

Technetium-Radiodiagnostica – Grundlagen, Synthese, Struktur, Entwicklung

Klaus Schwochau*

Technetium-99m-Radiodiagnostica finden zunehmende Anwendung in der Nuclearmedizin zur szintigraphischen und emissionstomographischen Abbildung, morphologischen Beschreibung und Funktionsprüfung von Organen. Über 80 % der zur Zeit in Kliniken eingesetzten Radiodiagnostica sind mit dem kurzlebigen, metastabilen Nuclid ^{99m}Tc markiert, dessen kernphysikalische Eigenschaften im Hinblick auf eine niedrige Strahlenbelastung des Patienten und eine wirksame Detektion der emittier-

ten γ -Quanten nahezu optimal sind. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ kann ohne den Einsatz von Beschleunigungsanlagen über Generatorsäulen in einfacher Weise bereitgestellt werden. Die meisten ^{99m}Tc -Diagnostica sind Komplexverbindungen, die durch Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in Gegenwart eines Liganden synthetisiert werden. Um eine hohe Organspezifität zu erreichen, sind Einblicke in die Beziehungen zwischen der Struktur des Diagnosticums und seiner Organverteilung erforderlich. Strukturuntersuchun-

gen sind an den analogen, in wägbaren Mengen zugänglichen Verbindungen des langlebigen Nuclids Technetium-99g durchführbar. Die Entwicklung neuer ^{99m}Tc -Diagnostica ist eine Herausforderung an die Komplexchemie. Die Synthesen, die Molekülstrukturen und die Anwendungen der wichtigsten ^{99m}Tc -Diagnostica werden in dieser Übersicht beschrieben sowie gegenwärtige Richtlinien und Tendenzen der Entwicklung aufgezeigt.

1. Einleitung

Radiodiagnostica sind größtenteils definierte organische oder anorganische Verbindungen, die ein kurzlebiges Radionuclid als stöchiometrischen Bestandteil enthalten. Aber auch makromolekulare Biomoleküle, die nichtstöchiometrisch mit einem Radionuclid markiert sind, finden als Radiodiagnostica Anwendung, ebenso chemisch nicht gebundene Radionuclide wie die Edelgase ^{81m}Kr , ^{85}Kr , ^{127}Xe und ^{133}Xe . Radiodiagnostica werden in sehr geringen Konzentrationen eingesetzt und haben keine beabsichtigte pharmakologische Wirksamkeit. Ziel der diagnostischen Anwendung ist die detaillierte Beschreibung der morphologischen Struktur von Organen und insbesondere die Prüfung ihrer physiologischen Funktionen durch die Anreicherung eines Radionuclids, dessen emittierte γ -Strahlung die tomographische In-vivo-Organabbildung ermöglicht. Geeignete Radionuclide sind unter anderem für die Positronen-Emissionstomographie (PET, Positron Emission Tomography) ^{11}C ($t_{1/2} = 20$ min), ^{13}N ($t_{1/2} = 10$ min) und ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ min), für die Photonen-Emissionstomographie (SPET, Single Photon Emission Tomography) ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6$ h), ^{123}I ($t_{1/2} = 13$ h) und ^{201}Tl ($t_{1/2} = 73.5$ h).

Durchschnittlich sind über 80 % der in Kliniken eingesetzten Radiodiagnostica mit ^{99m}Tc markiert, dem metastabilen Kern-

isomer des langlebigen Technetium-99g im Grundzustand, das in wägbaren Mengen bei der Spaltung von Uran-235 in Kernreaktoren anfällt^[1, 2]. ^{99m}Tc -Radiodiagnostica werden wegen der nahezu optimalen nuclearen Eigenschaften von ^{99m}Tc sowie dessen bequeme Zugänglichkeit über kommerzielle Generatorsäulen bevorzugt eingesetzt^[3]. Die physikalische Halbwertszeit von ^{99m}Tc von nur 6 h und die Abwesenheit einer gewebeschädigenden Korpuskularstrahlung^[4] ermöglichen die Injektion von Aktivitäten bis über 30 mCi (1110 MBq) bei geringer Strahlenbelastung des Patienten^[5]. Die Halbwertszeit ist jedoch lang genug, um die Markierungssynthesen und die szintigraphischen Messungen ohne erhebliche Aktivitätseinbußen durchzuführen. Die Energie der emittierten Photonen von 140 keV reicht einerseits aus, um auch im Körper tieferliegende Organe zu untersuchen. Andererseits können Photonen dieser Energie mit Bleikollimatoren relativ geringer Wandstärke kollimiert und mit NaI(Tl)-Szintillationszählern wirksam detektiert werden^[6]. ^{99m}Tc , das Zerfallsprodukt von ^{99}Tc , ist ein reiner β^- -Strahler mit 2.1×10^5 a Halbwertszeit und trägt unmerklich zur Strahlenbelastung bei.

Im Hinblick auf die Synthese spezifischer Radiodiagnostica ist auch die Vielseitigkeit der Chemie des Übergangselements durch die Existenz von Verbindungen in zahlreichen Oxidationsstufen vorteilhaft. Allerdings erfordern Markierungen meistens die Komplexierung von ^{99m}Tc mit geeigneten funktionellen Gruppen. Metabolisierbare Biomoleküle müssen als komplexierende Liganden funktionalisiert werden, wobei sich ihre biochemischen Eigenschaften verändern, insbesondere durch die Koordination an das zentrale Technetiumatom. Erfolgrei-

[*] Prof. Dr. K. Schwochau
Institut für Chemie und Dynamik der Geosphäre
Forschungszentrum Jülich GmbH (KFA)
D-52425 Jülich
Telefax: Int. + 2461/61-2484

cher war deshalb bisher die Anwendung von ^{99m}Tc -Komplexen mit Liganden ohne Biomolekülcharakter oder aber von nicht-komplexen Verbindungen wie Tetraoxotechnetat(vii) $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Die Entwicklung neuer ^{99m}Tc -Radiagnostica erstreckt sich gegenwärtig mehr auf Komplexe, deren Liganden unter Berücksichtigung der zu erwartenden Stabilität, Lipophilie, Ladung und Struktur des Radiodiagnostikums gewählt werden. Für gezielte Synthesen sind Einblicke in die Zusammenhänge zwischen der Molekülstruktur und der Organverteilung erforderlich. Molekülstrukturen sind jedoch nur an wägbaren Technetiumverbindungen bestimmbar, die durch Synthese eines Modelldiagnostikums mit dem langlebigen Nuclid Technetium-99g gewonnen werden. Dessen Struktur kann dann mit den in der Komplexchemie bewährten Methoden analysiert werden. Nach der Übertragung der Syntheseverfahren von der ^{99g}Tc - auf die ^{99m}Tc -Verbindung kann die analoge Struktur des Produktes durch radiochromatographische Verfahren (HPLC, TLC) oder durch Elektrophorese bestätigt werden.

2. Bereitstellung von ^{99m}Tc

^{99m}Tc ist durch Zerfall von ^{99}Mo zugänglich (Abb. 1)^[4], und ^{99}Mo kann durch Bestrahlung von natürlich vorkommendem Molybdän oder von angereichertem Molybdän-98 mit thermi-

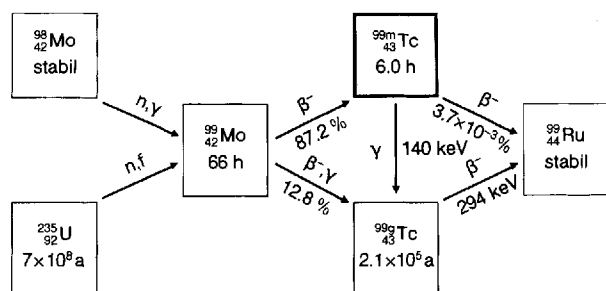


Abb. 1. Bildung und Zerfall von ^{99m}Tc und ^{99g}Tc [4].

schen Neutronen im Kernreaktor gewonnen werden. Der Wirkungsquerschnitt der Reaktion $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ beträgt 0.13 barn^[7]. Als Target-Verbindungen werden Molybdäntrioxid, Ammoniummolybdat oder metallisches Molybdän verwendet. Dieses sogenannte (n, γ)-Molybdän-99 fällt in hoher

Nuclidreinheit an, die spezifische Aktivität beträgt jedoch nur wenige Ci pro g. Das durch Spaltung von ^{235}U mit thermischen Neutronen in einer Spaltausbeute von 6.1 Atom-%^[8] gebildete Molybdän-99 ist dagegen mit einer spezifischen Aktivität größer 10^4 Ci (3.7×10^8 MBq) g^{-1} zu gewinnen. Zur Spaltung wird natürliches oder an ^{235}U angereichertes Uran in Form von Metall, Uran-Aluminium-Legierungen oder Urandioxid eingesetzt. Die Isolierung erfordert zahlreiche Trennungsschritte, insbesondere zur Abtrennung anderer Spalt nuclide und der ebenfalls gebildeten Transurane.

Das Nuclid ^{99}Mo zerfällt mit 87% Wahrscheinlichkeit in ^{99m}Tc , das nahezu quantitativ durch Isomerenumwandlung mit einer Halbwertszeit von 6 h unter Emission von Photonen der Energie 140 keV in den Grundzustand ^{99g}Tc übergeht; der Verlust an Photonen infolge einer inneren Konversion beträgt etwa 10%^[9]. Nur $4 \times 10^{-3}\%$ der Zerfälle von ^{99m}Tc führen unter β^- -Emission direkt zum stabilen ^{99}Ru .

Das Nuclid ^{99m}Tc wird von ^{99}Mo überwiegend durch Säulenchromatographie und nur für spezielle Zwecke durch Sublimationsverfahren oder Lösungsmittel-extraktion abgetrennt. Die Entwicklung des ersten chromatographisch arbeitenden ^{99m}Tc -Generators gelang im Brookhaven National Laboratory, USA, schon Ende der fünfziger Jahre^[10, 11]. Als Säulenmaterial wird gegenwärtig saures Aluminiumoxid mit Anionen-Austauschereigenschaften verwendet. ^{99}Mo wird als MoO_4^{2-} am oberen Ende der Säule gebunden, während ^{99m}Tc als einfach negativ geladenes $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mit physiologischer (0.15 M) Kochsalzlösung eluiert werden kann. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ wird auf der Generatorsäule durch ^{99}Mo -Zerfall nachgebildet (Abb. 2)^[9].

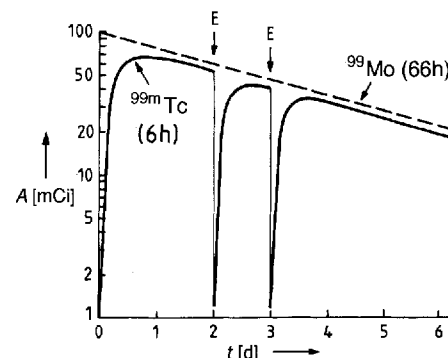


Abb. 2. Nachbildung der ^{99m}Tc -Aktivität A im System $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ nach Elution E der Generatorsäule^[9].



Klaus Schwochau ist Diplom-Chemiker und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Chemie und Dynamik der Geosphäre des Forschungszentrums Jülich GmbH (KFA). Er promovierte 1961 an der Universität Köln, habilitierte sich 1971 an der Technischen Hochschule (TH) Aachen und wurde 1977 zum Professor für Anorganische Chemie der TH Aachen ernannt. Seine Forschungstätigkeit konzentriert sich auf die Chemie radioaktiver Elemente, insbesondere auf die Koordinationschemie von Technetium und seit mehreren Jahren auch auf die Entwicklung neuer Technetium-Radiagnostica. Außerdem befaßt er sich am Institut für Erdöl und Organische Geochemie der KFA mit Problemen der Erdöl- und Erdgasbildung und dem Verhalten von Schadstoffen im Boden.

Die nach dem Zeitraum t gebildete ^{99m}Tc -Aktivität A_T in Prozent der Aktivität A_M des Mutternuklids ^{99}Mo ist nach Gleichung (a) berechenbar, wenn $\delta = 87.2\%$ das Verzweigungsver-

$$\frac{A_T}{A_M} = \delta \frac{\lambda_T}{\lambda_T - \lambda_M} (1 - e^{-(\lambda_T - \lambda_M)t}) \quad (a)$$

hältnis, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Zerfalls von ^{99}Mo in ^{99m}Tc bedeutet, und $\lambda_T = 0.1155 \text{ h}^{-1}$ die Zerfallskonstante des Tochternuklids (^{99m}Tc), $\lambda_M = 0.0105 \text{ h}^{-1}$ die des Mutternuklids ist. Beispielsweise beträgt 24 h nach Elution der Generatorsäule die Aktivität von ^{99m}Tc bereits 88.2% der Aktivität von ^{99}Mo . Die Gesamtkonzentration an TcO_4^- ($^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) im Eluat beträgt etwa $10^{-6} - 10^{-8} \text{ M}^{[12]}$. Für Organabbildungen und Organfunktionsprüfungen im menschlichen Organismus werden etwa 0.5–30 mCi (18.5–1110 MBq) ^{99m}Tc benötigt, die maximal etwa 6 ng entsprechen.

Die Generatoreluate müssen steril und pyrogenfrei sein, ihre Nuclidreinheit muß den Anforderungen der Europäischen Pharmakopoe genügen. Unter der Annahme, daß ^{99m}Tc innerhalb von 12 h nach der Elution appliziert wird, betragen die oberen Grenzwerte für aus Spaltmolybdän-99 gewonnenes ^{99m}Tc pro mCi ^{99m}Tc : 1 μCi ($3.7 \times 10^4 \text{ Bq}$) ^{99}Mo , 50 nCi (1850 Bq) ^{103}Ru , 50 nCi (1850 Bq) ^{131}I , 100 nCi (3700 Bq) aller anderen γ -Strahler zusammen, 0.6 nCi (22.2 Bq) ^{89}Sr , 0.06 nCi (2.22 Bq) ^{90}Sr und 1 pCi ($3.7 \times 10^{-2} \text{ Bq}$) für jeden α -Strahler $^{[13]}$.

3. Organabbildung

Das in den Organismus injizierte ^{99m}Tc reichert sich in Abhängigkeit von seiner chemischen Verbindungsform und Molekülstruktur in dem zu untersuchenden Organ an und emittiert 140 keV- γ -Quanten, die Abbildungen des Organs mit planaren szintigraphischen oder emissionstomographischen Verfahren ermöglichen. Die Abbildung der räumlichen Verteilung des Radionuklids im Organ erfolgt über die Fokussierung der Gamma-Kamera auf Sektionen oder Ebenen. Der Kamerakopf bewegt sich kreisförmig oder auf einer elliptischen Bahn um den Patienten, wobei die Rotationsachse mit der Körperlängsachse zusammenfällt. Innerhalb der rekonstruierten Schicht beträgt die unter günstigen meßtechnischen Bedingungen erzielbare Auflösung etwa 7 mm. Sie ist insbesondere abhängig vom Kollimator und vom Abstand zwischen Kollimator und Objekt $^{[14]}$.

Der Kollimator aus Blei hat viele, meistens parallel laufende Bohrungen. Er schirmt den Detektor gegenüber der Umgebungsstrahlung ab. Die Bildauflösung des Kollimators wächst mit abnehmendem Lochdurchmesser und zunehmender Länge der Bohrungen, während seine Empfindlichkeit abnimmt. Kollimatoren in Gamma-Kameras zur Detektion der 140 keV- γ -Quanten von ^{99m}Tc haben bis zu 40 000 Bohrungen, Lochdurchmesser von 1–2 mm und Bleisepten mit einer Wandstärke von 0.25 mm $^{[15, 16]}$.

Der Detektor ist ein Tl-aktivierter NaI-Einkristall von etwa 0.6 cm Dicke und über 25 cm Durchmesser $^{[9]}$. Dickere Kristalle haben einerseits den Nachteil, daß eine Mehrfachabsorption stattfinden kann, die die Bildauflösung herabsetzt; andererseits nimmt die Detektorempfindlichkeit mit wachsender Dicke des Kristalls zu.

4. Syntheseverfahren

Zur Entwicklung von ^{99m}Tc -Radiodiagnostica definierter Zusammensetzung und Struktur ist die Synthese und Charakterisierung der konzipierten Verbindungen mit langlebigem, in wägbaren Mengen einsetzbarem Technetium-99g unumgänglich. Mikrogramm- oder gar Milligramm-Mengen an ^{99m}Tc wären wegen der kurzen Halbwertszeit von 6 h und der enormen Radioaktivität experimentell kaum handhabbar; z.B. haben 100 μg $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ bereits eine Aktivität von 270 Ci (10^7 MBq). Dagegen ist der Umgang mit 50 mg $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ mit 0.45 mCi (160 MBq) des β^- -Strahlers in einem gut belüfteten Abzug ohne spezielle Strahlenabschirmung unter Einhaltung der allgemeinen Strahlenschutzregeln vergleichsweise einfach. Die relativ schwache β^- -Strahlung ($E_{\text{max}} = 0.29 \text{ MeV}$) wird von der Glaswandung gebräuchlicher Laborgefäße weitgehend abgeschirmt $^{[17]}$.

Technetium tritt als Übergangselement der 7. Nebengruppe des Periodensystems in den Oxidationsstufen von +7 bis –1 auf und neigt zur Bildung von Komplexverbindungen. Sein chemisches Verhalten ist dem homologen Element Rhenium aufgrund der geringen Atom- und Ionenradiendifferenzen sehr ähnlich $^{[18]}$. Tetraoxotechnetate(VII) und Tetraoxorhenate(VII) gehören zu den thermodynamisch stabilsten Technetium- und Rheniumverbindungen im Unterschied zu Tetraoxomanganaten(VII). Das Normalpotential in saurer wäßriger Lösung beträgt für $\text{TcO}_4^-/\text{TcO}_2$ nur +0.738 V, für $\text{MnO}_4^-/\text{MnO}_2$ dagegen +1.695 V. Als Verbindung der Oxidationsstufe +4 entsteht häufig das schwerlösliche TcO_2 -Hydrat, wenn TcO_4^- in Abwesenheit von hinreichend stark komplexierenden Liganden reduziert wird $^{[2]}$.

Die Ausgangsverbindung der Synthese von Technetium-Radiodiagnostica ist $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$, das nach Elution der Generatorsäule mit physiologischer Kochsalzlösung in 0.15 M wäßriger NaCl-Lösung vorliegt. Die Konzentration von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ im Eluat beträgt etwa 50–500 mCi ($1.85 \times 10^3 - 1.85 \times 10^4 \text{ MBq}$) pro 5 mL, entsprechend $2 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-7} \text{ M}$. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ kann als solches für Schilddrüsen- und Hirnszintigraphie verwendet werden, für Hirnszintigraphie jedoch nur dann, wenn die Blut-Hirnschranke (Blood-Brain Barrier, BBB) nicht intakt ist $^{[19]}$. Die Synthese anderer ^{99m}Tc -Radiodiagnostica erfordert meistens die Reduktion von TcO_4^- in Gegenwart geeigneter, komplexierender Liganden.

Zur Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ können verschiedene Reduktionsmittel verwendet werden. Zur Komplexbildung neigende Übergangsmetall-Ionen, z.B. Ti^{III} , Cr^{II} , Cu^I und Fe^{II} , sollten vermieden werden, da sie die zur Komplexbildung von ^{99m}Tc vorgesehenen Liganden binden können. Ebenso ungeeignet sind Oxalate, Formiate, Hydroxylamin und Hydrazin, die ^{99m}Tc unerwünscht komplexieren. Selbst bei Anwendung des sehr gebräuchlichen Sn^{II} -Ions als Reduktionsmittel muß berücksichtigt werden, daß sich mit Technetium Mehrkernkomplexe bilden können, z.B. der Tc-Sn-Dimethylglyoxim-Komplex $[\text{Tc}(\text{DMG})_3(\mu\text{-OH})\text{SnCl}_3]$ bei der Reduktion von TcO_4^- mit Sn^{II} in Gegenwart von Dimethylglyoxim $^{[20, 21]}$. In Tabelle 1 sind für einige zur Reduktion von TcO_4^- geeignete Redoxsysteme die Normalpotentiale angegeben $^{[22]}$.

Auch die potentialkontrollierte elektrolitische Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ an chemisch inerten Elektroden, z.B. an Hg- oder

Tabelle 1. Normalpotentiale von Redoxsystemen [22] zur Reduktion von Tetraoxotechnetat(vii).

Medium	Redoxsystem	E_0 [V]
sauer	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{H}_2\text{SO}_3 + 2\text{H}^+ + 4\text{e}^-$	0.40
	$\text{Sn}^{2+} \rightleftharpoons \text{Sn}^{4+} + 2\text{e}^-$	0.15
	$\text{S}_2\text{O}_4^{2-} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{SO}_3^{2-} + 4\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	-0.22
	$\text{H}_3\text{PO}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	-0.276
	$\text{H}_3\text{PO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_3 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	-0.50
basisch	$[\text{Sn}(\text{OH})_3]^- + 3\text{OH}^- \rightleftharpoons [\text{Sn}(\text{OH})_6]^{2-} + 2\text{e}^-$	-0.90
	$\text{SO}_3^{2-} + 2\text{OH}^- \rightleftharpoons \text{SO}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^-$	-0.936
	$\text{HPO}_4^{2-} + 3\text{OH}^- \rightleftharpoons \text{PO}_4^{3-} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^-$	-1.12
	$\text{S}_2\text{O}_4^{2-} + 4\text{OH}^- \rightleftharpoons 2\text{SO}_3^{2-} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^-$	-1.12
	$\text{BH}_4^- + 8\text{OH}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{BO}_3^- + 5\text{H}_2\text{O} + 8\text{e}^-$	-1.24
	$\text{H}_2\text{PO}_2^- + 3\text{OH}^- \rightleftharpoons \text{HPO}_3^{2-} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^-$	-1.570

Pt-Kathoden, ist anwendbar. Sie ermöglicht vielfach in 5–10 min die Reduktion zu definierten Oxidationszuständen und vermeidet den Zusatz reduzierender, die Diagnosticum-Lösung verunreinigender Agentien^[23]. In der klinischen Praxis hat die elektrolytische Reduktion bisher kaum Eingang gefunden, da sie apparativ aufwendiger ist.

Die Synthese der Diagnostica aus $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, Reduktionsmittel und komplexierenden Liganden sollte gleich nach Elution der Generatorsäule in möglichst einem Schritt erfolgen und ist in einem Lösungsmittel durchzuführen, das sich zur intravenösen Injektion eignet, z.B. die physiologische Kochsalzlösung. Dabei ist der Zusatz von Ethanol bis zu Konzentrationen von 5 Vol.-% zulässig. Die verwendeten Reagentien dürfen nicht toxisch und die injizierten Lösungen müssen steril und pyrogenfrei sein. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sollte nach der Synthese überwiegend in der vorgesehenen Verbindungsform und Molekülstruktur vorliegen, d.h. die sogenannte radiochemische Reinheit sollte über 90% betragen, um eine hohe Organspezifität zu gewährleisten.

5. Markierungsbestecke (Kits)

Markierungsbestecke, vielfach Kits genannt, sind sterile und pyrogenfreie, durch Lyophilisierung getrocknete, in Ampullen unter Stickstoff aufbewahrte Reagentiengemische, die die zu markierende Substanz (komplexierende Liganden) und im allgemeinen ein Reduktionsmittel, meistens Sn^{II} , enthalten. Die Bestecke sind käuflich und lange lagerfähig. Die Markierung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erfolgt kurz vor der Anwendung des Radiodiagnosticums durch Zugabe des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatoreluats. In Tabelle 2 sind gegenwärtig gebräuchliche, als Markierungsbestecke käufliche $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiodiagnostica zusammengestellt, die zur Szintigraphie von Organen eingesetzt werden.

Unter den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiodiagnostica für die Hirnszintigraphie sind $\text{TcO-d,l-Hexamethyl-propylenaminnoxim}$ (TcO-d,l-HM-PAO)^[25–27], $\text{TcO-N,N'-1,2-Ethandiyl-bis(L-cystein)-diethylester}$ (TcO-L,L-ECD)^[28, 29] und ein Borsäureaddukt des Technetiumdimethylglyoxims $\text{TcCl}(\text{Dimethylglyoxim})-(2\text{-methyl-1-propyl})\text{bor}$ ($\text{TcCl}(\text{DMG})_3\text{2MP}$)^[26, 30, 31] (siehe Schema 1) aufgrund ihres neutralen und lipophilen Charakters imstande, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen. Die Blut-Hirn-Schranke kontrolliert den Stoffaustausch zwischen Blut und Hirn und sorgt für das notwendige stabile Milieu im Hirn^[32, 33]. $\text{Tc-Diethylenetriaminpentaessigsäure}$ ^[34, 35], dessen Molekül-

Tabelle 2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiodiagnostica in Markierungsbestecken zur Szintigraphie menschlicher Organe [6, 9, 24]. A = Aktivität.

Organ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Substanz	A in mCi (MBq)	Anwendung
Hirn	TcO-d,l-HM-PAO	7–15 (259–555)	Regionale Blutperfusion, Hirnschlag, Ischämie, Dementia, Epilepsia, Tumore
	TcO-L,L-ECD	25–30 (925–1110)	Regionale Blutperfusion, Trauma, Hirnschlag, fokale Epilepsia
	$\text{TcCl}(\text{DMG})_3\text{2MP}$	5–20 (185–740)	Regionale Perfusion
	Tc-DTPA	15–20 (555–740)	Blutperfusion, Tumorklassifikation
	Tc-glucoheptonat	10–20 (370–740)	Blutperfusion, regionale Anreicherung, Hirnläsionen
Schildrüse	$\text{Natriumtetraoxotechnetat(vii)}$	0.5–2 (18.5–74)	Morphologie, Vaskularität, Funktion
Lunge	Tc-MAA , Partikelgröße 10–40 μm	1–16 (37–600)	Blutperfusion, Shunt-Diagnose, Gefäßszintigraphie
	Tc-DTPA-Aerosol	5.4 (200)	Ventilation
Herz	Tc-HEXAMIBI	10–30 (370–1110)	Blutperfusion, Ischämie, Myokard-Infarkt, Koronar-Arterien
	Tc-CDO-MeB	15 (555)	Blutperfusion, Koronar-Arterien, Myokard-Infarkt
Leber, Gallc	Tc-HIDA und Derivate	5–15 (185–555)	Leber- und Gallenblasenfunktion, Gallenblasenentzündung
	$\text{Tc-Schwefelkolloid}$	1–3 (37–111)	Leber-Morphologie, Tumore, Abszesse
Nieren	TcO-MAG_3	1–20 (37–740)	Nephrologische und urologische Störungen, Nierentubulifunktion
	Tc-DMSA	1–5 (37–185)	Funktionsdiagnostik, Morphologie
Skelett	Tc-MDP und Derivate	10–20 (370–740)	Skelett-Szintigraphie, Knochenmetastasen, Sarkome, Osteomyelitis, Arthritis.

struktur noch nicht eindeutig geklärt wurde, Tc-Glucoheptonat ^[36] (siehe Schema 2) und $\text{Natriumtetraoxotechnetat(vii)}$ ^[9] können die Blut-Hirn-Schranke normalerweise nicht passieren, sind jedoch anwendbar, wenn die Blut-Hirn-Schranke beschädigt wurde, z.B. durch Tumore.

TcO-d,l-HM-PAO bildet sich durch Reduktion von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ mit Sn^{II} in Gegenwart des Liganden d,l-HM-PAO. Die Aufnahme im menschlichen Hirn beträgt bis zu 8 h nach der Injektion 3.4–5.7% der injizierten Aktivität^[37]. Abbildung 3 zeigt als

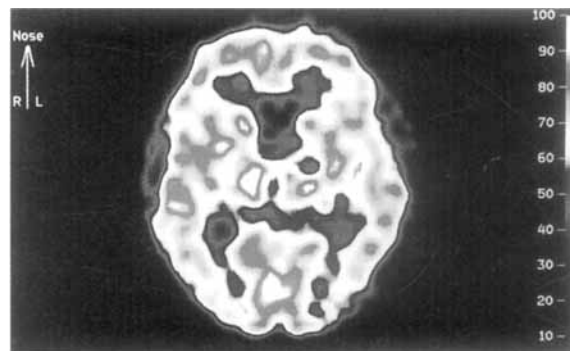
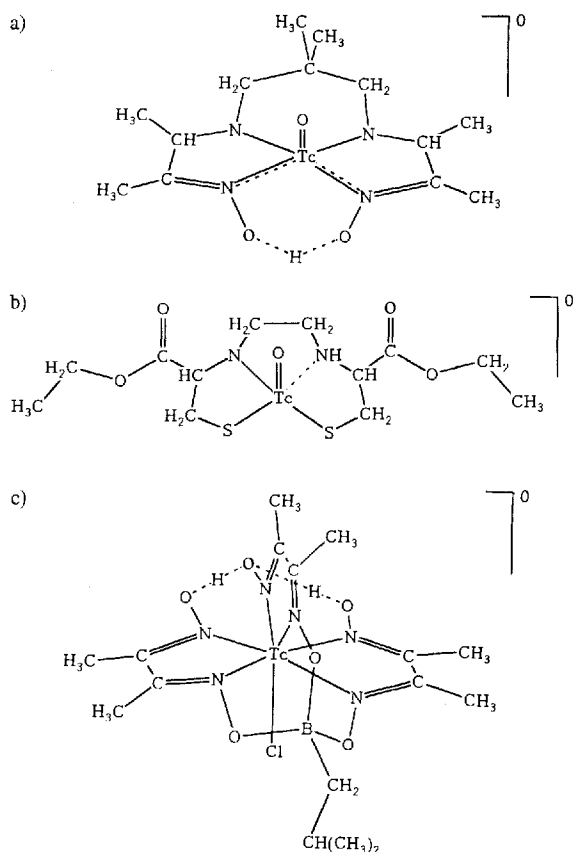


Abb. 3. Emissionstomogramm des Hirns eines Patienten mit fokaler Bluthypoperfusion; aufgenommen nach Injektion von $^{99\text{m}}\text{TcO-d,l-HM-PAO}$. Die Skala am rechten Bildrand gibt die Zählrate pro 10 mm² [%] an.

Beispiel ein mit $^{99m}\text{TcO-d,l-HM-PAO}$ erhaltenes Emissionstomogramm des Hirns eines Patienten mit fokaler Bluthypoperfusion. Nach Strukturuntersuchungen an $^{99g}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ ist die Molekülstruktur des Komplexes eine quadratische Pyramide mit dem Sauerstoffatom als Pyramidenspitze (Schema 1a). Technetium hat die Oxidationsstufe +5 und befindet sich 0,68 Å oberhalb der Ebene, die durch die vier Stickstoffatome definiert ist. Die Oxim-Sauerstoffatome bilden eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung. Der Komplex trägt keine Ladung^[25].



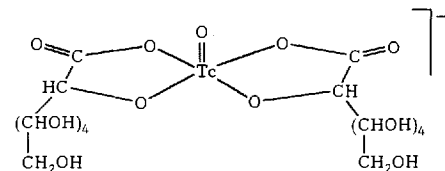
Schema 1. Strukturformeln von ^{99m}Tc -Radiodiagnostica, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können: a) TcO-d,l-HM-PAO , b) TcO-L,L-ECD , c) $\text{TcCl(DMG)}_3\text{2MP}$.

TcO-L,L-ECD ist ebenfalls durch Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mit Sn^{II} und nachfolgender Komplexbildung mit dem Liganden zugänglich. Die Aufnahme der Verbindung im Hirn erreicht innerhalb weniger Minuten eine Konzentration von fast 5% der injizierten Aktivitätsdosis, die nach einer Stunde auf 4% abfällt^[29]. Der ^{99g}Tc -Komplex hat im Bereich der Donoratome mit einer verzerrten quadratisch-pyramidalen Anordnung (Schema 1b), dem Sauerstoffatom als Pyramidenspitze und der Oxidationsstufe +5 eine ähnliche Struktur wie $^{99g}\text{TcO-d,l-HM-PAO}$. Auch der Abstand des Zentralatoms von der N_2S_2 -Ebene ist mit 0,73 Å ähnlich. Da ein Stickstoffatom protoniert ist, liegt auch hier ein ungeladener Komplex vor^[28].

$\text{TcCl(DMG)}_3\text{2MP}$ bildet sich durch Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mit SnCl_2 in Gegenwart von Dimethylglyoxim und 2-Methylpropylborsäure. Die Auswertung zur klinischen Anwendung

des Komplexes für die Hirnszintigraphie scheint noch nicht abgeschlossen zu sein. Im Hirn von Affen beträgt die Aufnahme 5 min nach der Injektion 2,8% der injizierten Aktivitätsdosis; die biologische Halbwertszeit der Aktivitätsabnahme im Hirn wurde zu 86 min bestimmt^[30]. Wie in Schema 1c gezeigt, hat Technetium in $\text{TcCl(DMG)}_3\text{2MP}$ die relativ seltene Koordinationszahl 7, die Oxidationszahl +3 und ist von den Stickstoffatomen der Dioximliganden und einem kovalent gebundenem Chloratom umgeben. Das Boratom bindet in tetraedrischer Anordnung drei Dioxim-Sauerstoffatome und die 2-Methylpropylgruppe. Die drei übrigen Sauerstoffatome der Dioximliganden sind durch zwei starke Wasserstoffbrücken miteinander verbunden. Der Komplex ist ebenfalls neutral^[38].

Zur Präparation von ^{99m}Tc -Diethylentriaminpentaessigsäure (Tc-DTPA) wird $^{99m}\text{TcO}_4^-$ nach Reduktion mit Zinn(II)-chlorid mit Calcium-Natrium-Diethylentriaminpentaacetat umgesetzt. Experimentelle Untersuchungen weisen auf den anionischen Charakter der Verbindung und auf die Oxidationsstufe +4 des Technetiumatoms hin^[34, 35, 39, 40]. Tc-Glucoheptonat wird durch Reaktion eines Gemisches von Calcium-Glucoheptonat und SnCl_2 mit $^{99m}\text{TcO}_4^-$ erhalten. Aus den NMR- und IR-Spektren folgt die in Schema 2 wiedergegebene Molekülstruktur^[36] mit einer $\text{Tc}^{\text{V}}=\text{O}$ -Einheit und zwei fünfgliedrigen Glucoheptonatringen, die zweizählig über die Sauerstoffatome an das Technetiumzentrum gebunden sind. Auch $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ wird als Generatoreluat für die Hirnszintigraphie injiziert. Es reichert sich insbesondere im Plexus choroideus (Gefäßgeflecht im Bereich der Gehirnventrikel) an.



Schema 2. Strukturformel von Tc-Glucoheptonat , ein Radiodiagnosticum, das die Blut-Hirn-Schranke normalerweise nicht passieren kann.

Natriumtetraoxotechnetat(VII) wird hauptsächlich zur Schilddrüsenszintigraphie verwendet^[9]. Ähnlich dem Iodid wird $^{99m}\text{TcO}_4^-$ – vielleicht aufgrund ähnlicher Ionengröße und gleicher Ladung – von der Schilddrüse aufgenommen, jedoch nicht wie Iod vom Thyreoglobulin inkorporiert. Die Aufnahme an TcO_4^- beträgt 30 min nach der Injektion etwa 3–4% der injizierten Aktivität und fällt nach 6 h auf 1–2% ab^[41]. Abbildung 4 zeigt das Szintigramm einer gesunden Schilddrüse 1 h nach der Injektion von $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$.

^{99m}Tc makroaggregiertes Humanserum-Albumin (Tc-MAA) zur Lungenszintigraphie wird durch Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mit SnCl_2 in Gegenwart einer Humanserum-Albumin-Lösung präpariert. Die Markierung erfolgt bei pH 5,5, dem isoelektrischen Punkt des Albumins, mit einer Ausbeute von über 95%. In welcher Oxidationsstufe und wie ^{99m}Tc gebunden wird, scheint noch nicht bekannt zu sein. Die Anreicherung von Tc-MAA in der Lunge beruht darauf, daß Partikel mit einer Größe von über 10 µm in den Kapillaren der Lunge festgehalten werden. Pro Injektion werden etwa 10^6 Tc-MAA -Partikel appliziert, doch ist die Zahl der dadurch okkludierten Kapillaren

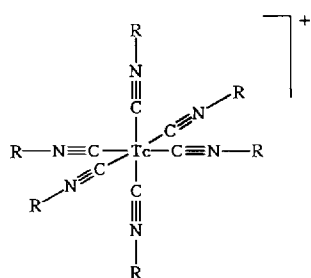


Abb. 4. Szintigramm einer gesunden Schilddrüse; von vorne aufgenommen nach Injektion von $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ [9], d. h. linker Schilddrüsenlappen im Bild entspricht dem rechten im Körper.

bezogen auf die Gesamtzahl der Lungenkapillaren von 2.8×10^{11} vernachlässigbar. Die biologische Halbwertszeit der Tc-MAA-Partikel in der Lunge beträgt 2–3 h^[9]. Für Lungen-Ventilationsuntersuchungen wird Tc-DTPA als Aerosol empfohlen, das nach 8 h wieder expiriert ist.

Für die Herzsintigraphie (siehe Tabelle 2) werden neuerdings hauptsächlich zwei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiodiagnostica angeboten, das Kation Hexakis(2-methoxy-2-methylpropyl-isonitril)technetium(I) (Tc-HEXAMIBI) in Form des Tetrafluoroborat-Salzes und der neutrale Komplex Chloro{tris(cyclohexandiondioxim)}-methylboratotechnetium(III) (Tc-CDO-MeB).

Tc-HEXAMIBI bildet sich durch Reduktion von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in Gegenwart des Isonitrilliganden^[42] oder auch im Markierungsbesteck durch Umsetzung von Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1-isonitril)kupfer(I)-tetrafluoroborat mit SnCl_2 und $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ^[43]. Die Aufnahme im menschlichen Herz beträgt etwa 1.5% der injizierten Aktivität und fällt erst 4 h nach der Injektion auf 1% ab. Die Untergrundaktivitäten in Blut, Lunge, Leber und Milz sind hinreichend niedrig^[44]. Die für den kationischen Komplex zu erwartende Molekülstruktur ist in Schema 3 wiedergegeben. Für den Vorläufer von Tc-HEX-

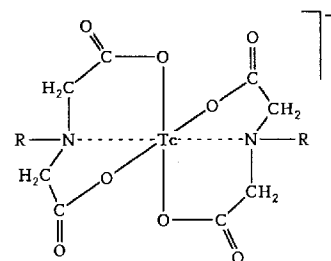


Schema 3. Strukturformel von Tc-HEXAMIBI. $\text{R} = \text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OC}(\text{H})_3$.

tisiert^[46]. Im menschlichen Herzmuskel werden 5 min nach der Injektion 2.2% der injizierten Aktivität gemessen, die jedoch deutlich schneller ausgewaschen wird als die von Tc-HEXAMIBI. Allerdings erfolgt auch die Aufnahme von Tc-CDO-MeB schneller^[47]. Die Blutaktivität beträgt 15 min nach der Injektion noch 9.5% der injizierten Dosis^[48]. Die Molekülstruktur entspricht der des in Schema 1c beschriebenen Komplexes $\text{TcCl}(\text{DMG})_3\text{2MP}$ ^[38].

Gebräuchliche $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Diagnostica für Leber- und Gallenszintigraphie sind markierte Iminodiessigsäure-Derivate, insbesondere $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl)iminodiessigsäure (Tc-HIDA) sowie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid mit der Partikelgröße von etwa 0.1 μm .

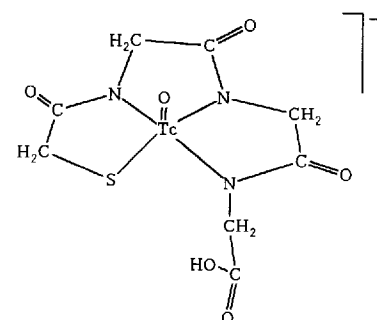
Tc-HIDA wird durch Reduktion von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ mit SnCl_2 in Gegenwart des Iminodiessigsäure-Derivats erhalten. Über 95% von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ werden im Komplex gebunden. Das Szintigramm kann schon wenige Minuten nach der Injektion aufgenommen werden. Die Koordination des Technetiumzentrums im HIDA-Komplex zeigt Schema 4. Zwei dreizählige Liganden chelieren Technetium der Oxidationsstufe +3 über die Carboxyl-Sauerstoffatome und die Imino-Stickstoffatome in oktaedrischer Anordnung. Der Komplex ist einfach negativ geladen^[49, 50].



Schema 4. Strukturformel von Tc-HIDA.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid wird sowohl für die Leber- als auch für die Milzsintigraphie verwendet. Die Präparation erfolgt durch Reaktion von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ mit $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ in saurer Lösung, wobei $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ nahezu vollständig umgesetzt wird. Das Reaktionsprodukt ist hauptsächlich ein Gemisch von $^{99\text{m}}\text{Tc}_2\text{S}_7$ und kolloidalem Schwefel^[51]. 80–85% des Kolloids werden in der Leber akkumuliert, 5–10% in der Milz und der Rest im Knochenmark. Bereits 5–10 min nach der Injektion können Szintigramme aufgenommen werden. Die effektive Halbwertszeit des Kolloids in der Leber ist nahezu gleich der physikalischen Halbwertszeit von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^[9].

Für die Renoszintigraphie, insbesondere zur Funktionsprüfung der Nierentubuli, wurde vor wenigen Jahren $^{99\text{m}}\text{TcO}$ -Mercaptoacetyltryglycin (TcO-MAG₃) entwickelt^[52]. Inzwischen steht das Markierungsbesteck für die Präparation zur Verfügung^[53]. $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ und Benzoylmercaptoacetyltryglycin werden in wäßriger Lösung mit SnCl_2 reduziert unter Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe. Die Markierung erfolgt mit über 95% Ausbeute. Wenige Minuten nach der Injektion werden etwa 50% der injizierten Aktivität von den Nieren aufgenommen, nach 30 min befinden sich über 70% der injizierten Dosis im Urin^[54, 55]. In TcO-MAG₃ ist Technetium der Oxidationsstufe +5 verzerrt quadratisch-pyramidal von drei Stickstoff- und einem Schwefelatom in der Basis und einem Sauerstoffatom an der Spitze der Pyramide umgeben (Schema 5). Die Struktur



Schema 5. Strukturformel von TcO-MAG₃.

stimmt mit der von ReO-Mercaptoacetyltriglycin überein^[56, 57].

Seit längerer Zeit wird für die Nierenszintigraphie ^{99m}Tc -Dimercaptobernsteinsäure (Tc-DMSA) verwendet (Abb. 5). $^{99m}\text{TcO}_4^-$ wird zur Komplexbildung in Gegenwart von DMSA mit SnCl_2 reduziert. Die Bindung von ^{99m}Tc ist nahezu vollstän-

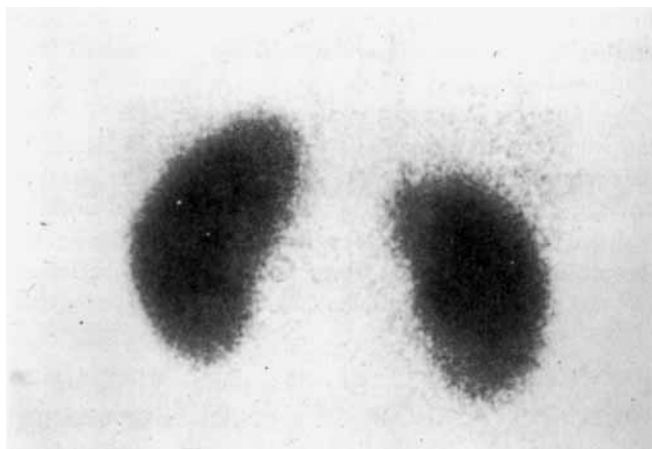


Abb. 5. Szintigramm gesunder Nieren; von hinten aufgenommen nach Injektion von Tc-DMSA [9], d.h. linke Niere im Bild entspricht der linken im Körper.

dig. Etwa 50% der Aktivität werden 3 h nach der Injektion von den Nieren aufgenommen und 10–20% in den ersten 2 h im Urin ausgeschieden. ^{99m}Tc -DMSA reichert sich spezifisch im proximalen Tubulikonvolut an^[53]. Die Struktur des Tc-DMSA-Komplexes ist noch nicht eindeutig aufgeklärt^[58].

Für die Knochenszintigraphie hat sich ^{99m}Tc -Methylen-diphosphonat (Tc-MDP) bewährt (Abb. 6), das sich durch Reduktion von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ mit Zinn(II)-chlorid in Gegenwart von Natriummethylen-diphosphonat bildet. Auch hier ist die Umsetzung nahezu vollständig. Die Aufnahme eines Szintigramms erfolgt 2–3 h nach der Injektion, um die Untergrundaktivität im Organismus zu reduzieren. In 24 h werden 75–85% der Aktivität im Urin ausgeschieden^[9]. Unter den angegebenen Präparationsbedingungen bilden sich offenbar mehrere Tc-MDP-Komplexe, die bisher bezüglich ihrer Zusammensetzung und Struktur nicht identifiziert werden konnten^[59]. Auch Derivate des Methylen-diphosphonats wie Hydroxyethyliden-, Hydroxymethylen- und Dicarboxypropandiphosphonat werden nach Komplexbildung mit ^{99m}Tc zur Knochenszintigraphie herangezogen.



Abb. 6. Szintigramm eines gesunden Skeletts, aufgenommen nach Injektion von Tc-MDP [9]. Der Pfeil kennzeichnet die Injektionsstelle.

6. Entwicklung

Die in Tabelle 2 aufgeführten ^{99m}Tc -Diagnostica sind das Ergebnis systematischer Entwicklungen und zufälliger Entdeckungen. Keine der Verbindungen erfüllt ohne Einschränkung die Vorgaben für ideale Radiodiagnostica.

Neben der physikalischen Halbwertszeit $t_{1/2} = t_{\text{phys}}$ ist die biologische Halbwertszeit t_{bio} wichtig, die angibt, nach welcher Zeit – unabhängig vom radioaktiven Zerfall – die Aktivität des Diagnosticums im Organismus durch Ausscheidung auf die Hälfte abgefallen ist; t_{bio} ist verständlicherweise vom jeweiligen Radiodiagnosticum abhängig. Aus t_{phys} und t_{bio} folgt die so-

$$t_{\text{eff}} = \frac{t_{\text{phys}} \cdot t_{\text{bio}}}{t_{\text{phys}} + t_{\text{bio}}} \quad (\text{b})$$

nannte effektive Halbwertszeit t_{eff} nach Gleichung (b), die mit Rücksicht auf die Strahlenbelastung des Patienten nicht länger sein sollte, als es für die Durchführung der speziellen diagnostischen Untersuchung gerade erforderlich ist. Der Wert von t_{eff} ist immer kleiner als die kürzere der beiden Halbwertszeiten t_{phys} und t_{bio} . Für ^{99m}Tc -Diagnostica ist durchweg $t_{\text{bio}} < t_{\text{phys}}$ und die biologische Halbwertszeit vielfach kleiner als für die Messungen wünschenswert.

Insbesondere ist eine hohe Organspezifität die Zielsetzung der Entwicklung von Radiodiagnostica. Die injizierte Aktivität sollte sich bevorzugt im zu untersuchenden Organ anreichern, d.h. daß ein hohes Aktivitätsverhältnis vom Zielorgan zum übrigen Organismus angestrebt wird. Hohe Aktivitäten in benachbarten Organen und speziell im Blut beeinträchtigen vielfach die Organabbildungen, die Wiedergabe von Struktureinheiten und die Funktionsprüfungen ganz erheblich. Daneben ermöglicht eine hohe Organspezifität die Herabsetzung der injizierten Aktivitätsdosis und damit auch der Strahlenbelastung des Patienten.

Ein Radiodiagnosticum sollte sich in vivo während des Transportes zum Zielorgan chemisch nicht verändern, also kinetisch inert sein. Allerdings kann im Organ eine Metabolisierung der markierten Verbindung von Vorteil sein, insbesondere wenn die Funktion des Organs geprüft werden soll. Die In-vivo-Stabilität vor der Anreicherung im Organ ist ebenfalls eine notwendige Voraussetzung, um Aussagen über die Zusammenhänge zwischen Molekülstruktur und Organverteilung zu gewinnen.

Im Vordergrund der Bemühungen um die Weiterentwicklung von ^{99m}Tc -Diagnostica stehen Hirn- und Herzdiagnostica.

6.1. Hirndiagnostica

Hirndiagnostica sollten imstande sein, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen. Sie wird aus sichelförmig sich überlappenden Endothelzellen gebildet, aus denen sich die Wand der Hirnkapillaren aufbaut^[32, 33]. Fettlösliche, ungeladene Moleküle können die Blut-Hirn-Schranke durch einfache Diffusion passieren, solange eine Konzentrationsdifferenz auf beiden Seiten der Kapillarwand besteht. Die Lipophilie von Verbindungen wird oftmals über den Logarithmus des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten P_{oct} quantifiziert. Verbindungen mit Werten von $\log P_{\text{oct}}$ zwischen 0.9 und 2.5 scheinen am ehesten die Blut-

Hirn-Schranke zu durchdringen, während stärker lipophile Substanzen zunehmend an Blutkomponenten gebunden werden^[60]. Solche Relationen sind allerdings vom Verbindungscharakter abhängig^[61]. Die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nimmt erwartungsgemäß auch mit abnehmender Molmasse zu^[62].

Bisher entwickelte ^{99m}Tc-Hirndiagnostica scheinen die Blut-Hirn-Schranke durch einfache Diffusionen zu durchdringen. Jedoch müssen auch nicht fettlösliche Substanzen, wie Glucose als wichtigste Energiequelle der Hirnzellen und essentielle Aminosäuren, die nicht vom Hirn synthetisiert werden können, die Membranen der Endothelzellen passieren können. Hierfür stehen in den Endothelzellen spezielle Transportsysteme zur Verfügung, die die normale osmotische Diffusion von Glucose und z.B. von großen neutralen Aminosäuren erheblich erleichtern. Mindestens zehn dieser Aminosäuren, unter anderem auch L-Phenylalanin, durchdringen die Membranen der Endothelzellen über dasselbe Transportsystem^[32]. Die Bindung eines ungeladenen ^{99m}Tc-Komplexes an eine große neutrale Aminosäure könnte unter Nutzung des Transportsystems der Endothelzellen die Passage von ^{99m}Tc ins Hirn beschleunigen^[63].

Neben der Diffusion der Radiodiagnostica ins Hirn ist für szintigraphische Untersuchungen ihre Retention im Hirn von großer Bedeutung; insbesondere sollte ihre Rediffusion aus dem Hirn eingeschränkt werden, entweder durch Bindung an (in) den Hirnzellen oder durch Metabolisierung (metabolic trapping). Die Entwicklung neuer ^{99m}Tc-Hirndiagnostica ist auf Komplexverbindungen gerichtet, die nicht nur die Blut-Hirn-Schranke in Richtung Hirn passieren können, sondern im Hirn durch Metabolisierung ihren neutralen und/oder lipophilen Charakter verlieren, so daß die Diffusion aus dem Hirn behindert ist^[19, 31]. Beispielsweise wurde die relativ lange Retentionszeit von TcO₄-L,L-ECD im Hirn über die Zunahme der Polarität dieses Komplexes durch Hydrolyse einer Ethylestergruppe im Hirn erklärt^[28], wenn auch inzwischen Zweifel an dieser Interpretation bestehen^[31].

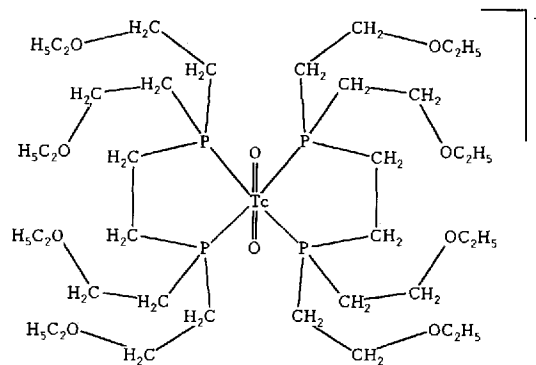
6.2. Herzdiagnostica

Eine Arbeitshypothese für die Entwicklung von ^{99m}Tc-Herzdiagnostica ist die Annahme, daß sich bevorzugt einfach positiv geladene Komplexe im Herzmuskelgewebe (Myocardium) anreichern^[64]. Sie beruht auf der bekannten Anreicherung von Alkalimetall-Ionen, wie K⁺, Rb⁺ und Cs⁺ sowie insbesondere von Tl⁺, das als ²⁰¹Tl⁺ neben den in Abschnitt 5 beschriebenen ^{99m}Tc-Radiodiagnostica für die Szintigraphie des Herzens weiter verwendet wird, wenn auch seine kernphysikalischen Eigenschaften (Zerfall durch Elektroneneinfang mit $t_{1/2} = 73.5$ h, maximale γ -Energie 167 keV für nur 8.8 % Zerfallswahrscheinlichkeit) und die notwendige Produktion in Beschleunigungsanlagen im Vergleich zu ^{99m}Tc nachteilig sind. Auch von NH₄⁺-Derivaten ist bekannt, daß sie sich im Herzmuskel akkumulieren^[65]. Ob außer K⁺-Ionen auch andere einfach geladene Kationen wie Tl⁺ über die Na⁺/K⁺-Adenosintriphosphatase (Na⁺/K⁺-ATPase) in Herzmuskelzellen angereichert werden, ist noch nicht erwiesen; wahrscheinlich ist jedoch die Na⁺/K⁺-ATPase nicht an der Aufnahme der Tc-HEXAMIBI-Kationen beteiligt^[66]. Schließlich muß betont werden, daß der kationi-

sche Charakter von ^{99m}Tc-Herzdiagnostica im Hinblick auf die Verwendung des neutralen Tc-CDO-MeB keine unbedingte Voraussetzung ist. Allerdings wird dieses schneller aus dem Herzmuskelgewebe ausgewaschen als Tc-HEXAMIBI.

Die Lipophilie der Diagnostica ist auch für ihre Aufnahme im Herzen von Bedeutung. Unterschiedliche komplexabhängige, parabelähnliche Funktionen zwischen der Akkumulation im Myocardium und log P_{oct} wurden beobachtet^[66]. Eine Ursache für die Abnahme der Akkumulation bei hohen Lipophiliewerten (log $P_{oct} > 5$) wird wieder die Bindung des Agens an Blutproteinen sein.

Erst kürzlich wurde ein weiteres kationisches ^{99m}Tc-Herzdiagnosticum entwickelt, ^{99m}TcO₂-Bis[1,2-bis(bis(2-ethoxyethyl)phosphino)ethan]⁺^[67, 68]. Schema 6 zeigt die Molekülstruktur dieses Tc-Komplexes. Nach einer Kristallstrukturanalyse des ^{99m}Tc-Komplexes liegen die beiden zweizähligen Diphosphanliganden in einer Ebene, senkrecht dazu die lineare trans-TcO₂-Einheit^[68]. Auffällig sind die acht Ethoxyethylarme



Schema 6. Strukturformel des einfach positiv geladenen Kations TcO₂-Bis[1,2-bis(bis(2-ethoxyethyl)phosphino)ethan]⁺.

der Liganden, die anscheinend dazu beitragen, die von anderen ^{99m}Tc-Phosphan-Komplexen bekannte, nachteilige Untergrundaktivität im Blut und in der Leber herabzusetzen. Die Aufnahme des kationischen Komplexes im Herzen beträgt 1.2 % der injizierten Aktivität, die erst 2 h nach der Injektion auf 1.0 % abfällt. Die Synthese erfolgt durch Reduktion von ^{99m}TcO₄⁻ mit SnCl₂ in Gegenwart von 1,2-Bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethan, auch Tetrafosmin genannt^[68].

7. Zusammenfassung und Ausblick

^{99m}Tc-Radiodiagnostica finden in der Nuclearmedizin zur planaren szintigraphischen und tomographischen (SPET) Abbildung und Funktionsprüfung von Organen wie Hirn, Schilddrüse, Lunge, Herz, Leber, Galle, Nieren und Skelett breite Anwendung, insbesondere aufgrund der vorzüglichen kernphysikalischen Eigenschaften von ^{99m}Tc und seiner einfachen Bereitstellung in Generatorsäulen. Zusammensetzung und Struktur der Diagnostica können über die analogen, in wägbaren Mengen zugänglichen Verbindungen des langlebigen Nuclids ^{99g}Tc bestimmt werden. Die Bemühungen zur Entwicklung definierter Diagnostica haben der Koordinationschemie des Technetiums^[69] neue Impulse gegeben und maßgeblich zum Ver-

ständnis der Chemie dieses Radioelements beigetragen. Die gezielte Synthese von Radiodiagnostica mit höherer Organspezifität erfordert zukünftig tiefere Einblicke in die Beziehungen zwischen der Struktur des Diagnosticums, den zugehörigen physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Organverteilung; oftmals unterscheiden sich jedoch die Ergebnisse, die am Organismus von Tier und Mensch gewonnen werden. Auch stereoselektive Anreicherungen und Retentionen von Technetium-Diagnostica sind bekannt^[28, 70]. Die Strukturaufklärung einiger seit langem gebräuchlicher Technetium-Diagnostica wie Tc-DTPA, Tc-DMSA und Tc-MDP steht immer noch aus.

^{99m}Tc ist kein physiologisches Markierungsnuclid wie ¹¹C, das vom Organismus akzeptiert und in Biomolekülen metabolisiert wird^[71]. Dennoch ist nicht auszuschließen, daß auch ^{99m}Tc-markierte Biomoleküle noch als physiologische Analoga vom Organismus aufgenommen werden^[63]. Da langkettige Fettsäuren die überwiegende Energiequelle für den Herzmuskel sind, wurde mehrfach versucht, die Aufnahme und Retention von ^{99m}Tc im Myocardium durch Bindung an funktionalisierte Fettsäuren zu verbessern. Die erwarteten Anreicherungen wurden jedoch nicht beobachtet, auch nicht für kationische fettsäurehaltige Komplexe^[72]. Neuerdings gelang die Komplexierung von ⁹⁹Tc/^{99m}Tc mit funktionalisierter D-Glucose, und zwar mit 2-Amino-2-desoxy-D-glucosoxim. Hohe Akkumulationen im Herzmuskel oder auch im Hirn waren nicht festzustellen^[73].

^{99m}Tc-markierte monoklonale Antikörper, die in der Immunszintigraphie überwiegend zur Tumorkalisation verwendet werden^[74], gehören im weiteren Sinne ebenfalls zu den Technetium-Radiodiagnostica. ^{99m}Tc kann nach Reduktion von ^{99m}TcO₄⁻ und partieller Spaltung der Disulfidbrücken im Antikörper über Thiolgruppen gebunden werden. Die indirekte Markierung über bifunktionelle Liganden, wie Diethylen-triamin-pentaessigsäure- oder Diaminodithiol-Derivate^[75], die das Radionuclid komplexieren und sich außerdem mit dem Antikörper verbinden können, hat sich bisher weniger bewährt und ist noch in der Entwicklung. Nach Markierung mit einem Radionuclid reichern sich monoklonale Antikörper spezifisch im Tumorgewebe an, indem sie an sogenannte Tumormarker wie Proteine, Glycoproteine, Glycolipide oder Polysaccharide binden, die von Tumorzellen gebildet werden. Allerdings sind unspezifische Bindungen am gesunden Gewebe nicht ganz auszuschließen. Mit ^{99m}Tc-markierten monoklonalen Antikörpern war es möglich, 2–24 h nach der Injektion einer Aktivität von etwa 27 mCi (1000 MBq) kontrastreiche Abbildungen zu gewinnen. Die kleinste abgebildete Läsion hatte einen Durchmesser von 0.6 cm^[74].

Lange Verweilzeiten der radioaktiv markierten monoklonalen Antikörper im Blut können eventuell nach der Pretargeting-Methode umgangen werden, z.B. mit dem Avidin-Biotin-System. Das Glycoprotein Avidin weist vier hochaffine und hochspezifische Bindungsstellen für Biotin auf. Durch Pretargeting gelang neuerdings^[76] die Abbildung eines Gehirntumors bereits 30 min nach Injektion von ^{99m}Tc-markiertem Biotin, das zur Komplexierung von ^{99m}Tc mit Propylenaminnoxim (PnAO) (vgl. Schema 1 a!) verbunden wurde. Der an Avidin gebundene tumorspezifische monoklonale Antikörper war zur Lokalisation am Tumor drei Tage vorher injiziert worden. Die Affinität von Avidin und Biotin ist um 5–7 Größenordnungen höher als die von Antikörpern zu Tumoren^[74].

Die physiologische Funktion von Organen, deren Prüfung im Vordergrund der Anwendung von Radiodiagnostica steht, wird oft von Rezeptoren kontrolliert. Sie befinden sich als Glycoproteine an der Zelloberfläche oder als lösliche Proteine im Zellinneren und binden die zugehörigen Liganden über komplementäre Strukturen. Rezeptoren zeichnen sich durch hohe Affinität, Stereospezifität und Sättigungsfähigkeit aus. An Rezeptoren gebundene Radiodiagnostica können Einblicke in spezielle physiologische Prozesse gestatten, insbesondere ist die abbildbare Rezeptorkonzentration offenbar abhängig vom Status einer Organerkrankung^[77]. Viele rezeptorspezifische Radiodiagnostica mit Radionucliden wie ¹¹C, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁷Br oder ¹²³I sind bekannt. Jedoch gibt es bisher anscheinend nur ein rezeptorbindendes ^{99m}Tc-Radiodiagnosticum, ^{99m}Tc-Galactosyl-neoglycoalbumin (Tc-NGA)^[78], das an den Hepatocyten-spezifischen Membranrezeptor (HBP) für mindestens 4 h bindet^[79]. Klinische Untersuchungen nach Injektion von etwa 5 mCi (185 MBq) Tc-NGA pro Patient weisen darauf hin, daß bei Lebererkrankungen wie Hepatoma, Zirrhose und Lebermetastasen, der Logarithmus der HBP-Konzentration im direkten Zusammenhang mit der Abnahme der Leberzellmasse steht^[80].

In jüngster Zeit wurde versucht, durch Bindung von ^{99m}Tc-Komplexen an Nitroimidazol-Derivate Radiodiagnostica zur Detektion hypoxischen (sauerstoffunterversorgten) Gewebes in Tumoren, im Herzen oder auch im Hirn zu entwickeln. Es ist bekannt, daß Nitroimidazole durch enzymatische Reduktion der Nitrogruppe in Abwesenheit von Sauerstoff selektiv über reaktive Metaboliten in hypoxischen Zellen gebunden werden können, wobei das Redoxpotential des Nitroimidazol-Derivats maßgeblich für die Intensität der Reduktion und Bindung sein sollte. In vorläufigen Untersuchungen wurde ein 2-Nitroimidazol-Derivat über eine Methylengruppe mit dem neutralen Hirnagens ^{99m}TcO-Propylenaminnoxim verbunden^[81]. Tierversuche zeigten deutliche Anreicherungen von ^{99m}Tc im hypoxischen Hirn- und Herzgewebe^[82, 83].

Herrn Univ.-Doz. Dr. F. Fazekas, Neurologische Universitätsklinik Graz, danke ich für die freundliche Überlassung eines Abzugs des in Abbildung 3 wiedergegebenen Tomogramms. Herrn Prof. Dr. Gopal B. Saha, Department of Nuclear Medicine, Clinical Foundation Cleveland, Ohio, und dem Springer-Verlag, Heidelberg, möchte ich für die Zustimmung zur Reproduktion der Abbildungen 4, 5 und 6 danken. Auch den Gutachtern des Manuskripts gilt mein Dank für einige wertvolle Anregungen.

Eingegangen am 21. September 1993 [A 28]

- [1] *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Technetium, Suppl. Vol. 1, 2, 8. Aufl.*, Springer, Berlin, **1982/83**.
- [2] K. Schwachau, *Radiochim. Acta* **1983**, 32, 139–152.
- [3] M. Molter, *Chem.-Ztg.* **1979**, 103, 41–52.
- [4] E. Browne, R. B. Firestone in *Table of Radioactive Isotopes* (Hrsg.: V. S. Shirley), Wiley, New York, **1986**.
- [5] E. Deutsch, K. Libson, *Comments Inorg. Chem.* **1984**, 3, 83–103.
- [6] M. J. Clarke, L. Podbielski, *Coord. Chem. Rev.* **1987**, 78, 253–342.
- [7] Nuclear Data Center, Brookhaven, **1973**, BNL 325.
- [8] *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Technetium, Suppl. Vol. 2, 8. Aufl.*, Springer, Berlin, **1983**, S. 145.
- [9] G. B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 2. Aufl., Springer, Berlin **1984**.
- [10] W. D. Tucker, M. W. Greene, A. J. Weiss, A. P. Murrenhoff (BNL 3746), *Trans. Am. Nucl. Soc.* **1958**, 1, 160.
- [11] P. Richards, W. D. Tucker, S. C. Srivastava, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, 33, 793–799.
- [12] E. Deutsch, W. R. Heineman, J. P. Zodda, C. C. Williams, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, 33, 843–848.

- [13] Monographie der Europäischen Pharmakopoe-Kommission PA, PH, Exp. 14, T (76) 1, Com. 9.1.1977.
- [14] K. Jordan, *Medizinische Computertomographie (Handbuch der Medizinischen Radiologie Bd. XV, Teil 1 B)* (Hrsg.: L. Diethelm, F. Heuck, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger), Springer, Berlin, 1983.
- [15] D. Lange, *Nuklearmedizinische bildgebende Verfahren (Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin)* (Hrsg.: H.-J. Maurer, E. Zierler), Springer, Berlin, 1984.
- [16] H. J. Hermann, *Nuklearmedizin*, 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, 1989.
- [17] K. Schwochau, *Chem.-Ztg.* 1978, 102, 329–337.
- [18] K. Schwochau in *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine 2* (Hrsg.: M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi), Cortina International, Verona/Raven, New York, 1986, S. 12–23.
- [19] H. F. Kung, *Brain Radiopharmaceuticals (Radiopharmaceuticals: Progress and clinical Perspectives, Vol. 1)* (Hrsg.: A. R. Fritzberg), CRC, Boca Raton, FL, 1986, S. 21–39.
- [20] E. Deutsch, R. C. Elder, B. A. Lange, M. J. Vaal, D. G. Lay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1976, 73, 4287–4289.
- [21] K. E. Linder, J. Gougoutas, M. Malley, A. D. Nunn, S. Unger, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 1989, 26, 266–268.
- [22] M. C. Day, Jr., J. Selbin, *Theoretical Inorganic Chemistry*, 2. Aufl., Reinhold Book, New York, 1969.
- [23] C. D. Russel, J. Majerik, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1978, 29, 109–114.
- [24] S. C. Srivastava, P. Richards in *Radiotracers for Medical Applications, Vol. 1* (Hrsg.: G. V. S. Raysudu), CRC, Boca Raton, FL, 1983, Kap. 4, S. 107–185.
- [25] S. Jurisson, E. O. Schlemper, D. E. Troutner, L. R. Canning, D. P. Nowotnik, R. D. Neirinckx, *Inorg. Chem.* 1986, 25, 543–549.
- [26] H. F. Kung, *Semin. Nucl. Med.* 1990, 20, 150–158.
- [27] R. C. Walovitch, S. J. Williams, N. D. Lafrance, *Nucl. Med. Biol.* 1990, 17, 77–83.
- [28] D. S. Edwards, E. H. Cheesman, M. W. Watson, L. J. Maheu, S. A. Nguyen, L. Dimitre, T. Nason, A. D. Watson, R. Walovitch in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3* (Hrsg.: M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi), Cortina International/Verona und Raven/New York, 1990, S. 433–444.
- [29] J. Léveillé, G. Demonceau, M. De Roo, P. Rigo, R. Taillefer, R. A. Morgan, D. Kupranick, R. C. Walovitch, *J. Nucl. Med.* 1989, 30, 1902–1910.
- [30] R. K. Narra, A. D. Nunn, B. L. Kuczyński, R. J. DiRocco, T. Feld, D. A. Silva, W. C. Eckelman, *J. Nucl. Med.* 1990, 31, 1370–1377.
- [31] D. P. Nowotnik, *Technetium-based Brain Perfusion Agents (Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology)* (Hrsg.: A. D. Nunn), Dekker, New York, 1992, S. 37–95.
- [32] G. W. Goldstein, A. L. Betz, *Spektrum der Wissenschaft*, November 1986, 82–91.
- [33] W. M. Pardridge, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1988, 28, 25–39.
- [34] P. Bläuenstein, K. Girgenrath, H. Hügli, G. Anderegg, P. Jordan, K. May, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 1981, 18, 194–195.
- [35] S. Seifert, B. Noll, R. Münze, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1982, 33, 1393–1398.
- [36] W. de Kieviet, *J. Nucl. Med.* 1981, 22, 703–709.
- [37] P. F. Sharp, F. W. Smith, H. G. Gemmell, D. J. Yall, N. T. S. Evans, D. Gvozdanovic, J. Davidson, D. A. Tyrrell, R. D. Pickett, R. D. Neirinckx, *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 171–177.
- [38] E. Linder, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, S. E. Unger, A. D. Nunn, *Inorg. Chem.* 1990, 29, 2428–2434.
- [39] C. D. Russel, R. C. Crittenden, A. G. Cash, *J. Nucl. Med.* 1980, 21, 354–360.
- [40] E. Janovici, M. Kosinski, P. Lerch, A. G. Maddock, *Dev. Nucl. Med.* 1986, 10, 161–172.
- [41] M. T. Hays, B. Wesselowsky, *J. Nucl. Med.* 1973, 14, 785–792.
- [42] D. Piwnica-Worms, J. F. Kronauge, B. L. Holman, A. Davison, A. G. Jones, *Invest. Radiol.* 1989, 24, 25–29.
- [43] Du Pont Radiopharmaceutical Division, Billerica, Massachusetts, USA 01862, *J. Nucl. Med.* 1993, 34, Nr. 6.
- [44] F. J. T. Wackers, D. S. Berman, J. Maddahi, D. D. Watson, G. A. Beller, H. W. Strauss, C. A. Boucher, M. Picard, B. L. Holman, R. Fridrich, E. Ingles, B. Delaloye, A. Bischof-Delaloye, L. Camin, K. McKusick, *J. Nucl. Med.* 1989, 30, 301–311.
- [45] T. H. Tulip, J. Calabrese, J. F. Kronauge, A. Davison, A. G. Jones in *Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine 2* (Hrsg.: M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi), Cortina International, Verona/Raven, New York, 1986, S. 119–121.
- [46] R. K. Narra, A. D. Nunn, B. L. Kuczyński, T. Feld, P. Wedeking, W. C. Eckelman, *J. Nucl. Med.* 1989, 30, 1830–1837.
- [47] A. D. Nunn, *Semin. Nucl. Med.* 1990, 20, 111–118.
- [48] D. W. Seldin, L. L. Johnson, D. K. Blood, M. J. Muschel, K. F. Smith, R. M. Wall, P. J. Cannon, *J. Nucl. Med.* 1989, 30, 312–319.
- [49] M. D. Loberg, A. T. Fields, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1978, 29, 167–173.
- [50] C. E. Costello, J. W. Brodack, A. G. Jones, A. Davison, D. L. Johnson, S. Kasina, A. R. Fritzberg, *J. Nucl. Med.* 1983, 24, 353–355.
- [51] J. Steigman, N. A. Solomon, L. L.-Y. Hwang, *Appl. Radiat. Isot.* 1986, 37, 223–229.
- [52] A. R. Fritzberg, S. Kasina, D. Eshima, D. L. Johnson, *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 111–116.
- [53] A. M. Verbruggen, M. J. K. De Roo, *Renal Radiopharmaceuticals (Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology)* (Hrsg.: A. D. Nunn), Dekker, New York, 1992, S. 365–430.
- [54] A. Taylor, Jr., D. Eshima, P. E. Christian, W. W. Wooten, L. Hansen, K. McElvany, *J. Nucl. Med.* 1988, 29, 616–622.
- [55] A. Taylor, Jr., D. Eshima, A. R. Fritzberg, P. E. Christian, S. Kasina, *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 795–803.
- [56] T. N. Rao, D. Adhikesavalu, A. Camerman, A. R. Fritzberg, *Inorg. Chim. Acta* 1991, 180, 63–67.
- [57] D. L. Nosco, R. G. Manning, A. Fritzberg, *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 939.
- [58] J. L. Moretti, J. R. Rapin, J. C. Saccavini, A. Lageron, M. Le Poncin, A. Bardy, *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1984, 11, 270–274.
- [59] C. L. De Ligny, W. J. Gelsema, T. G. Tji, Y. M. Huigen, H. A. Vink, *Nucl. Med. Biol.* 1990, 17, 161–179.
- [60] D. D. Dischino, M. J. Welch, M. R. Kilbourn, M. E. Raichle, *J. Nucl. Med.* 1983, 24, 1030–1038.
- [61] K. Leesmeister, K. Schwochau, *Nucl. Med. Biol.* 1992, 19, 73–78.
- [62] V. A. Levin, *J. Med. Chem.* 1980, 23, 682–684.
- [63] U. Plegler, K. Schwochau (Forschungszentrum Jülich), DE-B4128183C1, 1993, 1–7.
- [64] E. Deutsch, W. Bushong, K. A. Glavan, R. C. Elder, V. J. Sodd, K. L. Scholz, D. L. Fortman, S. J. Lukes, *Science* 1981, 214, 85–86.
- [65] D. M. Wieland, E. A. Deutsch, *Cationic Radiotracers as myocardial Radiopharmaceuticals (Radiopharmaceuticals: Progress and Clinical Perspectives, Vol. 1)* (Hrsg.: A. R. Fritzberg), CRC, Boca Raton, FL, 1986, S. 1–20.
- [66] A. D. Nunn, *Single Photon Radiopharmaceuticals for Imaging Myocardial perfusion (Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology)* (Hrsg.: A. D. Nunn), Dekker, New York, 1992, S. 97–140.
- [67] B. Higley, F. W. Smith, T. Smith, H. G. Gemmell, P. D. Gupta, D. V. Gvozdanovic, D. Graham, D. Hinge, J. Davidson, A. Lahiri, *J. Nucl. Med.* 1993, 34, 30–38.
- [68] J. D. Kelly, A. M. Forster, B. Higley, C. M. Archer, F. S. Booker, L. R. Canning, K. W. Chiu, B. Edwards, H. K. Gill, M. McPartlin, K. R. Nagle, I. A. Latham, R. D. Pickett, A. E. Storey, P. M. Webbon, *J. Nucl. Med.* 1993, 34, 222–227.
- [69] K. Schwochau, *Radiochim. Acta* 1993, G3, 103–110.
- [70] D. P. Nowotnik, L. R. Canning, S. A. Cumming, R. C. Harrison, B. Higley, G. Nechvatal, R. D. Pickett, I. M. Piper, V. J. Bayne, A. M. Forster, P. S. Weisner, R. D. Neirinckx, W. A. Volkert, D. E. Troutner, R. A. Holmes, *Nucl. Med. Commun.* 1985, 6, 499–506.
- [71] G. Stöcklin, *Eur. J. Nucl. Med.* 1992, 19, 527–551.
- [72] L. Astheimer, K. H. Linse, N. Ramamoorthy, K. Schwochau, *Nucl. Med. Biol.* 1987, 14, 545–553.
- [73] H. J. Steinmetz, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1993.
- [74] M. Magerstädt, H. J. Hachmann, L. Kuhlmann, L. Seidel, *Chem.-Ztg.* 1990, 114, 123–128.
- [75] R. M. Reilly, *Nucl. Med. Commun.* 1993, 14, 347–359.
- [76] P. Koch, H. R. Mäcke, *Angew. Chem.* 1992, 104, 1492–1494; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 1507–1509.
- [77] W. C. Eckelmann, *Clinical potential of receptor based radiopharmaceuticals (Radiopharmaceuticals: Progress and clinical Perspectives, Vol. II)* (Hrsg.: A. R. Fritzberg), CRC, Boca Raton, FL, 1986, S. 89–113.
- [78] D. R. Vera, K. A. Krohn, R. C. Stadalnik, P. O. Scheibe, *Radiology* 1984, 151, 191–196.
- [79] D. R. Vera, R. C. Stadalnik, K. A. Krohn, *J. Nucl. Med.* 1985, 26, 1157–1167.
- [80] R. C. Stadalnik, D. R. Vera, E. S. Woodie, W. L. Trudeau, B. A. Porter, R. E. Ward, K. A. Krohn, L. F. O'Grady, *J. Nucl. Med.* 1985, 26, 1233–1242.
- [81] K. E. Linder, J. Cyr, Y. W. Chan, N. Raju, K. Ramalingam, D. P. Nowotnik, A. D. Nunn, *J. Nucl. Med.* 1992, 33, 319.
- [82] R. DiRocco, B. Kuczyński, J. Pirro, *J. Nucl. Med.* 1993, 34, 92P.
- [83] W. L. Rumsey, B. Patel, B. Kuczyński, A. Bauer, R. DiRocco, J. Pirro, A. D. Nunn, H. W. Strauss, R. K. Narra, *J. Nucl. Med.* 1993, 34, 15P.