

Nuklearmedizin und Radiochemie

Von Hans Götte und Gerhard Kloss^[*]

Herrn Professor Karl Winnacker zum 70. Geburtstag gewidmet

Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren werden heute in großem Umfang angewendet – erinnert sei nur an die Lokalisationsdiagnostik, z.B. der Schilddrüse, der Niere und der Milz, sowie an Funktionsprüfungen, z.B. der Schilddrüse und der Leber. Voraussetzung sind organspezifische Vehikelsubstanzen, die mit geeigneten Radionukliden markiert werden können. Bei in-vivo-Untersuchungen soll die Strahlenbelastung für den Patienten so klein wie möglich gehalten werden, doch muß die Strahlung für den Nachweis des Nuklids noch genügen. Therapeutische Einsatzmöglichkeiten von radioaktiv markierten Verbindungen treten gegenüber den diagnostischen hingegen zurück.

1. Nuklearmedizinische Methoden und Fragestellungen

1.1. In-vivo-Verfahren

Die Möglichkeit, mit radioaktiven Stoffen Transport- und Verteilungsvorgänge sowie analytische Fragen zu untersuchen, hat den Arzneiwissenschaften zuvor nicht zugängliche Gebiete erschlossen. Eine neue Fachrichtung, die Nuklearmedizin, ist entstanden. Sie umfaßt das wissenschaftliche und klinische Gebiet, das sich auf die diagnostische und therapeutische Anwendung offener radioaktiver Stoffe erstreckt, wobei die Zahl der Einsatzmöglichkeiten in der Diagnose bis jetzt viel größer ist als die in der Therapie.

Viele der diagnostischen Untersuchungen sind in-vivo-Methoden. Sie beruhen darauf, daß sich manche Substanzen, z.B. durch Injektion oder per os appliziert, in einzelnen Organen anreichern. Lassen sich derartige Verbindungen mit γ -strahlenden Radionukliden kennzeichnen, so können sie als Vehikel für diese dienen. Dabei ist es im Prinzip ohne Belang, ob die Verbindungen mit einem Radioisotop eines der sie aufbauenden Elemente markiert sind (Isotopen-Markierung) oder ob die Markierung mit einem nicht-isotopen Radionuklid erfolgt (Fremd- oder Hetero-Markierung). Mit speziellen Meßgeräten, den Szintigraphen, gelingt es sodann, die Verteilung der von den Radionukliden ausgehenden γ -Quanten aufzunehmen, d.h. die Verteilung der Aktivität im speichernden Organ abzubilden (Abb. 1).

Diese Aktivitätsabbildungen entstehen, indem ein beweglicher γ -Strahldetektor mäandersförmig über das auszumessende Organ bewegt wird. Ein im gleichen Takt laufender Punktschreiber drückt jedesmal, wenn der Zähler eine bestimmte Impulsfrequenz registriert hat, einen Punkt aus. Wird diese Impulsfrequenz nicht erreicht, bleibt die Stelle auf dem Registrierpapier leer. Es sind auch Geräte im

Handel, die in Abhängigkeit von der Höhe der Aktivität verschiedene Farben ausdrucken, so daß sich stärkere und schwächere Speicherung unterscheiden lassen. Derartige Szintigramme können Auskunft darüber geben, ob das untersuchte Organ Abnormitäten in der Speicherfähigkeit aufweist. Dadurch lassen sich morphologische Veränderungen, z.B. manche Krebsgeschwülste, erkennen.

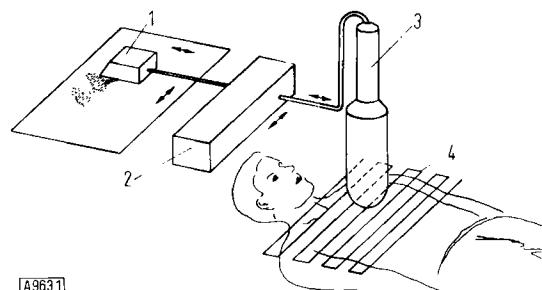


Abb. 1. Schematische Darstellung der Arbeitsweise eines Szintigraphen.
1: Punktschreiber, 2: Verstärker, 3: Szintillationszähler, 4: Kollimator.

Diese Lokalisationsprüfungen werden durch die Funktionsdiagnose ergänzt. Hier wird gemessen, welcher Anteil der applizierten markierten Substanz im zu untersuchenden Organ in Abhängigkeit von der Zeit gespeichert oder von ihm ausgeschieden wird; aus dem Verlauf der Kurven wird auf die Funktionsfähigkeit des Organs geschlossen. Zum Nachweis der Strahlung dienen ein oder mehrere kollimierte Detektoren, die feststehend über dem zu untersuchenden Organ angebracht werden. Der von ihnen registrierte Aktivitätsverlauf wird von einem Schreiber festgehalten.

Um schnelle Ausbreitungsvorgänge zu verfolgen, bedient man sich einer Gamma-Kamera. Diese enthält einen zum Patienten hin mit einem Kollimatorsystem versehenen großen Kristall, dem eine Reihe von Photomultipliern aufgesetzt ist. Die auf einem Oszilloskopenschirm abgebildeten Aktivitätsverteilungen können in kurzen Zeitabständen photographiert werden (Funktionsszintigraphie).

Die Ansprüche an ein für derartige Untersuchungen geeignetes nuklearmedizinisches Präparat werden im wesent-

[*] Prof. Dr. H. Götte und Dr. G. Kloss
Farbwerke Hoechst AG
623 Frankfurt (Main) 80

lichen durch drei Forderungen bestimmt: Minimale Strahlenbelastung für den Patienten, Unschädlichkeit der Vehikelsubstanz für den Organismus und optimale diagnostische Aussagen.

Unter diesen Gesichtspunkten sollte ein Radiodiagnostikum für in-vivo-Untersuchungen folgende Eigenschaften besitzen:

1. Um die Strahlenbelastung möglichst gering zu halten, sollte das Radiodiagnostikum nach Möglichkeit keine Partikelstrahler enthalten, da die α - und β -Strahlen infolge ihrer kurzen Reichweite die gesamte Energie im Gewebe abgeben und sie daher überdies nichts zur Messung beitragen. Vorzuziehen sind ferner Präparate mit Radionukliden kurzer Halbwertszeit, jedoch muß diese genügend lang sein, um für die Messung noch ausreichende Aktivität zu garantieren.
2. Das Radiodiagnostikum sollte möglichst physiologisch sein, d. h. im Organismus keine Reaktionen hervorrufen oder als körperfremde Substanz abgelagert werden. Unphysiologische Substanzen müssen mit hoher spezifischer Aktivität herstellbar sein, damit sie nach Injektion kleinsten, vom Organismus noch reaktionslos vertragener Mengen noch ausreichend aktiv für den Nachweis sind. .
3. Das Radiodiagnostikum sollte selektiv von den szintigraphisch darzustellenden oder auf ihre Funktion zu prüfenden Organen oder Systemen aufgenommen werden, denn die Strahlung anderwärts angesammelter radioaktiver Substanz stört die Messung.
4. Um chemische Noxen zu vermeiden, sind Radiodiagnostika vorzuziehen, deren Verweilzeit im Organismus kurz ist, die also (unverändert oder nach Metabolisierung) schnell ausgeschieden werden. Allerdings muß die markierte Vehikelsubstanz solange gespeichert bleiben, wie es für die Untersuchung notwendig ist.
5. Ferner ist zu fordern, daß die Substanz radionuklidrein und radiochemisch rein ist. Sie darf also nur das gewünschte Radionuklid und dieses nur in der gewünschten chemischen Form enthalten.
6. Die Markierung muß chemisch und strahlenchemisch, d. h. gegen die eigene Strahlung, stabil sein, damit keine radioaktiven Zersetzungprodukte auftreten. Darüber hinaus darf sich das markierte Molekül auch durch Stoffwechselvorgänge im Organismus nicht verändern – es sei denn, daß der Funktionstest auf einer solchen Biotransformation aufgebaut ist. Sind diese Stabilitätsbedingungen nicht erfüllt, so können markierte Metabolite an unerwünschter Stelle erscheinen und die Messung des untersuchten Vorganges oder Organs beeinträchtigen.
7. Die Strahlung des verwendeten Radionuklids sollte mit großer Zählausbeute zu messen sein, damit man nur wenig Aktivität applizieren muß, d. h. ihre γ -Energie soll zwischen 100 und 200 keV liegen.
8. Die Präparate müssen in wenigen Stufen durch möglichst einfache Operationen zu geringen Kosten sowie frei von Pyrogenen und steril herstellbar sein.

Es liegt auf der Hand, daß sich diese teilweise gegensätzlichen Forderungen vielfach ausschließen. Das ideale in-vivo-Radiodiagnostikum kann es nicht geben. Stets muß ein Kompromiß gefunden werden, und es obliegt dem

Nuklearmediziner, unter den vorhandenen Präparaten das geeignetste auszuwählen.

Die folgenden Beispiele sollen zum einen die Art der nuklearmedizinischen Fragestellungen erkennen lassen und deutlich machen, wie unterschiedlich die Methoden sind, sie zu bearbeiten. Sie sollen zum anderen zeigen, wie verschiedenartig die benötigten Radiopharmaka hinsichtlich chemischer Zusammensetzung und physikalischem Zustand sein können, aber auch veranschaulichen, wie weit durch den Einsatz sowohl isotopen- als auch fremdmarkierter physiologischer und unphysiologischer Substanzen die acht Forderungen bisher jeweils erfüllt werden konnten.

1.1.1. Beispiele für Lokalisationsdiagnostik

Schilddrüse

Szintigrammen der Schilddrüse erhält man nach Gabe von radioaktivem Jodid-Ion. Abbildung 2 zeigt das Szintigramm einer Schilddrüse mit einem „heißen“ Knoten, wie er bei toxischen Adenomen in Erscheinung tritt, einer tastbaren Anomalie, die schon früher aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen bekannt war, jedoch erst durch die Nuklearmedizin in ihrer Häufigkeit und Bedeutung erkannt und gegen andere Schilddrüsenstörungen abgegrenzt werden konnte. Dabei handelt es sich um partiell überfunktionierendes Gewebe, das durch Überproduktion von Schilddrüsenhormonen Krankheitszustände schafft.

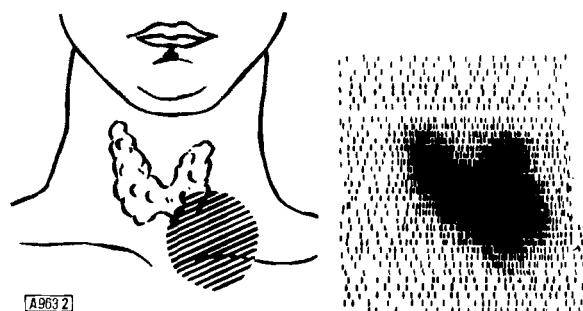


Abb. 2. Heißer Knoten; Diagnose: Überfunktion. Verstärkte Jodspeicherung in einem die Schilddrüse linksseitig vergrößernden Knoten. Schematische Darstellung des tastbaren Knotens und Szintigramm.

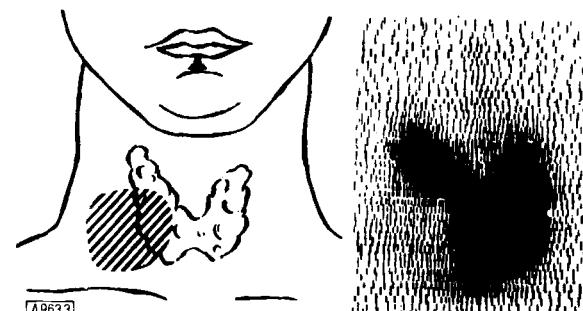


Abb. 3. Kalter Knoten; Diagnose: Carcinomverdacht. Verminderte Jodspeicherung in einem die Schilddrüse rechtsseitig vergrößernden Knoten. Schematische Darstellung des tastbaren Knotens und Szintigramm.

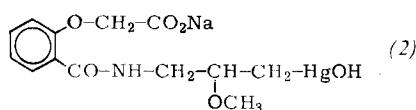
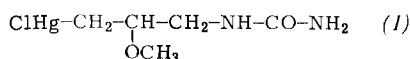
Abbildung 3 läßt dagegen erkennen, daß hier nichtspeicherfähiges Gewebe – ein „kalter“ Knoten – vorliegt, was auf einen Tumor hindeutet.

Für diese diagnostische Fragestellung weist radioisotopenmarkiertes Jod zum Teil ideale Merkmale als Radiodiagnostikum auf, weil ein physiologischer Vorgang – die Aufnahme von Jodid-Ionen durch das Schilddrüsengewebe – genutzt wird, um eben diesen Vorgang zu prüfen. Infolge der langen physikalischen und biologischen Halbwertszeit des zur Zeit meist verwendeten Jods-131 muß jedoch eine Strahlenbelastung in Kauf genommen werden.

Neuerdings wird für die Untersuchung der Schilddrüse Technetium-99m in Form von trägerfreiem Pertechnetat eingesetzt. Dieses Ion wird von der Schilddrüse in fast gleicher Weise wie das Jodid-Ion aufgenommen. Die Möglichkeit, derartige Untersuchungen auch mit Pertechnetat vornehmen zu können, zeigt, daß die diagnostische Aussage auch unter unphysiologischen Bedingungen gewonnen werden kann, wobei die Aktivität des eingesetzten trägerfreien Technetiums von etwa 1 mCi (entsprechend 2×10^{-10} g zu keiner chemischen Schädigung Anlaß geben dürfte, die Verminderung der Strahlenbelastung wegen der kurzen Halbwertszeit des Technetiums jedoch ins Gewicht fällt.

Niere

Drei quecksilberhaltige Injektionspräparate unterschiedlicher physikalischer und biologischer Halbwertszeit stehen dem Nuklearmediziner zur Verfügung, um die Nieren szintigraphisch darzustellen: ^{197}Hg - oder ^{203}Hg -markiertes Chlormerodrin (1) sowie ^{203}Hg -markiertes Salyrgan (2).



Hier wird von der bekannten Eigenschaft der Nieren Gebrauch gemacht, Organoquecksilber-Verbindungen und/oder daraus freigesetztes Quecksilber, also – im Gegensatz zum vorangehenden Beispiel – völlig unphysiologische Verbindungen, selektiv anzureichern. Daneben ist neuerdings ein Eisen-Ascorbinsäure-Komplex unbekannter chemischer Struktur, der Technetium-99m enthält, für diese Art der Nierenuntersuchung auf dem Markt. Dieses Präparat ist nicht nur wegen der geringeren Strahlenbelastung vorzuziehen, es dürfte auch physiologischer als die Quecksilberverbindungen sein.

Lunge

Szintigraphien der Lunge lassen sich mit jod-markierten Eiweißpartikeln gewinnen. Die zwischen 5 und 50 μm großen Aggregate bleiben nur dort, wo das Gewebe gesund ist, in den Kapillaren stecken. Gebiete mit gestörter Blutversorgung sind als helle Stellen im Szintigramm zu erkennen (Abb. 4); damit läßt sich entartetes, z. B. carcinomatöses Gewebe auffinden.

Hier wird also ein unphysiologischer Vorgang zur Darstellung eines Organs mit einem wohl noch als physiologisch anzusehenden Stoff genutzt. Die Eiweißpartikeln bieten den Vorteil, daß sie mit einer mittleren Halbwertszeit von 4–6 Stunden im Organismus abgebaut und so die Kapilla-

ren wieder durchlässig werden. Aus medizinischer Sicht bedeutet dies einen Vorteil gegenüber der Verwendung eines indium-113m-markierten Eisenhydroxidsols, dessen Partikeln lange Zeit in der Lunge liegen bleiben, wenn auch die Strahlenbelastung durch Indium-113m geringer ist als durch Jod-131.

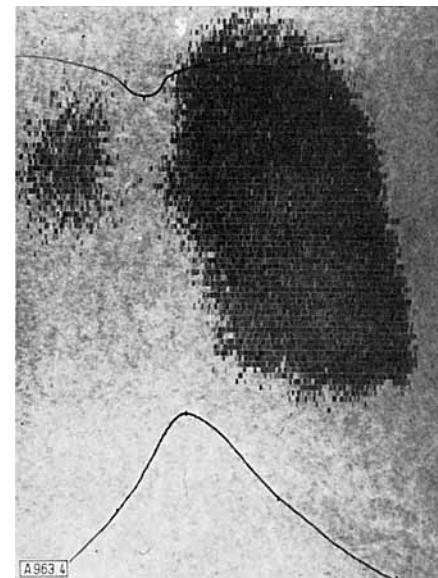
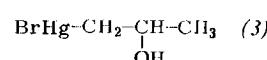


Abb. 4. Lungenszintigraphie; ausgedehnter pathologischer Befund. Rechtsseitig nur noch Reste funktionsfähigen Gewebes.

Milz

Für die Szintigraphie der Milz eignen sich wärmealterierte, mit Chrom-51 oder auch mit ^{197}Hg -markiertem 1-Bromquecksilber-2-propanol (3) (BMHP) gekennzeichnete und chemisch geschädigte Erythrocyten. Die nicht mehr voll funktionsfähigen roten Blutkörperchen werden vom gesunden Milzgewebe aus dem Blutstrom filtriert und gleichmäßig gespeichert, so daß eine Abbildung möglich wird. Hier handelt es sich also wieder um die Nutzung eines weitge-



hend physiologischen Vorganges: Man nutzt die Fähigkeit der Milz, geschädigte Erythrocyten zu eliminieren und bedient sich eines körpereigenen, aber durch die Fremdmarkierung in seinem physiologischen Verhalten veränderten Stoffes als Vehikelsubstanz.

Gehirn

Szintigraphien von Gehirntumoren werden neuerdings vorwiegend mit Technetium-99m ebenfalls in Form von trägerfreiem Pertechnetat vorgenommen. Auch ^{131}I -markiertes Albumin und das bei der Nierenszintigraphie erwähnte Chlormerodrin (1) mit ^{197}Hg sowie der EDTA-Komplex des Indiums-113m sind für diese Zwecke eingesetzt worden. Die physiologischen Eigenschaften spielen also offensichtlich eine geringe Rolle, wenn so verschiedenartige Verbindungen sich als geeignete Vehikelsubstanz erwiesen haben. Dies liegt vor allem daran, daß hier nicht eine spezifische Markierung des Tumorgewebes die Ursache

che ist, sondern daß der durch den Tumor bewirkte Schaden dargestellt wird – nämlich die Durchbrechung der Bluthirnschranke – welcher sich an der Aktivität erkennen läßt, die in das pathologische Gewebe diffundiert.

1.1.2. Beispiele für Funktionsdiagnostik

Schilddrüse

Unter den Funktionsprüfungen nimmt als eine der ältesten nuklearmedizinischen Untersuchungen die der Schilddrüse nach wie vor ihren dominierenden Platz ein. Sie beruht darauf, daß man die Aufnahmgeschwindigkeit von trägerfreien Radiojodid-Ionen^[*] durch dieses Organ nach oraler Applikation verfolgt und Abweichungen von Normalwerten registriert.

Leber

Funktionsuntersuchungen der Leber können mit ¹³¹I-markiertem Bengalrosa vorgenommen werden. Man verfolgt nach intravenöser Injektion des Präparates den Aktivitätsverlauf mit abgeschirmten Zählern über der Leber (Aktivitätsaufnahme) und über dem Kopf (Aktivitätsabstrom). Abbildung 5 zeigt, wie sich die Aufnahmekurven nach Applikation von markiertem Bengalrosa in Abhängigkeit von den Krankheitszuständen der Leber (Entzündungen, Gallengangsverschluß) unterscheiden. Die isotopen-markierte Verbindung ist unphysiologisch, sie wird aber in kurzer Zeit ausgeschieden.

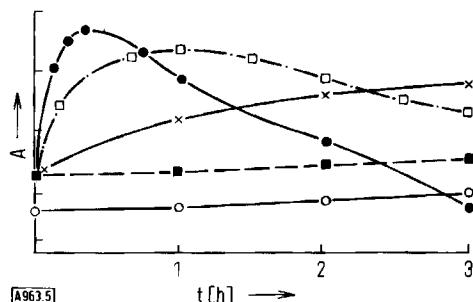


Abb. 5. Leberfunktionsprüfung mit ¹³¹I-markiertem Bengalrosa. ●—●: normal, □—□: partieller Verschluß, ×—×: kompletter Verschluß, ■—■: akute Hepatitis, ○—○: kompensierte Zirrhose.

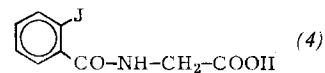
Auf die Funktionsfähigkeit des reticuloendothelialen Systems der Leber gerichtete Untersuchungen lassen sich auch mit kolloidem Gold einer Teilchengröße von 300 Å ausführen, wobei man in Kauf nehmen muß, daß das Gold nach Abklingen der Aktivität zunächst in der Leber deponiert bleibt.

Niere

Um die Nierenclearance, eine Größe, die angibt, wieviel Milliliter Plasma pro Zeiteinheit von Ballaststoffen befreit werden, zu messen, wird ¹³¹I-markierte *o*-Jodhippursäure (4) intravenös injiziert und der Aktivitätsverlauf mit einem über dem Herzen angebrachten Zähler verfolgt (Abb. 6).

[*] Mit „Radiojod“ ist Jod-123, -125, -131 oder -132 gemeint.

Die gemessene Aktivität ist der Aktivitätskonzentration C im Blut proportional.



Während und nach der Durchmischung im Blutkreislauf bleibt die markierte Substanz nicht auf diesen beschränkt, sondern tritt zum Teil in extravasale Räume über, wird aber auch bereits über die Nieren ausgeschieden.

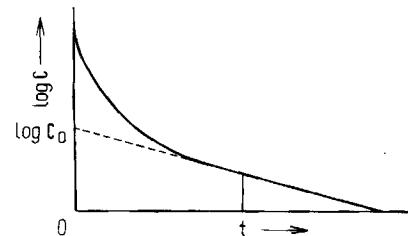


Abb. 6. Bestimmung der Nierenclearance mit ¹³¹I-markierter *o*-Jodhippursäure (4).

Der diesem Vorgang entsprechende Teil der Kurve ist gekrümmt. Danach nimmt die Konzentration C, halblogarithmisch aufgetragen, geradlinig, d. h. nach einer einheitlichen Exponentialfunktion e^{-kt} ab. Dies bedeutet, daß hinsichtlich der Aktivitätsverteilung zwischen vasalen und extravasalen Systemen ein Gleichgewicht herrscht und die Aktivitätsabnahme nur noch durch einen Vorgang – die Tätigkeit der Nieren – verursacht wird. Über die Bestimmung der Halbwertszeit τ dieses Vorganges und der Aktivitätskonzentration C_t an einer während der Zeit des geradlinigen Abfalls entnommenen Blutprobe läßt sich die Nierenclearance N_c errechnen (V = Verteilungsvolumen im Körper).

$$\begin{aligned} N_c &= K \cdot V \\ -K &= -\frac{\ln 2}{\tau}; V = \frac{A_i}{C_0} \\ (A_i &= \text{injizierte Aktivität}) \end{aligned}$$

Blutvolumen

Zu den Funktionsstudien gehört auch die Bestimmung gewisser Verteilungsvolumina, insbesondere des Blutvolumens. Methodisch beruhen sie auf dem Prinzip der Verdünnung. Um z. B. das Blutvolumen zu ermitteln, werden wenige ml, enthaltend einige μ Ci Jod-131-markiertes Albumin, oder auch eine Suspension von chrom-51-markierten Erythrocyten sowie neuerdings indium-113m-markiertes Transferrin – d. h. Stoffe, die unmarkiert Bestandteile des Blutes darstellen und daher das Blutgefäßsystem nicht verlassen – intravenös injiziert. Aus ihrer Verdünnung nach Mischung im Körper wird das Blutvolumen errechnet. Mit Jod-131 fremdmarkiertes Albumin verhält sich ebenso wie das mit Indium-113m gekennzeichnete Transferrin physiologisch, weil die Markierung in keinem Fall die Eigenschaften des Proteins störend beeinflußt. Das mit Indium-113m gekennzeichnete Transferrin ist wegen der kurzen Halbwertszeit des Nuklids nicht nur hinsichtlich der Strahlenbelastung am günstigsten, es erlaubt überdies, die Bestimmung in Abständen von einigen Stunden zu wiederholen.

1.2. In-vitro-Verfahren

Neben den in-vivo-Verfahren entwickelten sich in letzter Zeit in-vitro-Methoden, die funktionsdiagnostische Aussagen erlauben. So lässt sich die Bindungskapazität eines speziellen, die Schilddrüsenhormone bindenden Serumproteins ermitteln, indem man dem Serum eine bekannte geringe Menge (etwa 0.01 ng) radiojod-markiertes Trijodthyronin zugibt und mißt, welcher Anteil von diesem durch das Eiweiß gebunden wird. Das Verhältnis von freiem zu gebundenem Hormon lässt Rückschlüsse auf Über-, Normal- oder Unterfunktion der Schilddrüse zu. Das Ziel, diese Funktionszustände zu bestimmen, wird hier im Gegensatz zur Schilddrüsenfunktionsprüfung (mit per os appliziertem Radiojodid-Ion) ohne jede Strahlenbelastung erreicht. Ein Vorteil des in-vitro-Verfahrens! Fertige Bestecke zur Ausführung solcher Untersuchungen enthalten die benötigten Reagenzien, die richtige Menge Adsorbens und 1 μ Ci radiojod-markiertes Hormon.

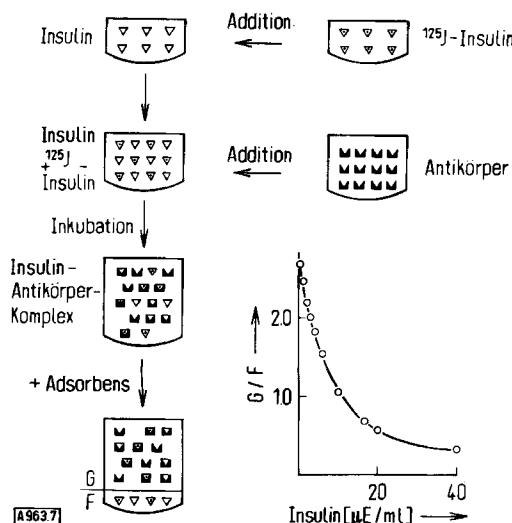


Abb. 7. Schematische Darstellung der Grundlagen der Radioimmunbestimmung („Radioimmunoassay“) am Beispiel der Insulinbestimmung. Rechts unten: Eichkurve. G = gebundenes, F = freies Insulin.

Größeren Aufwand erfordert die als Radioimmunbestimmung („Radioimmunoassay“) bezeichnete Methode (Abb. 7)¹¹. Sie dient der Bestimmung von Peptidhormonen, z. B. des Insulins oder des Wachstumshormons, sowie auch anderer Stoffe im menschlichen Serum im ng/ml-Bereich. Das Analysenverfahren beruht auf der immunologischen Reaktion zwischen Antigen und Antikörper. Der Antikörper wird erzeugt, indem man einem Tier, z. B. einem Kaninchen oder einem Meerschweinchen, nicht markiertes Polypeptidhormon, z. B. Humaninsulin, einspritzt. Innerhalb von wenigen Wochen entsteht im Serum des Wirtsorganismus ein Antikörper. Dieser vermag das Antigen, also das Hormon, zu binden, wenn das antikörper-haltige Serum in vitro mit einem anderen, z. B. menschlichem, das Antigen enthaltenden Serum versetzt wird. Diese Reaktion läuft langsam ab; aus einer Lösung, die sowohl das Reaktionsprodukt Antigen-Antikörper als auch freies Antigen ent-

hält, lässt sich das freie Antigen durch Adsorption, z. B. an Amberlite, selektiv abtrennen.

Kennzeichnet man die zu bestimmenden Hormone mit Radiojod – Polypeptide lassen sich, sofern sie Tyrosin oder Histidin enthalten, jodieren und daher mit Radiojod fremdmarkieren –, so kann man die Mengen an antikörpergebundenem Hormon und freiem Hormon durch einfache Messung der Aktivität des Adsorbens und des Überstandes ermitteln. Der Gehalt an Peptidhormonen im Serum eines Patienten wird über eine Eichkurve bestimmt.

2. Aufgaben der Radiochemie im Rahmen der Nuklearmedizin

Die Nuklearmedizin ist eng mit der Radiochemie verknüpft. Dieser obliegt zum einen die routinemäßige Produktion der in der Nuklearmedizin benötigten Präparate, d. h. die Überführung der Radionuklide in die für die Verwendung durch den Mediziner geeignete chemische und physikalische Form, zum anderen ist sie an der Verbesserung gebräuchlicher und der Entwicklung neuer markierter Präparate sowie an deren Auffindung beteiligt. Es fallen ihr also in erster Linie präparative Aufgaben zu. Ausgehend von etwa 15 für die Nuklearmedizin wichtigen Radionukliden werden routinemäßig mehr als 40 Präparate hergestellt – wie Tabelle 1 zeigt, sehr unterschiedlicher Art – von denen etwa ein Drittel isotopen-, zwei Drittel fremdmarkiert sind.

Tabelle 1. Wichtige nuklearmedizinische Präparate, geordnet nach steigender Halbwertzeit (τ).

Radionuklid	τ [Tage]	Vehikelsubstanzen
Indium-113 m	0.07	Transferrin, Indium-EDTA-Komplex
Technetium-99 m	0.25	Pertechnetat, Eisen-Ascorbinsäure-Komplex, Schwefelkolloid
Kupfer-64	0.5	Kupfer-EDTA-Komplex
Quecksilber-197	2.7	Chlormerodrin (1), 1-Bromquecksilber-2-propanol (BMHP) (3)
Gold-198	2.7	kolloides Gold, 5 oder 30 nm
Molybdän-99	2.8	^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator
Xenon-133	5.6	gelöst in physiologischer Kochsalzlösung
Jod-131	8.05	Albumin, α -Jodhippursäure (4), Insulin, Jodinsulin, Triolein, Thybon, \mathfrak{t} -Thyroxin, Jodalbumin, Bengalrosa, Albumin-Partikeln 5–50 μ m, Natriumjodid
Phosphor-32	14.3	Natriumphosphat, Tri-n-octylphosphat in Lipiodol
Chrom-51	28	Chromalbumin, Chrom-EDTA-Komplex, ^{51}Cr -markierte Erythrocyten
Ytterbium-169	30	Ytterbium-EDTA-Komplex
Quecksilber-203	47	Salyrgan (2)
Jod-125	60	Albumin, α -Jodhippursäure (4), Insulin-, Placentahormon, Wachstumshormon
Selen-75	127	2-Amino-4-(methylseleno)buttersäure (= Selenmethionin)
Kobalt-57 und Kobalt-58	270 bzw. 71	Vitamin B ₁₂

2.1. Markierungsverfahren

Das in der Nuklearmedizin meistgenutzte Radioelement ist das Radiojod, gefolgt von Technetium-99m, Gold-198 und den Quecksilberisotopen 197 und 203. Je nach der Halbwertszeit der Radionuklide müssen die sie enthaltenen nuklearmedizinischen Präparate in regelmäßigen Abständen neu hergestellt werden. Die Markierung mit Radionukliden kann einerseits durch Isotopenaustausch und andererseits durch chemische Synthese vorgenommen werden. Der Isotopenaustausch bietet sich an, wenn die zu markierende Substanz inaktiv leicht zugänglich ist und sich für den Austausch günstige Bedingungen, z. B. Temperatur und Austauschgeschwindigkeit, finden lassen. Dies trifft z. B. für das Bengalrosa und das Thyroxin zu, die beide mit elementarem Jod-131 markiert werden. Voraussetzung ist, daß die Ausgangsmaterialien frei von jodierbaren oder bereits jodierten Verbindungen sind, die etwa gleiche oder größere Austauschgeschwindigkeiten als die gewünschte Reaktion aufweisen. Das Isotopenaustauschverfahren ist für präparative Zwecke im wesentlichen auf die Elemente Brom und Jod beschränkt.

Chemosynthetisch werden, um wichtige Beispiele zu nennen, ^{131}J -markiertes Trijodthyronin durch Jodierung sowie die quecksilber-haltigen Präparate BMHP (3), Chlormerodrin (1) und Salyrgan (2) in einem Schritt durch Anlagerung von radioaktiv markiertem Quecksilberacetat an CC-Doppelbindungen als isotopen-markierte Verbindungen gewonnen.

Von besonderem Interesse für die Nuklearmedizin sind die Fremdmarkierungen, erlauben sie es doch unter anderem, vorgegebene körpereigene oder sich physiologisch verhaltende Substanzen, die sich auf synthetischem Wege nicht isotopen-markiert aufbauen lassen, radioaktiv zu kennzeichnen. In vielen Fällen besteht eine wichtige Voraussetzung für die Nutzung einer fremdmarkierten Substanz darin, daß sich ihre Eigenschaften durch den Einbau des nicht-isotopen Radionuklids nicht verändern. Das gilt z. B. häufig für fremdmarkierte Proteine, deren Moleküle sich weder in ihren physiologischen Eigenschaften noch in ihrem immunologischen Verhalten von entsprechenden unmarkierten Molekülen unterscheiden dürfen.

Je größer das fremd zu markierende Molekül ist, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Einführung von Atomen eines nicht im Molekül vorkommenden Elementes die Eigenschaften der Verbindung abwandelt. Proteine mit Molekulargewichten zwischen 1 000 und einigen Millionen erweisen sich daher für die Fremdmarkierung im allgemeinen als günstig, während kleine Moleküle dadurch störend verändert werden.

Unter diesen Gesichtspunkten kommt den beiden Radioisotopen Jod-131 und Jod-125 also nicht nur wegen ihrer kernphysikalischen Qualitäten (Halbwertszeit, Strahlenenergie) im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik und -therapie sowie der Nierenclearance so große Bedeutung zu. Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften wird das Radiojod auch häufiger als andere Radioelemente zu Fremdmarkierungen biologischer Substanzen, insbesondere von Proteinen, benutzt. Ein Unterschied zwischen markierten und unmarkierten Molekülen im chemischen, biochemi-

schen oder immunologischen Verhalten läßt sich häufig nicht feststellen, wenn bei der Jodierung weniger als 1 Atom Jod/Proteinmolekül eingeführt wird und milde Reaktionsbedingungen eingehalten werden können.

Die Substitution des Wasserstoffs erfolgt bei diesen Reaktionen nach



Die Hälfte der eingesetzten Aktivität wird als Jodwasserstoff frei; mehr als 50% des Radiojods lassen sich demnach nur dann wirtschaftlich nutzen, wenn der Jodwasserstoff durch Oxidationsmittel wie *N*-Chlor-toluolsulfonamid, salpetrige Säure oder eine Peroxyverbindung wieder in Jod umgewandelt wird. Jedoch werden diese harten Reaktionsbedingungen nicht von allen Proteinen vertragen. Neben den gewünschten, durch die Markierung nicht veränderten Molekülen entstehen dann auch geschädigte, die durch Chromatographie und Elektrophorese voneinander getrennt werden müssen. Das gilt auch für die bei hohen spezifischen Aktivitäten durch die Eigenstrahlung der markierten Substanzen entstandenen strahlenchemischen Zersetzungsprodukte.

Zu den auf diesem Wege radiojodierten Proteinen gehört u. a. ^{131}J -markiertes Humanalbumin zur Blutvolumenbestimmung. Dieses Produkt dient ferner als Ausgangssubstanz für ein anderes Diagnostikum, die ^{131}J -markierten Albumin-Partikeln. Um sie herzustellen, wird ^{131}J -markiertes Albumin durch Erhitzen und durch pH-Änderungen in Form von Aggregaten ausgefällt. Die Größe dieser Partikeln läßt sich durch die Reaktionsbedingungen beeinflussen.

Manche nuklearmedizinischen Präparate müssen biosynthetisch hergestellt werden, weil eine Chemosynthese zu aufwendig wäre. Dies gilt z. B. für Vitamin B_{12} . Man gewinnt es aus den Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen, deren Nährböden Kobalt-57 oder Kobalt-58 enthalten.

2.2. Generatoren

Bei den Radionukliden mit Halbwertszeiten unter 10 h fällt der Aktivitätsverlust während des Transportes zwischen dem Hersteller der nuklearmedizinischen Präparate und dem Verbraucher stark ins Gewicht, sofern beide nicht nahe beieinander liegen. Diese Schwierigkeit kann in manchen Fällen durch den Einsatz von Radionuklidgeneratoren umgangen werden. Diese auch als Melksysteme bezeichneten Geräte erlauben es, ein kurzlebiges Tochternuklid durch eine einfache chemische Operation wiederholt von einem längerlebigen Mutternuklid mit hohem Trennfaktor (10^6 – 10^8) abzutrennen, so daß das gewonnene kurzlebige Radionuklid unmittelbar und an Ort und Stelle in die für die nuklearmedizinische Anwendung geeignete Form gebracht werden kann. Abbildung 8 veranschaulicht die Arbeitsweise eines solchen Generators.

Das längerlebige Mutternuklid befindet sich auf einem Adsorbens in einer Elutionssäule, die beiderseits mit Gum-

mikappen verschlossen ist. Man eluiert, indem man diese Gummikappen mit Kanülen durchsticht und die Elutionsflüssigkeit in die Säule injiziert. In einem ebenfalls mit Gummikappe versehenen, sterilen Auffanggefäß wird das Eluat vor der weiteren Verarbeitung gesammelt.

Unter diesen Systemen kommt den Paaren Molybdän-99/Technetium-99m und Zinn-113/Indium-113m für die Nuklearmedizin die größte Bedeutung zu. Technetium wird zum einen in Form von trügerfreiem Pertechnetat mit isotonischer Kochsalzlösung eluiert und in dieser Form angewandt, zum anderen benutzt man technetium-markiertes Schwefelkolloid, das aus Thiosulfatlösung durch Ansäuern in Gegenwart des Pertechnetat-Eluates gewonnen wird. Auch der Technetium-99m-Eisen-Ascorbinsäure-Komplex läßt sich durch Vereinigen des Generatoreluates mit dem gelösten Komplexbildner gewinnen.

Indium-113m, das in Form eines salzauren Eluates anfällt, dient u. a. zur Markierung des Transferrins, eines eisenhaltigen Proteins der Globulinfraktion. Die Bindung des Indiums an das Protein ist sehr fest; offensichtlich vermag Indium die für Eisen aufnahmefähigen Stellen zu besetzen. Das Eluat wird mit Natronlauge und einer Aminosäure auf einen bestimmten pH-Wert gebracht und mit einer Transferrinlösung so vereinigt, daß auf jedes 50. Proteinmolekül ein Radioindiumatom kommt; ein Unterschied im Verhalten von markiertem und nicht markiertem Transferrin ist nicht festzustellen.

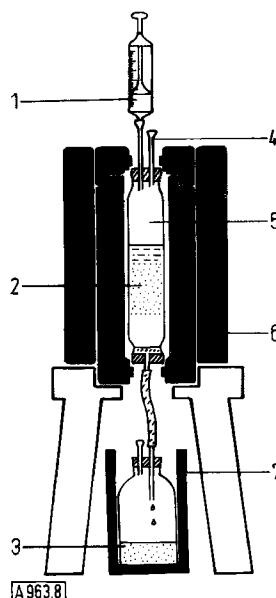


Abb. 8. Prinzip eines Radionuklidgenerators. 1: Spritze mit steriler Eluierlösung, 2: sterilisiertes Adsorbens und Mutternuklid, 3: steriles Eluat und Tochternuklid, 4: Entlüftungskanüle, 5: nach Abklingen des Mutternuklids gegen neues Präparat austauschbare Säule, 6, 7: Bleiabschirmung.

Um dem Nuklearmediziner die Herstellung der technetium-99m- oder indium-113m-markierten Radiodiagnostika zu erleichtern, sind Bestecke entwickelt worden, die alle Reagentien in den richtigen Mengen und Konzentrationen enthalten.

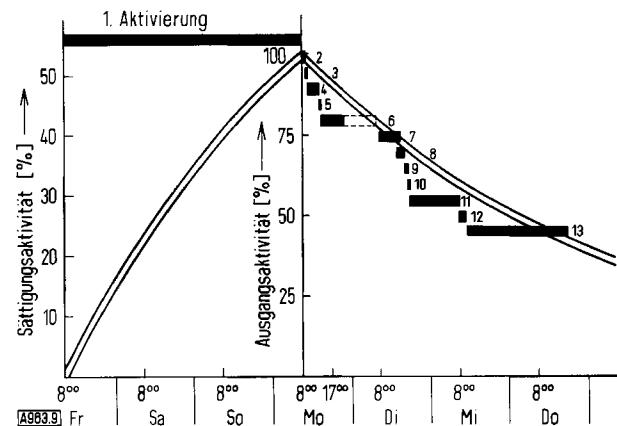


Abb. 9. Aktivitätsverlauf während und nach der Reaktorbestrahlung von ^{196}Hg bei der Produktion und dem Versand ^{197}Hg -markierter Präparate. Die Halbwertszeit von Quecksilber-197 beträgt 65 h. 1: Aktivierung, 2: Entladung und Umlöschung, 3: Transport vom Reaktor zum Bahnhof (Flughafen), 4: Bahntransport (Flugtransport), 5: Transport vom Bahnhof zum radiochemischen Laboratorium, 6: Synthese, 7: Qualitätskontrolle, 8: Abfüllung, 9: Verpackung, 10: Transport zum Verkehrsträger, 11: Bahntransport oder Flugtransport, 12: Auslieferung durch Spedition, 13: Applikation in der Klinik.

Der vielseitige Einsatz so kurzlebiger Radionuklide erlaubt es, die Forderung nach möglichst geringer Strahlenbelastung der Patienten weitgehend zu erfüllen. Die Radionuklidgeneratoren gewinnen daher in der Nuklearmedizin ständig an Bedeutung. In der Bundesrepublik Deutschland werden – grob geschätzt – pro Jahr mehr als 10000 Radionuklidgeneratoren in Krankenhäusern benötigt.

Die routinemäßige Herstellung und Lieferung von Radiopharmaka ist stets ein Wettlauf mit der Zeit. Sie erfordert ein genau abgestimmtes Zusammenspiel sehr verschiedenartiger Institutionen. Aus der begrenzten Lebensdauer der Nuklide ergibt sich die Forderung, daß jeder Schritt während des Herstellungszyklus mit nur sehr kleinem Spielraum ohne Zeitverlust an den nächsten angepaßt werden muß. Abbildung 9 zeigt am Beispiel der Synthese ^{197}Hg -haltiger Präparate (Halbwertszeit 65 h), wieviel Zeit für jede Etappe des Arbeitsablaufes benötigt wird und welcher Bruchteil der erzeugten Aktivität am Ende jedes Schrittes vorhanden ist, wenn keine Komplikationen auftreten: Nicht mehr als die Hälfte der im Reaktor erzeugten Aktivität steht dem Nuklearmediziner in diesem Falle zur Verfügung.

In der Praxis muß mit Zwischenfällen und Schwierigkeiten gerechnet werden, deren Ursachen sowohl technischer Art sein können als auch darin zu suchen sind, daß an den zwölf Etappen bis zu sechs voneinander unabhängige Organisationen beteiligt sind, darunter Reaktorstation, Verkehrsträger, u. U. Zoll, Produktionsstätte und Spedition. Auch Glatteis und Nebel können erhebliche Störungen bewirken.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ausgangsaktivitäten und -mengen, die bei den Synthesen im radiochemischen Laboratorium gehandhabt werden müssen. Bruchteile von ihnen, unkontrolliert verbreitet, können sowohl das Personal als auch die Qualität der Produkte gefährden.

Eine sowohl die Synthese als auch die Abfüllung erschwerende Forderung ist die bei vielen Substanzen notwendige Präparation unter aseptischen Bedingungen. Hier treffen

Tabelle 2. Beispiele für die bei der Herstellung von Radiopharmaka gehandhabten Aktivitäten und Mengen.

Radionuklid	Halbwertszeit	Herstellungsprozesse	je Charge eingesetzte Aktivität [Ci]	Menge [g]
Molybdän-99	2.8 d	[n γ]	30	≈ 5
Technetium-99 m	6.0 h	$^{98}\text{Mo}[\text{n}\gamma]^{99}\text{Mo} \xrightarrow{\beta^-} {}^{99\text{m}}\text{Tc}$	30	$\approx 6.6 \cdot 10^{-6}$
Zinn-113	115 d	[n γ]	1	$\approx 10^{-1}$
Indium-113 m	1.7 h	$^{112}\text{Sn}[\text{n}\gamma]^{113}\text{Sn} \xrightarrow{\beta^-} {}^{113\text{m}}\text{In}$	0.1	$\approx 5.9 \cdot 10^{-9}$
Jod-125	60 d	$^{124}\text{Xe}[\text{n}\gamma]^{125}\text{Xe} \xrightarrow{\beta^+} {}^{125}\text{I}$	0.1	$\approx 1 \cdot 10^{-5}$ (+0.001 g Träger)
Jod-131	8.05 d	$^{130}\text{Te}[\text{n}\gamma]^{131}\text{Te} \xrightarrow{\beta^-} {}^{131}\text{I}$	2	$\approx 2 \cdot 10^{-4}$ (+0.001 g Träger)
Quecksilber-197	2.7 d	[n γ]	10	$\approx 5 \cdot 10^{-4}$ (+0.1 g Träger)
Gold-198	2.7 d	[n γ]	20	$\approx 1.5 \cdot 10^{-1}$
Quecksilber-203	47 d	[n γ]	2	$\approx 1-2$

zwei sich ausschließende Forderungen aufeinander: Der Strahlenschutz fordert, daß mit Unterdruck gearbeitet wird, damit kein radioaktives Material austreten kann, Sterilboxen aber sollen unter Überdruck stehen, damit kein in steriler Staub in sie einzudringen vermag.

An die Vereinzelung schließt sich die Qualitätsprüfung an. Es muß zunächst festgestellt werden, ob das hergestellte Präparat durch andere Radionuklide verunreinigt ist. So dann ist zu prüfen, ob die Produkte radiochemisch rein sind. Ferner muß untersucht werden, ob die Substanzen Pyrogene enthalten. Dies läßt sich meist in den wenigen Stunden zwischen Ende der Synthese und Versand feststellen. Sterilitätsprüfungen nehmen nach den Bestimmungen der Arzneibücher sehr viel mehr Zeit – zehn Tage – in Anspruch, so daß das Ergebnis bei kurzlebigen Präparaten nicht abgewartet werden kann. Hier stehen abermals zwei Forderungen im Widerspruch: der Wunsch nach kurzlebigen Präparaten, um die Strahlenbelastung des Patienten klein zu halten, und das Verlangen, zum Auslieferungstermin einen Beweis für die Sterilität des Präparates in Händen zu haben. Auf alle Fälle muß die Sterilität jeder Charge über den geforderten Zeitraum überprüft werden, um, sobald Anzeichen einer Insterilität sichtbar werden, sämtliche Empfänger warnen zu können und um außerdem bei eventuellen Zwischenfällen Anhaltspunkte über die Ursachen zu gewinnen.

3. Forschung und zukünftige Entwicklung

Die zweite Aufgabe der Radiochemie im Rahmen der Nuklearmedizin liegt auf dem Gebiet der Entwicklung und Forschung. Dabei sind zwei Arbeitsrichtungen zu unterscheiden. Die eine beschäftigt sich damit, bereits bestehende diagnostische Möglichkeiten zu verbessern, d.h. also Substanzen aufzufinden, die hinsichtlich organspezifischer Speicherfähigkeit, aber auch hinsichtlich Stabilität sowie physiologischem Verhalten und biologischer sowie physikalischer Halbwertszeit günstiger sind als die bisher eingesetzten Substanzen. Die andere Arbeitsrichtung zielt darauf ab, grundsätzlich neue diagnostische Fragestellungen zu bearbeiten.

3.1. Neue Radionuklide

Es sieht nicht so aus, als ob der Einsatz bisher noch nicht angewandter Radionuklide für in-vivo-Versahren ganz neue Diagnose-Bereiche eröffnen könnte. Hingegen ist es denkbar, daß der Einsatz des einen oder anderen bisher nicht verwendeten Radionuklids zu Verbesserungen führt. Zu dieser Kategorie gehört z.B. Jod-123, ein Gammastrahler von 0.16 MeV und einer Halbwertszeit von 13 h. In der Schilddrüsendiagnostik würde dieses Radioisotop gegenüber Jod-131 zu einer etwa 50-mal geringeren Strahlenbelastung führen. Seine Herstellung ist jedoch an ein Cyclotron gebunden und daher kostspielig. Darüber hinaus lassen sich mit diesem Jodisotop wegen seiner kurzen Halbwertszeit auch nicht alle Schilddrüsenuntersuchungen ausführen.

3.2. Neue Substanzen

Zur Suche nach neuen Stoffen, deren physiologisch-chemische Eigenschaften von Interesse sind, ist zu sagen: Es gibt, wie die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele gezeigt haben, wenig Anhaltspunkte, die im Voraus einen Hinweis erlauben, welche Art von Verbindungen für die Nuklearmedizin Bedeutung erlangen könnten. Die bekannten Radiodiagnostika und -therapeutika gehören so unterschiedlichen Substanzklassen an und liegen in so vielen Formen vor, daß sich aus dieser Sicht kaum eine Richtung für eine gezielte Forschung erkennen läßt. So zeigt denn ein kurzer Blick auf die Entstehungsgeschichte der wichtigsten Radiodiagnostika auch, daß zwar einige der nuklearmedizinischen Präparate aufgrund von Überlegungen, andere aber durch rein empirische Forschung, ja zufällig, aufgefunden worden sind. – Wer hat, um ein – allerdings extremes – Beispiel zu nennen, 1937, als Segré das Technetium entdeckte, ein auf der Erde nicht vorkommendes Element, voraussagen können, daß sein Isotop 99m zu einem der in der Nuklearmedizin meist verwendeten Radionuklide gehören würde^[21], ja, daß es sich als Pertechnetat in der Schilddrüse anreichert?

Die Verwendung von Radiojod zur Schilddrüsendiagnostik bot sich dagegen aus der allgemeinen Medizin an, so daß Hertz, Roberts und Evans 1938 die ersten nuklearmedizini-

schen Untersuchungen ausführen konnten^[3]. – Da *o*-Jodhippursäure schon seit langem als Kontrastmittel bei der Röntgendiagnostik dient, hat *Tubis* diese Substanz erstmals mit Radiojod markiert und sie für die Nierenfunktionsprüfung eingesetzt^[4]. Ähnliche Überlegungen haben dazu geführt, quecksilberhaltige Diuretika, z. B. *Salyrgan*, mit Radioquecksilber zu markieren, um so die Niere szintigraphisch untersuchen zu können. Auch die nuklearmedizinische Nutzung von Partikeln aus denaturiertem Eiweiß ist das Ergebnis einer Überlegung; jedoch hat hier der Zufall seine Rolle mitgespielt. *Taplin* hat diese Partikeln erstmals hergestellt, um das in der Leberdiagnostik verwendete Radiogoldkolloid durch eine physiologischere Substanz zu ersetzen. Erstaunlicherweise ergaben seine ersten Versuche gute Szintigramme der Lunge^[5]; die Partikeln waren zu groß, um die Lunge zu passieren. Ein Radiodiagnostikum für die Lunge war entdeckt. Kleinere Partikeln eigneten sich indessen für die Darstellung der Leber.

Die Anhaltspunkte aus der allgemeinen Medizin dürften für die Suche nach Radiodiagnostika nicht mehr allzu ergiebig sein. Neuere Präparate sind anhand biologischer Überlegungen aufgrund von Beobachtungen entwickelt worden. Hierzu gehört z. B. das indium-113m-markierte Transferrin. Es fiel auf, daß in die Blutbahn injiziertes trägefreies ^{113m}In an das Plasma-Transferrin gebunden wurde und sich als chemisch dem Eisen ähnliches Element auch *in vitro* so verhielt.

Eine Chance, auf nuklearmedizinisch interessante Verbindungen zu stoßen, kann indessen seit Jahren aus wirtschaftlichen Gegebenheiten nicht genutzt werden: In den pharmakologischen Laboratorien der ganzen Welt werden Hunderttausende von chemischen Verbindungen im Tierversuch auf ihre mögliche Wirkung untersucht. Bleibt diese aus oder stirbt das Versuchstier, so werden die Tierekadaver beseitigt, ohne daß geprüft wird, in welchem Organ die applizierte chemische Verbindung oder gar deren Metabolite angereichert worden sind. Es ist durchaus denkbar, daß hier Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Forschung für immer verloren gehen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit würde man nämlich auf Verbindungen stoßen, die sich organspezifisch verhalten und hätte damit eine Vorauswahl von Substanzen, die man fremdmarkieren und auf ihre nuklearmedizinische Eignung prüfen könnte.

Um zu zeigen, daß hier Schätze zu heben sein können, sei an die Umstände, die 1963 bei der Einführung des radioquecksilber-markierten BMHPs als Radiodiagnostikum eine Rolle gespielt haben, erinnert. Die entsprechende Jodverbindung ist erstmalig 1900 von *Sand* und *Hofmann* synthetisiert worden^[6]. 1957 wurde sie von *Kessler* et al. auf ihre diuretische Wirkung untersucht^[7]. Diese blieb aus; die Autoren wiesen aber darauf hin, daß sich die Jodverbindung in ungewöhnlichem Maße in der Milz anreichert. Auf dieses Ergebnis gestützt, begannen dann wenige Jahre später *Wagner* et al. das BMHP mit Erfolg auf seine Eigenschaften als Radiodiagnostikum für die Szintigraphie der Milz zu untersuchen^[8].

3.3. Verbesserungen bekannter Diagnoseverfahren

Bei den Versuchen zur Verbesserung von Radiodiagnostika ist die Richtung, in der gesucht werden muß, häufig ange-

deutet. Die Anwendung des für die Leberdiagnostik eingesetzten Goldsols mit ¹⁹⁸Au, das β - und harte γ -Strahlen emittiert, führt zu einer nicht unbeträchtlichen Strahlenbelastung der Leber. Außerdem bleibt nach Abklingen der Aktivität das unphysiologische kolloide Gold mit einer Eliminationshalbwertszeit von ≈ 30 d im untersuchten Organ. ¹³¹J-Albumin-Partikeln werden demgegenüber bei etwa gleicher Strahlenbelastung mit einer Halbwertszeit von 1–6 h abgebaut. Ein mit dem kurzelbigeren (Halbwertszeit 6 h) weichen γ -Strahler Technetium-99m markiertes Schwefelkolloid erlaubt es, die Strahlendosis beträchtlich herabzusetzen. Dabei muß der mit einer Halbwertszeit von 25 d eliminierte kolloide Schwefel in Kauf genommen werden. Ein weiteres Ziel wird es sein, eine physiologische Substanz aufzufinden, die sich mit Indium-113m markieren läßt und die in wenigen Stunden ausgeschieden wird. Ein neuerdings von mehreren Seiten entwickeltes Präparat für Lungenuntersuchungen besteht darin, auch aus inaktiven Partikeln, die erst am Einsatzort mit ^{99m}Tc oder ^{113m}In aus einem Melksystem markiert werden: Die Qualitätsverbesserung besteht in der geringeren Strahlenbelastung gegenüber den radiojod-markierten Partikeln sowie darin, daß die vorgefertigten Partikeln einheitlicher herstellbar sind.

3.4. Ausblick

Es bleibt die Frage offen, ob und in welchem Maße die Zahl der mit nuklearmedizinischen Mitteln zu beantwortenden Fragen, soweit sie *in-vivo*-Methoden mit γ -Strahlern betreffen, in Zukunft noch wachsen wird. Offensichtlich ist, daß die Anzahl der zu untersuchenden Organe und damit auch die ihrer Krankheitszustände begrenzt ist. Da nur noch einige Organe mit den bisherigen radiodiagnostischen Methoden nicht erfaßt werden können – zu diesen gehören die Nebenniere, die Prostata und die Nebenschilddrüse –, wird die Nuklearmedizin in dieser Richtung eines Tages eine Grenze finden. Ähnliches gilt für die Bemühungen, bestehende diagnostische Methoden zu verbessern. Demgegenüber steht aber nach wie vor die faszinierende und alles andere in den Schatten stellende Aufgabe, spezifisch tumoraffine Substanzen aufzufinden, die, radioaktiv markiert, die Lokalisation verschiedenartigster Tumoren gestatten und, wenn möglich, auch eine Strahlentherapie zulassen. Wäre dies einmal erreicht, so käme auch den α -Strahlern große nuklearmedizinische Bedeutung zu, da sich ihre Wirkung infolge ihrer geringen Reichweite auf das Gebiet des Tumors beschränken ließe.

Wenn es demnach so aussieht, als ob der Nuklearmedizin, soweit sie sich für *in-vivo*-Untersuchungen γ -strahlender Radionuklide bedient, gewisse Grenzen gesetzt sind, so will es dem Chemiker scheinen, daß die Anwendung der weichen β -Strahler ³H, ¹⁴C und ³⁵S hier neue Arbeitsgebiete erschließen könnte. Diese reinen β -Strahler haben nur geringe Reichweiten unter 20 mg/cm^2 ; sie lassen sich daher nach Inkorporation außerhalb des Organismus nicht nachweisen, sondern können nur in Ausscheidungen, Körperflüssigkeiten und Gewebeproben nach entsprechender Präparation gemessen werden. Die Untersuchungen mit ³H-, ¹⁴C- und ³⁵S-markierten Verbindungen eignen sich daher zum Studium von Stoffwechselvorgängen, deren Produkte

man in den genannten Körperflüssigkeiten oder in der Atemluft nachweisen und identifizieren kann. Abbildung 10 zeigt die Autoradiographie eines zweidimensionalen Dünnschichtchromatogramms eines Urinextraktes von einem Versuchstier nach Verfütterung eines chemisch einheitlichen ^{14}C -markierten Pharmakons.



Abb. 10. Autoradiographie eines Dünnschichtchromatogramms eines Urinextraktes von einem Versuchstier nach Verfütterung eines ^{14}C -markierten Pharmakons.

Es sollte denkbar sein, daß sich dieses Metabolitenmuster durch ein krankhaftes Geschehen im Organismus charakteristisch verändert. Wenn es gelänge, hier Zusammenhänge zwischen Anomalien im Stoffwechsel und Krankheitszuständen aufzuzeigen, dürften die drei weichen β -Strahler die Möglichkeiten nuklearmedizinischer in-vitro-Untersuchungen erheblich erweitern.

Neuerdings gelangen auch die im Cyclotron durch Kernprozesse erzeugten kurzlebigen Positronenstrahler in den Blickpunkt des Interesses der Nuklearmedizin. Besonders Kohlenstoff-11 mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten gewinnt an Bedeutung. Schnellverfahren zur Synthese von

^{11}C -markierten Carbonsäuren und geeignete Meßapparaturen gestatteten Aussagen über das Schicksal dieser Substanzen im tierischen Organismus^[9, 10].

Getrennt von diesen Überlegungen ist die Entwicklung der in-vitro-Methoden zu betrachten. Unter ihnen sind die auf radioimmunologischer Grundlage beruhenden Verfahren der Peptidhormonbestimmungen z. Z. die wichtigsten. Sie werden sicherlich auf andere Substanzen übertragen werden, z. B. die Prostaglandine und die Steroide, ja auf den Nachweis von Arzneimitteln im Organismus. Ein besonderer Vorteil dieser Verfahren besteht darin, daß sich im Prinzip die Möglichkeit bietet, sie zu automatisieren. Die für die in-vitro-Methoden nötigen Markierungen werden nicht auf das Radiojod beschränkt bleiben; Radioimmunbestimmungen auf der Basis tritium-markierter Verbindungen sind bereits bekannt. Ob es gelingt, das Verfahren auf andere, wegen der erforderlichen hohen Nachweisempfindlichkeit trägerfreie Radionuklide wie Phosphor-32 oder Schwefel-35 auszudehnen, ist eine Frage an die präparative Radiochemie.

Eingegangen am 28. Mai 1973 [A 963]

- [1] R. S. Yalow u. S. A. Berson, *J. Clin. Invest.* 39, 1157 (1960).
- [2] P. V. Harper, G. Andros u. K. A. Lathrop in L. O. Jacobson: Semiannual Report to the Atomic Energy Commission. Sept. 1962, ACRH-18, S. 76-87.
- [3] S. Hertz, A. Roberts u. R. D. Evans, *Proc. Soc. Exp. Biol.* 38, 510 (1938).
- [4] M. Tubis, E. Posnick u. R. A. Nordyke, *Proc. Soc. Exp. Biol.* 103, 497 (1960).
- [5] G. V. Taplin, D. E. Johnson, E. K. Dore u. H. S. Kaplan, *Health Phys.* 10, 1219 (1964).
- [6] J. Sand u. K. A. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 33, 1353 (1900).
- [7] R. H. Kessler, R. Lozano u. R. F. Pitts, *J. Clin. Invest.* 36, 656 (1957).
- [8] H. N. Wagner, I. M. Weiner, J. G. McAfee u. J. Martinez, *Arch. Intern. Med.* 113, 696 (1964).
- [9] H. S. Winchell u. M. B. Winstead in W. Horst: *Frontiers of Nuclear Medicine*. Springer, Berlin 1971.
- [10] H. Elias, H. F. Lotterhos u. K. Weimer, *Chem. Ber.* 105, 3754 (1972).