben den Mittelwerten auch die Varianzen nicht zu sehr unterscheiden. Mit der Kruskal-Wallis Varianzanalyse und dem F-Test können signifikante Abweichungen der Varianzen festgestellt werden. Mit dem zweiseitigen Kolmogorov-Smirnov-Test können signifikante Unterschiede zweier Stichproben über den gesamten Verteilungsbereich festgestellt werden. Er eignet sich auch für kleine Stichproben ist im Vergleich zu den oben genannten Tests aber etwas ungenauer. Keiner der angewendeten statistischen Tests zeigte signifikante Unterschiede der Verteilungen von p_{Skel} für ^{238}Pu und ^{239}Pu . Daher können die zwei Datensätze als Stichprobe einer Grundgesamtheit aufgefasst werden und zu einem Datensatz mit höherer statistischer Aussagekraft vereint werden.

Unabhängig von der Streuung der Modellparameter liegt der Mittelwert der Messreihe unter dem Erwartungswert der bei den Simulationen erhaltenen Verteilungen für das ICRP-

Modell und das Modell von Luciani. Dies deutet darauf hin, dass diese Modelle nicht in der Lage sind, den Plutoniumstoffwechsel in Bezug auf Leber und Skelett korrekt zu beschreiben. Das Modell von Leggett beschreibt dieses Verhältnis hingegen korrekt. Die hier verwendeten Daten wurden bei der Erstellung des Modells berücksichtigt und haben zu einer entsprechenden Anpassung des Modells geführt. Das Rauschen der Transferkoeffizienten kann mittels Vergleich der gemessenen und simulierten Standardabweichung abgeschätzt werden. Das Vertrauensband, das auf Grund der begrenzten Stichprobenzahl entsteht, liegt wie auch für das Stuhl-Urin-Verhältnis asymmetrisch um den berechneten Wert der Standardabweichung.

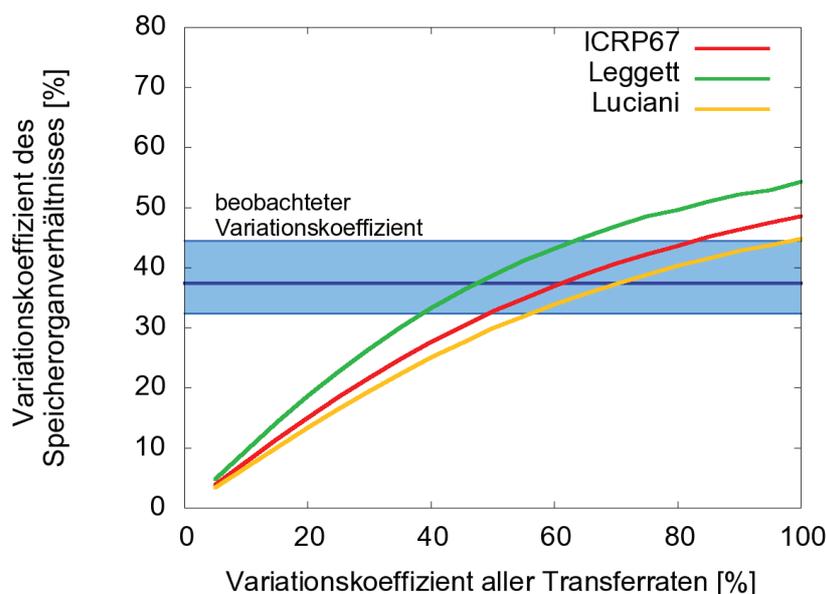


Abbildung 7.5: Variationskoeffizient für p_{Skel}

Aus Grafik 7.5 geht hervor, dass, die Standardabweichung des simulierten Verhältnisses $\frac{Skelett}{Leber+Skelett}$ im 95%-Vertrauensbereich der Standardabweichung der gemessenen Werte liegt, wenn die Transferkoeffizienten beim Leggett-Modell mit einem Variationskoeffizienten von ca. 40 bis 65%, beim ICRP67-Modell mit 50 bis 80% und beim Modell von Luciani mit 55 bis 100% um ihren Mittelwert verrauscht werden. Individuelle Variationen mit einem Variationskoeffizienten von ca. 60% führen bei allen drei Modellen zu akzeptablen Variationskoeffizienten für die verglichenen Verhältnisse. Die wahren Unsicherheiten, die durch die inter-individuelle Variation entstehen, werden etwas unter diesem Wert liegen, da bei den Vergleichen die gesamte Variation dem Modell zugerechnet wurde, in der Realität aber ein Anteil der festgestellten Variation auf die Probenentnahme und die Zählstatistik zurück zu führen ist. Bei den folgenden Simulationen wurde immer mit einer Lognormalverteilung mit einer relativen Standardabweichung von 60% gerechnet. In Abbildung 7.6 und 7.7 sind die gemessenen Verteilungen und die Verteilungen dargestellt, die bei einer Simulation mit dem ICRP67-Modell mit der ermittelten Streuung entstehen. Wie man sieht, entsprechen die Verteilungen der Messdaten annähernd den Simulationen. Simulationen mit den anderen Modellen führen zu sehr ähnlichen Verteilungen.

Die Verteilung des Stuhl-Urin-Verhältnisses kann man näherungsweise durch eine Lognormalverteilung beschreiben ($R^2 = 0,994$), die des Verhältnisses Skelett zu Skelett und Leber durch eine Betaverteilung ($R^2 = 0,995$)[Sac04].

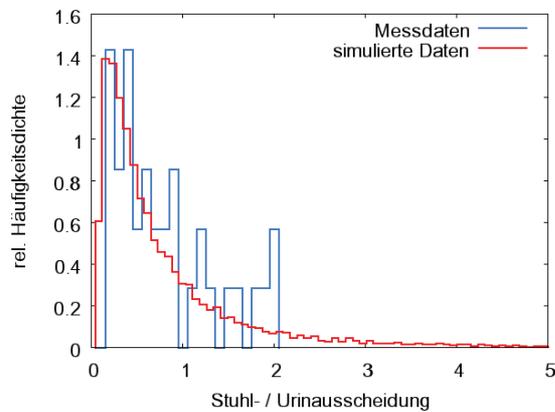


Abbildung 7.6: Vergleich der simulierten mit den gemessenen Verhältnissen für die Pu-Ausscheidung $\frac{\text{Stuhl}}{\text{Urin}}$

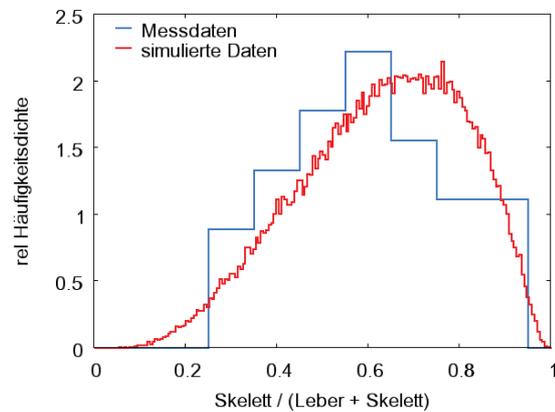


Abbildung 7.7: Vergleich der simulierten mit den gemessenen Werten für p_{Skel}

Wahrscheinlichkeitsdichte der Lognormalverteilung:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \frac{1}{x} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (7.5)$$

mit:

- σ : Standardabweichung der zugehörigen Normalverteilung
- μ : Erwartungswert der zugehörigen Normalverteilung

Wahrscheinlichkeitsdichte der Betaverteilung:

$$f(x) = \frac{1}{B(p, q)} x^{p-1} (1-x)^{q-1} \quad (7.6)$$

mit:

- Betafunktion $B(p, q)$:

$$B(p, q) = \int_0^1 u^{p-1} (1-u)^{q-1} du$$

Passt man die Parameter der Verteilungsfunktionen an die simulierten Verteilungen an, erhält man sehr gute Übereinstimmungen für die beiden Verhältnisse. (s. Abb. 7.8 und 7.9).

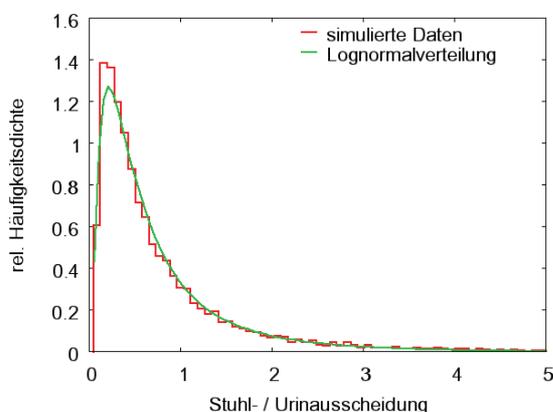


Abbildung 7.8: Vergleich der Verteilung der simulierten Verhältnisse für die Pu-Ausscheidung $\frac{\text{Stuhl}}{\text{Urin}}$ mit einer Lognormalverteilung

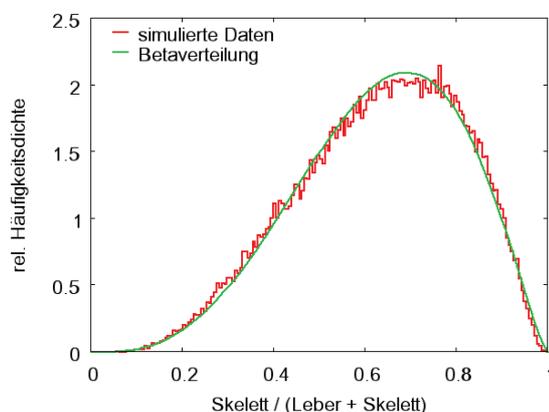


Abbildung 7.9: Vergleich der Verteilung der simulierten p_{Skel} -Werte mit einer Betaverteilung

7.2.3 Auswirkungen verteilter Modellparameter auf die Prognose der Aktivitätsexkretion

Werden alle Transferkoeffizienten um ihre Mittelwerte verrauscht, führt das dazu, dass die Modelle für die verschiedenen Kompartimentinhalte und Aktivitätsausscheidungen keine präzisen Werte mehr vorhersagen, sondern Verteilungen berechnen. Beispielhaft ist in Abbildung 7.10 die Verteilung zu sehen, die mit dem ICRP67-Modell für den 10. Tag nach einer Inhalation (AMAD 5, Löslichkeitsklasse M) simuliert wurde. Verteilungen für andere Modelle oder Zeiten unterscheiden sich in den Mittelwerten. Ihre Form ist der dargestellten Verteilung sehr ähnlich. Mit diesen Verteilungen lässt sich die Wahrscheinlichkeit angeben, einen Wert in einem bestimmten Bereich zu messen.

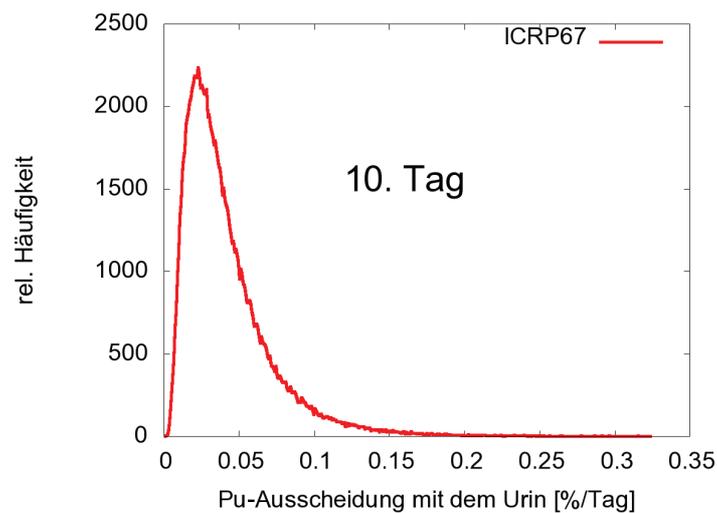


Abbildung 7.10: Verteilung der tägl. Ausscheidung mit dem Urin (ICRP67, AMAD5, M, 10. Tag)

Um die Verteilungen der Aktivitätsausscheidungen über einen Zeitbereich darzustellen reduziert man sie typischerweise auf ihren Mittelwert und ein 95%-Vertrauensbereich in dem sich die Werte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% befinden (Abb.7.11 und 7.12).

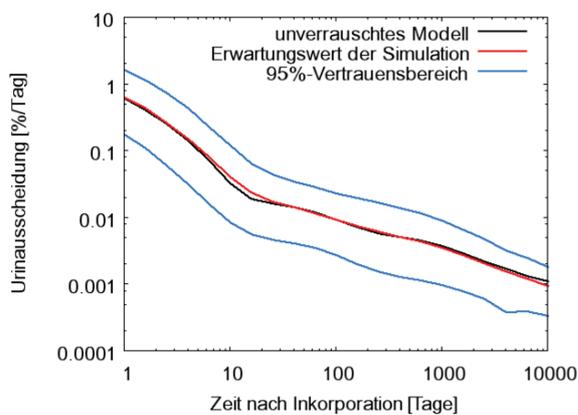


Abbildung 7.11: Tägl. Ausscheidung mit dem Urin mit Vertrauensbereich (ICRP67)

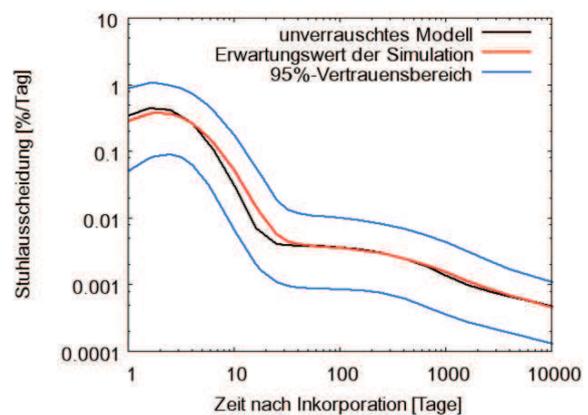


Abbildung 7.12: Tägl. Ausscheidung mit dem Stuhl mit Vertrauensbereich (ICRP67)

Wie in Abbildung 7.11 und 7.12 zu erkennen ist, unterscheiden sich die Erwartungswerte der simulierten Verteilungen von den Werten des unverraushten Modells.

7.2.4 Sensitivitätsanalyse bezüglich aller Modellparameter

Um die empfindlichsten Parameter hinsichtlich der Zeitverläufe der Urin- und Stuhlexkretion zu bestimmen wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Inhalation durchgeführt [Luc01b, Jul07]. Dazu wurden Monte-Carlo-Simulationen gemacht, bei denen jeweils nur eine Transferrate des Modells variiert wurde. Der Einfluss einer Veränderung auf die Exkretion wurde untersucht, indem die zeitlichen Ausscheidungsverläufe des Radionuklids mit Urin und Stuhl der variierten Modelle mit dem Standardmodell verglichen wurde. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Modelle sehr empfindlich auf Änderungen einiger wenige Transferkoeffizienten reagieren und diese Sensitivität stark zeitabhängig ist (Abb. 7.13, 7.14).

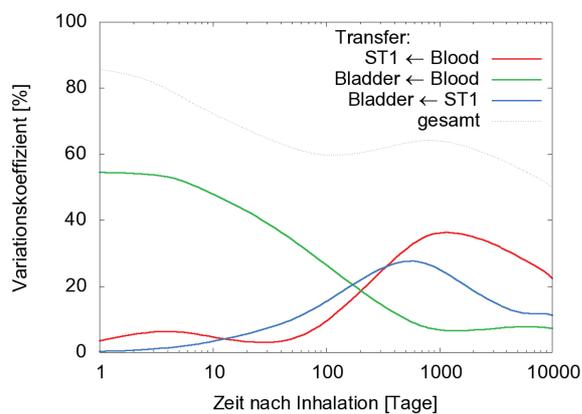


Abbildung 7.13: Sensitivitätsanalyse des ICRP 67-Modells bezgl. der Ausscheidung mit dem Urin

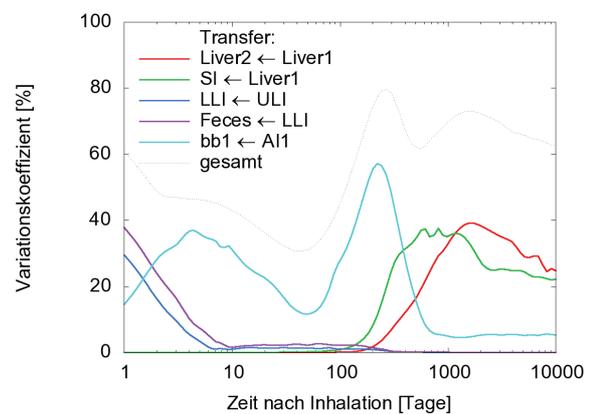


Abbildung 7.14: Sensitivitätsanalyse des ICRP 67-Modells bezgl. der Ausscheidung mit dem Stuhl

Eine Besonderheit zeigen die Empfindlichkeitskurven der Ausscheidungen bezüglich einiger Transferrate. Über einen großen Zeitbereich reagieren sie Ausscheidungsrate empfindlich auf Veränderungen einer Transferrate, während sie zu bestimmten Zeiten fast unabhängig zu sein scheinen („bb1 ← AI1“ in Abb. 7.14). Betrachtet man die konkreten Ausscheidungskurven des Modells für unterschiedliche Werte eines solchen Transferkoeffizienten lässt sich ein mathematischer Grund erkennen: die Kurven der Kurvenschar schneiden sich in diesem Zeitbereich (Abb. 7.15). Können solche Sensitivitätsminima auch physiologisch erklärt werden oder handelt es sich dabei nur um einen „mathematischen Effekt“? Können aus ihnen Sensitivitätsmuster abgeleitet werden, die Hinweise auf optimale Messzeitpunkte für Ausscheidungsanalysen geben? Überträgt man die Fragestellung in ein Experiment erkennt man, dass es sich vorerst um eine theoretische Überlegung handelt. Man müsste eine Population finden, deren Stoffwechsel sich bis auf diesen einen Stofftransfer vollkommen gleichen. Werden hingegen alle Transferaten gleichzeitig variiert, zeigt die relative Standardabweichung nicht mehr so stark ausgeprägte Minima und der Effekt verliert an Bedeutung. Falls dies möglich ist wird auf zeitliche Schwankungen der Varianz der Ausscheidungsrate Rücksicht genommen, wobei dies jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielt. Zudem ist zu erwarten, dass es sowohl Tagesverläufe als

auch längerfristige Driften für die verschiedenen Transferkomponenten gibt, was zu einer Verbreiterung und unschärferen Ausprägung der Minima und Maxima führt.

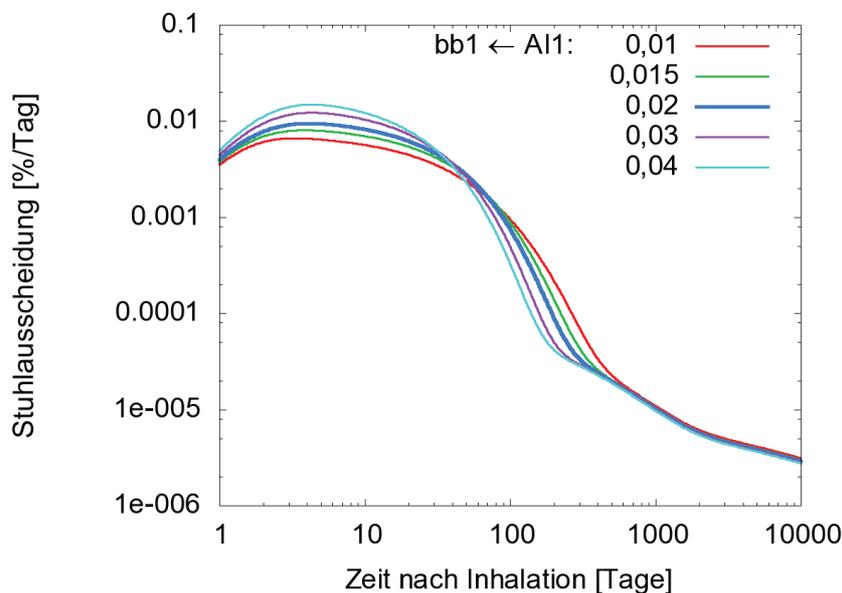


Abbildung 7.15: Auswirkungen des Parameters „bb1 ← AI1“ auf die Stuhlausscheidungsrate

Aus den Sensitivitätsanalysen lässt sich deshalb kein Messschema ableiten, das den Einfluss einzelner Transferkoeffizienten minimiert und so zu einer verbesserten Abschätzung des Intakes führt. Aus den Kurvenverläufe kann aber abgelesen werden welche Transferraten großen Einfluss auf die Ausscheidungsverläufe haben und wo eine Individualisierung des Modells in einem bestimmten Punkt zu einer besseren Übereinstimmung mit den Ausscheidungsverläufen führen kann. In der Praxis kann dies über die Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (s. Kap. 9.2.4) geschehen, wobei wegen der großen Anzahl an Anpassmöglichkeiten und der wenigen Daten mit großen Unsicherheiten meist darauf verzichtet wird.

7.2.5 Zeitlicher Verlauf der Unsicherheiten durch inter-individuelle Variation

Für die Dosis, die durch Inkorporation radioaktiver Stoffe entsteht, ist die Menge des aufgenommenen Nuklids entscheidend. Die Aktivitäten der hier betrachteten Nuklide lassen sich außerhalb des Körpers nur sehr schwer ermitteln (^{239}Pu ist ein reiner α -Strahler), daher werden für die Berechnung der inkorporierten Aktivität und der damit einhergehenden Dosis Proben der Ausscheidungsprodukte genommen, radiochemisch aufbereitet und deren Aktivität bestimmt. Abhängig von der Aufnahme (Inhalation, Ingestion, Inkorporation über eine Wunde), der chemischen und physikalischen (Korngröße) Form unterscheiden sich die Ausscheidungskurven und die sie beschreibenden biokinetischen Modelle. Selbst wenn in einem konkreten Fall Inkor-

porationspfad, chemische Zusammensetzung und Korngrößen bekannt sind, können die modellierten Kurven für die Ausscheidung nur Richtwerte liefern, da die Geschwindigkeiten der Stoffwechselprozesse einer Person unter Umständen stark von den gemittelten Werten des Modells abweichen können [Luc03]. In den folgenden Abbildungen (Abb. 7.16, Abb.7.17) werden die Unsicherheiten bei der Ausscheidung von Plutonium verdeutlicht, indem sowohl der Kurvenverlauf des Modells als auch die Verläufe der Erwartungswerte und des 95 %-Vertrauensbands variiert Modelle dargestellt werden. Die statistischen Kurven erhält man durch Variation der Transferkoeffizienten des Stoffwechselmodells, so dass sie Lognormalverteilungen mit Variationskoeffizienten von 60% entsprechen. Bei der Inkorporationsüberwachung können diese Kurven verwendet werden um Unsicherheiten bei der Berechnung des aufgenommenen Plutoniums bzw. der daraus entstehenden Folgedosis abzuschätzen und anzugeben. Mit Hilfe der Verteilungen ist es außerdem möglich die Menge des inkorporierten Plutoniums besser abzuschätzen. Anstelle von allgemeinen Annahmen zur Unsicherheit der Daten zu verschiedenen Zeiten nach der Inkorporation können die Informationen der simulierten Verteilungen verwendet werden. Maximum-Likelihood-Schätzer (s. Kap. 9.2.3) berücksichtigen alle Informationen aus den Verteilungen optimal. So kann die Menge aufgenommenen Plutoniums bestimmt werden, für die die Kombination der gemessenen Werte am wahrscheinlichsten ist.

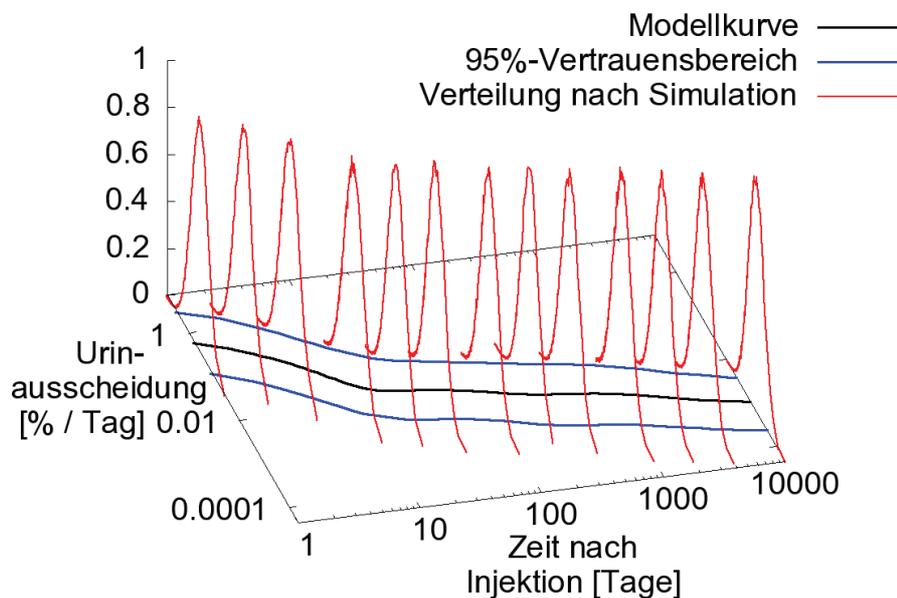


Abbildung 7.16: Zeitlicher Verlauf der Urinausscheidungsraten von Plutonium

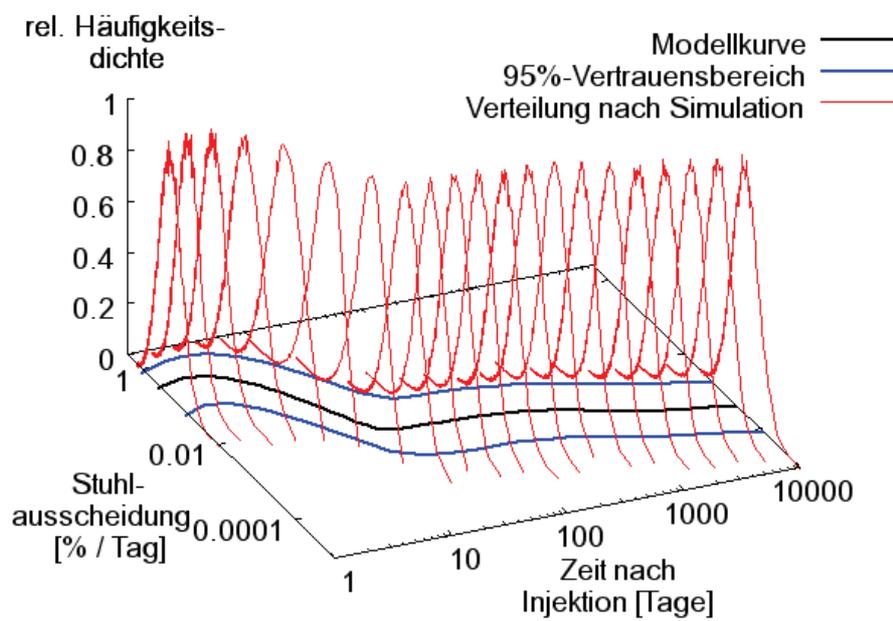


Abbildung 7.17: Zeitlicher Verlauf der Stuhlausscheidungsraten von Plutonium

Kapitel 8

Korrelationen

Im Allgemeinen muss man davon ausgehen, dass die Prozesse im menschlichen Körper und damit auch die Transferkoeffizienten der biokinetischen Modelle nicht zu dem Spezialfall Korrelationskoeffizient gleich Null gehören, also unkorreliert sind. Vielmehr ist anzunehmen, dass es sich um teilweise stark korrelierte Vorgänge handelt, deren Korrelation zudem nur in Sonderfällen linear sein wird. Im Normalfall muss die Korrelation durch kompliziertere funktionelle Zusammenhänge beschrieben werden, die in der Regel unbekannt sind. Wegen der Unzugänglichkeit der Transportvorgänge von Plutonium im Körper für Messungen und einer insgesamt zu schwachen Datenlage mit zu vielen beeinflussenden Randbedingungen um aussagekräftige Statistik zu betreiben, müssen schon bei der Untersuchung der inter-individuellen Variation ohne Berücksichtigung von Korrelationen verallgemeinernde Annahmen gemacht werden wie z.B. gleiche Streuung aller Transferraten was sicher nicht die realen Verhältnisse widerspiegelt, aber messbare Größen ausreichend genau wiedergeben kann. Korrelationen innerhalb des Systems, sind aus den vorhandenen Daten nicht ablesbar und werden in naher Zukunft auch nicht messbar sein. Will man Korrelationen trotzdem berücksichtigen muss man auf physiologisches Wissen über ihre Existenz, Art und Größe zurückgreifen. In den biokinetischen Modelle können vermutete Korrelationen berücksichtigt werden und diese Annahmen durch Vergleich mit gemessenen Größen bestätigt oder widerlegt werden.

8.1 Korrelationen physiologischer Stoffwechselfparameter

Der Mensch ist ein komplexer Organismus, bei dem verschiedene zentrale Steuerungsmechanismen ineinandergreifen. Die zwei wichtigsten Steuerungssysteme sind das Nerven- und das Hormonsystem. Viele Körperfunktionen werden nicht nur von einem der beiden Systeme gesteuert, sondern von beiden beeinflusst [Sil07]. Zudem wirken Hormonausschüttungen auch auf das Nervensystem bzw. können vom Nervensystem Hormonausschüttungen ausgelöst werden. Bei den Steuerungsmechanismen handelt es sich also um miteinander verzahnte Vorgänge mit Schwellenwerten, bei deren Überschreitung Reaktionen ausgelöst werden, die kurz unterhalb des Schwellenwerts nicht stattfinden (z.B. Aktionspotentiale bei Neuronen).

Werden verschiedene physiologische Parameter, die an der Umverteilung der Radionuklide beteiligt sind, von zentralen Mechanismen beeinflusst, besteht zwischen dem auslösenden

Reiz und der physiologischen Reaktion des Körpers über eine Veränderung des Parameters eine funktionelle Verbindung. Besteht diese Verbindung nicht nur zwischen dem Reiz und einem Parameter, der sich im Modell wiederfindet, sondern gleich mehreren, sind diese Parameter voneinander abhängig. Es existiert eine Korrelation. Nahezu alle aktiven Stoffwechselfvorgänge im Körper können durch bestimmte Mechanismen verstärkt bzw. abgeschwächt werden. Passive Vorgänge hängen meist von Fließgeschwindigkeiten (Durchblutung) ab, die oft auf mehrere Parameter wirken und ihrerseits gesteuert werden können (Blutdruck, Vasodilatation/-konstriktion, Veränderung von Permeabilitäten, ...) [Sil07]. Die verschiedenen Vorgänge sind dabei so komplex, dass man sie noch nicht restlos versteht und nur selten den quantitativen Einfluss kennt.

8.2 Bestimmung von Korrelationen im menschlichen Körper

Um Korrelationen beim Menschen bestimmen und quantifizieren zu können, muss entweder der funktionelle Zusammenhang bekannt sein oder es muss eine große Anzahl an Datensätzen vorliegen, so dass eine Korrelation aus ihnen berechnet werden kann. Selbst bei Zusammenhängen wie Organgröße und -funktionalität sind Korrelationen in den seltensten Fällen bekannt (Ausnahmen: Herz, Leber, ...) [Bra60, Hen04]. Das Wissen über Korrelationen bei der Biokinetik radioaktiver Stoffe im Speziellen ist sehr begrenzt [Har03], da hier nicht ausreichend Daten vorliegen um sie aus ihnen zu bestimmen. Es ist anzunehmen, dass auch die physiologischen Prozesse im Körper, die die Umverteilung von Plutonium beeinflussen, nicht vollkommen unkorreliert sind. Es ist vielmehr anzunehmen, dass sich verschiedene Prozesse gegenseitig beeinflussen und ein funktioneller Zusammenhang zwischen den Parametern besteht.

Korrelationen der Parameter sind bei der derzeitigen Datenlage für das systemische Modell von Plutonium nicht bestimmbar. Für generische Modelle lassen sie sich aber eventuell abschätzen, da sie nuklidunspezifisch gelten und die Umverteilungsvorgänge aufgrund von Mittransport mit Flüssigkeitsströmen und anderen stoffunabhängigen Transporten für Teilbereiche des Körpers modellieren und die Strömungsgeschwindigkeiten in mehrere Parameter eingehen. Mit Sicherheit lassen sich nicht alle Beziehungen zwischen den Parametern restlos klären. Dies ist für eine Untersuchung des Einflusses von Korrelationen auch nicht für alle Parameter notwendig. Entscheidend ist jedoch, ob dies wenigstens für alle Parameter möglich ist, die maßgebenden Einfluss auf die Verteilung und Ausscheidung des Radionuklids haben. In Kapitel 8.3.2 wird der Einfluss einer Korrelation der Speicherung des Plutoniums im systemischen Kreislauf in den beiden wichtigsten Speicherorganen untersucht. Auch wenn die angenommene Korrelation nicht komplett der Wirklichkeit entspricht, lässt sich mit ihr die beobachtbare inter-individuelle Variation alleine durch mit auf diese Art korrelierten Abweichungen vom Standardmodell beschreiben.

8.3 Berücksichtigung von Korrelationen in biokinetischen Modellen

Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern der biokinetischen Stoffwechselmodelle können in den Monte-Carlo-Simulationen berücksichtigt werden. Der in der Statistik am häufigsten beachtete Zusammenhang ist die lineare Korrelation. Sie kann über Korrelationskoeffizienten angegeben werden und leicht aus Datensätzen bestimmt werden. Bei den Monte-Carlo-Simulationen können lineare Korrelationen für normal- und lognormalverteilte Parameter berücksichtigt werden, sofern sie bekannt sind. Es bestehen dabei allerdings theoretischen Einschränkungen bezüglich der Korrelationskoeffizienten. Mehrere Parameter können nicht beliebig miteinander korreliert sein. Eine vollständige Korrelation eines Parameters mit zwei anderen führt z.B. automatisch ebenfalls zu einer vollständigen Korrelation dieser Parameter. Sollen Monte-Carlo-Simulationen mit linearen Korrelationen durchgeführt werden müssen die Einschränkungen dieser Art beachtet werden. Bestehen nicht-lineare Korrelationen in Form von funktionellen Zusammenhängen lassen sie sich im Modell ebenfalls einbauen, wobei in diesem Fall bei Monte-Carlo-Simulationen die Verteilungen der von dem funktionellen Zusammenhang betroffenen Parametern direkt voneinander abhängen und nicht mehr unabhängig voneinander gewählt werden können.

8.3.1 Bekannte Korrelationsmatrix

Bei ausschließlich linear korrelierte Transferraten lassen sich die Korrelationskoeffizienten zwischen je zwei Transferraten angeben und es besteht die Möglichkeit die Korrelationen zu berücksichtigen, sofern sie den theoretischen Einschränkungen genügen. Dazu müssen „nur“ alle Korrelationskoeffizienten berechnet und in Matrixform aufgetragen werden. Korrelierten Zufallszahlen für die Simulationen lassen sich dann wie in Kapitel 1.7.5 beschrieben erzeugen. Es ist nicht davon auszugehen, dass es sich bei den Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Transferraten nur um den Spezialfall lineare Korrelationen handelt, so dass die Möglichkeit durch Korrelationsmatrizen den Zusammenhang der Transferraten beschreiben zu können, die Realität nur in Ausnahmen korrekt wiedergeben kann. Ein großes Problem bei diesem Ansatz stellt zudem die Bestimmbarkeit der linearen Korrelationsanteile dar. Statistisch auswertbare Datensätze zu den Transferkoeffizienten der biokinetischen Modelle liegen nicht vor und können auch nicht generiert werden, da die meisten Transferkoeffizienten nicht direkt messbar sind und mit Hilfe von Ausscheidungsraten und Kompartimentinhalten nicht alle Transferraten einzeln berechnet werden können. Selbst die Einbeziehung abschätzbarer linearer Korrelationen der generischen Inkorporationsmodelle ist für die Untersuchung des Einflusses auf die Unsicherheiten nur dann sinnvoll, wenn sie zu bedeutenden Streuungen bei den Ausscheidungen mit den messbaren Exkrementen führen und nicht von Variationen anderer Parameter um Größenordnungen übertroffen werden. Aufgrund der geringen Kenntnis linearer Korrelationen und der fehlenden Bestimmbarkeit sinnvoller Korrelationsmatrizen bringt eine Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Korrelationsmatrizen keinen Informationsgewinn.

8.3.2 Einfluss korrelierter Depositionsumverteilung zwischen Leber und Skelett

In den aktuellen biokinetischen Modellen für Plutonium wird angenommen, dass sich die inkorporierte Aktivität primär in Skelett und Leber anreichert. Autopsiedaten zeigen eine breite inter-individuelle Streuung des Verhältnisses zwischen diesen beiden Hauptspeicherorganen. Heutzutage ist eine größere Anzahl an Autopsiedaten über die Plutoniumbelastung von Leber und Skelett verfügbar [Gui84, Kat88, Par97, Kat04, Sus02, McI89, New98]. Im Gegensatz zu den absoluten Plutoniumdepositionen ist das Verhältnis zwischen den beiden Organen von der Gesamtaktivitätsaufnahme und dem Inkorporationspfad weitgehend unabhängig. Betrachtet man die verschiedenen biokinetischen Modelle so wird dieses Verhältnis anfangs von dem Verhältnis des Transfers vom Blut in die Leber zum Transfer vom Blut in die Knochen bestimmt. Erst später kommt die unterschiedliche strukturelle Zusammensetzung der beiden Organe in den verschiedenen Modellen zum Tragen. Das Verhältnis der Transportraten in Skelett und Leber ist bei der Erstellung von Plutoniummodellen von großer Wichtigkeit und wurde unter dem Namen „partitioning factor“ wie folgt definiert [Lóp08]:

$$p_{Skel} = \frac{f_{Skel}}{f_{Skel} + f_{Liv}} = \frac{f_{Skel}}{f_{tot}} \quad p_{Skel} \in [0; 1] \quad (8.1)$$

mit:

f_{Skel} : Summe der Transferraten in alle Skelettkompartimente

f_{Liv} : Summe der Transferraten in alle Leberkompartimente

f_{tot} : Summe der Transferraten in alle Skelett- und Leberkompartimente

Definitionsgemäß kann der partitioning factor p_{Skel} zwischen 0 und 1 schwanken. Da das Depositionsverhältnis sich mit der Zeit verändern kann und dann von den Anfangswerten, die dem Transferratenverhältnis entsprechen, abweicht, kann eine allgemeinere, auf die Deposition bezogene Formel aufgestellt werden:

$$p_{Skel}(t) = \frac{q_{Skel}(t)}{q_{Skel}(t) + q_{Liv}(t)} = \frac{q_{Skel}(t)}{q_{tot}(t)} \quad t > 0 \quad (8.2)$$

Wobei $q_i(t)$ der Plutoniumaktivität im i -ten Organ/Gewebe zur Zeit t entspricht. Die Funktionswerte dieser allgemeineren Formel liegen ebenfalls zwischen 0 und 1. p_{Skel} existiert dann streng genommen zum Zeitpunkt des Intakes noch nicht, sondern erst nachdem der erste Stofftransfer in ein Leber- oder Skelettkompartiment stattgefunden hat.

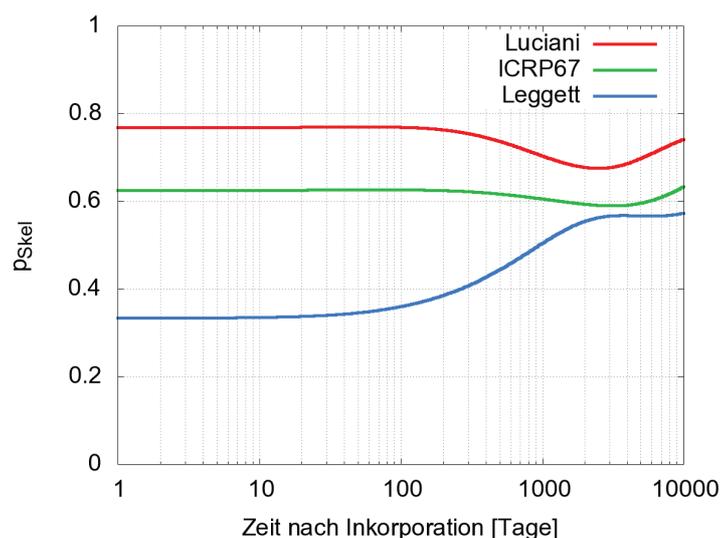


Abbildung 8.1: $p_{Skel}(t)$ für die aktuellen biokinetischen Modelle für Plutonium

Trotz der Wichtigkeit von $p_{Skel}(t)$ gibt es bei den aktuellen biokinetischen Modellen beträchtliche Unterschiede in diesem Wert (Tab.8.1). Ein Grund dafür könnte die große individuelle Variation sein, die die Bestimmung eines allgemeingültigen Werts unmöglich macht. Der partitioning factor ist im ICRP 67 Modell [ICR95b] quasi zeitkonstant, während er in dem von Leggett [Leg05] vorgeschlagenen Modell eine starke Zeitabhängigkeit zeigt. Die Werte für $p_{Skel}(t)$ des Modells von Luciani [Luc00] liegen über den kompletten Zeitbereich über denen der beiden anderen Modelle. Tabelle 8.1 zeigt die Anfangswerte und die Werte nach 10 000 Tagen der drei untersuchten Modelle.

	ICRP 67	Luciani	Leggett
$p_{Skel}(t \rightarrow 0)$	0,625	0,768	0,333
$p_{Skel}(t = 10000)$	0,633	0,741	0,573

Tabelle 8.1: Anfangs- und Langzeitwerte von p_{Skel} einiger biokinetischer Modelle.

Das Verteilungsverhältnis (p_{Skel}) vom Blut in die Leber und das Skelett der Modelle kann verändert werden, ohne dass sich der Gesamtanteil (f_{tot}) der Aktivität ändert, die aus dem Blut in die beiden Organe fließt, d.h. f_{tot} kann konstant gehalten werden, während p_{Skel} variiert wird (Gl. 8.3.2). Dies führt dazu, dass der Transfer vom Blut in die anderen Organe nur indirekt über das unterschiedliche Rückhaltevermögen von Leber und Skelett und damit den unterschiedlichen Rückfluss ins Blut beeinflusst wird. Damit wird die Veränderung der Plutoniumanreicherung in den anderen Organen so gering wie möglich gehalten.

Wird der Wert für f_{tot} aus dem jeweiligen biokinetischen Modell übernommen, lassen sich die Verteilungsanteile aus dem Blut in Skelett und Leber für gegebene p_{Skel} wie folgt berechnen:

$$f_{Skel} = p_{Skel} \cdot f_{tot} \quad (8.3)$$

$$f_{Liv} = (1 - p_{Skel}) \cdot f_{tot} \quad (8.4)$$

Die aktuellen Plutoniummodelle entleeren das Blutkompartiment in nur 1 Leberkompartiment aber in bis zu 4 von 6 Skelettkompartimente. Der Anteil des in das Skelett transportierten Plutoniums teilt sich in die Fraktionen „resting cortical“ f_{rc} , „resting trabecular“ f_{rt} , „forming cortical“ f_{fc} und „forming trabecular“ f_{ft} auf.

$$f_{Skel} = f_{rc} + f_{rt} + f_{fc} + f_{ft} \quad (8.5)$$

Diese Fraktionen können wiederum mittels Faktoren (g_{xx}) als Anteil des Gesamtverteilungsanteils in das Skelett (f_{Skel}) dargestellt werden:

$$f_{rc} = g_{rc} \cdot f_{Skel} \quad f_{rt} = g_{rt} \cdot f_{Skel} \quad f_{fc} = g_{fc} \cdot f_{Skel} \quad f_{ft} = g_{ft} \cdot f_{Skel} \quad (8.6)$$

mit:

$$g_{rc} + g_{rt} + g_{fc} + g_{ft} = 1 \quad (8.7)$$

Um die Verhältnisse der Plutoniumdeposition in den Knochenkompartimenten nicht zu verändern, müssen die Transferraten vom Blut in die Skelett- und Leberkompartimente für gegebene p_{Skel} neu berechnet werden. Die Aufteilung im Skelett auf die verschiedenen Kompartimente bleibt hierbei gleich.

$$\begin{aligned} f_{rc} &= g_{rc} \cdot p_{Skel} \cdot f_{tot} \\ f_{rt} &= g_{rt} \cdot p_{Skel} \cdot f_{tot} \\ f_{fc} &= g_{fc} \cdot p_{Skel} \cdot f_{tot} \\ f_{ft} &= g_{ft} \cdot p_{Skel} \cdot f_{tot} \\ f_{Liv} &= (1 - p_{Skel}) \cdot f_{tot} \end{aligned} \quad (8.8)$$

Auswertung vorhandener Daten:

Das Verhältnis der Plutoniumdeposition in Leber und Skelett muss über die Aktivitätsbestimmung von Gewebeproben ermittelt werden und kann daher nur nach dem Tod des kontaminierten Menschen mittels Autopsien durchgeführt werden. Inzwischen sind einige Daten veröffentlicht, die über detaillierte Autopsiestudien gewonnen wurden. Oft sind sowohl Informationen über die Deposition von ^{238}Pu als auch ^{239}Pu verfügbar [Kat88], teilweise für

dieselbe Person. Obwohl in den aktuellen Standardmodellen nicht zwischen der Biokinetik verschiedener Isotope eines Elements unterschieden wird, gibt es Hinweise auf mögliche Isotopenabhängigkeiten [Kat88, Gui84, Par97]. Zum Beispiel wurden Unterschiede bei der Plutoniumanreicherung in Lunge, Leber und Skelett von Tieren festgestellt, die einem Aerosol mit $^{238}\text{PuO}_2$ und $^{239}\text{PuO}_2$ ausgesetzt wurden [Bai74b]. Daher wurde die verwendeten Autopsiedaten [Kat04, Kat88, Sus02] auf signifikante Unterschiede zwischen p_{Skel} von ^{238}Pu und ^{239}Pu untersucht. Verschiedene statistische Tests [Sac04] wurden durchgeführt um Unterschiede zwischen den beiden Verteilungen zu verifizieren:

- Wilcoxon-Rang-Summen-Test
- Mann-Whitney U Test
- Siegel-Tukey-Test
- Student's T-Test
- Kruskal-Wallis Varianzanalyse
- F-Test
- Zweiseitiger Kolmogorov-Smirnov-Test

Keiner der angewendeten statistischen Tests zeigte signifikante Unterschiede der Verteilungen von p_{Skel} für ^{238}Pu und ^{239}Pu . Daher können die zwei Datensätze als Stichprobe einer Grundgesamtheit aufgefasst werden und zu einem Datensatz mit höherer statistischer Aussagekraft vereint werden.

Statistische Verteilung von p_{Skel} zum Zeitpunkt der Autopsie:

Bei den meisten Personen die einer Autopsie unterzogen wurden und bei denen die Plutoniumbelastung von Leber und Skelett bestimmt wurde, steht der genaue Zeitpunkt der Kontamination nicht fest. Der Zeitraum zwischen Inkorporation und Autopsie ist somit nicht exakt bestimmbar. Oft handelt es sich um wiederholte Kontaminationen oder chronische Kontaminationen über einen längeren Zeitraum, besonders zu Beginn ihres Arbeitslebens. Typischerweise liegen zwischen Zufuhr und Autopsie mehrere Jahrzehnte. Deshalb wurde ein realistischer Durchschnittswert von 10 000 Tagen angenommen. Um mögliche theoretische Verteilungen für p_{Skel} zu bestimmen, wurden die Daten mit verschiedenen Wahrscheinlichkeitsverteilungen verglichen. χ^2 -Tests verwerfen die Annahme, dass es sich bei den Daten um eine Stichprobe aus Gleich-, Dreieck- oder Lognormalverteilungen handelt. Über ihre Parameter angepasste Normal- und Betaverteilungen können jedoch nicht ausgeschlossen werden und kommen deshalb als mögliche Verteilungsformen für p_{Skel} in Betracht 8.2. Obwohl die Normalverteilung statistisch akzeptabel erscheint um die Verteilung der Daten zu beschreiben, ist sie aus mathematischer Sicht ungeeignet, da sie unbegrenzt ist, während p_{Skel} definitionsgemäß nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. Im Gegensatz dazu sind Betaverteilungen auf ein beliebig wählbares Intervall begrenzt. Über ihre Parameter lassen sie sich sehr gut an die Daten anpassen.

sen.

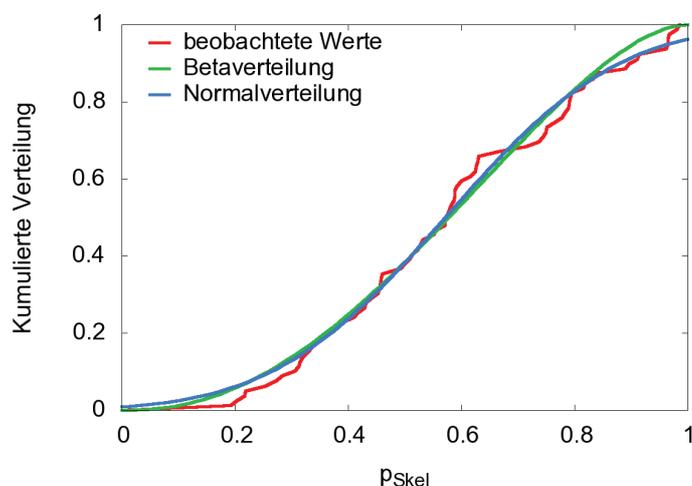


Abbildung 8.2: Kumulative relative Häufigkeiten für p_{Skel} der beobachteten Daten und Verteilungsfunktionen für angepasste Beta- und Normalverteilungen.

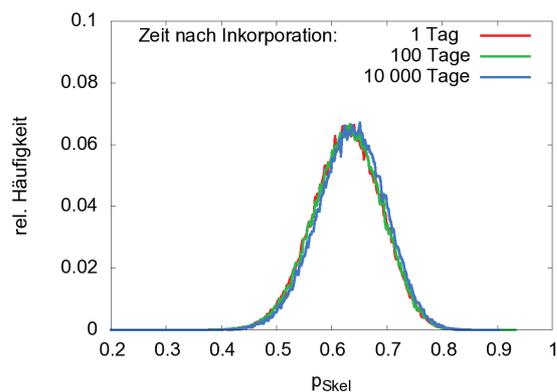


Abbildung 8.3: Verteilungen der simulierten Werte von p_{Skel} für das ICRP67-Modell zu verschiedenen Zeiten.

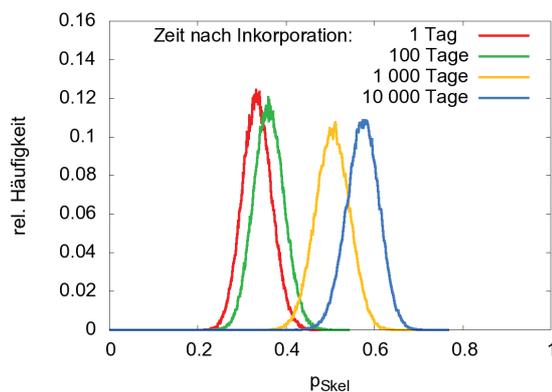


Abbildung 8.4: Verteilungen der simulierten Werte von p_{Skel} für das Leggett-Modell zu verschiedenen Zeiten.

Monte-Carlo-Simulationen aktueller biokinetischer Modelle mit betaverteilten Transferatenverhältnis:

Eine analytisch geschlossene Herleitung der Verteilung der Modellparameter aus den Depositionsverteilungen lässt sich nur für einfachste Modelle berechnen. Bei den verwendeten komplexen Modellen ist dies auf Grund des nicht-linearen funktionellen Zusammenhangs der Kompartimentinhalte mit den Transferraten nicht möglich. Mit Monte Carlo Methoden lassen sich De-

positionsverteilungen mit Modellen mit verteilten Modellparametern numerisch bestimmen. In einem ersten Ansatz wurde die für die langfristige Deposition beobachtete Betaverteilung dem Transferratenverhältnis in Monte Carlo Simulationen zugrunde gelegt. Bei diesen Simulationen stimmen die Verteilungen der simulierten Depositionsverhältnisse für kleine Zeiten gut mit der beobachteten überein. Werden langfristige Verhältnisse berechnet (s. Abb.8.3 und 8.4 unterscheiden sich deren Verteilungen aber deutlich von den physiologischen, die in diesem Zeitraum beobachtet wurden. Mit der zeitlichen Veränderung von p_{Skel} in den nicht variierten biokinetischen Modellen verschiebt sich auch der Mittelwert der Verteilung von p_{Skel} der Simulationen mit verrauschten Modellparametern (Abb. 8.5). Die Annahme, dass das Transferratenverhältnis der gleichen Wahrscheinlichkeitsverteilung folgt wie das langfristige Depositionsverhältnis ist damit widerlegt. Können Mittelwert und Streuung der Betaverteilung so angepasst werden, dass die langfristigen Depositionsverhältnisse von Simulation und Messung übereinstimmen, ist eine Betaverteilung der Transferratenverhältnisse nicht mehr ausgeschlossen. Bei optimal gewählten Parametern der Betaverteilung geben χ^2 -Anpassungstests keine Hinweise darauf, dass es sich bei den mit dem ICRP- und Luciani-Modell erstellten Verteilungen um Stichproben handelt, die nicht der gleichen theoretischen Wahrscheinlichkeitsverteilungen folgen wie die beobachteten Daten. Es lässt sich aber keine Betaverteilung finden, für die das auch für das Leggett-Modell gilt. Betaverteilungen sind also in der Lage die inter-individuelle Variation der Transferraten im ICRP- oder Luciani-Modell, nicht aber im Leggett-Modell zu beschreiben. Will man eine Verteilung für das Transferratenverhältnis bestimmen mit der die beobachtete Depositionsverteilung auch mit dem Leggett-Modell reproduzierbar ist, kann eine Transformationstabelle aufgestellt werden, die den verschiedenen Transferratenverhältnissen ($p_{Skel}(0)$) die entsprechenden Depositionsverhältnisse ($p_{Skel}(10\,000)$) zuordnet (Graphisch dargestellt in Form einer Transformationskurve in Abb.8.5). Auf Basis dieser Tabelle ist eine Rücktransformation der beobachteten Werte in die Modellparameter möglich.

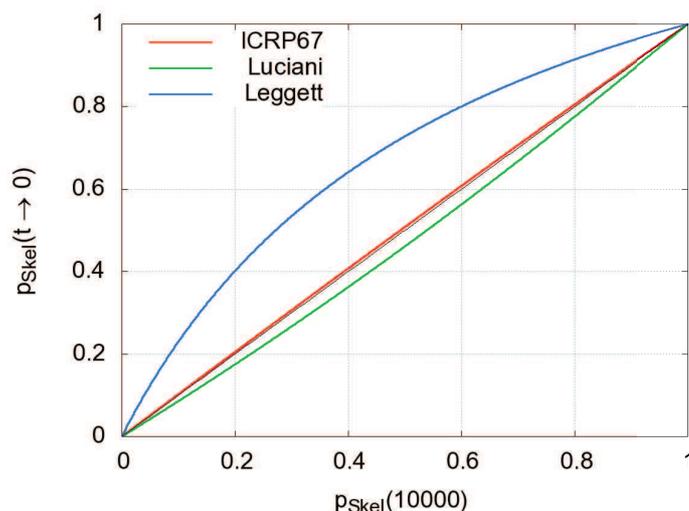


Abbildung 8.5: Transformationskurve zur Berechnung der Transferraten-verhältnisse ($p_{Skel}(t \rightarrow 0)$) aus den Depositionsverhältnissen ($p_{Skel}(10\,000)$).

Auswirkungen veränderter p_{Skel} -Werte auf die beobachtbaren Ausscheidungsraten (Urin- und Stuhlausscheidung):

Nach einer Aufnahme von Plutonium in den Körper ist es aufgrund der kurzen Reichweite seiner Strahlung außerhalb des Körpers nicht direkt nachweisbar. Aufnahmemenge und -zeitpunkt müssen über Ausscheidungsanalysen und biokinetischen Modelle abgeschätzt werden. Reichern sich individuell unterschiedliche Fraktionen des Nuklids in Leber und Skelett an, hat dies Einfluss auf das Verhältnis der Aktivitätsausscheidung mit dem Urin und Stuhl. Physiologisch lässt sich damit begründen, dass das in der Leber gespeicherte Plutonium über die Galle mit der Gallenflüssigkeit in den Verdauungstrakt gelangt und dann über den Stuhl ausgeschieden werden kann. Das Ausmaß des Einflusses lässt sich mit Simulationen mit verändertem p_{Skel} untersuchen. Ein verändertes Depositionsverhältnis zwischen Leber und Skelett beeinflusst die tägliche Ausscheidung von Plutonium mit dem Urin nur leicht, da diese von dem Plutoniumanteil im Blut abhängt und dieser nur indirekt ($f_{tot} = \text{const.}$) über das unterschiedliche Speichervermögen von Skelett und Leber verändert wurde. Die Ausscheidung mit dem Stuhl hängt hingegen direkt mit dem Anteil des in der Leber abgelagerten Plutoniums zusammen und ist deshalb empfindlich auf Veränderungen von p_{Skel} . Generell ist eine Verschiebung der Ausscheidungsverhältnisse erst nach einer mehrtägigen Verzögerung feststellbar. Die Verzögerungsdauer hängt hauptsächlich mit der Modellstruktur der Leber und der Verweilzeit des Plutoniums in den Leberkompartimenten bis es zur Ausscheidung kommt zusammen. Beim ICRP-Modell ist diese Verzögerung am größten (> 10 Tage), während beim Leggett-Modell auch kurzfristig (4-5 Tage nach der Zufuhr) deutliche Ausscheidungsverschiebungen erkennbar sind. Das Ausscheidungsverhältnis des Luciani-Modells unterscheidet sich deutlich von den beiden anderen. Die Auswirkungen einer Veränderung von p_{Skel} sind zeitlich zwischen den beiden anderen Modellen am stärksten. Den größten Einfluss hat ein veränderter p_{Skel} -Wert je nach Modell nach einigen zehn bis mehreren Hundert Tagen (s. Abb.8.3.2). Anhand von Messungen der Ausscheidungsverhältnisse in diesem Zeitraum lässt sich ein individueller partitioning factor am genauesten schätzen. Eine Verbesserung der individuelle Dosisberechnung ist damit möglich.

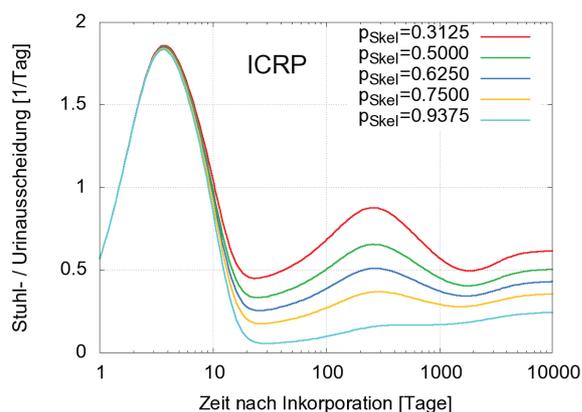


Abbildung 8.6: Verhältnis der täglichen Ausscheidungsrate mit Stuhl und Urin für einige p_{Skel} -Werte für das ICRP-Modell

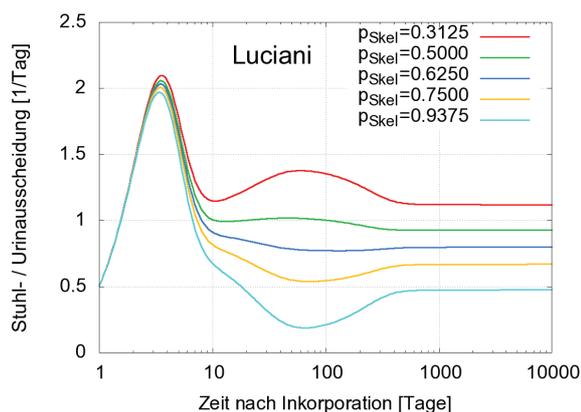


Abbildung 8.7: Verhältnis der täglichen Ausscheidungsrate mit Stuhl und Urin für einige p_{Skel} -Werte für das Luciani-Modell

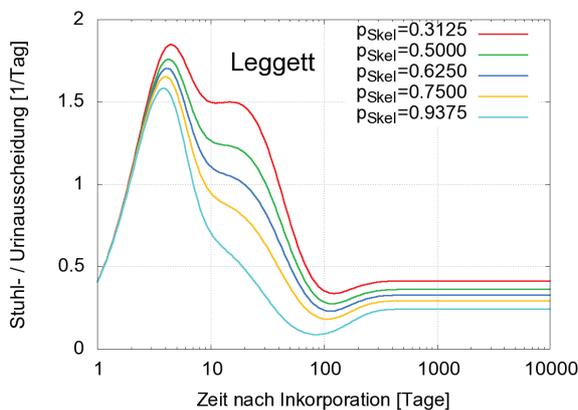


Abbildung 8.8: Verhältnis der täglichen Ausscheidungsrate mit Stuhl und Urin für einige p_{Skel} -Werte für das Leggett-Modell

Über den partitioning factor lässt sich das Verhältnis der Deposition in Skelett und Leber einfach variieren, ohne dass andere Organe direkt davon betroffen sind. Der Einfluss interindividueller Variation dieses Verhältnisses lässt sich somit über diesen Modellparameter mittels Monte-Carlo-Simulationen untersuchen. Dazu wurden geeignete Datensätze über die Plutonium in Skelett und Leber ermittelt und daraus mögliche Verteilungen für die Transferratenverteilung bestimmt, die sich jedoch für die verschiedenen aktuellen biokinetischen Modelle unterscheiden. Leber- und Skelettdepositionen lassen sich nicht im lebenden Menschen bestimmen und können deshalb nur indirekt aus dem Verhältnis der ausgeschiedenen Plutoniummenge mit dem Stuhl und Urin abgeschätzt werden und so zur Verbesserung der individuellen Dosisabschätzung beitragen.

Kapitel 9

Dosisabschätzung

Aufgabe der internen Dosimetrie ist die Überwachung von Personen, die mit freien Radionukliden in Berührung kommen, auf Inkorporationen und die Berechnung der aus diesen resultierenden Strahlendosen um die Einhaltung der gesetzlich vorgegebenen Grenzwerte sicher zu stellen [Boe91, IAE03, Mar05a]. Nur bei medizinischen Anwendungen steht die Aufnahme der Menge des verabreichten Radionuklids fest. Wurden Radionuklide versehentlich inkorporiert ist die aufgenommene Menge und oft auch der Zeitpunkt der Inkorporation ungewiss. Dann muss in einem ersten Schritt anhand von Vorfallsberichten, Ergebnissen von Raumlufüberwachungen, Messungen in Ganz- und Teilkörperzählern und Ausscheidungsanalysen auf Inkorporationsweg, -zeitpunkt, Nuklidzusammensetzung, chemische und physikalische Form und die Menge des inkorporierten Stoffes geschlossen werden. Berichte und Raumlufüberwachungen können zur Unterstützung der Bestimmung der aufgenommenen Menge des Radionuklids mit biokinetischen Modelle [Bea63, Hea57] herangezogen werden bzw. eine erste Abschätzung liefern.

Die Informationen, die in diesem ersten Schritt gewonnen wurden, gehen dann in einem zweiten Schritt in die Auswahl und Anpassung der dosimetrischen Modelle ein. Mit ihnen werden die Aufenthaltsdauer des Radionuklids in den verschiedenen Organen, die Anzahl der dort stattfindenden Zerfälle und mittels Strahlenabsorptionsrechnungen die erzeugten Folgedosen berechnet.

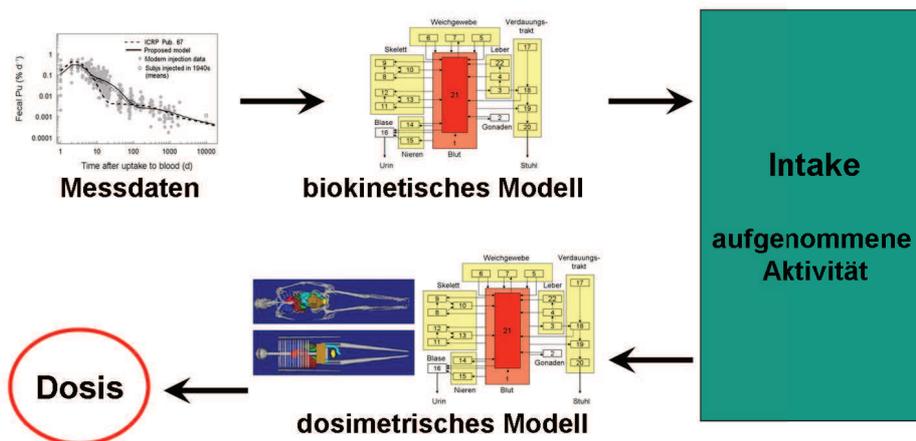


Abbildung 9.1: Arbeitsablauf der internen Dosimetrie

9.1 Klassische Dosisabschätzung

Die interne Dosimetrie lässt sich in zwei Schritte aufteilen:

- Bestimmung der aufgenommenen Menge eines Radionuklids (und des Aufnahmezeitpunkts) anhand der in den Ausscheidungsproben gefundenen Mengen (inverses Problem)
- Bestimmung der Strahlendosis, die aus der Aufnahme eines Radionuklids resultiert.

Für die Berechnung der aus einer Inkorporation eines Radionuklids resultierenden Strahlendosis werden Dosiskoeffizienten verwendet [BMU01b]. Dosiskoeffizienten stellen eine Beziehung zwischen der gemessenen Aktivität (Bq) eines radioaktiven Strahlers, der in den menschlichen Körper gelangt ist, und der Strahlenexposition als Äquivalentdosis für den Gesamtkörper oder als Organdosen für die einzelnen Organe her. Zur Berechnung der Dosiskoeffizienten wird die Verteilung im Körper über die biokinetischen Standardmodelle berechnet und über die Zeit integriert. Aus diesem Integral lässt sich die Anzahl der Zerfälle in den verschiedenen Organen bestimmen. Bei den Kernzerfällen wird Strahlung emittiert. Den Verlauf der Strahlengänge und die in den verschiedenen Geweben deponierte Energie kann simuliert werden und führt über die Gewichtungsfaktoren zu Organ- und Effektivdosen.

Berechnung der Zufuhr

Um aus mehreren Ausscheidungsanalysen zu unterschiedlichen Zeiten die aufgenommene Menge eines Radionuklids abzuschätzen, werden die im Ausscheidungsprodukt zu erwartenden messbaren Aktivitäten mit Hilfe von biokinetischen Modellen berechnet. Dazu wird von einer Zufuhr von einem Becquerel ausgegangen und die daraus folgende Ausscheidung zu den Zeiten der Messungen berechnet.

Zur Darstellung wurde hier (Abb.9.2) das systemische Modell der ICRP verwendet. Für die verschiedenen Inkorporationspfade ergeben sich unterschiedliche Kurven, das Berechnungsprinzip ist immer das Gleiche. Der Faktor zwischen den berechneten und den gemessenen Werten ist die insgesamt aufgenommene Aktivität. Da die gemessenen Werte jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet sind, findet man in der Regel keinen einheitlichen Faktor zwischen den berechneten und gemessenen Werten (Abb. 9.3). Um trotzdem eine Abschätzung vornehmen zu können, sucht man den am besten passenden Faktor. Hierzu minimiert man meist die Summe der Abstandsquadrate der logarithmierten Werte, damit trotz der unterschiedlichen Größenordnung der einzelnen Werte die Bedeutung der größten Werte nicht überschätzt wird.

$$\text{Minimierung von } \sum_{i=1}^n (\log(Qx_{b,t_i}) - \log(x_{m,t_i}))^2 \quad \text{bezüglich } Q \quad (9.1)$$

mit:

- n : Anzahl der Messwerte
- $x_{m,t_1}, \dots, x_{m,t_n}$: Messwerte
- $x_{b,t_1}, \dots, x_{b,t_n}$: berechnete Werte
- Q : geschätzte aufgenommene Aktivität

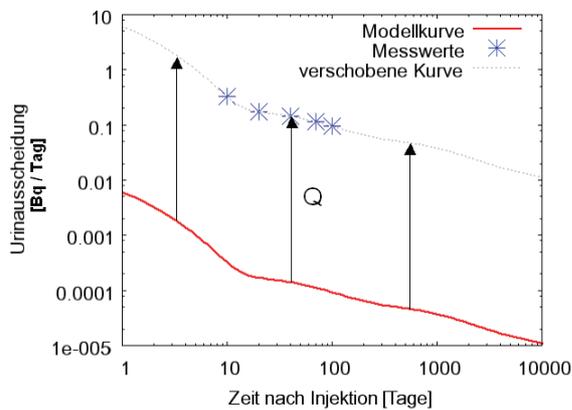


Abbildung 9.2: Berechnung der aufgenommenen Aktivität (ideale Messwerte)

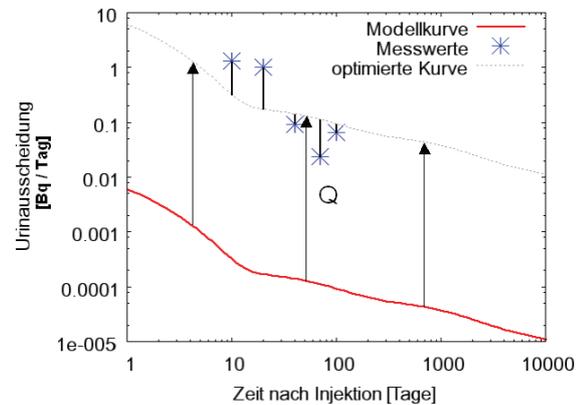


Abbildung 9.3: Berechnung der aufgenommenen Aktivität (reale Messwerte)

Es lässt sich zeigen, dass diese Art der Schätzung für lognormalverteilt gestreute Messwerte bei gleichbleibender Streuung einen optimalen Schätzer darstellt [Lim01].

9.2 Dosisabschätzung mit Bayes-Methoden

9.2.1 Frequentistischer Wahrscheinlichkeitsbegriff

Wahrscheinlichkeiten können als relative Häufigkeiten interpretiert werden. Kann ein Zufallsexperiment beliebig oft wiederholt werden, nähert sich bei großer Anzahl die relative Häufigkeit der Wahrscheinlichkeit an. Es gilt:

$$P(A) := \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{n_A}{n} \quad (9.2)$$

mit:

$P(A)$: Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis A

n_A : Häufigkeit des Ergebnisses A

n : Anzahl der Zufallsexperimente.

Eine typische Problemstellung ist die die Frage nach der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bei bekanntem Zufallsexperiment.

9.2.2 Bayes'scher Wahrscheinlichkeitsbegriff

Der englische Mathematiker Thomas Bayes erweiterte den Begriff „Wahrscheinlichkeit“. Nach ihm ist er nicht nur die relative Häufigkeit, sondern auch ein Grad persönlicher Überzeugung [Sac04]. Mit dieser Definition kann die Plausibilität einer Aussage bemessen werden und z.B. Parameter geschätzt werden.

Satz von Bayes:

Der Satz von Bayes lautet:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \cdot P(A)}{P(B)} \quad (9.3)$$

mit:

$P(A|B)$: Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis A unter der Bedingung, dass B eingetreten ist

$P(A)$: (A-priori-) Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis A

$P(B|A)$: Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis B unter der Bedingung, dass A eingetreten ist

$P(B)$: (A-priori-) Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis B

Der Satz wird verwendet um mit bedingten Wahrscheinlichkeiten zu rechnen. Ein typisches Anwendungsgebiet ist die Rückwärtsinduktion, d.h. man nutzt die Methoden der Wahrscheinlichkeitstheorie um von dem Ergebnis auf die Ursache zu schließen. Die Rückwärtsinduktion wird bei der internen Dosimetrie zur Bestimmung der aufgenommenen Menge eines Radionuklids mittels Ausscheidungsanalysen genutzt. Wurde eine bestimmte Menge

einer Radionuklids inkorporiert (Ursache), wird das Nuklid nach einer Latenzzeit mit Urin und Stuhl ausgeschieden und kann dort nachgewiesen werden (Ergebnis). Die nach einer bestimmten Zeit bei den Ausscheidungsanalysen gemessene Menge kann von Person zu Person variieren. Die Messwerte einer Kohorte lassen sich als Häufigkeitsverteilungen auftragen und geben dann Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit bestimmte Werte zu messen. Aus den Messwerten einer Person mit unbekannter Inkorporation kann im Umkehrschluss über die Rückwärtsinduktion mittels der Häufigkeitsverteilungen auf die inkorporierte Menge des Radionuklids geschlossen werden.

Ist die A-priori-Wahrscheinlichkeit für das Ereignis A nicht bekannt, soll das Ergebnis des Rückschlusses durch die angenommene Wahrscheinlichkeitsverteilung nicht verzerrt werden. Dies kann durch eine A-priori-Gleichverteilung erreicht werden.

9.2.3 Maximum-Likelihood-Schätzer

Bei der Maximum-Likelihood-Methode [Fis12] hängt eine Zufallsvariable X von den Parametern p ab. Im diskreten Fall lässt sich die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Wertesatz der Parameter mit Hilfe des Satzes von Bayes wie folgt berechnen:

$$P(p|x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{P(x_1|p) \cdot P(p)}{P(x_1)} \cdot \frac{P(x_2|p) \cdot P(p)}{P(x_2)} \cdot \dots \cdot \frac{P(x_n|p) \cdot P(p)}{P(x_n)} \quad (9.4)$$

mit:

- x_i : Realisation der Zufallsvariable X
- p : Parametersatz
- $P(p|x_1, x_2, \dots, x_n)$: Wahrscheinlichkeit für Parametersatz p unter der Bedingung, dass x_1, x_2, \dots, x_n eingetreten sind
- $P(p)$: Wahrscheinlichkeit für Parametersatz p
- $P(x_i)$: Wahrscheinlichkeit für die Realisation x_i

Ist die Zufallsvariable X kontinuierlich, können keine Wahrscheinlichkeiten $P(x_i)$ angegeben werden. Sind dafür die Wahrscheinlichkeitsdichten $f(x_i|p)$ für die Realisationen der Zufallsvariablen x_i für einen Parametersatz p bekannt, kann eine sogenannte Likelihood-Funktion gebildet werden. Hat man keine Informationen über die Verteilung der Parameter, möchte man bei der Parameterschätzung keine Verzerrung durch die gewählte A-priori-Verteilung von p und nimmt alle Werte für p als gleichwahrscheinlich an. Für die Realisationen der Zufallsvariable x_1, \dots, x_n können ebenfalls keine Verteilungen angegeben werden. Bei der Berechnung der Likelihood-Funktion $L(p)$ sind deshalb nur die Wahrscheinlichkeitsdichten $f(x_i|p)$ zu berücksichtigen.

$$L(p) = \prod_{i=1}^n f(x_i|p) \quad (9.5)$$

mit:

x_i : Realisation der Zufallsvariable X

p : Parametersatz

$f(x_i|p)$: Wahrscheinlichkeitsdichte der Zufallsvariable X an der Stelle x_i für den Parametersatz p

Für den wahrscheinlichsten Wertesatz der Parameter p hat die Likelihood-Funktion ihr Maximum.

Wird diese Funktion in Abhängigkeit von p maximiert, erhält man die Maximum-Likelihood-Schätzung für p . Der Maximum-Likelihood-Schätzer ist in diesem Sinne der plausibelste Parametersatz für die Realisierungen x_1, \dots, x_n der Zufallsvariablen X. Sind die Wahrscheinlichkeitsdichten $f(x_i|p)$ als Funktionen gegeben, kann die Suche nach dem Maximum der Likelihood-Funktion erfolgen, indem man partielle Ableitungen nach p bildet und diese Null setzt. Bei komplizierten Exponentenausdrücken ist dies sehr aufwändig. Oft bietet es sich dann an die logarithmierte Likelihood-Funktion verwendet, da sie an derselben Stelle wie die nicht-logarithmierte Dichtefunktion ein Maximum besitzt, jedoch einfacher zu berechnen ist:

$$l(p) = \ln \left(\prod_{i=1}^n f(x_i|p) \right) = \sum_{i=1}^n \ln f(x_i|p) \quad (9.6)$$

Bei der Berechnung der Zufuhr in der internen Dosimetrie sind die Wahrscheinlichkeitsverteilungen zu den verschiedenen Messzeiten für die bei den Ausscheidungsanalysen gefundenen Aktivitäten unbekannt. Man geht von Lognormalverteilungen mit konstanten Variationskoeffizienten aus und kann dann die Maximum-Likelihood-Schätzung auf die Minimierung der Abstandsquadrate der logarithmierten Werte reduzieren (vgl. Kap. 9.1). Man muss davon ausgehen, dass die Annahme konstanter Variationskoeffizienten eine Vereinfachung ist, die bei Verwendung nur eines Ausscheidungsprodukts nicht immer zutrifft, bei Kombination von verschiedenen Ausscheidungsprodukten, z.B. Stuhl- und Urindaten, sehr unwahrscheinlich. Um Daten zu berücksichtigen die Verteilungen entstammen mit verschiedenen Variationskoeffizienten muss der Schätzer entsprechend angepasst werden. Lassen sich explizite Verteilungen für die ausgeschiedenen Aktivitäten angeben, ist die Berücksichtigung aller Informationen dieser Verteilungen nicht mehr mit einem vereinfachten Schätzverfahren möglich und es muss eine echte Maximum-Likelihood-Schätzung erfolgen. Die Monte-Carlo-Simulationen mit variierten Transferraten liefern solche Verteilungen. Werden Ausscheidungsdaten zu verrauschten Modellen generiert und anhand der so erzeugten Daten die Zufuhr berechnet, lassen sich verschiedene Schätzverfahren miteinander vergleichen. Abbildung 9.4 zeigt am Beispiel des ICRP67-Modells mit zu 5 Zeiten generierten Urindaten die Verteilungen, die für die berechnete Zufuhr

entstehen. Sowohl der Schätzer, der auf der Minimierung der logarithmierten Fehlerquadrate, als auch der Maximum-Likelihood-Schätzer, der Verteilungen verwendet, die durch vorausgehende Simulationen entstanden sind, sind erwartungstreu. Der Maximum-Likelihood-Schätzer führt zu einer schmaleren Verteilung mit geringerer Schiefe. Im Unterschied zum klassischen Schätzverfahren werden durch das Maximum-Likelihood-Schätzverfahren unterschiedliche Variationskoeffizienten der Verteilungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten sowie ihr kompletter Verlauf berücksichtigt [Gel04, Mil02b, Mil07, Mil01].

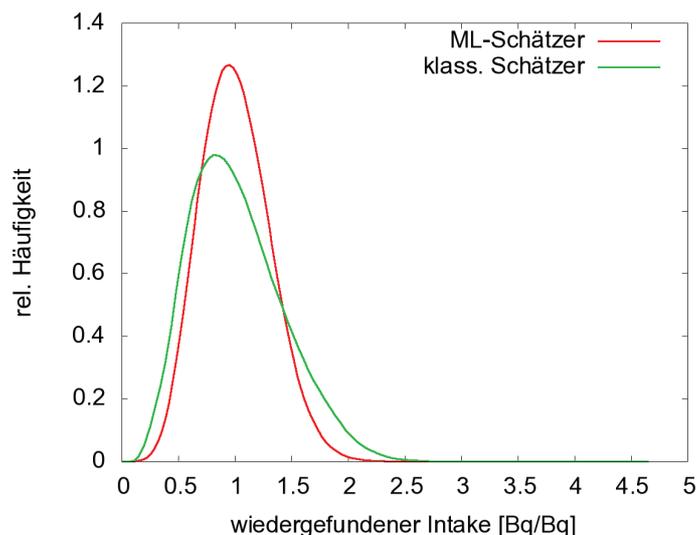


Abbildung 9.4: Anteil des wiedergefundenen Intakes nach klassischer Schätzung und Maximum-Likelihood-Schätzung

9.2.4 Markov-Chain-Monte-Carlo

Eine andere Möglichkeit Bayes-Methoden zur Bestimmung der aufgenommenen Menge eines Radionuklids zu verwenden, ist die Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (MCMC-Methode) [Gel96]. Oft ist es eine Vielzahl an Unsicherheiten (Zeitpunkt der Inkorporation, Inkorporationsweg, mehrfache bzw. chronische Inkorporation, individuelle Abweichung der Transferkoeffizienten von den Werten des verwendeten Modells, ...) die in ihrer Summe zu den Unsicherheiten eines Messpunkts führen. Die Unsicherheiten können dann nicht genau quantifiziert werden. Der Ansatz von Bayes erlaubt beliebige A-priori-Wahrscheinlichkeitsverteilungen, die bei einer ausreichend großen Anzahl an Messungen nur noch wenig Einfluss auf das Ergebnis haben. Liegen hingegen nur wenige Messpunkte vor, ist ein großer Effekt zu erwarten. Markov-Chain-Monte-Carlo (MCMC) Methoden bieten einen Lösungsansatz der auf dem Bayes-Rückschluss basiert ohne vereinfachende Annahmen. Die Messdaten lassen sich in einem Vektor M zusammenfassen, die zu bestimmenden Parameter in einem Vektor I . Beim inversen Problem muss nun die Wahrscheinlichkeit $P(I|X)$ bestimmt werden, d.h. die Wahrscheinlichkeit eines Parametersatzes I , wenn die Messungen X gemessen

wurden. Werden die verschiedenen Parameter durchvariiert, entstehen Funktionen für die Wahrscheinlichkeitsverteilung. Auf diese Weise kann der „beste“ Parametersatz bestimmt werden. Jedoch wird auch deutlich, dass es sich um einen Parametersatz handelt, der mit Unsicherheiten belegt ist.

Auch in der internen Dosimetrie wird seit einiger Zeit dieser Ansatz verfolgt [Mil02a, Mil08a, Pun08]. Ein Problem dieser Berechnungen bei der Biokinetik ist das Missverhältnis an möglichen Freiheitsgraden und Daten. Bei der MCMC-Methode können beliebig viele Parameter so angepasst werden, dass das biokinetische Modell zu den gemessenen Daten passt. Liegen nur wenige Stuhl- und Urindaten vor so lassen sich, wenn genügend Parameter veränderbar sind, immer Modelle finden, zu denen die Messungen passen. Eine weitere Voraussetzung für die Anwendung dieses Verfahrens ist die Kenntnis über die Verteilung der Parameter die man zur Variation freigibt. Bei der Biokinetik von Radionukliden sind diese Parameterverteilungen aber nur selten bekannt, so dass Annahmen über diese Verteilungen getroffen werden müssen, die sich wiederum auf das Ergebnis auswirken. Aufgrund des Missverhältnisses zwischen verfügbaren Daten und Freiheitsgraden zur Anpassung des Modells an die Daten erscheint die Verwendung der MCMC-Methode in der Biokinetik nur in Sonderfällen sinnvoll. In dieser Arbeit wurde deshalb auf ihre Anwendung verzichtet.

Kapitel 10

Schlussfolgerung und Ausblick

10.1 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung stochastischer Aspekte auf die Dosisabschätzung nach Inkorporation radioaktiver Stoffe am Beispiel Plutonium. Zufällige Abweichungen finden sich in allen Bereichen des mehrstufigen Verfahrens zur Dosisabschätzung. Kann die Strahlung den Körper nicht in ausreichender Form durchdringen, machen sich die stochastischen Effekte bereits bei der direkten Messung ausserhalb des Körpers so stark bemerkbar, dass aus ihnen keine verlässliche Dosisabschätzung erfolgen kann. Daher basieren die Dosisberechnungen in diesem Fall in der Regel auf Ausscheidungsanalysen. Bei der Probennahme bzw. der Sammlung der Proben kommt es zu Sampling-Effekten, da Harn- und Stuhlausscheidung keine kontinuierlichen Prozesse sind. Die darauf folgende radiochemische Analyse und Spektrometrie können mit Tracerbeigaben so korrigiert werden, dass die Unsicherheiten bei der Analytik bei dosisrelevanten Mengen im Vergleich zu anderen Unsicherheiten verschwindend gering sind.

Muss über die Daten der Ausscheidungsanalysen die Menge des aufgenommenen Radionuklids abgeschätzt werden, kommen biokinetische Modelle zum Einsatz. Diese Modelle bestehen aus einem generischen Modell das die Aufnahme in den Körper beschreibt und für die verschiedenen Nuklide bei bekanntem Zufuhrpfad angepasst werden kann (Löslichkeitsklassen, f_1 -Werte, ...), sowie einem nuklidspezifischen systemischen Modell, dass die Umverteilung, Anreicherung in den Organen und Ausscheidung nach dem Eintritt des Radionuklids in die physiologischen Flüssigkeitskreisläufe des Menschen wiedergeben soll. Zur Anpassung der generischen Modelle stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. Oft müssen bei der Aufnahmeform, Partikelgröße, Löslichkeit usw. Klassen gewählt werden für die angepasste Parametersätze existieren. Meist entspricht das radioaktive Material bei der Aufnahme aber nicht exakt einer dieser Klassen, sondern unterscheidet sich von diesen generalisierten Kategorien, bzw. liegt in einer Mischform vor oder ist insoweit unbekannt, dass Standardannahmen getroffen werden müssen. Die verschiedenen Klassen unterteilen statistisch verteilte Größen in Kategorien, deren Berücksichtigung in den Modellen nur eine Näherung an das wahre biokinetische Verhalten darstellen. Entsprechen die gewählten Kategorien nur unzureichend der Form des aufgenommenen Materials, bzw. wird aufgrund mangelnder Kenntnis eine falsche Kategorie gewählt, kommt es zu Unterschieden zwischen den vom biokinetischen Modell vorhergesagten

Ausscheidungen und den Messungen die teilweise mehr als eine Größenordnung betragen.

Die systemischen Modelle sind meist sehr komplex. Sie stellen einen Kompromiss zwischen der Beschreibung physiologischer Vorgänge und der mangelnden Datenlage zur Quantifizierung der Transferkoeffizienten dar. Für viele Nuklide haben sich die Modelle von einfachen deskriptiven zu komplexen Modellen weiterentwickelt, nachdem immer mehr Daten zur Verfügung stehen. Für Plutonium gibt es neben dem international empfohlenen Modell [ICR95b] noch zwei neuere Modelle [Luc00, Leg05]. Bei der Zufuhrbestimmung ergeben sich für die drei Modelle je nach kombiniertem generischen Modell beträchtliche Unterschiede, die sich in die Dosisberechnung fortpflanzen.

Ein Grund für die Unterschiede der Modelle bei den Vorhersagen liegt in der großen Varianz gemessener Werte, die durch die Abweichung der individuellen physiologischen Vorgänge von denen durch die Mittelwerte beschriebenen entsteht. Untersuchungen der Varianzen der vorhandenen Daten lassen Rückschlüsse auf eine zu erwartende mittlere inter-individuelle Variation der Transferparameter zu. Sind die Verteilungen der Transferparameter bekannt, können Monte-Carlo-Methoden verwendet werden um individuelle Stoffwechselmodelle zu simulieren. Mit Hilfe dieser Simulationen ist es möglich statistische Verteilungen für die Ausscheidung zu generieren und diese Verteilungen bei Maximum-Likelihood-Schätzern zur Abschätzung des vorausgegangenen Intakes einzusetzen.

Eine bessere Abschätzung des Einflusses individueller Abweichungen auf die Dosisberechnung ist möglich, wenn anhand von Messungen Aussagen über die Art und Richtung dieser Abweichung getroffen werden können.

10.2 Schlussfolgerung der Arbeit

Biokinetische Modelle sind komplexe, nicht-lineare Systeme, bei denen stochastische Effekte nur in Sonderfällen, für einfachste Modelle und Verteilungen, analytisch bestimmbar sind. Aussagen über den Einfluss verteilter Modellgrößen komplexer Modelle können mittels Analyse von Monte-Carlo-Simulationen getroffen werden. Dazu wurde ein Programm entwickelt, das biokinetische Modelle lösen, sowie durch verrauschen der Modellparameter nach vorgegebenen Verteilungen Modelle synthetischer Personen generiert und deren Lösungen statistisch auswerten kann. Mit diesem Werkzeug ist es möglich die mittlere inter-individuelle Variation der Modellparameter zu bestimmen, die zu den Verteilungen beobachtbarer Organdepositionen und Ausscheidungsraten führt.

Vergleicht man die Unsicherheiten bei den verschiedenen Stationen der Dosisberechnung nach Inkorporationen von Radionukliden, von der Probenahme über die Zufuhr- bis zur Dosisabschätzung, stellt man fest, dass nach der korrekten Einschätzung des Inkorporationsszenarios den individuellen Unterschieden besondere Bedeutung zukommt. Die Beschreibung der inter-individuellen Variation über unkorrelierte Variation aller Modellparameter mit

jeweils dem gleichen Variationskoeffizient ist ein erster Ansatz mit dem es möglich ist die Verteilungen der Messdaten wiederzugeben. Für Plutonium wurde ein Variationskoeffizient von 60% bestimmt. Mit Simulationen können für die Ausscheidungsraten Verteilungen zu jedem beliebigen Zeitpunkt generiert werden. Werden bei einem realen Inkorporationsfall mehrfach Ausscheidungsanalysen durchgeführt, können die jeweils zu erwarteten Unsicherheiten bestimmt werden. Im Umkehrschluss kann aus den simulierten Verteilungen mit einem Maximum-Likelihood-Schätzer die Plutoniumaufnahme bestimmt werden, die mit der größten Wahrscheinlichkeit zu den gemessenen Daten führt. Auch eine Berechnung der Unsicherheit der geschätzten Aufnahme wird möglich und kann angegeben werden.

Die Stoffwechselfvorgänge im Menschen, die die Biokinetik des modellierten Radionuklids beeinflussen, werden weder alle die gleiche Schwankungsbreite haben, noch ist von dem Spezialfall unkorrelierter Variation auszugehen. Aufgrund mangelnder Datenlage sind jedoch nur in den seltensten Fällen Korrelationen verschiedener biokinetischer Prozesse an denen Radionuklide teilnehmen belegbar. Plutonium wird im menschlichen Körper hauptsächlich in der Leber und im Skelett gespeichert, wobei sich die Fraktionen in den Hauptspeicherorganen individuell stark unterscheiden, während man davon ausgeht, dass der Gesamtanteil des im Körper gespeicherten Plutoniums relativ konstant ist, d.h. die Anreicherung in Knochen und Leber sind korreliert. Bei der Erstellung von biokinetischen Modellen wird deshalb oft ein Partitionierungsfaktor für die beiden Speicherorgane definiert, mit dessen Hilfe sich die Depositionsanteile einstellen lassen. Untersuchungen zu dieser Korrelation zeigen, dass sich inter-individuelle Varianzen meist alleine durch eine entsprechende Verteilung dieses Faktors beschreiben lassen. Da unterschiedliche Depositionsanteile in Leber und Skelett auch die Ausscheidung beeinflussen, können anhand der Ausscheidungsverhältnisse individuelle Anpassung dieses Faktors vorgenommen werden, was zu einer verbesserten individuellen Dosisabschätzungen führt.

10.3 Ausblick

In den letzten Jahren hat sich die Datenbasis, auf denen biokinetische Modelle beruhen, stark vergrößert, da immer mehr Länder Daten freigeben und veröffentlichen, die bislang als streng vertraulich eingestuft waren. Dies führt dazu, dass die bestehenden biokinetischen Modelle verfeinert und ihre Unsicherheiten besser abgeschätzt werden können. Ist es anhand einer verbesserten Datenlage möglich neue Korrelationen von Modellparameter zu finden, bzw. die bei Plutonium bekannte Korrelation zwischen der Deposition in Leber und Skelett genauer zu bestimmen, lässt sich hier die größte Verbesserung bei der Dosisabschätzung erreichen. Bei der Überwachung von Arbeitsplätzen mit offenen Radionukliden und bei der Dokumentation von Vorfällen die zu Inkorporationen führen, wurden schon große Fortschritte gemacht, so dass heutzutage der Anteil der bei Routineuntersuchungen festgestellten Inkorporationen stark gesunken ist und das Inkorporationsszenario meist besser bekannt ist.

Eine große Herausforderung ist die Dosisbestimmung bei gleichzeitiger Dekorporationstherapie. Bei Dekorporationstherapien wird die Ausscheidung des Radionuklids verstärkt. Um einen möglichst großen Therapieerfolg, d.h. eine möglichst große Dosisersparnis, zu erzielen sollte möglichst bald nach der Inkorporation mit der Dekorporationstherapie begonnen werden, da so die Deposition in den Speicherorganen verhindert werden kann, die das Radionuklid sonst nur sehr langsam wieder verlässt. Daher liegen oft nur sehr wenige bis gar keine Ausscheidungsanalysen der ungestörten Biokinetik vor. Der Ausscheidungintensivierungseffekt von Dekorporationstherapien unterscheidet sich oft stark von Person zu Person. Eine Dosisabschätzung alleine aufgrund von Daten von durch die Therapie veränderten Ausscheidungsraten ist nur bedingt möglich. Die Entwicklung eines Modells mit der der Intensivierungseffekt der Ausscheidung beschrieben werden kann, ist deshalb von großer Bedeutung.

Literaturverzeichnis

- [And83] ANDERSON, D. H.: *Compartmental Modeling and Tracer Kinetics*. Springer Verlag, Berlin, D, 1983.
- [Aub05] AUBINEAU-LANIECE, I., L. DE CARLAN, I. CLAIRAND, A. LEMOSQUET, S. CHIAVASSA, N. PIERRAT, M. BARDIES und D. FRANCK: *Current developments at IRSN on computational tools dedicated to assessing doses for both internal and external exposure*. Radiat Prot Dosimetry, 115(1-4):522–9, 2005.
- [Bai62] BAIR, W.J., D.H. WILLARD, J.P. HERRING und L.A. 2ND GEORGE: *Retention, translocation and excretion of inhaled Pu-239-O-2*. Health Phys, 8(NIL):639–49, 1962.
- [Bai74a] BAIR, W.J. und R.C. THOMPSON: *Plutonium: biomedical research*. Science, 183:715–722, Feb 1974.
- [Bai74b] BAIR, W.J., D.H. WILLARD, I.C. NELSON und A.C. CASE: *Comparative distribution and excretion of 237-Pu and 239-Pu nitrates and beagle dogs*. Health Phys, 27:392–396, Oct 1974.
- [Bai94] BAILEY, M.R.: *The New ICRP Model for the Respiratory Tract*. Radiat Prot Dosimetry, 53(1-4):107–114, 1994.
- [Bai03] BAILEY, M.R., E. ANSOBORLO, R.A. GUILMETTE und F. PAQUET: *Practical application of the ICRP Human Respiratory Tract Model*. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4):71–6, 2003.
- [Bea63] BEACH, S.A. und G.W. DOLPHIN: *Determination of Plutonium Body Burdens from Measurements of Daily Urine Excretion*. DOE/NV Nuclear Testing Archive, 1963.
- [Bha89] BHATTACHARYYA, M.H., R.P. LARSEN, N. COHEN, L.G. RALSTON, E.S. MORETTI, R.D. OLDHAM und L. AYRES: *Gastrointestinal Absorption of Plutonium and Uranium in Fed and Fasted Adult Baboons and Mice: Application to Humans*. Radiat Prot Dosimetry, 26(1-4):159–165, 1989.
- [Bin97] BINDER, K.: *Applications of Monte Carlo methods to statistical physics*. Reports on Progress in Physics, 60(5):487, 1997.

- [Bir07] BIRCHALL, A., M. PUNCHER und J.W. MARSH: *Avoiding biased estimates of dose when nothing is known about the time of intake*. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):343–346, 2007.
- [Bla04] BLANCHETTE, J. und M. SUMMERFIELD: *C++ GUI Programming with QT3*. Pearson Education Inc, New Jersey, USA, 2004.
- [Blo98] BLOBEL, V. und E. LOHRMANN: *Statistische und numerische Methoden der Datenanalyse*. Teubner S. Brandt, 1998.
- [BMU01a] BMU, BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT NATURSCHUTZ UND REAKTOR-SICHERHEIT: *Richtlinie zur Physikalischen Strahlenschutzkontrolle, Teil II (Inkorporation)*. Berlin, Deutschland, 2001.
- [BMU01b] BMU, BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT, NATURSCHUTZ UND REAKTOR-SICHERHEIT: *Strahlenschutzverordnung*. Berlin, Deutschland, 2001.
- [Bün92] BÜNGER, TH., H.U. FUSBAN, H. RÜHLE und I. GANS: *Verfahren zur alphaspektrometrischen Bestimmung von Plutoniumisotopen im Abwasser*. Messanleitungen für die Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung, 1992.
- [Boe91] BOECKER, B., R. HALL, K. INN, J. LAWRENCE, ZIEMER P., G. EISELE, B. WACHHOLZ und JR BURR, W.: *Current status of bioassay procedures to detect and quantify previous exposures to radioactive materials*. Bioassay Procedures Working Group. Health Phys, 60 Suppl 1(NIL):45–100, 1991.
- [Bol01] BOLCH, W.E., E.B. FARFAN, C. HUH und T.E. HUSTON: *Influences of parameter uncertainties within the ICRP 66 respiratory tract model: particle deposition*. Health Phys, 81(4):378–94, 2001.
- [Bol03] BOLCH, W.E., T.E. HUSTON, E.B. FARFAN und W.G. VERNETSON: *Influences of parameter uncertainties within the ICRP-66 respiratory tract model: particle clearance*. Health Phys, 84(4):421–35, 2003.
- [Bou00a] BOUCHET, L.G., W.E. BOLCH, R.W. HOWELL und D.V. RAO: *S values for radionuclides localized within the skeleton*. J Nucl Med, 41(1):189–212, 2000.
- [Bou00b] BOUCHOUCHA, M. und S.R. THOMAS: *Error analysis of classic colonic transit time estimates*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 279(3):520–527, 2000.
- [Box58] BOX, G.E.P. und M.E. MULLER: *A Note on the Generation of Random Normal Deviates*, Band 29. Institute of Mathematical Statistics, 1958.
- [Bra60] BRAUN, H.: *Das Herzvolumen und seine Beziehung zu den anderen hämodynamischen Faktoren unter Anwendung neuer röntgenologischer Untersuchungsmethoden*. Basic Research in Cardiology, 32:87–110, 1960.

- [Bro89] BRONSTEIN, I.N. und K.A. SEMENDJAJEW: *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt/Main, 1989.
- [Cri80] CRISTY, M.: *Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose*. US Nuclear Regulatory Commission Report, 1980.
- [Cri87] CRISTY, M. und K. F. ECKERMAN: *Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. I. Methods*. ORNL Report, 1987.
- [Deh01] DEHAENE, S.: *Subtracting pigeons: logarithmic or linear?* Psychol Sci, 12(3):244–6; discussion 247, 2001.
- [Dev86] DEVROYE, LUC: *Non-Uniform Random Variate Generation*. 1986.
- [Doe03] DOERFEL, H., A. ANDRASI, M. BAILEY, V. BERKOVSKI, C.-M. CASTELLANI, C. HURTGEN, J.R. JOURDAIN und B. LEGUEN: *Guidance on internal dose assessments from monitoring data (project IDEAS)*. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4):645–647, 2003.
- [Doe07] DOERFEL, H., A. ANDRASI, M. BAILEY, V. BERKOVSKI, E. BLANCHARDON, C.-M. CASTELLANI, R. CRUZ-SUAREZ, C. HURTGEN, B. LEGUEN, I. MALATOVA, J. MARSH, J. STATHER und J. ZEGER: *A structured approach for the assessment of internal dose: the IDEAS guidelines*. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):303–310, 2007.
- [Dur72a] DURBIN, P.W.: *Plutonium in man: A new look at old data*. Radiobiology of Plutonium, Seiten 469–530, 1972.
- [Dur72b] DURBIN, P.W., M.W. HOROVITZ und E.R. CLOSE: *Plutonium deposition kinetics in the rat*. Health Phys, 22(6):731–41, 1972.
- [Dur75] DURBIN, P.W.: *Plutonium–health implications for man. Plutonium in mammals: influence of plutonium chemistry, route of administration, and physiological status of the animal on initial distribution and long-term metabolism*. Health Phys, 29(4):495–510, 1975.
- [Dur97] DURBIN, P.W., B. KULLGREN und C.T. SCHMIDT: *Circulatory kinetics of intravenously injected $^{238}\text{Pu(IV)}$ citrate and $^{14}\text{C-CaNa}_3\text{-DTPA}$ in mice: comparison with rat, dog, and reference man*. Health Phys, 72(2):222–235, 1997.
- [Eck96] ECKERMAN, K.F., M. CRISTY und J.C. RYMAN: *The ORNL mathematical phantom series*. ORNL Report, 1996.
- [Eve66] EVE, I.S.: *A review of the physiology of the gastrointestinal tract in relation to radiation doses from radioactive materials*. Health Phys, 12(2):131–61, 1966.
- [Far03] FARFAN, E.B., T.E. HUSTON, W.E. BOLCH und W.G. VERNETSON: *Influences of parameter uncertainties within the ICRP-66 respiratory tract model: regional*

- tissue doses for $^{239}\text{PuO}_2$ and $^{238}\text{UO}_2/^{238}\text{U}_3\text{O}_8$. Health Phys, 84(4):436–50, 2003.*
- [Fel07] FELL, T. P.: *The computation of ICRP dose coefficients for intakes of radionuclides with PLEIADES: biokinetic aspects. Radiation Protection Dosimetry, 127(1-4):220–222, 2007.*
- [Fis12] FISHER, R.A. und C. COLLEGE: *An absolute criterion for fitting frequency curves. Messenger of Mathematics, 41:155–160, 1912.*
- [Fos89] FOSTER, D.M., R.C. BOSTON, J.A. JACQUEZ und L. ZECH: *A Resource Facility for Kinetic Analysis: Modeling Using the SAAM Computer Programs. Health Physics, 57:457–466, 1989.*
- [Fra03] FRANCK, D., N. BORISSOV, L. DE CARLAN, N. PIERRAT, J.L. GENICOT und G. ETHERINGTON: *Application of Monte Carlo calculations to calibration of anthropomorphic phantoms used for activity assessment of actinides in lungs. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4):403–8, 2003.*
- [Fri06] FRITSCH, P.: *Uncertainties in Aerosol Deposition within the Respiratory Tract using the ICRP 66 Model: A Study in Workers. Health Physics, 90:114–126, 2006.*
- [Geb50] GEBELEIN, H. und H.-J. HEITE: *Über die Unsymmetrie biologischer Häufigkeitsverteilungen. Journal of Molecular Medicine, 28:41–45, 1950.*
- [Gel96] GELMAN, A. und D.B. RUBIN: *Markov Chain Monte Carlo methods in biostatistics. Stat Methods Med Res, 5:339–355, Dec 1996.*
- [Gel04] GELMAN, A., G.L. CHEW und M. SHNAIDMAN: *Bayesian analysis of serial dilution assays. Biometrics, 60:407–417, Jun 2004.*
- [Gil04] GILBERT, E.S., N.A. KOSHURNIKOVA, M.E. SOKOLNIKOV, N.S. SHILNIKOVA, D.L. PRESTON, E. RON, P.V. OKATENKO, V.F. KHOKHRYAKOV, E.K. VASILENKO, S. MILLER, K. ECKERMAN und S.A. ROMANOV: *Lung Cancer in Mayak Workers. Radiation Research, 162(5):505–516, 2004.*
- [God83] GODFREY, K.: *Compartmental Models and their Application. Academic Press, London, GB, 1983.*
- [Gui84] GUILMETTE, R.A., J.H. DIEHL, B.A. MUGGENBURG, J.A. MEWHINNEY, B.B. BOECKER und R.O. MCCLELLAN: *Biokinetics of Inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ in the Beagle Dog: Effect of Aerosol Particle Size. International Journal of Radiation Biology, 45(6):563–581, 1984.*
- [Hah03] HAHN, F.F., S.A. ROMANOV, R.A. GUILMETTE, A.P. NIFATOV, Y.V. ZAYTSEVA, J.H. DIEHL, S.W. ALLEN und Y.V. LYOVKINA: *Distribution of plutonium particles in the lungs of Mayak workers. Radiat Prot Dosimetry, 105(1-4):81–4, 2003.*

- [Ham00] HAM, G.J. und J.D. HARRISON: *The Gastrointestinal Absorption and Urinary Excretion of Plutonium in Male Volunteers*. Radiat Prot Dosimetry, 87(4):267–272, 2000.
- [Hap02] HAPPEL, S.: *Kernchemisches Grundpraktikum: Alphaspektrometrie*. Universität Marburg, 2002.
- [Har76] HARLEY, N.H. und B.S. PASTERNAK: *A comparison of the dose to cells on trabecular bone surfaces from plutonium-239 and radium-226 based on experimental alpha absorption measurements*. Health Phys, 30(1):35–46, 1976.
- [Har92] HARRISON, J.D. und P. FRITSCH: *The Effect of Age on the Absorption and Intestinal Retention of Ingested Radionuclides*. Radiat Prot Dosimetry, 41(2-4):71–76, 1992.
- [Har98] HARRISON, J.D., A. KHURSHEED, A.W. PHIPPS, L. GOOSSENS, B. KRAAN und F. HARPER: *Uncertainties in Biokinetic Parameters and Dose Coefficients Determined by Expert Judgement*. Radiation Protection Dosimetrie, 79:355–358, 1998.
- [Har01] HARRISON, J.D., R.W. LEGGETT, D. NOSSKE, F. PAQUET, A.W. PHIPPS, D.M. TAYLOR und H. METIVIER: *Reliability of the ICRP's Dose Coefficients for Members of the Public, II. Uncertainties in the Absorption of Ingested Radionuclides and the Effect on Dose Estimates*. Radiat Prot Dosimetry, 95(4):295–308, 2001.
- [Har03] HARVEY, R.P., D.M. HAMBY und R.R. BENKE: *Age-specific uncertainty of the ^{131}I ingestion dose conversion factor*. Health Phys, 84:334–343, Mar 2003.
- [Hea57] HEALY, J.W.: *Estimation of plutonium lung burden by urine analysis*. Am Ind Hyg Assoc Q, 18(3):261–6, 1957.
- [Hen04] HENCKELL, CH.S.: *Duplexsonographische Untersuchungen der Leberperfusion in Abhängigkeit vom transplantierten Lebervolumen im Kindesalter*. Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Karlsruhe, D, 2004.
- [Hic95] HICKMAN, A.W., W.C. GRIFFITH, G.S. ROESSLER und R.A. GUILMETTE: *Application of a canine ^{238}Pu biokinetics/dosimetry model to human bioassay data*. Health Phys, 68(3):359–70, 1995.
- [Hol46] HOLLOWAY, R.W.: *Plutonium fission in the Oklo natural reactor*. U.S. Department of Energy, 1946.
- [Hol07] HOLLEMAN, A.F., N. WIBERG und E. WIBERG: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*. De Gruyter, 2007.
- [Hou58] HOUSEHOLDER, A.S.: *Unitary Triangularization of a Nonsymmetric Matrix*. Journal of the Association for Computing Machinery, 5:339–342, 1958.

- [Hul62] HULL, T.E. und A.R. DOBELL: *Random Number Generators*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1962.
- [Hun86] HUNT, G.J., D.R. LEONARD und M.B. LOVETT: *Transfer of environmental plutonium and americium across the human gut*. *Sci Total Environ*, 53(1-2):89–109, 1986.
- [Hun90] HUNT, G.J., D.R. LEONARD und M.B. LOVETT: *Transfer of environmental plutonium and americium across the human gut: a second study*. *Sci Total Environ*, 90(NIL):273–82, 1990.
- [Hus03] HUSTON, T.E., E.B. FARFAN und W.E. BOLCH: *Influences of parameter uncertainties within the ICRP-66 respiratory tract model: a parameter sensitivity analysis*. *Health Phys*, 85(5):553–66, 2003.
- [Hux33] HUXLEY, J.S.: *Problems of Relative Growth*. *Journal of Anatomy*, 67(3):484–485, 1933.
- [IAE03] IAEA, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: *Assessment of Radiation Doses from Intakes of Radionuclides by Workers*. IAEA Safety Reports Series, 2003.
- [ICR77] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Recommendations the International Radiological of Commission Protection*. *Annals of the ICRP*, 26, 1977.
- [ICR89] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Limits for Intake of Radionuclides by Workers*, 1989.
- [ICR91] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. *Annals of the ICRP*, 21 (1-3), 1991.
- [ICR93] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclids: Part 2 Ingestion Dose Coefficients*. *Annals of the ICRP* 67, 23, 1993.
- [ICR94a] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection*. *Annals of the ICRP* 67, 23(3-4):1–167, 1994.
- [ICR94b] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection*. *Annals of the ICRP* 68, 24(4):1–83, 1994.

- [ICR95a] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Basic Anatomical and Physiological Data for use in Radiological Protection: The Skeleton*. Annals of the ICRP 70, 25, 1995.
- [ICR95b] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers*. Annals of the ICRP 68, 24, 1995.
- [ICR95c] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*. ICRP Publication 66. Annals of the ICRP, 24(1-3):25–327, 1995.
- [ICR99] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Individual Monitoring for Internal Exposure of Workers*. Annals of the ICRP 78, 27, 1999.
- [ICR03] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R)*. ICRP Publication 92, 24, 2003.
- [ICR06] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *Human alimentary tract model for radiological protection*. ICRP Publication 100. A report of The International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, 36(1-2), 2006.
- [ICR07] ICRP, INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION: *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 103, 37, 2007.
- [Jac96] JACQUEZ, J.A.: *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. BioMedware, Ann Arbor, USA, 1996.
- [Jac99] JACQUEZ, J.A.: *Modeling with Compartments*. BioMedware, Ann Arbor, USA, 1999.
- [Jam85] JAMES, H.M., M.E. HILBURN und J.A. BLAIR: *Effects of meals and meal times on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans*. Hum Toxicol, 4(4):401–7, 1985.
- [Jam03] JAMES, A.C., R.E. FILIPY, J.J. RUSSELL und J.F. MCINROY: *USTUR case 0259 whole body donation: a comprehensive test of the current ICRP models for the behavior of inhaled $^{238}\text{PuO}_2$ ceramic particles*. U.S. Transuranium and Uranium Registries. Health Phys, 84(1):2–33, 2003.
- [Jon85] JONES, S.R.: *Derivation and Validation of a Urinary Excretion Function for Plutonium applicable over tens of Years post Uptake*. Radiation Protection Dosimetry, 11:19–27, 1985.

- [Jon96] JONES, S.R., S.M. WILLANS, A.D. SMITH, P.A. CAWSE und S.J. BAKER: *Deposition of actinides in the vicinity of Sellafield, Cumbria: Accounting for historical discharges to atmosphere from the plant*. Science of The Total Environment, 183(3):213 – 229, 1996.
- [Jul07] JULIAO, L.M.Q.C., D.R. MELO, W. DE O. SOUSA, M.S. SANTOS und P.C.P. FERNANDES: *Uncertainty on faecal analysis on dose assessment*. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):421–4, 2007.
- [Kat88] KATHREN, R.L., J.F. MCINROY, M.M. REICHERT und M.J. SWINT: *Partitioning of ^{238}Pu , ^{239}Pu and ^{241}Am in Skeleton and Liver of U.S. Transuranium Registry Autopsy Cases*. Health Physics, 54:181–188, 1988.
- [Kat04] KATHREN, R.L.: *A review of contributions of human tissue studies to biokinetics, bioeffects and dosimetry of plutonium in man*. Radiat Prot Dosimetry, 109(4):399–407, 2004.
- [Kho94] KHOKHRYAKOV, V.F., Z.S. MENSHIKH, K.G. SUSLOVA, T.I. KUDRYAVTSEVA, Z.B. TOKARSKAYA und S.A. ROMANOV: *Plutonium Excretion Model for the Healthy Man*. Radiat Prot Dosimetry, 53(1-4):235–239, 1994.
- [Kho04] KHOKHRYAKOV, V.F. et al.: *Relative Role of Plutonium Excretion with Urine and Feces from Human Body*, Band 86. Pergamon Press plc, Oxford, GB, 2004.
- [Knu97] KNUTH, D.E.: *The art of computer programming, volume 2 (3rd ed.): seminumerical algorithms*. Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., Boston, MA, USA, 1997.
- [Lan50] LANGHAM, W.H., S.H. BASSETT, P.S. HARRIS und R.E. CARTER: *Distribution and excretion of Pu administered to man*. Los Alamos Scientific Laboratory, LA-1151, 1950.
- [Lan59] LANGHAM, W.H.: *Physiology and toxicology of plutonium-239 and its industrial medical control*. Health Phys, 2(NIL):172–85, 1959.
- [Lan80] LANGHAM, W.H. et al.: *Distribution and Excretion of Plutonium administered intravenously to man*. Health Physics, 38:1031–1060, 1980.
- [Lan84] LANDAW, E.M. und J.J. 3RD DISTEFANO: *Multiexponential, multicompartamental, and noncompartmental modeling. II. Data analysis and statistical considerations*. Am J Physiol, 246(5 Pt 2):R665–77, 1984.
- [Leg85] LEGGETT, R.W.: *A model of the retention, translocation and excretion of systemic Pu*. Health Phys, 49(6):1115–37, 1985.
- [Leg05] LEGGETT, R.W., K F ECKERMAN, V.F. KHOKHRYAKOV, K.G. SUSLOVA, M.P. KRAHENBUHL und S.C. MILLER: *Mayak worker study: an improved biokinetic*

- model for reconstructing doses from internally deposited plutonium.* Radiation Research, 164(2):111–22, 2005.
- [Leg07] LEGGETT, R., J. HARRISON und A. PHIPPS: *Reliability of the ICRP'S dose coefficients for members of the public: IV. basis of the human alimentary tract model and uncertainties in model predictions.* Radiat Prot Dosimetry, 123(2):156–170, 2007.
- [Lew79] LEWIS, C.A. und R.E. ELLIS: *Additions to the Snyder mathematical phantom.* Phys Med Biol, 24:1019–1024, Sep 1979.
- [Li08] LI, WEI BO, VERA HOLLRIEGL, PAUL ROTH und UWE OEH: *Influence of human biokinetics of strontium on internal ingestion dose of ⁹⁰Sr and absorbed dose of ⁸⁹Sr to organs and metastases.* Radiat Environ Biophys, 47(2):225–39, 2008.
- [Lim01] LIMPERT, E., W. STAHL und M. ABBT: *Lognormal Distributions across the Sciences: Keys and Clues.* BioScience, 51:341–352, 2001.
- [Lop07] LOPEZ, M. A., G. ETHERINGTON, C. M. CASTELLANI, D. FRANCK, C. HURTGEN, J. W. MARSH, D. NOSSKE, H. DOERFEL, A. ANDRASI, M. BAILEY, I. BALASHAZY, P. BATTISTI, P. BÉRARD, V. BERKOWSKI, A. BIRCHALL, E. BLANCHARDON, Y. BONCHUK, L. DE CARLAN, M. C. CANTONE, C. CHALLETON-DE VATHAIRE, R. CRUZ-SUAREZ, K. DAVIS, D. DORRIAN, A. GIUSSANI, B. LE GUEN, A. HODGSON, J. R. JOURDAIN, V. KOUKOULIOU, A. LUCIANI, I. MALATOVA, A. MOLOKANOV, M. MORALEDA, M. MUIKKU, U. OEH, M. PUNCHER, T. RAHOLA, H. RATIA und N. STRADLING: *Coordination of research on internal dosimetry in Europe: the CONRAD project.* Radiation Protection Dosimetry, 127(1-4):311–316, 2007.
- [Lóp08] LÓPEZ, M.A., G. ETHERINGTON, C.M. CASTELLANI, D. FRANCK, C. HURTGEN, J.W. MARSH, D. NOSSKE, B. BREUSTEDT, E. BLANCHARDON, A. ANDRASI, M.R. BAILEY, I. BALÁSHÁZY, P. BATTISTI, P. BÉRARD, V. BERKOVSKY, A. BIRCHALL, D. BROGGIO, Y. BONCHUK, M.C. CANTONE, C. CHALLETON-DE VATHAIRE, E. CHOJNACKI, R. CRUZ-SUAREZ, A.D. DESAI, H. DÖRFEL, M.D. DORRIAN, A. GIUSSANI, A. HODGSON, D. GREGORATTO, V. KOUKOULIOU, G.H. KRAMER, B. LE GUEN, A. LUCIANI, I. MALATOVA, A. MOLOKANOV, M. MORALEDA, M. MUIKKU, U. OEH, P.G.D. PELOW, M. PUNCHER, C. SCHMITZER, T. RAHOLA, H. RATIA, N. STRADLING, T. VRBA und M.J. YOUNGMAN: *Final report of CONRAD work package 5: Coordination of research on internal dosimetry.* CIEMAT Report, 2008.
- [Luc00] LUCIANI, A. und E. POLIG: *Verification and modification of the ICRP-67 model for plutonium dose calculation.* Health Phys, 78(3):303–310, 2000.
- [Luc01a] LUCIANI, A.: *Plutonium dose assessments based on a new model derived from ICRP 67.* Health Phys, 80(6):618–20, 2001.

- [Luc01b] LUCIANI, A., H. DÖRFEL und E. POLIG: *Sensitivity Analysis of the Urinary Excretion of Plutonium*. Radiation Protection Dosimetry, 93:179–183, 2001.
- [Luc02] LUCIANI, A.: *Plutonium Biokinetics in Human Body*. Forschungszentrum Karlsruhe, Karlsruhe, D, 2002.
- [Luc03] LUCIANI, A., H. DÖRFEL und E. POLIG: *Uncertainty Analysis of the Urinary Excretion of Plutonium*. Radiation Protection Dosimetrie, 105:383–386, 2003.
- [Mac06] MACEY, R. und G. OSTER: *Berkeley Madonna - Modeling and Analysis of Dynamic Systems*. <http://www.berkeleymadonna.com>, 2006.
- [Mag06] MAGILL, J., G. PFENNIG und J. GALY: *Karlsruhe Nuklidkarte, 7th Edition*. European Commission, Forschungszentrum Karlsruhe, Berlin, D, 2006.
- [Mar05a] MARSH, J.W., M.R. BAILEY und A. BIRCHALL: *A step-by-step procedure to aid the assessment of intake and doses from measurement data*. Radiat Prot Dosimetry, 114(4):491–508, 2005.
- [Mar05b] MARSHALL, H. und M. FLEMING: *Tschernobyl: Das wahre Ausmaß des Unfalls 20 Jahre später legt ein UN-Bericht definitive Antworten vor und zeigt die Wege zur Rückkehr zu einem normalen Leben*. UN-Bericht, 2005.
- [Mar07] MARSH, J.W., E. BLANCHARDON, C.-M. CASTELLANI, A.D. DESAI, M.-D. DORRIAN, C. HURTGEN, V. KOUKOULIOU, M.A. LOPEZ, A. LUCIANI, M. PUNCHER, A. ANDRASI, M.R. BAILEY, V. BERKOVSKI, A. BIRCHALL, Y. BONCHUG, H. DOERFEL, I. MALATOVA, A. MOLOKANOV und H. RATIA: *Evaluation of scattering factor values for internal dose assessment following the IDEAS guidelines: preliminary results*. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):339–342, 2007.
- [Mar08] MARSH, J.W., C.M. CASTELLANI, C. HURTGEN, M.A. LOPEZ, A. ANDRASI, M.R. BAILEY, A. BIRCHALL, E. BLANCHARDON, A.D. DESAI, M.-D. DORRIAN, H. DOERFEL, V. KOUKOULIOU, A. LUCIANI, I. MALATOVA, A. MOLOKANOV, M. PUNCHER und T. VRBA: *Internal dose assessments: uncertainty studies and update of ideas guidelines and databases within CONRAD project*. Radiat Prot Dosimetry, 131(1):34–39, 2008.
- [Mat98] MATSUMOTO, M. und T. NISHIMURA: *Mersenne twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator*. ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation, 8:3–30, 1998.
- [McI89] MCINROY, J.F., R.L. KATHREN und M.J. SWINT: *Distribution of Plutonium and Americium in Whole Bodies Donated to the United States Transuranium Registry*. Radiat Prot Dosimetry, 26(1-4):151–158, 1989.

- [Mil01] MILLER, G., W.C. INKRET, T.T. LITTLE, H.F. MARTZ und M.E. SCHILLACI: *Bayesian prior probability distributions for internal dosimetry*. Radiat Prot Dosimetry, 94(4):347–52, 2001.
- [Mil02a] MILLER, G., H.F. MARTZ, T.T. LITTLE und R. GUILMETTE: *Bayesian internal dosimetry calculations using Markov Chain Monte Carlo*. Radiat Prot Dosimetry, 98(2):191–8, 2002.
- [Mil02b] MILLER, G., H.F. MARTZ, T.T. LITTLE und R. GUILMETTE: *Using exact Poisson likelihood functions in Bayesian interpretation of counting measurements*. Health Phys, 83(4):512–8, 2002.
- [Mil07] MILLER, G.: *Statistical modelling of Poisson/log normal data*. Radiat Prot Dosimetry, 124(2):155–163, 2007.
- [Mil08a] MILLER, G., L. BERTELLI, T. LITTLE und R.A. GUILMETTE: *Internal dosimetry verification and validation database*. Radiat Prot Dosimetry, Seite ncm470, 2008.
- [Mil08b] MILLER, G., D. MELO, H. MARTZ und L. BERTELLI: *An empirical multivariate log-normal distribution representing uncertainty of biokinetic parameters for ^{137}Cs* . Radiat Prot Dosimetry, 131(2):198–211, 2008.
- [Mos69] MOSS, W.D., E.E. CAMPBELL, H.F. SCHULTE und G.L. TIETJEN: *A study of the variations found in plutonium urinary data*. Health Phys, 17(4):571–8, 1969.
- [New98] NEWTON, D., R.J. TALBOT, C. KANG und A.J. WARNER: *Uptake of Plutonium by the Human Liver*. Radiat Prot Dosimetry, 80(4):385–395, 1998.
- [Oka79] OKABAYASHI, H.: *Distribution of plutonium in the rats following inhalation of submicron plutonium nitrate aerosols*. Radiat Research, 20(1):106–20, 1979.
- [Par97] PARK, J.F., R.L. BUSCHBOM, G.E. DAGLE, A.C. JAMES, C.R. WATSON und R.E. WELLER: *Biological effects of inhaled $^{238}\text{PuO}_2$ in beagles*. Radiat Res, 148(4):365–81, 1997.
- [Pau04] PAUFLER, P.: *Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik, Elementarteilchen, Kerne und Atome*. WILEY-VCH Verlag GmbH und Co. KGaA, Weinheim, 2004.
- [Pet07] PETOUSSI-HENSS, N., W.E. BOLCH, M. ZANKL, G. SGOUROS und B. WESSELS: *Patient-specific scaling of reference S-values for cross-organ radionuclide S-values: what is appropriate?* Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):192–6, 2007.
- [Pol83] POLIG, E.: *Microdosimetry of alpha-emitting bone seekers*. Radiat Environ Biophys, 22(3):177–88, 1983.
- [Pol98] POLIG, E., F.W. BRUENGER, R.D. LLOYD und S.C. MILLER: *Microdistribution of ^{239}Pu in the beagle skeleton*. Health Phys, 75(3):251–8, 1998.

- [Pol01] POLIG, E.: *Modelling the Distribution and Dosimetry of Internal Emitters: A Review of Mathematical Procedures Using Matrix Methods*. Health Physics, 81:491–501, 2001.
- [Poz06] POZO, R.: *Online Documentation for TNT and JAMA*. <http://math.nist.gov/tnt/documentation.html>, 2006.
- [Pun08] PUNCHER, M. und A. BIRCHALL: *A Monte Carlo Method for Calculating Bayesian Uncertainties in Internal Dosimetry*. Radiat Prot Dosimetry, Seite ncn248, 2008.
- [Rad96] RADE, L. und B. WESTERGREN: *Springers Mathematische Formeln*. Springer Verlag, Berlin, D, 1996.
- [Rad07] RADIATION PROTECTION, NATIONAL COUNCIL ON: *Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment*. NCRP Report 156, 2007.
- [Röd88] RÖDLER, H.D.: *Biokinetik radioaktiver Stoffe*. 1988.
- [Rid94] RIDDELL, A.E. und A.R. BRITCHER: *PLUTO - A Software Package using the 'Maximum Likelihood Method' to Fit Plutonium in Urine Data to an Excretion Function*. Radiation Protection Dosimetry, 53(1-4):199–201, 1994.
- [Sac04] SACHS, L.: *Angewandte Statistik*. Springer Verlag, Berlin, Deutschland, 2004.
- [San03] SANCHEZ, G. und J. LOPEZ-FIDALGO: *Mathematical Techniques for Solving Analytically Large Compartmental Systems*. Health Physics, 85:184–193, 2003.
- [Sea46] SEABORG, G.T., E. MCMILLAN, J.W. KENNEDY und A.C. WAHL: *Radioactive Element 94 from Deuterons on Uranium*. Physical Review, 69:366–367, 1946.
- [She03] SHEN, J.: *Weberized Mumford-Shah model with Bose-Einstein photon noise*. Physica D:Nonlinear Phenomena, 175(3/4):241–251, 2003.
- [She06] SHEN, J. und Y.-M. JUNG: *On the foundations of vision modeling I. Weber's law and Weberized total variation restoration*. Applied Mathematics and Optimization, 53(3):331–358, 2006.
- [Shi03] SHILNIKOVA, N.S., D.L. PRESTON, E. RON, E.S. GILBERT, E.K. VASSILENKO, S.A. ROMANOV, I.S. KUZNETSOVA, M.E. SOKOLNIKOV, P.V. OKATENKO, V.V. KRESLOV und N.A. KOSHURNIKOVA: *Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex*. Radiat Res, 159(6):787–98, 2003.
- [Sil07] SILBERNAGL, STEFAN und AGAMEMNON DESPOPOULOS: *Taschenatlas Physiologie*. Thieme, 2007.
- [Smi76] SMITH, B.T., J.M. BOYLE, J.J. DONGARRA, B.S. GARBOW, Y. IKEBE, V.C. KLEMA und C.B. MOLER: *Matrix Eigensystem Routines - EISPACK Guide*. Springer Verlag, 1976.

- [Sny69] SNYDER, W.S., H.L. FISHER, M.R. FORD und G.G. WARNER: *Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom*. J. Nucl. Med., Seiten 7–52, Aug 1969.
- [Sny74] SNYDER, W.S., M.R. FORD, G.G. WARNER und S.B. WATSON: *A tabulation of dose equivalent per microcurie-day for source and target organs of an adult for various radionuclides: Part I*. ORNL Report, 1974.
- [Sok08] SOKOLNIKOV, M.E., E.S. GILBERT, D.L. PRESTON, E. RON, N.S. SHILNIKOVA, V.V. KHOKHRYAKOV, E.K. VASILENKO und N.A. KOSHURNIKOVA: *Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers*. Int J Cancer, 123(4):905–11, 2008.
- [Sol01] SOLBERG, T.D., J.J. DEMARCO, I.J. CHETTY, A.V. MESA, C.H. CAGNON, A.N. LI, K.K. MATHER, P.M. MEDIN, A.R. ARELLANO und J.B. SMATHERS: *A review of radiation dosimetry applications using the MCNP Monte Carlo code*. Radiochimica Acta, 89:337, 2001.
- [SSK88] SSK, STRAHLENSCHUTZKOMMISSION: *Radiologische Bewertung des Plutoniums*. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, 15, 1988.
- [Sta95] STABIN, M.G., E.E. WATSON, M. CRISTY, J.C. RYMAN, K.F. ECKERMAN, J.L. DAVIS, D. MARSHALL und M.K. GEHLEN: *Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy*. ORNL Report, 1995.
- [Sul79] SULLIVAN, M.F., J.L. RYAN, L.S. GORHAM und K.M. MCFADDEN: *The Influence of Oxidation State on the Absorption of Plutonium from the Gastrointestinal Tract*. Radiation Research, 80(1):116–121, 1979.
- [Sul83] SULLIVAN, M.F., B.M. MILLER und L.S. GORHAM: *Nutritional Influences on Plutonium Absorption from the Gastrointestinal Tract of the Rat*. Radiation Research, 96(3):580–591, 1983.
- [Sul86] SULLIVAN, M.F., P.S. RUEMMLER und R.L. BUSCHBOM: *Influence of iron on plutonium absorption by the adult and neonatal rat*. Toxicology and Applied Pharmacology, 85(2):239 – 247, 1986.
- [Sus02] SUSLOVA, K.G., V.F. KHOKHRYAKOV, Z.B. TOKARSKAYA, A.P. NIFATOV, M.P. KRAHENBUHL und S.C. MILLER: *Extrapulmonary organ distribution of plutonium in healthy workers exposed by chronic inhalation at the Mayak production association*. Health Phys, 82(4):432–44, 2002.
- [Tal93] TALBOT, R.J. et al.: *Metabolism of Injected Plutonium in two healthy men*. Health Physics, 65:41–46, 1993.

- [Tal97] TALBOT, R.J., D. NEWTON und S.N. DMITRIEV: *Sex-Related Differences in the Human Metabolism of Plutonium*. Radiation Protection Dosimetry, 71(2):107–121, 1997.
- [Tay98] TAYLOR, D.M.: *Gender-Specific Differences in the Biokinetics of Plutonium and other Actinides*. Radiat Prot Dosimetry, 79(1-4):359–362, 1998.
- [Tho09] THOMAS WILLIAMS, COLIN KELLEY: *gnuplot homepage*. <http://www.gnuplot.info/>, 2009.
- [Wil07] WILSON, G. und R.K. BULL: *Uncertainties in estimation of intakes of actinides for dose reconstruction cases*. Radiat Prot Dosimetry, 127(1-4):563–568, 2007.
- [Zha94] ZHANG, C.-L. und F.-A. POPP: *Log-normal Distribution of Physiological Parameters and the Coherence of Biological Systems*. Medical Hypotheses, 43:11–16, 1994.
- [Zhe08] ZHENG, J, F WU, M YAMADA, HAIQING LIAO, CONGQIANG LIU und GUOJIANG WAN: *Global fallout Pu recorded in lacustrine sediments in Lake Hongfeng, SW China*. Environmental Pollution, 152(2):314 – 321, 2008.