

Diplomarbeit

**Adsorptionseffekte von Technetium-99m Radiopharmaka
in Kunststoffspritzen**

eingereicht von

Jakob Gatterer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie,

Klinische Abteilung für Nuklearmedizin

unter der Anleitung von

Dipl.-Ing. Dr. techn. Herbert Kvaternik, MSc

und

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Reingard Aigner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.01.2019

Gatterer Jakob eh.

Danksagung

Zuerst ich möchte mich bei Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Reingard Aigner und Herrn Dipl.-Ing. Dr. techn. Herbert Kvaternik, MSc für die interessante Themenstellung und die wissenschaftliche Begleitung bedanken. Durch die gute Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Ing. Dr. techn. Herbert Kvaternik, MSc konnte ich die für die Diplomarbeit vorgesehenen Experimente schnell und souverän durchführen. Außerdem möchte ich mich bei Frau Mag.^a pharm. Elisabeth Plhak für ihre Anregungen und kompetente Unterstützung im Labor bedanken.

Durch die Diplomarbeit konnte ich einen Einblick in die tägliche Routine des radiochemischen / radiopharmazeutischen Labors der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin erlangen sowie auch aktiv daran teilnehmen. Auch den anderen MitarbeiterInnen der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin gebührt mein Dank für ihre tatkräftige Unterstützung und für die exzellente Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meinen Freunden und bei meiner Familie für ihr Verständnis und ihre Unterstützung im Laufe meines Studiums und meiner Diplomarbeit bedanken.

1 Inhalt

2	Zusammenfassung.....	10
3	Abstract	11
4	Einleitung.....	12
4.1	Radioaktivität	12
4.2	Quellen von Radioisotopen	12
4.3	Alpha-Strahlung.....	13
4.4	Beta-Strahlung.....	13
4.5	Gamma-Strahlung	14
4.6	Tracer-Prinzip	14
4.7	Radioaktive Arzneimittel	15
4.8	Gammakamera	16
4.9	Szintigraphie/SPECT.....	16
4.10	PET	17
4.11	Radiopharmaka in der Therapie	17
4.12	Technetium-99m	18
4.13	⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc-Radionuklidgenerator.....	19
4.14	Technetium-99m Radiopharmaka.....	21
4.15	^{99m} Tc-Per technetat	22
4.16	^{99m} Tc-Dimercaptobernsteinsäure (^{99m} Tc-DMSA)	22
4.17	^{99m} Tc-Tetrofosmin.....	22
4.18	^{99m} Tc-MIBI (^{99m} Tc-Sestamibi, ^{99m} Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrit)	23
4.19	^{99m} Tc-Diphosphonate.....	23
4.20	Qualitätskontrolle von Radiopharmaka	23
5	Problemstellung	25
6	Material und Methoden	27
6.1	Markierung von Radiopharmaka mit Technetium-99m.....	27
6.2	Qualitätskontrolle von ^{99m} Tc-Radiopharmaka	27
6.3	In den Experimenten verwendete ^{99m} Tc-Radiopharmaka	28
6.4	Technische Daten der verwendeten Spritzen	29
6.4.1	Tuberkulinspritze CODAN 1 mL	29
6.4.2	Spritzen BD 3 mL und 5 mL.....	30
6.4.3	Kanülen Braun Sterican 0,90 x 70mm (20g x 2¼")	31
6.4.4	Tuberkulinspritze 1 mL HSW	31
6.4.5	Spritzen HSW 3 mL und 5 mL	32

6.5	"Standard-Protokoll" zur Messung der Adsorption in Kunststoffspritzen	33
6.6	Einfluss der Verdünnung auf die Spritzen-Adsorption des ^{99m}Tc - Radiopharmakons.....	34
6.7	Experimentelle Vorbereitung und Durchführung der Messreihe	34
6.8	Bestimmung des Tot-Volumens der Spritzen durch Gravimetrie	35
6.9	Präparation der ^{99m}Tc -Radiopharmaka für die Experimente nach "Standard-Protokoll"	35
6.9.1	^{99m}Tc -MDP (^{99m}Tc -Medronat)	36
6.9.2	^{99m}Tc -HDP (^{99m}Tc -Oxidronat).....	36
6.9.3	^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc -Butedronat)	37
6.9.4	Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -Diphosphonaten	37
6.9.5	^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -Sestamibi, ^{99m}Tc -Methoxy-isobutyl-isonitril)	38
6.9.6	Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -MIBI.....	38
6.9.7	^{99m}Tc -Tetrofosmin.....	39
6.9.8	Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -Tetrofosmin.....	39
6.9.9	^{99m}Tc -DMSA (^{99m}Tc -Succimer)	39
6.9.10	Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -DMSA (^{99m}Tc -Succimer).....	40
6.9.11	^{99m}Tc -DMSA(V) ("pentavalentes" ^{99m}Tc -DMSA)	40
6.9.12	Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -DMSA(V).....	41
6.10	Erweitertes Experiment zur Messung der Adsorption in Kunststoffspritzen.....	41
6.11	Statistische Auswertung	43
7	Ergebnisse.....	44
7.1	Bestimmung des Spritzen-Rückstands mit dem „Standard-Protokoll“	44
7.2	Bestimmung des Tot-Volumens der Spritzen durch Gravimetrie	44
7.2.1	Tot-Volumen 1 mL Spritze CODAN	44
7.2.2	Tot-Volumen 3 mL Spritze BD.....	45
7.3	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -Pertechnetat	46
7.4	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DPD	49
7.5	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -HDP	51
7.6	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -MDP	52
7.7	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -Tetrofosmin	54
7.8	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -MIBI.....	57
7.9	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III).....	59
7.10	Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(V).....	62
7.11	Erweiterter Test der Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III)	64
8	Diskussion.....	70
9	Literaturverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

^{99m}Tc -DMSA	^{99m}Tc Technetium-Dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -Succimer)
^{99m}Tc -DPD	^{99m}Tc Technetium-Butedronat
^{99m}Tc -HDP	^{99m}Tc Technetium-Oxidronat
^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc Technetium-Medronat
^{99m}Tc -MIBI	^{99m}Tc Technetium-Methoxy-Isobutyl-Isonitril
CT	Computer-Tomography
DEHP	bis(2-Ethylhexyl)phthalat
EC	Electron Capture
MRT	Magnetic-Resonance-Tomography
PET	Positron-Emission-Tomography
PVC	Polyvinyl-Chloride
Rf	Retarding Front
RPH	Radiopharmazeutikum
SPECT	Single-Positron-Emission-Computer-Tomography

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Gammakamera	16
Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nuklidgenerators.	20
Abbildung 3: In den Experimenten verwendeter Poltechnet $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator	20
Abbildung 4: Originalbild 1 mL Tuberkulinspritze CODAN	29
Abbildung 5: Originalbild von den Spritzen BD.....	30
Abbildung 6: Originalbild Kanüle Braun.....	31
Abbildung 7: Originalbild 1 mL Tuberkulinspritzen HSW.....	31
Abbildung 8: Originalbild der Einwegspritzen HSW Norm-Ject.....	32
Abbildung 9: Originalbild: für Experiment vorbereitete Spritzen.....	34
Abbildung 10: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in Abhängigkeit der Konzentration des MIBI-Liganden.	59
Abbildung 11: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA(III) in Abhängigkeit der Konzentration von Inositol....	66
Abbildung 12: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka in der 1 mL Tuberkulin-Spritze CODAN	71
Abbildung 13: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka in 3 mL Luer-Lock Spritze BD	71
Abbildung 14: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka in der Kanüle Braun 0,90x70mm	73
Abbildung 15: Adsorption von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA(III) mit 2-teiligen und 3-teiligen Injektionspritzen	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In der nuklearmedizinischen Diagnostik häufig eingesetzte Radionuklide.....	15
Tabelle 2: Radionuklide für die nuklearmedizinische Therapie.....	18
Tabelle 3: Spezifikationen von ^{99m}Tc -Pertechnetat	20
Tabelle 4: Anwendungsgebiete der in den Experimenten verwendeten ^{99m}Tc -Radiopharmaka	28
Tabelle 5: Technische Daten 1 mL Tuberkulinspritzen CODAN	29
Tabelle 6: Technische Daten 3 mL und 5 mL Einwegspritzen BD.....	30
Tabelle 7: Technische Daten Braun Sterican	31
Tabelle 8: Technische Daten 1 mL Tuberkulinspritze HSW	32
Tabelle 9: Technische Daten 3 mL und 5 mL HSW Einwegspritzen.....	32
Tabelle 10: Aufstellung der Messproben im "Standard-Protokoll".....	34
Tabelle 11: Aufstellung der Messproben bei der Gravimetrie	35
Tabelle 12: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -MDP Kits	36
Tabelle 13: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -HDP Kits.....	37
Tabelle 14: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -DPD Kits.....	37
Tabelle 15: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -MIBI Kits	38
Tabelle 16: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -Tetrofosmin Kits	39
Tabelle 17: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -DMSA Kits	40
Tabelle 18: Aufstellung der Messproben im erweiterten Experiment.....	42
Tabelle 19: Gravimetrisches Tot-Volumen: CODAN 1 mL Spritzen.....	45
Tabelle 20: Gravimetrisches Tot-Volumen: BD 3 mL Spritzen.....	46
Tabelle 21: Spritzen Tot-Volumen in der Literatur.....	46
Tabelle 22: Spezifikation ^{99m}Tc -Pertechnetat.....	47
Tabelle 23: Rückstände von ^{99m}Tc -Pertechnetat in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen) ..	47
Tabelle 24: Rückstände von ^{99m}Tc -Pertechnetat in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnungen).....	48
Tabelle 25: Spritzenrückstand ohne Radiopharmaka-Adsorption.....	49
Tabelle 26: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DPD.....	49
Tabelle 27: Rückstände von ^{99m}Tc -DPD in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)	50
Tabelle 28: Rückstände von ^{99m}Tc -DPD in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnungen).....	50
Tabelle 29: Spezifikationen von ^{99m}Tc -HDP	51
Tabelle 30: Rückstände von ^{99m}Tc -HDP in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)	51
Tabelle 31: Rückstände von ^{99m}Tc -HDP in 3 mL DB (Stammlösung / Verdünnungen).....	52
Tabelle 32: Spezifikationen von ^{99m}Tc -MDP	53
Tabelle 33: Rückstände von ^{99m}Tc -MDP in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)	53
Tabelle 34: Rückstände von ^{99m}Tc -MDP in 3 mL DB (Stammlösung / Verdünnungen)	54

Tabelle 35: Spezifikationen von ^{99m}Tc -Tetrofosmin	54
Tabelle 36: Rückstände von ^{99m}Tc -Tetrofosmin in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung)	55
Tabelle 37: Rückstände von ^{99m}Tc -Tetrofosmin in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung).....	56
Tabelle 38: Spezifikationen von ^{99m}Tc -MIBI.....	57
Tabelle 39: Rückstände von ^{99m}Tc -MIBI in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung).....	57
Tabelle 40: Rückstände von ^{99m}Tc -MIBI in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung).....	58
Tabelle 41: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DMSA(III).....	60
Tabelle 42: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung).....	60
Tabelle 43: Kanüle: Verhältnis von Tot-Volumen zu Testvolumen	61
Tabelle 44: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)	61
Tabelle 45: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DMSA(V).....	62
Tabelle 46: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(V) in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung).....	63
Tabelle 47: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(V) in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)	63
Tabelle 48: ^{99m}Tc -DMSA(III) Eigenmarkierung	64
Tabelle 49: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in CODAN und BD Spritzen.....	65
Tabelle 50: Testlösungen von ^{99m}Tc -DMSA(III) für Spritzenadsorption.....	65
Tabelle 51: Gegenüberstellung: Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 1 mL CODAN.....	66
Tabelle 52: Gegenüberstellung: Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 3 mL BD	66
Tabelle 53: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in HSW Spritzen.....	68
Tabelle 54: Erweiterter Test mit ^{99m}Tc -DMSA(III): Spritzen-Bauarten	74

2 Zusammenfassung

^{99m}Tc -Radiopharmaka werden weltweit in der Nuklearmedizin für die Szintigraphie und für SPECT verwendet. Diese enthalten eine sehr geringe Masse an radioaktiver, pharmazeutisch wirksamer Substanz. Durch mögliche Adsorptionseffekte des ^{99m}Tc -Radiopharmakons in Einweg-Injektionsspritzen kann es zu einer inadäquaten Dosierung bei der Behandlung der PatientInnen kommen. Dies hätte dann eine maßgebliche Verschlechterung der Untersuchungsqualität, speziell bei Kindern und Jugendlichen, zur Folge. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine standardisierte in-vitro Prüfung für die Bewertung von Adsorptionseffekten von ^{99m}Tc -Radiopharmaka in Kunststoffspritzen entwickelt und an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin etabliert.

Die genannte Testung erlaubt, verschiedenartige Kunststoffspritzen mit unterschiedlichen Radiopharmaka unter identischen Versuchsbedingungen zu vergleichen. In den mit den an der Abteilung routinemäßig verwendeten Kunststoffspritzen durchgeführten Messreihen zeigten die Radiopharmaka ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc -Sestamibi und ^{99m}Tc -Succimer signifikante Adsorptionseffekte. Die höchsten Adsorptionsraten wurden im Zuge der Studie bei ^{99m}Tc -Succimer beobachtet. ^{99m}Tc -Succimer wurde auch verwendet, um die Adsorption in verschiedenen Typen von Spritzen zu untersuchen. Dabei wurden extreme Unterschiede festgestellt. Zweiteilige, ohne Stempeldichtung aufgebaute, Einweg-Injektionsspritzen zeigten ein inertes Verhalten. Spritzen mit Elastomer oder Kautschuk als Stempeldichtung adsorbierten mehr als 30% des Radiopharmakons ^{99m}Tc -Succimer.

Unsere Analysen zeigen, dass bestimmte marktgängige Injektionsspritzen für die Verabreichung spezifischer ^{99m}Tc -Radiopharmaka ungeeignet sind. Die Eignung einer Injektionsspritze für ein ^{99m}Tc -Radiopharmakon kann mittels der entwickelten Qualitätsprüfung ermittelt werden. Diese ist in jeder nuklearmedizinischen Einrichtung durchführbar. Durch diesen einfachen in-vitro Test wird die Unterdosierung eines ^{99m}Tc -Radiopharmakons infolge Spritzenadsorption verhindert.

3 Abstract

^{99m}Tc -radiopharmaceuticals are used worldwide in nuclear medicine for scintigraphy and SPECT. They contain only a small amount of radioactive and pharmaceutical active substance. The possible adsorption of those radiopharmaceuticals in disposable syringes can lead to inadequate dosage. This could have a substantial influence on the quality of imaging, especially in paediatric patients. In this scientific work, we developed a standardized in-vitro protocol to measure the adsorption of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals in disposable syringes and established it at the Division of Nuclear Medicine.

The developed test protocol allows comparing various brands of disposable syringes with different radiopharmaceuticals under identical experimental conditions. Significant adsorption rates were shown in the measurements of ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{99m}Tc -sestamibi, and ^{99m}Tc -succimer in the routinely used disposable syringes of the clinical department. The highest amount of adsorption was measured in the trials with ^{99m}Tc -succimer. ^{99m}Tc -succimer was also used to measure rates of adsorption in different brands of disposable syringes. In the trials, we encountered extreme differences. Two-part disposable syringes without a silicone seal showed an inert behaviour. Disposable syringes with an elastomer or isoprene rubber as sealing material showed adsorption of more than 30% of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -succimer.

This study showed that certain syringes on the market are not suitable for the administration of specific ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals. The suitability of a syringe for a ^{99m}Tc -radiopharmaceutical can easily be determined by this developed test. The test can be performed in any nuclear medicine facility. This simple in-vitro test prevents an under-dosage of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals due to syringe adsorption.

4 Einleitung

4.1 Radioaktivität

Radioaktivität stellt das Merkmal eines Atomkerns dar, sich spontan durch Abgabe von Energie in den Kern eines anderen Elements umzuwandeln (1). Dabei wird Energie in Form von kinetischer Energie mit geladenen Teilchen bzw. in Form von elektromagnetischer Strahlung ausgesendet (2). Der ursprüngliche Kern wird Mutterkern genannt, der neu gebildete Tochterkern. Radioaktivität ist nicht durch äußere Umstände wie beispielsweise Druck, Temperatur, elektrische oder magnetische Felder beeinflussbar. Der Zerfall eines individuellen Atomkerns eines radioaktiven Nuklids kann zeitlich nicht genau bestimmt werden. Eine statistisch exakte Aussage kann nur für eine größere Anzahl an Atomkernen eines radioaktiven Nuklids getroffen werden. Der radioaktive Zerfall folgt einer exponentiellen Zeitabhängigkeit. Durch die sogenannte Zerfallskonstante kann der radioaktive Zerfall berechnet werden. Der Zerfallskonstante λ kann dabei für jedes radioaktive Nuklid ein spezifischer Wert gegeben werden (3). Aus ihr kann die Halbwertszeit (HWZ) abgeleitet ($HWZ = \ln(2) / \lambda$) werden (4). Diese wiederum gibt an, nach welcher Zeit die Hälfte der Atomkerne zerfallen ist. Ein Nuklid ist ein Stoff, der aus gleichartigen Atomen besteht. Gekennzeichnet wird ein Nuklid durch die Protonenzahl Z , die Neutronenzahl N und die Massenzahl A ($A = Z + N$) (4). Die Stabilität eines Nuklids wird durch das Verhältnis zwischen Protonen- und Neutronenzahl im Kern bestimmt (1). Isotope eines chemischen Elements haben stets dieselbe Protonenzahl Z , können aber eine unterschiedliche Massenzahl A aufweisen. In der Regel bestehen die meisten natürlich vorkommenden Elemente aus einer Mischung von Isotopen (4). Eine Unterscheidung der Isotope nach ihren chemischen Eigenschaften ist nicht möglich (5). Isotope, die sich durch radioaktiven Zerfall in ein anderes chemisches Element umwandeln, werden Radioisotope genannt (1). Die beim radioaktiven Zerfall auftretende Strahlung kann in drei Kategorien unterteilt werden: Alpha-Strahlung, Beta-Strahlung und Photonenstrahlung (Gamma-Strahlung).

4.2 Quellen von Radioisotopen

Man unterscheidet zwischen natürlichen und künstlichen Radioisotopen. Künstliche Radioisotope werden in Kernreaktoren oder Teilchenbeschleunigern erzeugt und finden Verwendung in der Medizin sowie in der Forschung. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit

kommen sie nicht in der Natur vor. Diese Kategorie umfasst Radioisotope wie Indium-111 (^{111}In), Thallium-201 (^{201}Tl) und Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (4).

4.3 Alpha-Strahlung

Alpha-Strahlung besteht aus Alpha-Teilchen, doppelt positiv geladene Heliumkerne, aus zwei Protonen und zwei Neutronen, die wiederum aus dem Atomkernen emittiert werden (1). Der Alpha-Zerfall tritt allerdings nur bei Nukliden mit Massenzahlen über 200 auf. Die entsprechenden Nuklide besitzen, um stabil zu sein, eine zu hohe Protonenzahl (5). Nach einem Alpha-Zerfall nimmt im Tochterkern die Protonenzahl um 2, die Massenzahl um 4 ab (6). Durch ihre große Masse werden Alpha-Teilchen rasch abgebremst. In Luft beträgt die Reichweite von Alphastrahlung wenige Zentimetern, in Wasser nur wenige Mikrometer (3). Die Eindringtiefe im Gewebe ist sehr gering, jedoch mit einer sehr hohen lokalen Ionisation verbunden (7). Gegenüber anderer ionisierender Strahlung wird daher die Alpha-Strahlung mit einem Qualitätsfaktor von 10 gewichtet (6).

4.4 Beta-Strahlung

Elektronen sowie ihre Antiteilchen die Positronen werden unter Betastrahlung zusammengefasst. Dabei kann nach emittierter Teilchenart weiter zwischen β^+ - und β^- -Zerfall unterschieden werden (3). Zum β^- -Zerfall gehört die Emission eines Elektrons, welches als β^- -Teilchen bezeichnet wird (5). Bei einem instabilen Atomkern mit einem Überschuss an Neutronen wandelt sich ein Neutron in ein Proton um, indem es ein Elektron emittiert (1). Während das Elektron aus dem Kern ausgestoßen wird, verbleibt das Proton im Kern. Neben dem Proton und dem Elektron entsteht ein weiteres ungeladenes Teilchen ohne Masse, welches als Antineutrino bezeichnet wird. Bei einem β^- -Zerfall wird bei gleicher Massenzahl die Protonenzahl Z um 1 erhöht. Bei künstlich hergestellten Radionukliden kann es zu einem kleineren Neutronen-Protonen-Verhältnis kommen, als es zur Stabilität erforderlich ist. Es tritt eine Kernumwandlung ein, wo sich ein Proton in ein Neutron, in ein Positron und in ein Neutrino umwandelt. Während das Neutron im Kern verbleibt, wird das Positron (β^+ -Teilchen) aus dem Kern ausgestoßen (6). Das Positron hat die gleiche Masse wie ein Elektron, im Gegensatz dazu aber eine positive Ladung (5). Es ist das Antiteilchen des Elektrons, welches neben einem Elektron nicht existieren kann (1). Trifft ein Positron auf ein Elektron, rekombinieren beide Teilchen und geben ihre Energie mit zwei Gamma-Strahlen

einer Energie von 511 keV (Vernichtungsstrahlung) ab (4). Ein Radionuklid mit einer zu großen Protonenzahl kann auch durch Elektroneneinfang (EC, K-Einfang) die Stabilität erreichen. Der Atomkern fängt bei dieser Kernumwandlung ein Elektron aus einer inneren Schale der Elektronenhülle ein. Ein Kern-Proton kann mit dem dadurch gewonnenen Elektron in ein Neutron umgewandelt werden. Die Energie wird in Form eines ungeladenen Teilchens, einem Neutrino, und Gamma-Strahlung abgegeben (5).

4.5 Gamma-Strahlung

Nach einer Kernumwandlung befindet sich der Kern in der Regel in einem energiereicheren, angeregten Zustand und nicht im Grundzustand des gebildeten Tochterkerns (3). Die Gamma-Strahlung wird in Quanten mit definierter Energie abgegeben und entsteht durch Übergänge zwischen bestimmten Energieniveaus im Kern (5). Die Anzahl an Protonen und Neutronen im Kern bleibt bei dieser Zerfallsart unverändert. Wenn Gamma-Strahlung auf Materie trifft wirkt sie ionisierend, dadurch entsteht eine Sekundärstrahlung (8). Diese Sekundärstrahlung besteht beispielsweise aus Elektronen oder Röntgenstrahlung. In der Medizin werden Gamma-Strahler sowohl bei der Strahlentherapie, wie Kobalt-60, als auch zur Bildgebung mittels Szintigraphie, wie Technetium-99m, Jod-123 oder Jod-131, verwendet (4).

4.6 Tracer-Prinzip

Wie bereits beschrieben, unterscheiden sich Isotope eines Elements chemisch nicht voneinander. Dies trifft auch auf die Biochemie zu, unabhängig davon, ob ein Isotop stabil oder radioaktiv ist. Dies führt dazu, dass radioaktive Isotope wie stabile Isotope am normalen Stoffwechsel teilnehmen. Dieser Umstand erlaubt es, Stoffwechselfvorgänge mithilfe von radioaktiven Isotopen zu verfolgen. Diese Substanzklasse wird als Tracer bezeichnet (9). Grundsätzlich ist ein szintigraphischer Tracer in zwei Komponenten unterteilt. Zum einen beinhaltet der Tracer ein Molekül, oder auch Pharmakon, welches spezifisch an die Zielstruktur eines molekularen Targets bindet oder von diesem metabolisiert wird. Diese Eigenschaften entscheiden, wie sich der Tracer im Organismus verteilt (1). Zum anderen besteht ein Tracer aus einem radioaktiven Isotop, welches eine Detektion des Tracers im Organismus mit Untersuchungstechniken wie etwa SPECT oder PET erlaubt. Im lebenden Organismus hängt die Erreichbarkeit eines Targets vor allem von den gewählten Target-affinen Grundstrukturen ab.

4.7 Radioaktive Arzneimittel

Ein Radiotracer besteht im Allgemeinen aus einem Molekülteil, welches am biologischen Ziel (in-vivo Target) bindet, einem Linker oder Spacer zum Radionuklid und dem Radionuklid selbst, das als Signalgeber („radioaktive Laterne“) dient. Die als Radiotracer hergestellten radioaktiven Arzneimittel (Radiopharmaka) werden sowohl in der nuklearmedizinischen molekularen Bildgebung als auch in der Funktionsdiagnostik eingesetzt. Die Anwendung findet dabei im nano- bis picomolaren Größenbereich statt (1). Die strahlenphysikalischen, chemischen und die pharmakokinetischen Eigenschaften der Radiotracer werden ausgenutzt, um in-vivo Messungen metabolischer Umsätze oder Transport-, Perfusions- und Verteilungsprozesse durchzuführen (10). Zudem ermöglichen radioaktive Arzneimittel beispielsweise in-vivo Rezeptorstudien in Organen und Tumorgewebe. Anreicherungsmechanismen von radioaktiven Arzneimitteln sind unter anderem Perfusion, Adsorptionseffekte und Ionentransport. Das in der nuklearmedizinischen Diagnostik am häufigsten eingesetzte Radionuklid ist der Gamma-Emitter Technetium-99m (^{99m}Tc). Bestimmte biochemische oder pharmakologisch wirksame Moleküle lassen sich nicht leicht mit ^{99m}Tc markieren (4). Sind ^{99m}Tc -Radiopharmaka für die Art der nuklearmedizinischen Diagnose nicht verfügbar, können z.B. Iod-123 (^{123}I) markierte Verbindungen zum Einsatz kommen (11). Allerdings sind ^{123}I -Radiopharmaka gegenüber ^{99m}Tc -Radiopharmaka deutlich teurer. In Tabelle 1 sind die in der nuklearmedizinischen Diagnostik häufig verwendeten Radionuklide mit ihrer Halbwertszeit und Anwendungsart zusammengefasst (4).

Radionuklid	Phys. Halbwertszeit	Zerfallsart	Anwendung
^{11}C	20.3 min	β^+ und γ	PET
^{13}N	9,96 min	β^+ und γ	PET
^{15}O	2,03 min	β^+ und γ	PET
^{18}F	109,7 min	β^+ und γ	PET
^{68}Ga	67.6 min	β^+ und γ	PET
^{64}Cu	12,7 h	β^+ , β^- und γ	PET
^{99m}Tc	6.0 h	γ	SPECT
^{111}In	2,81 d	EC und γ	SPECT
^{123}I	13,2 h	EC und γ	SPECT
^{124}I	4,15 d	β^+ und γ	PET
^{201}Tl	73,1 h	EC und γ	SPECT

Tabelle 1: In der nuklearmedizinischen Diagnostik häufig eingesetzte Radionuklide

4.8 Gammakamera

Eine Gammakamera, auch nach seinem Erfinder Anger-Kamera bezeichnet, misst die plane oder räumliche Verteilung von Quellen einer Gammastrahlung und zeichnet diese auf. Es werden stationäre Gammakameras, die sich nicht bewegen (planare Szintigraphie), fahrende Kameras, die sich in einer Ebene entlang der Längsachse der PatientIn bewegen (Ganzkörperszintigraphie), und solche, die während der Aufnahme um die PatientIn rotieren (SPECT), voneinander unterschieden. Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau einer Gammakamera (4). Nur Photonen gelangen durch die Bohrungen des Kollimators, welcher aus Blei besteht, in den NaI(Tl)-Szintillationskristall. Dabei treffen sie nahezu senkrecht auf und erzeugen ein ihrer Energie proportionales Lichtsignal (1). Die Elektronik berechnet einerseits über die relative Lichtausbeute der einzelnen Photomultiplier(PM) den Ort des Auftreffens, andererseits die Energie des Photons. Die Diskriminator-Elektronik prüft, ob die Energie im zu messenden Bereich (Energiefenster) liegt und das Ereignis gültig ist. Wenn das Ereignis als gültig anerkannt wurde, nimmt man an, dass ein Zerfallsereignis der verabreichten radioaktiven Substanz an der korrespondierenden Stelle stattgefunden hat. Dieses Zerfallsereignis wird über den Analog/Digital-Wandler einem Bildpunkt zugeordnet, in der Bildmatrix als Inkrement eingetragen und bildet so das digitale Szintigramm (4). Je nach Einsatzzweck unterscheiden sich die Kristalle der Gammakamera in Größe und Form. Ortsauflösung und Empfindlichkeit stellen die wesentlichen Qualitätsparameter einer Gammakamera, welche hauptsächlich von den Detektoren und vom Kollimator bestimmt werden (12).

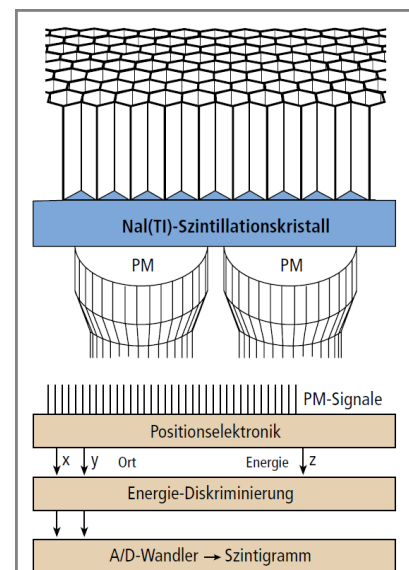


Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Gammakamera

4.9 Szintigraphie/SPECT

Mittels Szintigramm gewinnt man nur eine zweidimensionale, planare Information der Verteilung des Radiopharmakons. Für eine dreidimensionale Verteilung benötigt man ein tomographisches Vorgehen, um die Schnittbilder zu erzeugen. Diese Vorgehensweise wird SPECT (Single Photon Emission Tomographie) genannt (12). Es werden in vielen Winkeleinstellungen planare Szintigramme erzeugt, indem die zwei oder drei Detektorköpfe der SPECT-Kamera um die Längsachse der PatientIn rotieren. Die einzelnen Szintigramme

stellten dabei jeweils eine zweidimensionale Projektion der dreidimensionalen Nuklidverteilung dar (1). Alle zweidimensionalen Schnitte werden im Anschluss zu einem dreidimensionalen Bild mit iterativen Rechenverfahren rekonstruiert. Für eine quantitative Bestimmung der Verteilung des Radiopharmakons ist die Schwächung der Gammastrahlung durch die Adsorption im Gewebe zu berücksichtigen. Diese Korrektur der Schwächung wird mittels Computertomographie (CT) durchgeführt (4). Hierzu gibt es Zweikopf-SPECT-Kameras mit einem Computertomograph, in einem Gerät vereint (SPECT/CT) (12). SPECT-Untersuchungen haben den Vorteil, dass sie mit den Ergebnissen anderer Schnittbildverfahren wie z. B. CT, MRT und PET vergleichbar sind (4).

4.10 PET

Positronen-Emissions-Tomographie oder auch PET nutzt den Umstand aus, dass Elektronen nicht neben dem Positron, ihrem Antiteilchen, existieren können (1). Beide Teilchen annihilieren sich gegenseitig und geben ihre Energie als Gammastrahlen ab. Die zwei Gammastrahlen der Energie $E = 0,511 \text{ MeV}$ (Vernichtungsstrahlung) entfernen sich mit Lichtgeschwindigkeit und in exakt entgegengesetzter Richtung von ihrem Entstehungsort (12). Die Anordnung der Detektoren bei einem PET-Scanner ist ringförmig, stationär und ohne Kollimatoren (1). Das Zerfallsereignis wird durch die Signale der beiden koinzidenten und gegenläufigen Gamma-Quanten am Detektorring gemessen. Die Gesamtheit der Signale bildet das sogenannte Sinogramm. Für eine quantitative Bestimmung der Verteilung des Radiopharmakons ist auch hier die Schwächung der Gammastrahlung durch die Adsorption im Gewebe zu berücksichtigen. Jeder PET-Scanner hat deshalb eine Vorrichtung, um eine Transmissionsmessung durchzuführen. Die neuartigen PET-Scanner bestehen daher aus einer Kombination von einem PET-Detektor-Ring-Scanner und einem Computertomograph (PET/CT) (4).

4.11 Radiopharmaka in der Therapie

In der nuklearmedizinischen Therapie werden bevorzugt Partikelstrahler zur Behandlung von Tumoren eingesetzt. Dabei werden primär Radionuklide mit hohem linearem Energieübertragungsvermögen verwendet. Es kommen speziell β^- -Emitter sowie seit kurzer Zeit auch α -Emitter zum Einsatz (4). Therapeutische Radiopharmaka haben den gleichen Aufbau wie diagnostische, einen Molekülteil mit hoher biologischer Affinität und Selektivität

zum Zielgewebe, einem Linker zum Binden des Radionuklids, und dem „therapeutischen“ Radionuklid (1,4). Ein Beispiel sind ^{90}Y oder ^{177}Lu markierte Peptide mit hoher Affinität zu Somatostatin-Rezeptoren (4,13). Diese reichern sich in neuroendokrinen Tumorzellen an und entfalten dort die lokal therapeutische Wirkung unter bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Beispiele für wichtige Radionuklide, die in der nuklearmedizinischen Therapie eingesetzt werden (4), sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Radionuklid	Halbwertszeit	Durchschnittl. Energie [MeV]	Durchschnittl. Reichweite Gewebe [mm]
^{32}P	14,3 d	0,70	2,9
^{90}Y	2,67 d	0,90	3,6
^{131}I	8 d	0,18	0,9
^{153}Sm	1,94 d	0,22	1,2
^{169}Er	9,4 d	0,10	0,5
^{177}Lu	6,71 d	0,13	0,7
^{186}Re	3,72 d	0,35	1,8
^{188}Re	17 h	0,76	3,5

Tabelle 2: Radionuklide für die nuklearmedizinische Therapie

Einige Therapienuklide, wie z.B. ^{131}I , ^{177}Lu , oder ^{153}Sm , bieten zusätzliche Gammalinienanteile, was eine Bewertung des Anreicherungsgrades im Zielgewebe, die Kalkulation der Strahlendosimetrie sowie die szintigraphische Verlaufskontrolle der Therapie ermöglicht (4).

4.12 Technetium-99m

Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ist das bis heute zum überwiegenden Teil verwendete Radionuklid für die konventionelle, planare Szintigraphie und SPECT (4,14). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ist ein reiner Gamma-Emitter mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden (1,4). Die Gamma-Energie von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ befindet sich damit im optimalen Energiebereich für Gammakameras, welcher zwischen 100 und 200 keV liegt. Molybdän-99 (^{99}Mo) mit einer Halbwertszeit von 66,02 h zerfällt mittels Beta-Minus-Zerfall in das metastabile Tochter-Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$, welches nur durch Gamma-Emission in das sehr langlebige ^{99}Tc übergeht. ^{99}Tc (Halbwertszeit 211000 Jahre) geht mit Beta-Minus-Zerfall in das stabile Ruthenium-99 (^{99}Ru) über. Mit dem kommerziell erhältlichen $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radionuklid-Generator ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gut verfügbar und findet daher eine breite Anwendung in der Nuklearmedizin (4). Das

Element Technetium gehört zur Nebengruppe VII B des Periodensystems und steht zwischen Mangan und Rhenium. Der Atomradius von Technetium ist dem von Rhenium sehr ähnlich. Damit sind auch viele chemische Eigenschaften identisch. Durch die Elektronenkonfiguration von Technetium ist es in der Lage, verschiedene Oxidationszustände anzunehmen und kann dabei in acht Oxidationsstufen vorliegen, variierend von (VII) bis (-I). Bekannt sind Technetium-Verbindungen in den Oxidationsstufen VII, V, IV, III, I und 0. Den höchsten Oxidationsgrad, VII, belegt das Pertechnetat-Anion (TcO_4^-), welches man aus dem $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator erhält. Das Pertechnetat-Anion ist stabil (15). Für die Bildung von Technetium-Komplexen, die als $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radioharmaka verwendet werden, benötigt man ein Reduktionsmittel wie Zinn(II) (16).

4.13 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerator

Das Mutter-Radionuklid des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kann unter anderem durch Neutronenbestrahlung von Molybdän im Kernreaktor erzeugt werden. Für die Herstellung eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators benötigt man jedoch ein ^{99}Mo mit hoher spezifischer Radioaktivität und einem sehr kleinen Anteil an Träger-Molybdän. Solch ein ^{99}Mo wird durch Kernspaltung (Fission) von Uran im Kernreaktor erzeugt und anschließend aus den Spaltprodukten isoliert (4). Das ^{99}Mo (Spaltmolybdän) wird auf eine Chromatographie-Säule aufgebracht, welche mit Aluminiumoxid gefüllt ist (7). ^{99}Mo wird am Aluminiumoxid in Form eines Aluminium-Molybdats fest adsorbiert und steht im Gleichgewicht mit dem gebildeten Tochternuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wird nicht am Aluminiumoxid gebunden und kann mit 0,9 % NaCl Lösung in Form von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) eluiert werden (17). Der schematische Aufbau eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators wird in Abbildung 2 gezeigt. Das Kernstück des Generators ist eine Säule mit Aluminiumoxid, mit dem Mutter-Radionuklid ^{99}Mo in einer Bleiabschirmung. Die Säule ist auf der einen Seite mit einem sterilen Reservoir des Elutionsmittels 0,9 % NaCl verbunden. Auf der anderen Seite führt eine Leitung zu einer sterilen Edelstahlnadel. Hier wird zur Elution ein evakuiertes Einstichfläschchen (Eluatfläschchen) in einer Bleiabschirmung aufgesteckt. In diesem Fläschchen wird das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Natriumpertechnetat als eine sterile Lösung zur Injektion aufgefangen (18). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Natriumpertechnetat ist dabei eine klare und farblose Flüssigkeit. Es kann direkt als Diagnostikum verwendet werden. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat dient zusätzlich über die Zubereitung mittels Kits zur Markierung diverser $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka (7). Sowohl $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatoren als auch Markierungskits sind Arzneimittel und bedürfen einer Arzneimittelzulassung (18). Auf Abbildung 3 ist der in den

Experimenten benutzte Poltechnet-Generator dargestellt. Der Poltechnet-Generator ist ähnlich wie in Abbildung 2 beschrieben aufgebaut. Der Generator besteht aus der Säule mit ^{99}Mo , einem Set rostfreier Stahlnadeln, einer 50 mm Bleiabschirmung, einem Leitungssystem mit Sterilfiltern und einem Eluat-Volumenregler. Die Stahlnadeln verbinden das Eluatfläschchen (in der Abbildung 3 links) mit dem Vakuumfläschchen (in der Abbildung 3 rechts). Im Eluatfläschchen sind 10 ml 0,9% NaCl enthalten, wobei das Eluatvolumen von 4-8 ml eingestellt werden kann. Das Vakuumfläschchen hat ebenfalls 10 ml Volumen und befindet sich in einer Bleiabschirmung. Die Radioaktivität an $^{99\text{m}}\text{Tc}$, welche man bei einer Elution erhält, sind von der ^{99}Mo -Beladung und dem Alter des Generators abhängig. Poltechnet-Generatoren sind mit einer ^{99}Mo -Beladung von 5-175 GBq erhältlich und 21 Tage haltbar. Vor der humanen Anwendung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Eluats muss eine Qualitätskontrolle durchgeführt werden. Sie beinhaltet die optische Bestätigung der vorgeschriebenen Klarheit, Prüfung des pH-Wertes und der Radioaktivität sowie Test auf einen möglichen Molybdän-Durchbruch. Der Wert für den Gehalt an Molybdän-99 sollte einen Wert von 0,1

Radioaktivität Ausbeute	90 - 110%
Radiochemische Reinheit	$\geq 98\%$
Gehalt an Molybdän-99	$\leq 0,1\%$
Al_3^+ -Gehalt	$< 5\mu\text{g/ml}$
pH-Wert	5,5 - 7,5

Tabelle 3: Anforderungen an $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat aus dem Generator

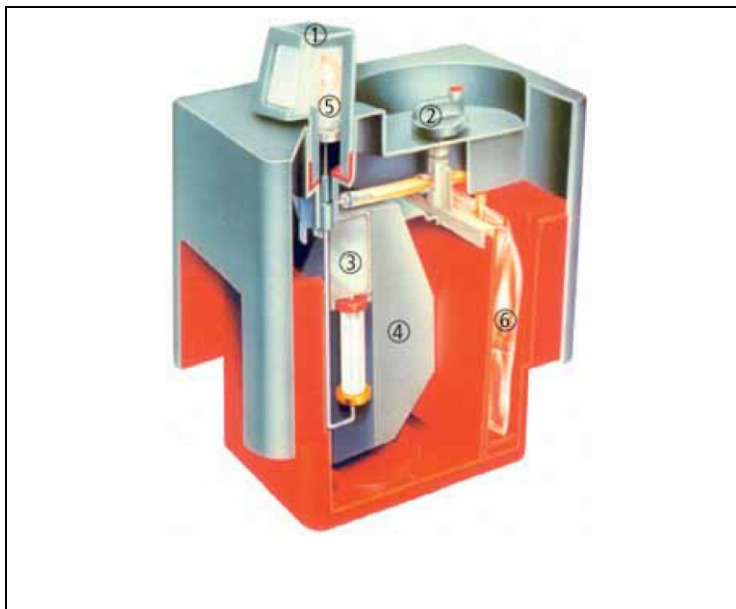


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nuklidgenerators. ① zeigt die Eluatfläschchenabschirmung, ② stellt das Transportsicherheitsventil dar, ③ ist die Aluminiumoxidsäule mit fixiertem Spaltmolybdän, ④ zeigt die Bleiabschirmung der Generatorsäule, ⑤ evakuiertes Eluatfläschchen, ⑥ steriles Reservoir des Elutionsmittels (4)



Abbildung 3: In den Experimenten verwendeter Poltechnet $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator

Prozent der Gesamtradioaktivität am Tag und zur Uhrzeit der Anwendung nicht überschreiten. Die Spezifikationen des vom Generator erhaltenen ^{99m}Tc -Pertechnetat Eluats nach Europäischem Arzneibuch werden in Tabelle 3 aufgezeigt.

4.14 Technetium-99m Radiopharmaka

Ausgehend von ^{99m}Tc -Pertechnetat bildet ^{99m}Tc in Anwesenheit eines Chelat-Liganden und eines Reduktionsmittels stabile ^{99m}Tc -Komplexe. Entsprechend ihren Moleküleigenschaften werden die dabei entstehenden ^{99m}Tc -Komplex-Verbindungen spezifisch in der nuklearmedizinischen molekularen Bildgebung und Funktionsdiagnostik eingesetzt (4). Die Herstellung eines ^{99m}Tc -Komplexes in der Nuklearmedizin erfolgt mithilfe von Markierungsbestecken oder sogenannten Kits (14). Die Kits enthalten den Komplexbildner, ein Reduktionsmittel (z. B. SnCl_2), Puffersubstanzen zum Einstellen des pH-Wertes und Stabilisatoren, wie z.B. Ascorbinsäure (4). Dieses Gemisch von nicht radioaktiven Substanzen befindet sich in dem Glasgefäß unter Inertgas, wie z. B. Stickstoff oder Argon (14). Durch Hinzufügen von ^{99m}Tc -Pertechnetat, welches aus dem $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generator eluiert wird, entsteht das gebrauchsfertige radioaktive Arzneimittel. Dieser Vorgang wird als Rekonstitution eines Kits bezeichnet (4). Die Rekonstitution erfolgt im Allgemeinen bei Raumtemperatur. Bei einzelnen Kits für ^{99m}Tc -Radiopharmaka ist jedoch das Kochen im Wasserbad notwendig (14). Die Kits sind als Arzneimittel zugelassen und zählen gemäß Europäischem Arzneibuch zu den Pulvern für Injektionszwecke (4,19). Für die humane Anwendung müssen sowohl das ^{99m}Tc -Pertechnetat als auch das ^{99m}Tc -Radiopharmakon unter aseptischen Bedingungen präpariert und gehandhabt werden. Das Eindringen von Luftsauerstoff in das Reaktionsgefäß bei Markierung von ^{99m}Tc -Radiopharmaka mittels Kit sollte vermieden werden. Luftsauerstoff führt bei dem enthaltenen Reduktionsmittel zur Oxidation von Sn^{2+} zu Sn^{4+} . Dies macht eine Reduktion des ^{99m}Tc -Pertechnetats zum ^{99m}Tc -Radiopharmakon unmöglich. Durch Hydrolyse kann als weitere radiochemische Verunreinigung zusätzlich kolloidales ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_2$) auftreten. Es entsteht auch bei nicht anwesendem Komplexbildner und ist thermodynamisch stabil (4). Bei einem fehlenden Stabilisator kann eine Reoxidation des ^{99m}Tc im Komplex auftreten. Es entsteht das originale ^{99m}Tc -Pertechnetat als radiochemische Verunreinigung.

4.15 ^{99m}Tc -Pertechnetat

Das Eluat des $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generators, ^{99m}Tc -Pertechnetat, wird als Anion aktiv in die Schilddrüse transportiert (15). Dies geschieht ähnlich wie bei Jodid. Es verlässt jedoch die Schilddrüse, ohne metabolisiert zu werden (11). Es wurde gezeigt, dass sowohl bei ^{99m}Tc -Pertechnetat als auch bei Jod derselbe Transporter verwendet wird (15). Nachdem ^{99m}Tc -Pertechnetat analog zum Jodid transportiert, wird dieses auch in Epithelien der Speicheldrüsen aufgenommen (4). Selbiges gilt auch für normale sowie ektope Magenschleimhaut (20). Weitere Anwendungsgebiete sind die Szintigraphie der Speicheldrüsen und des nasolacrimalen Systems (15). Die Hauptverwendung von ^{99m}Tc -Pertechnetat ist die Verarbeitung zu weiteren ^{99m}Tc -Radiopharmaka.

4.16 ^{99m}Tc -Dimercaptobernsteinsäure (^{99m}Tc -DMSA)

^{99m}Tc -DMSA besitzt eine hohe Affinität zu Nierentubuli, wird dort gespeichert und für die statische Nierenszintigraphie routinemäßig verwendet (21,22). Es existieren zwei verschiedene Komplexe von ^{99m}Tc -DMSA. Unter sauren Reaktionsbedingungen wird der dreiwertige ^{99m}Tc -DMSA Komplex (^{99m}Tc -DMSA(III)) gebildet. Unter alkalischen Reaktionsbedingungen bei der Markierung entsteht das fünfwertige („pentavalente“) ^{99m}Tc -DMSA(V), das vorrangig an schnell teilende Tumorzellen bindet. Es wird bei der Szintigraphie von medullären Karzinomen der Schilddrüse eingesetzt (15).

4.17 ^{99m}Tc -Tetrofosmin

Die chemische Struktur von ^{99m}Tc -Tetrofosmin enthält zwei Moleküle des Liganden 1,2-bis-(di(2-Ethoxyethyl)phosphino)ethan. Die positive Ladung des Komplexes erleichtert die Aufnahme von ^{99m}Tc -Tetrofosmin im Herzmuskel (15). ^{99m}Tc -Tetrofosmin ist sehr lipophil und sammelt sich nach Injektion vermehrt in Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber, Milz und Nieren an. Die Bindung an Herzmuskelzellen ist dabei sehr stark. Für die Myokardszintigraphie wird vor allem ^{99m}Tc -Tetrofosmin eingesetzt, da es intrazellulär an die Mitochondrien bindet (4,23). Der lipophile ^{99m}Tc -Tetrofosminkomplex wird durch Diffusion aufgenommen und sammelt sich im Myokardgewebe proportional zum Blutfluss (15,24).

4.18 ^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -Sestamibi, ^{99m}Tc -Methoxy-isobutyl-isonitritil)

Das radiomarkierte Isonitritil ^{99m}Tc -MIBI (Ligand: Tetrakis(1-isocyan-2-methoxy-2-methylpropan) ist ein kationischer Komplex, hat lipophile Eigenschaften und wird analog dem ^{99m}Tc -Tetrofosmin intrazellulär an die Mitochondrien der Herzmuskelzellen aufgenommen (15,25). Nach der intravenösen Injektion verteilt sich ^{99m}Tc -MIBI im verfügbaren Myokardgewebe gemäß dem Blutfluss und der Diffusion (15,23). Die Hauptanwendung von ^{99m}Tc -MIBI liegt in der Myokardszintigraphie. Bestimmte Tumore enthalten mitochondrienreiche Zellen. Bei diesen kann ^{99m}Tc -MIBI zur szintigraphischen Bildgebung (z.B. Nebenschilddrüsenadenom oder Mammakarzinom) verwendet werden (4,26). Sowohl die Ausscheidung von ^{99m}Tc -MIBI als auch von ^{99m}Tc -Tetrofosmin erfolgt hepatobiliär (15).

4.19 ^{99m}Tc -Diphosphonate

Nach der intravenösen Verabreichung von ^{99m}Tc markierter Diphosphonate kommt es an der Knochenoberfläche zu einer Anreicherung mit hoher Sensitivität für einen lokal erhöhten Knochenstoffwechsel (4,27). Eine erhöhte Anreicherung tritt bei Knochentumoren und auch bei entzündlichen Skeletterkrankungen auf (4) (28). In der Nuklearmedizin werden verschiedene ^{99m}Tc -Diphosphonat-Komplexe klinisch verwendet. Dazu zählen die Komplexe ^{99m}Tc -MDP (^{99m}Tc -Medronat), ^{99m}Tc -HDP (^{99m}Tc -Oxidronat) und ^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc -Butedronat). Alle drei ^{99m}Tc -Diphosphonate werden im selben Umfang im Knochen angereichert (15).

4.20 Qualitätskontrolle von Radiopharmaka

Radioaktive Arzneimittel fallen unter das Medizinproduktegesetz und das Arzneimittelgesetz. Damit müssen radioaktive Arzneimittel, wie alle Arzneimittel nach der Herstellung und vor der humanen Verabreichung, einer Qualitätskontrolle unterzogen werden. Die durchzuführenden Qualitätskontrollen sind im Europäischen Arzneibuch festgelegt (19,7). Die meisten Radiopharmaka werden parenteral appliziert. Es wird jedoch auch die perorale Applikationsform, z. B. bei der Radiojodtherapie unter Verwendung von Therapie kapseln, angewendet. Sowohl Sterilität als auch die Apyrogenität der Injektionslösung müssen besonders bei parenteraler Gabe von Radiopharmaka gewährleistet sein. Ein euhydrischer pH-Wert ist ein wichtiges Qualitätskontrollmerkmal, weil von ihm die Stabilität der radiochemischen Verbindung und die Verträglichkeit für die PatientInnen abhängen. Schnelle

routinemäßige (sogenannte parametrische) Qualitätskontrollen, die gleichzeitig geringe Substanzmengen detektieren können, müssen vor allem bei den kurzlebigen diagnostischen Radiopharmaka durchgeführt werden (4). Die radiochemischen Analysen erfolgen üblicherweise mit der Dünnschichtchromatographie oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. Zu den essentiellen Methoden zählen die Prüfung auf radiochemische Reinheit des Präparats und die Prüfung auf Radionuklidreinheit. Die Prüfung auf Radionuklidreinheit wird bei kurzlebigen radioaktiven Arzneimitteln mit Hilfe der Gammaskopie durchgeführt. Hier werden die Identität sowie eventuell andere vorhandene Radioisotope mittels der emittierten γ -Linien nachgewiesen. Ein einfacher Schnelltest auf Radionuklidreinheit wird bei dem $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator am $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Eluat vorgenommen. Das sogenannte Erst-Eluat muss besonders bei der Inbetriebnahme eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators auf den ^{99}Mo -Gehalt („ ^{99}Mo -Durchbruch“) überprüft werden (4).

5 Problemstellung

Radioaktive Arzneimittel (Radiopharmaka), die in der Nuklearmedizin für die Bildgebung mit SPECT und PET verwendet werden, enthalten eine sehr geringe Masse radioaktiver, pharmazeutisch wirksamer Substanz. Die radioaktiven Arzneimittel werden in einer Kunststoff-Einmalspritzen appliziert. Je nach Art des Radiopharmakons kann durch die geringe Masse eine Adsorption an der Oberfläche des Kunststoffmaterials der Einmalspritze auftreten. Dadurch bleibt ein relevanter Teil der für die PatientIn bestimmten Radioaktivität in der Spritze zurück. Die verminderte Gabe an Radioaktivität führt bei der Untersuchung zu einer verlängerten Untersuchungsdauer. Es kann auch zu einer verminderten Bildqualität kommen mit dem verbundenen Risiko einer möglichen Fehlinterpretation der Ergebnisse (29). Eine durch Adsorptionseffekte verursachte zu niedrige, radioaktive Dosis hat speziell bei Kindern und Jugendlichen eine negative Auswirkungen auf die Untersuchungsqualität (30).

An der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin wird im Rahmen der Qualitätssicherung und neben der Standardmessung der Radioaktivität in der Spritze vor humaner Verabreichung der radioaktive Rest in der Spritze nach Verabreichung gemessen. Im Rahmen der regelmäßigen Rückmessung des radioaktiven Spritzen-Rests nach der Applikation wurden fallweise auffällige Messwerte bei ^{99m}Tc -Radiopharmaka beobachtet. Zur Abklärung dieses Phänomens wurde diese Arbeit initiiert.

In der Literatur wurde das Phänomen in einigen wenigen Arbeiten bearbeitet. Dabei wurden ^{99m}Tc -Radiopharmaka untersucht. Bei lipophilen ^{99m}Tc -Radiopharmaka wie ^{99m}Tc -MIBI (26,31) und ^{99m}Tc -Tetrofosmin (26,32) wurde eine erhöhte Retention, d.h. Rückstand in der Spritze, nachgewiesen. Von einer besonders hohen Adsorption von bis zu 50 % der Radioaktivität in der Spritze wird beim schwefelhaltigen ^{99m}Tc -Radiopharmakon ^{99m}Tc -DMSA berichtet (30,33,34). Diese Arbeiten aus der Literatur sind aber nicht unmittelbar mit den eigenen Untersuchungen vergleichbar, da die einzelnen experimentellen Methoden stark voneinander abweichen (32).

Daher soll eine Qualitätsprüfung für die Spritzenadsorption an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin als „Standard-Protokoll“ implementiert werden. Das „Standard-Protokoll“ soll erlauben, verschiedenartige Kunststoffspritzen mit unterschiedlichen Radiopharmaka unter identischen Versuchsbedingungen zu vergleichen. Zu diesem Zweck werden Kunststoffspritzen aus der klinischen Routine mittels „Standard-Protokoll“ mit einer Auswahl

an in der Abteilung relevanten ^{99m}Tc -Radiopharmaka auf Adsorption experimentell untersucht.

Im Experiment werden einerseits die aus der Literatur bekannten „adsorbierenden“ ^{99m}Tc -Radiopharmaka wie ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc -DMSA verwendet. Andererseits werden, die in der Literatur als „unauffällig“ beschriebenen ^{99m}Tc -Radiopharmaka wie ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{99m}Tc -Diphosphonate unter den identischen Versuchsbedingungen des „Standard-Protokolls“ getestet.

Um eine gesicherte Aussage betreffend der Adsorption in der Spritze treffen zu können, wird zusätzlich das Tot-Volumen der Kunststoffspritzen bestimmt. Die gravimetrische Bestimmung des Restvolumens nach einer Injektion soll dabei helfen, eine Korrelation zwischen tatsächlicher Adsorption und dem, in der Einwegspritze zurückgebliebenen Restvolumen zu erhalten.

Geplant ist diese Arbeit als prospektive in-vitro Studie im radiochemischen Labor mit systematischer Erfassung der Messdaten für den direkten, experimentellen Vergleich der Adsorptions-Eigenschaften ausgewählter ^{99m}Tc -Radiopharmaka in ausgewählten Kunststoff-Spritzen.

Die zu erarbeitende Qualitätsprüfung muss in der Lage sein, den Adsorptionseffekt verschiedener ^{99m}Tc -Radiopharmaka in verschiedenen am Markt befindlichen Injektionsspritzen und unter standardisierten Prüfbedingungen zu messen, zu vergleichen und zu bewerten. Das Resultat der Prüfung soll ergeben, ob die Bauart der Injektionsspritze für die humane Verabreichung des jeweiligen ^{99m}Tc -Radiopharmakons geeignet ist.

6 Material und Methoden

6.1 Markierung von Radiopharmaka mit Technetium-99m

^{99m}Tc -Radiopharmaka werden in vielen Bereichen an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin eingesetzt. Für diagnostische Fragestellungen finden vor allem mehrere ^{99m}Tc -Radiopharmaka Anwendung. Da die physikalische Halbwertszeit von ^{99m}Tc 6 Stunden beträgt, werden ^{99m}Tc -Radiopharmaka am Tag ihrer Verwendung direkt vor der Anwendung an den PatientInnen durch Kits hergestellt (7,15). Dieser Vorgang wird Rekonstitution des Kits genannt. Diese Kits, welche zur klinischen Anwendung kommen, sind kommerziell erhältlich und als Arzneimittel zugelassen. Sie sind steril und gefriergetrocknet (15,33). Zur Rekonstitution des Kits wird dem Kit im Labor unter sterilen Bedingungen ^{99m}Tc -Pertechnetat hinzugefügt (15). Das verwendete ^{99m}Tc -Pertechnetat stammt dabei aus einem $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerator (14). Die notwendigen Schritte zur Rekonstitution, wie die Radioaktivität und die Reaktionsbedingungen, sind vom Kit-Hersteller (Arzneimittel Fachinformation / Gebrauchsinformation) vorgegeben. Die spezifischen Eigenschaften des durch das Kit rekonstituierten Radiopharmakons werden vom Hersteller garantiert, wenn die in der Gebrauchsinformation vorgegebenen Schritte exakt eingehalten wurden. Die Verfallszeit des rekonstituierten Radiopharmakons wird vom Hersteller in den Gebrauchsinformationen angegeben.

6.2 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -Radiopharmaka

Bei ^{99m}Tc -Radiopharmaka wird, wie bei allen anderen Arzneimitteln, eine Qualitätskontrolle durchgeführt. Da diese Kits nicht gebrauchsfertige Arzneimittel sind, findet diese nach dem Kombinieren mit ^{99m}Tc -Pertechnetat und vor Verwendung an den PatientInnen statt. Mit der Qualitätskontrolle werden die spezifischen, vom Hersteller angegebenen Eigenschaften für das Arzneimittel überprüft. Die Arten der Qualitätskontrollen sind in der Arzneimittelzulassung der Kits festgelegt und basieren auf den Regeln der entsprechenden Monographie des aktuellen Europäischen Arzneibuchs (35). Unter die Prüfparameter fallen die Radioaktivität, die spezifische Radioaktivität (Radioaktivität pro Volumen), radiochemische Reinheit und der pH-Wert.

Nach der Rekonstitution des Kits mit ^{99m}Tc -Pertechnetat können radiochemische Verunreinigungen vorliegen. Diese werden bei der Qualitätskontrolle detektiert. Für eine Verabreichung an den PatientInnen muss das ^{99m}Tc -Radiopharmakon eine Reinheit

aufweisen, welche vom Kit-Hersteller vorgegeben ist beziehungsweise in der speziellen Monographie des ^{99m}Tc -Radiopharmakons im Europäischen Arzneibuch festgelegt ist. Generell können zwei Arten von radiochemischen Verunreinigungen in ^{99m}Tc -Radiopharmaka vorliegen. Einerseits kann freies ^{99m}Tc -Pertechnetat bei einer unvollständigen radiochemischen Reaktion in einem ^{99m}Tc -Radiopharmakon zurückbleiben. Andererseits bildet sich kolloidales ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_2$), wenn zu wenig Ligand im Kit vorhanden ist (15). Die beiden möglichen Verunreinigungen werden mittels Radiodünnschicht-Chromatographie bestimmt. Eine Probe des ^{99m}Tc -Radiopharmakons wird auf eine Chromatographie-Platte aufgetragen und im entsprechenden Laufmittel entwickelt. Die Verteilung der Radioaktivität auf der Chromatographie-Platte wird im Anschluss mit einem Radio-Dünnschicht-Scanner ermittelt und ausgewertet (36).

6.3 In den Experimenten verwendete ^{99m}Tc -Radiopharmaka

In der durchgeführten Studie wurden jene ^{99m}Tc -Radiopharmaka verwendet, welche auch an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin routinemäßig zur Anwendung kommen. Die genutzten Radiopharmaka und ihre Einsatzbereiche werden in Tabelle 4 gezeigt. Für die

Spezielle Anwendungsgebiete der ^{99m}Tc -Radiopharmaka	
^{99m}Tc -Pertechnetat (als Referenz)	Schilddrüsen-Szintigraphie
^{99m}Tc -MDP (Medronat)	Skelett-Szintigraphie
^{99m}Tc -HDP (Oxidronat)	Skelett -Szintigraphie
^{99m}Tc -DPD (Butedronat)	Skelett -Szintigraphie
^{99m}Tc -MIBI (Sestamibi)	Myokard-Szintigraphie
^{99m}Tc -Tetrofosmin	Myokard-Szintigraphie
^{99m}Tc -DMSA (Succimer)	Nieren-Szintigraphie

Tabelle 4: Anwendungsgebiete der in den Experimenten verwendeten ^{99m}Tc -Radiopharmaka

experimentelle Studie wurden einerseits ^{99m}Tc -Radiopharmaka ausgewählt, an denen eine nicht signifikante Adsorption schon festgestellt wurde (37). Das sind ^{99m}Tc -Pertechnetat als Referenz (^{99m}Tc in Form von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in 0,9% Kochsalzlösung) und die hydrophilen ^{99m}Tc -Komplexe ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP und ^{99m}Tc -DPD aus der Gruppe der Diphosphonate. Andererseits wurden auch die lipophilen ^{99m}Tc -Radiopharmaka, ^{99m}Tc -Tetrofosmin und ^{99m}Tc -MIBI mit möglicher Adsorption in den Kunststoffspritzen sowie ^{99m}Tc -DMSA mit bekannter Adsorption in Spritzen verwendet (31,32). ^{99m}Tc -DMSA ist ein Tc-Komplex(III), kann jedoch unter geeigneten Reaktionsbedingungen einen Tc-Komplex(V) (^{99m}Tc -DMSA(V, "pentavalentes" ^{99m}Tc -DMSA) mit unterschiedlichen physiologischen Eigenschaften bilden

(15). In der durchgeführten Studie wurde das Adsorptionsverhalten von ^{99m}Tc -DMSA(III) und ^{99m}Tc -DMSA(V) untersucht. Anschließend wurden beide miteinander verglichen.

6.4 Technische Daten der verwendeten Spritzen

6.4.1 Tuberkulinspritze CODAN 1 mL

Die in der Studie verwendete Einmalspritze nach dem "Standard-Protokoll" ist die 1 mL Tuberkulinspritze der Firma CODAN. Sie ist dreiteilig aufgebaut. Die Tuberkulinspritze besitzt zur Abdichtung einen O-Ring aus Silikon auf dem Spritzenstempel. Der Spritzenkörper selbst besteht aus Polyethylen. Die Spritze ist latexfrei, steril und einzeln verpackt. Sie ist mit einer beidseitigen Skalierung versehen. Zum Verbinden besitzt sie einen Luer-Konus. Das Luer-System ist ein einheitliches und genormtes Verbindungssystem mit kegelförmigem Konus für Spritzen und Infusionsbestecke im medizinischen Bereich. Das einheitliche Luer-Verbindungssystem von Kanülen, Spritzen, Dreiwegehähnen und Infusionsschläuchen wird weltweit verwendet.



Abbildung 4: Originalbild 1 mL Tuberkulinspritze CODAN

CODAN 1 mL Tuberkulinspritze		
Hersteller	CODAN Medizinische Geräte GmbH	
Herstellungsort	Lahnsan, Deutschland	
Aufbau	3-teilige Spritze	
Material	Zylinder:	Polypropylen
	Stempel:	Polypropylen
	Dichtung:	Silikon
Konnektor	Luer-System	

Tabelle 5: Technische Daten 1 mL Tuberkulinspritzen CODAN

6.4.2 Spritzen BD 3 mL und 5 mL

Neben der CODAN 1 mL Tuberkulinspritze wurde die 3 mL Spritze der Firma BD im "Standard-Protokoll" verwendet. Die 3 mL Spritze besteht aus einem klaren Spritzenkörper, aus Polypropylen. Zum Verbinden besitzt die Einwegspritze ein Luer-Lock-System. Es unterscheidet sich vom Luer-System durch einen Schraubverschluss. Es besitzt den Vorteil, dass die Verbindungen sehr stabil sind und reduziert die Gefahr einer Undichtigkeit. Der Elastomer-Überzug des Stempels ist bei dieser Spritzenart konisch geformt und etwas größer als der Stempel. Dies gewährleistet eine optimale Abdichtung. Bei der Konstruktion der Spritze wurde kein Latex verwendet, um etwaige allergische Reaktionen der PatientInnen zu verhindern. Neben der 3 mL Spritze kam die 5 mL Spritze der Firma BD in der erweiterten Studie zum Einsatz. Sie teilt die Spezifikationen mit der 3 mL Einwegspritze.



Abbildung 5: Originalbild von den Spritzen BD

BD 3 mL, 5 mL Spritzen		
Hersteller	Becton, Dickson und Co	
Herstellungsort	Heidelberg, Deutschland	
Aufbau	3-teilige Spritze	
Material	Zylinder:	Polypropylen
	Stempel:	Polypropylen
	Dichtung:	Elastomer Latexfrei
Konnektor	Luer-Lock-System	

Tabelle 6: Technische Daten 3 mL und 5 mL Einwegspritzen BD

6.4.3 Kanülen Braun Sterican 0,90 x 70mm (20g x 2¾")

Zum Aufziehen der ^{99m}Tc-Radiopharmaka wurde die Kanüle der Firma Braun mit der Typenbezeichnung Sterican und den Maßen 0,90 x 70mm (20g x 2¾") verwendet. Es handelt sich dabei um eine Dünnwandkanüle. Das Kanülenrohr besteht aus nichtrostendem Chrom-Nickel-Stahl. Die Oberfläche ist mit einer fein dosierten Silikonbeschichtung überzogen. Der Schliff, welcher für die Spitze verwendet wurde, ist ein Spezial-Facetten-Langschliff. Der Ansatz ein transparenter, aus Polypropylen bestehender, Luer-Lock Kunststoffansatz. Die Kanüle ist Latex, PVC- und DEHP-frei.

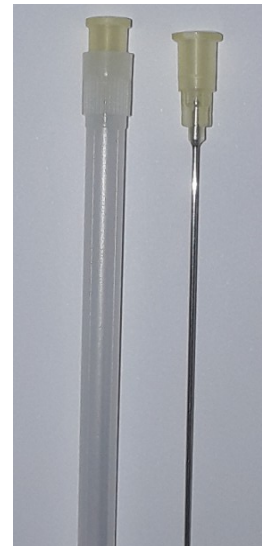


Abbildung 6: Originalbild Kanüle Braun

Kanüle Braun Sterican 0,9 x 70 mm		
Hersteller	B. Braun	
Herstellungsort	Melsungen, Deutschland	
Typenbezeichnung	Sterican	
Maße	0,90 x 70mm (20g x 2¾")	
Schliff	Facetten-Langschliff	
Material	Kanüle:	Chrom-Nickel-Stahl
	Ansatz:	Polypropylen

Tabelle 7: Technische Daten Braun Sterican

6.4.4 Tuberkulinspritze 1 mL HSW

Die 1 mL Tuberkulinspritze besitzt gleich wie die CODAN 1 mL Spritze einen dreiteiligen Aufbau. Der Spritzenkörper und der Kolben bestehen aus klarem Polypropylen. Der Kolbenstopfen wurde aus synthetischem Polyisopren-Kautschuk gefertigt. Für zusätzlichen Dichtungsschutz besitzt sie einen doppelten Dichtungsring. Die Spritze ist Latex-, Pyrogen-, DEHP-, PVC-frei und nicht toxisch. Sie wird steril in Einzelblister-Verpackung vertrieben. Die Tuberkulinspritze ist zu allen Luer-System Produkten kompatibel.



Abbildung 7: Originalbild 1 mL Tuberkulinspritzen HSW

1 mL Tuberkulinspritze HSW		
Hersteller	Henke Sass Wolf	
Herstellungsort	Tuttlingen, Deutschland	
Aufbau	3-teilige Spritze	
Material	Zylinder:	Polypropylene
	Stempel:	Polypropylene
	Dichtung:	Polyisopren-Kautschuk
Konnektor	Luer-System	

Tabelle 8: Technische Daten 1 mL Tuberkulinspritze HSW

6.4.5 Spritzen HSW 3 mL und 5 mL

In der erweiterten Studie kamen neben der 1 mL Spritze auch die 3 mL und 5 mL von HSW zum Einsatz. Die 3 mL und 5 mL Einwegspritzen werden als inert vom Hersteller beschrieben. Sie sind im Gegensatz zu den anderen verwendeten Spritzen zweiteilig aufgebaut und besitzen keine Gummidichtungen. Der Hersteller garantiert ein Latex-, Silikonöl- und DEHP-freies Produkt. Der Spritzenkolben besteht wie der Zylinder aus Polypropylen. Bei den Spritzen kommt eine verlängerte Graduierung zum Einsatz, um ein breiteres Anwendungsspektrum zu gewährleisten. Die Einwegspritzen sind gemäß ISO 13485:2003 / AC 2007 zertifiziert. Die Spritzen sind mit einer Luer-Verbindung versehen.



Abbildung 8: Originalbild der Einwegspritzen HSW Norm-Ject

3 mL und 5 mL Einwegspritzen Norm-Ject HSW		
Hersteller	Henke Sass Wolf	
Herstellungsort	Tuttlingen, Deutschland	
Aufbau	2-teilige Spritze	
Material	Zylinder:	Polypropylen
	Stempel:	Polypropylen
	Dichtung:	-
Konnektor	Luer-System	

Tabelle 9: Technische Daten 3 mL und 5 mL HSW Einwegspritzen

6.5 "Standard-Protokoll" zur Messung der Adsorption in Kunststoffspritzen

Zur experimentellen Bewertung der Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA in Kunststoffspritzen wurde von Gmeiner-Stopar et al (34) ein "Assessment" entwickelt. Für die Experimente in der Studie wurde dieses "Assessment" auf das Umfeld der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin adaptiert. Dieses "Assessment" wurde auf ^{99m}Tc -Radiopharmaka, welche an der Klinischen Abteilung zur Anwendung kommen, als "Standard-Protokoll" erweitert.

Mit dem "Standard-Protokoll" wurden zwei Typen von Spritzen untersucht, welche in der täglichen Routine an der Klinischen Abteilung in Verwendung sind.

- 1 mL Luer Tuberkulin-Spritze CODAN Medical, Lahnsan, Deutschland
- 3 mL Luer-Lock Spritze (BD) Becton, Dickson und Co, Heidelberg, Deutschland

Beide verwendeten Arten von Einwegspritzen wurden mit einer Kanüle der Firma Braun mit der Typenbezeichnung Sterican 0,9 x 70mm (B. Braun, Melsungen, Deutschland) konnektiert. Im Anschluss wurde zu einem Drittel das jeweilige ^{99m}Tc -Radiopharmakon aufgezogen. Im "Standard-Protokoll" wurde die 1 mL Tuberkulin Spritze CODAN mit 0,3 mL und die 3 mL Luer-Lock-Spritze von BD mit 1 mL Testlösung befüllt. Direkt im Anschluss an das Aufziehen des Radiopharmakons wurde die Aktivität der Spritze in einem Aktivimeter (ISOMED 2010, MED, Dresden, Deutschland) gemessen und dokumentiert. Nach der 30 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Spritze in ein evakuiertes Einstichfläschchen (TechneVial 11 mL, Mallinckrodt, Petten, Niederlande) entleert. Anschließend wurde die Aktivität des Vials, in welches der Inhalt der Spritze entleert wurde, gemessen. Zusätzlich wurde die Restaktivität in der Spritze mit Kanüle sowie in der Kanüle gesondert im Aktivimeter bestimmt. Der "Spritzenrückstand" wurde aus der Differenz aus dem Messwert "Spritze mit Kanüle" weniger dem Messwert "Kanüle" berechnet. Zusätzlich wurde eine Bilanz der Radioaktivität aus Einstichfläschchen, Kanüle und Spritze gebildet. Pro Versuchsreihe wurden im "Standard-Protokoll" jeweils drei Spritzen mit Kanülen und drei Vials verwendet. Anschließend wurden aus den Messwerten der Radioaktivität in Spritze und Kanüle der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

6.6 Einfluss der Verdünnung auf die Spritzen-Adsorption des ^{99m}Tc -Radiopharmakons

Zusätzlich wurden zur Messserie der Stammlösung des jeweiligen ^{99m}Tc -Radiopharmakons (^{99m}Tc -RPH) Messserien mit einer Verdünnung von 1:3 sowie 1:10 durchgeführt, um Unterschiede in der Adsorption zu prüfen. Für die Verdünnung der Stammlösung wurde 0,9% NaCl Injektionslösung der Firma Fresenius verwendet. Jede Messreihe im "Standard-Protokoll" wurde durchgeführt mit:

1 mL Tuberkulinspritze der Firma CODAN	
3 Proben ^{99m}Tc -RPH	Unverdünnt (0,3 mL)
	1:3 Verdünnung (0,3 mL)
	1:10 Verdünnung (0,3 mL)
3 mL Luer-Lock-Spritze der Firma BD	
3 Proben ^{99m}Tc -RPH	Unverdünnt (1,0 mL)
	1:3 Verdünnung (1,0 mL)
	1:10 Verdünnung (1,0 mL)

Tabelle 10: Aufstellung der Messproben im "Standard-Protokoll"

6.7 Experimentelle Vorbereitung und Durchführung der Messreihe

Für eine Messreihe nach dem "Standard-Protokoll" musste eine Mindestmenge von 7 mL des zu testenden ^{99m}Tc -Radiopharmakons hergestellt werden. Der Bedarf beziehungsweise die Anzahl der zu rekonstituierenden Markierungs-Kits wurde vor Durchführung der Messreihe kalkuliert. Für die jeweilige Messserie wurde im Vorhinein die benötigte Menge des ^{99m}Tc -Radiopharmakon durch Markierung des Kits nach den Angaben des Herstellers hergestellt, wobei die Anweisungen hinsichtlich der maximalen Radioaktivität und des maximalen Volumens strikt eingehalten wurden. Für eine zügige Durchführung der Messungen wurden die benötigten Spritzen mit Kanülen und Vials am Vortag vorbereitet. Insgesamt belief sich die Anzahl auf 18 Spritzen mit Kanülen und Vials pro getestetem ^{99m}Tc -Radiopharmakon. Um Verwechslungen zu vermeiden, wurden die verwendeten Fläschchen und Spritzen numerisch beschriftet sowie zusätzlich farblich nach Stammlösung,



Abbildung 9: Originalbild: für Experiment vorbereitete Spritzen

1:3-Verdünnung und 1:10-Verdünnung gekennzeichnet (Abbildung 9). Als zusätzliche Sicherung wurden die Messwerte des Aktivimeters auf Etiketten gedruckt.

6.8 Bestimmung des Tot-Volumens der Spritzen durch Gravimetrie

Um das Tot-Volumen zu ermitteln, wurden die genutzten 1 mL Tuberkulin Spritzen der Firma CODAN und die 3 mL Luer-Lock-Spritzen der Firma BD gewogen. Die gravimetrischen Messungen wurden mit einer Sartorius Analytic AC210P Waage durchgeführt. Wie in den Messreihen nach dem "Standard-Protokoll" wurden die Spritzen mit Kanülen der Firma Braun Sterican 0,9 x 70mm (20G x 2 3/4") (B. Braun, Melsungen, Deutschland) konnektiert. Anschließend wurden die Spritzen mit 0,9% NaCl zu Injektionszwecken (Fresenius) zu einem Drittel und in der zweiten Messreihe zu zwei Drittel befüllt. Wie im "Standard-Protokoll" wurde der Inhalt der Spritzen in ein evakuiertes Fläschchen entleert.

Durchgeführte Messungen	
1 mL Spritze Tuberkulin CODAN	5 Proben mit 0,3 mL Füllmenge 0,9% NaCl
	5 Proben mit 0,6 mL Füllmenge 0,9% NaCl
3 mL Spritze Luer-Lock BD	5 Proben mit 1 mL Füllmenge 0,9% NaCl
	5 Proben mit 2 mL Füllmenge 0,9% NaCl

Tabelle 11: Aufstellung der Messproben bei der Gravimetrie

Die verwendeten Spritzen mit Kanülen, die NaCl-Lösung und die Vials wurden am Vortag vorbereitet und im Labor zur Akklimatisation gelagert. Vor Durchführung der Versuche wurde die Tara bestimmt. Zuerst wurden die Kanüle einzeln, Spritze mit Kanüle und Vial im Leerzustand gewogen. Anschließend wurden 0,9% NaCl (Fresenius) aufgezogen und die befüllten Spritzen gewogen. Der Inhalt der Spritzen wurde in ein evakuiertes Fläschchen entleert. Danach wurde der Rückstand in der entleerten Spritze und Kanüle durch Auswiegen ermittelt. Jede Messung wurde fünffach durchgeführt. Aus den Gewichten der Rückstände in Spritze und Kanüle wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Das Gewicht des Rückstandes in Spritze und Kanüle wurde annäherungsweise dem Tot-Volumen gleichgesetzt.

6.9 Präparation der ^{99m}Tc-Radiopharmaka für die Experimente nach "Standard-Protokoll"

Das für die Experimente notwendige ^{99m}Tc-Pertechnetat wurde in einem Volumen von 8 mL 0,9% NaCl aus dem Generator eluiert. Bei dem verwendeten Generator handelt sich um einen

15 GBq Poltechnet $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerator (Polatom, Otwock, Polen). Um stabile Markierungsergebnisse zu erhalten, wurde am Vortag an dem $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator eine "Reinigungs-Elution" durchgeführt, um das Zerfallsprodukt ^{99}Tc zu entfernen, da ein zu hoher Anteil an dem Träger ^{99}Tc die Markierung der Kits mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ stören kann.

Für die Experimente wurden aus der Gruppe der radiomarkierten Diphosphonate die an der Klinischen Abteilung routinemäßig eingesetzten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD hergestellt.

6.9.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Medronat)

Kit	Zusammensetzung:
MDP Tc-IK-10 (IZOTOP, Budapest, Ungarn)	5 mg Medronsäure (MDP) Zinn(II)-chlorid-Dihydrat Ascorbinsäure Harnstoff
Radioaktivität: 3 - 6 GBq	Volumen: 2 - 5 mL

Tabelle 12: Inhaltsstoffe des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Kits

In das verwendete Kit-Fläschchen wurden 5,0 mL $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat mit einer Aktivität von 3,5 GBq mittels einer strahlenabgeschirmten Spritze eingebracht. Das Kit-Fläschchen wurde dabei von einem Bleicontainer abgeschirmt. Dem Fläschchen wurden anschließend durch Aufzug in eine Spritze 5 mL Gasvolumen entfernt. Dieser Schritt war notwendig, um den Überdruck zu normalisieren, der durch das Hinzufügen der 5 mL Lösung zustande gekommen ist. Das Kit-Fläschchen wurde geschüttelt, um die Bestandteile zu vermischen und anschließend für 15 Minuten reagieren gelassen. Anschließend wurde die Qualitätskontrolle durchgeführt. Für die Versuchsreihe mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP wurden insgesamt 2 Kit-Fläschchen markiert.

6.9.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Oxidronat)

Dem Kit-Fläschchen wurden zur Markierung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP mittels einer strahlenabgeschirmten Spritze 7,5 mL $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat mit einer Aktivität von 4,3 GBq zugegeben. Nach dem Hinzufügen des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetats wurde das Kit-Fläschchen entlüftet, um den Druck im Fläschchen zu normalisieren. Zur Vermengung wurde das

Kit	Zusammensetzung:
Technescan HDP (Mallinckrodt, Petten, Niederlande)	3 mg Dinatrium-Oxidronat (HDP) Zinn(II)-chlorid-Dihydrat Gentisinsäure Natriumchlorid
Radioaktivität: max. 20 GBq	Volumen: 3 - 10 mL

Tabelle 13: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -HDP Kits

Fläschchen geschüttelt und 15 Minuten lang reagieren gelassen. Anschließend fand eine Qualitätskontrolle des hergestellten ^{99m}Tc -HDP statt.

6.9.3 ^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc -Butedronat)

Kit:	Zusammensetzung:
TECEOS (CIS Bio, Gif sur Yvette, Frankreich)	13 mg Tetranatriumbutedronat (DPD) Zinn(II)-oxid N-(4-Aminobenzoyl)-L-glutaminsäure
Radioaktivität: max. 20 GBq	Volumen: 3 - 10 mL

Tabelle 14: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -DPD Kits

Zur Rekonstitution des Kits für ^{99m}Tc -DPD wurden dem ^{99m}Tc -DPD-Kitfläschchen mittels einer strahlenabgeschirmten Spritze 7,5 mL ^{99m}Tc -Pertechnetat mit einer Aktivität von 4,4 GBq zugefügt. Daraufhin wurde das Kit-Fläschchen entlüftet. Nach ausreichendem Schütteln des Kit-Fläschchens wurde es 15 Minuten reagieren gelassen. Anschließend wurde die Qualitätskontrolle durchgeführt.

6.9.4 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -Diphosphonaten

Zusätzlich zur Überprüfung des pH-Werts, welcher bei den ^{99m}Tc -Diphosphonaten, wenn nicht näher spezifiziert, zwischen 5,0 und 8,0 liegen sollte, wurden die ^{99m}Tc -Komplexe ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP und ^{99m}Tc -DPD mittels Radiodünnschicht-Chromatographie nach den Angaben des Herstellers überprüft. Es handelt sich dabei um zwei Chromatographie-Systeme, welche für ^{99m}Tc -Diphosphonate anwendbar sind (38). Bei der Überprüfung auf ^{99m}Tc -Pertechnetat mittels ITLC Silicagel (Agilent) / Ethylmethylketon verbleiben die ^{99m}Tc -Diphosphonate am Startpunkt. Das ^{99m}Tc -Pertechnetat migriert mit der Laufmittelfront. Bei der Überprüfung auf kolloidales ^{99m}Tc mittels ITLC

Silicagel (Agilent) / 1M Natriumacetat-Lösung verbleibt kolloidales ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_2$) am Startpunkt. Die ^{99m}Tc -Diphosphonate migrieren im wässrigen Medium mit der Laufmittelfront. Für die Verwendung der ^{99m}Tc -Diphosphonate im klinischen Umfeld muss die Reinheit mindestens 95% betragen.

6.9.5 ^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -Sestamibi, ^{99m}Tc -Methoxy-isobutyl-isonitril)

Kit:	Zusammensetzung:
STAMCIS (CIS Bio, Gif sur Yvette, Frankreich)	1 mg Tetrakis(1-isocyan-2-methoxy-2-methylpropan)Kupfer(+1)-tetrafluoroborat Zinn(II)-Chloriddihydrat L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat Natriumcitrat-Dihydrat Manitol
Radioaktivität: 0,2 - 11 GBq	Volumen: 1 - 3 mL

Tabelle 15: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -MIBI Kits

MIBI Kupfer-(I) ist der Ausgangskomplex für das ^{99m}Tc -MIBI-Kit. Dem Kit wurden mittels einer strahlenabgeschirmten Spritze 3 mL ^{99m}Tc -Pertechnetat mit einer Aktivität von 0,8 GBq hinzugefügt. Nach Angaben des Herstellers wurde das Kit-Fläschchen im Anschluss geschüttelt und für 10 Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt. Als letzter Schritt wurde das Kit-Fläschchen für 15 Minuten bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend wurde die Qualitätskontrolle durchgeführt. Um eine ausreichende Menge an ^{99m}Tc -MIBI für die Experimente zu erhalten, mussten insgesamt 3 Kits markiert werden.

6.9.6 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -MIBI

Als erster Schritt wurde der pH-Wert bestimmt. Der vom Hersteller spezifizierte pH-Wert für ^{99m}Tc -MIBI liegt zwischen 5,0 und 7,0. Anschließend wurde eine Radiodünnschicht-Chromatographie nach den Angaben des Herstellers mittels "Baker-flex" Aluminium Oxid Streifen (J.T Baker) / Ethanol durchgeführt. Dabei verbleiben die radiochemischen Verunreinigungen wie ^{99m}Tc -Pertechnetat am Startpunkt. Das ^{99m}Tc -MIBI migriert mit der Laufmittelfront. Die radiochemische Reinheit für ^{99m}Tc -MIBI beträgt mindestens 94%.

6.9.7 ^{99m}Tc-Tetrofosmin

Kit:	Zusammensetzung:
MYOVIEW (GE Healthcare, Oslo, Norwegen)	0,23 mg Tetrofosmin Zinn(II)-Chloridhydrat 2-Hydroxy-5-Sulfobenzoesäure Natrium-D-Gluconat Natriumhydrogencarbonat
Radioaktivität: max. 12 GBq	Volumen: 4 - 8 mL

Tabelle 16: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc-Tetrofosmin Kits

Als erster Schritt zur Rekonstitution des ^{99m}Tc-Tetrofosmin-Kits wurden dem Kit-Fläschchen mittels einer Spritze 7,5 mL ^{99m}Tc-Perchnetat mit einer Aktivität von 4,4 GBq hinzugefügt. Um den Überdruck zu entfernen, wurde das Fläschchen entlüftet, indem in die Spritze 7,5 mL Gasvolumen aufgezogen wurden. Anschließend wurde das Kit-Fläschchen geschüttelt, um die Komponenten miteinander zu vermischen und danach für 15 Minuten reagieren gelassen.

6.9.8 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc-Tetrofosmin

Der pH-Wert für ^{99m}Tc-Tetrofosmin soll laut Angaben zwischen 7,5 und 9,0 liegen. Zusätzlich wurde nach den Angaben des Herstellers mit ITLC Silicagel (Agilent) / 80/20 (v/v) Aceton/Dichlormethan Mischung eine Radiodünnschicht-Chromatographie durchgeführt. Dabei verbleibt die reduzierte, hydrolysierte ^{99m}Tc-Aktivität am Startpunkt des Chromatographie-Streifens. ^{99m}Tc-Tetrofosmin selbst migriert in die Mitte des Streifens (Rf ca. 0,5). ^{99m}Tc-Perchnetat findet sich nach der Entwicklung an der Lösungsmittelfront wieder. Der Mindestwert für die Reinheit des ^{99m}Tc-Tetrofosmin beträgt 90%.

6.9.9 ^{99m}Tc-DMSA (^{99m}Tc-Succimer)

Bei der Rekonstitution des Kits wurden dem Kit-Fläschchen 4 mL ^{99m}Tc-Perchnetat mit einer Aktivität von 0,4 GBq zugegeben. Um den Druck zu normalisieren, wurde das Kit-Fläschchen mit einer Spritze entlüftet und dann geschüttelt. Nach dem Schütteln wurde das Fläschchen für 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend einer Qualitätskontrolle unterzogen. Um die Experimente nach dem "Standard-Protokoll" ausführen zu können, mussten 2 Kit-Fläschchen wiederhergestellt werden.

Kit:	Zusammensetzung:
RENOCIS (CIS Bio, Gif sur Yvette, Frankreich)	1 mg Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) Zinn(II)-Chloridihydrat Ascorbinsäure Inositol
Radioaktivität: max. 3,7 GBq	Volumen: 1 - 6 mL

Tabelle 17: Inhaltsstoffe des ^{99m}Tc -DMSA Kits

6.9.10 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -DMSA (^{99m}Tc -Succimer)

Nach den Vorgaben des Produzenten muss der pH-Wert des rekonstituierten Kits zwischen 2,3 und 3,5 betragen. Die Radiodünnschicht-Chromatographie wurde nach Herstellerangaben mit ITLC Silicagel (Agilent) / Ethylmethylketon auf ^{99m}Tc -Pertechnetat überprüft. Dabei verbleibt ^{99m}Tc -DMSA am Startpunkt. Die Verunreinigung ^{99m}Tc -Pertechnetat migriert mit der Laufmittelfront. Für die klinische Verwendung wird eine Reinheit von mindestens 95% vorausgesetzt.

6.9.11 ^{99m}Tc -DMSA(V) ("pentavalentes" ^{99m}Tc -DMSA)

Bei sauren Reaktionsbedingungen unter einem pH-Wert von 3 bildet sich ^{99m}Tc -DMSA(III). Dieser Komplex bindet physiologisch primär im Nierentubulus. Unter alkalischen Reaktionsbedingungen formt sich der "pentavalente" Komplex ^{99m}Tc -DMSA(V). Dieser Komplex reichert sich in verschiedenen Tumoren wie beispielsweise dem medullären Schilddrüsenkarzinom und den Metastasen an. Die pH-Einstellung kann durch Zugabe einer Natriumhydrogencarbonat Lösung zum DMSA Kit erreicht werden (39).

Zur Herstellung wurden dem DMSA-Kit der Firma RENOCIS erst 0,5 mL an 3,5%iger NaHCO_3 Lösung beigemischt, um die alkalischen Reaktionsbedingungen zu gewährleisten. Anschließend wurden dem Kit-Fläschchen 2,5 mL ^{99m}Tc -Pertechnetat mit einer Aktivität von 3,2 GBq zugegeben. Um den Überdruck auszugleichen, wurde mit einer Spritze Gasvolumen aufgezo-gen. Des Weiteren wurde das Kit-Fläschchen geschüttelt und dann für 15 Minuten reagieren gelassen. Vor der Qualitätskontrolle wurde das Kit mit 3 mL 0,9% NaCl Lösung verdünnt.

6.9.12 Qualitätskontrolle von ^{99m}Tc -DMSA(V)

Der pH-Wert soll zwischen 7,0 und 8,0 liegen. Die Radiodünnschicht-Chromatographie für ^{99m}Tc -DMSA(V) wurde mittels ITLC Silicagel (Agilent) / Ethylmethylketon durchgeführt und auf ^{99m}Tc -Pertechneetatverunreinigungen überprüft. Bei der Radiodünnschicht-Chromatographie verbleibt das ^{99m}Tc -DMSA(V) am Startpunkt, während die Verunreinigung ^{99m}Tc -Pertechneetat mit der Laufmittelfront migriert. Die spezifische Prüfung auf ^{99m}Tc -DMSA(V) erfolgte mit Silicagel 60 der Firma Merck und einem Gemisch aus 4/3/1 (v/v/v) Isopropanol/Wasser/Eisessig. Bei der Chromatographie migriert ^{99m}Tc -DMSA(V) in die Mitte des Streifens (R_f ca. 0,5). ^{99m}Tc -DMSA(III), welches eine Verunreinigung darstellt, verbleibt am Startpunkt. Die Reinheit des hergestellten ^{99m}Tc -DMSA(V) sollte mindestens 95% betragen.

6.10 Erweitertes Experiment zur Messung der Adsorption in Kunststoffspritzen

Im "Standard-Protokoll" wurden die beiden Spritzen-Arten 1 mL Luer Tuberkulin-Spritze der Firma CODAN und 3 mL Luer-Lock-Spritze der Firma BD untersucht. Sie werden routinemäßig täglich an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin verwendet. Diese Spritzen besitzen einen dreiteiligen Aufbau. Sie bestehen aus einem Spritzen-Körper sowie einem Spritzen-Stempel aus Polypropylen und einer Stempeldichtung. Diese Stempeldichtung besteht bei der Spritze von BD aus Elastomeren beziehungsweise im Falle der 1 mL Spritze von CODAN aus Silikon. Neben diesem dreiteilig aufgebauten Spritzen existieren Spritzen mit zweiteiligem Aufbau. Bei dieser Bauart besitzt der Spritzen-Stempel keine Dichtung aus Silikon oder Elastomer. Der Spritzen-Stempel selbst dichtet gegen den Spritzen-Körper. Für weiterführende Experimente mit zweiteiligen Spritzen wurden jene der Firma Henke, Sass, Wolf (HSW) verwendet. Sie wurden mit den im "Standard-Protokoll" getesteten Spritzen der Firmen CODAN und BD verglichen.

- 1 mL Luer Tuberkulin-Spritze CODAN Medical, Lahnsan, Deutschland
- 3 mL Luer-Lock Spritze (BD) Becton, Dickson und Co, Heidelberg, Deutschland
- 5 mL Luer-Lock Spritze (BD) Becton, Dickson und Co, Heidelberg, Deutschland
- 1 mL Luer Norm-Ject, Henke-Sass-Wolf (HSW), Tuttlingen, Deutschland
- 2 mL (3mL) Luer Norm-Ject, Henke-Sass-Wolf (HSW), Tuttlingen, Deutschland
- 5 mL (6mL) Luer Norm-Ject, Henke-Sass-Wolf (HSW), Tuttlingen, Deutschland

Für diese Vergleichsstudie wurde unverdünnte ^{99m}Tc -DMSA(III)-Lösung verwendet. Alle genutzten Spritzen-Arten wurden mit einer Kanüle der Firma Braun Sterican 0,9 x 70mm (20G x 2 $\frac{3}{4}$ " (B. Braun, Melsungen, Deutschland) konnektiert. Wie in den Versuchen im "Standard-Protokoll" wurden auch bei der erweiterten Studienreihe die Spritzen zu einem Drittel mit ^{99m}Tc -DMSA(III) aufgezogen. Die detaillierten Füllmengen werden in Tabelle 18 beschrieben.

Füllmengen im erweiterten Experiment (n=3)	
0,3 mL ^{99m}Tc -DMSA(III)	1 mL Luer Norm-Ject, Henke-Sass-Wolf 1 mL Luer Tuberkulin CODAN
1,0 mL ^{99m}Tc -DMSA(III)	2 mL (3 mL) Luer Norm-Ject, Hanke-Sass-Wolf 3 mL Luer-Lock Spritze (BD) Becton, Dickson und Co
2,0 mL ^{99m}Tc -DMSA(III)	5 mL (6 mL) Luer Norm-Ject, Henke-Sass-Wolf 5 mL Luer-Lock Spritze (BD) Becton, Dickson und Co

Tabelle 18: Aufstellung der Messproben im erweiterten Experiment

Pro verwendeter Spritzenart wurden jeweils 5 Spritzen mit ^{99m}Tc -DMSA(III) befüllt. Das für den direkten in-vitro Vergleich benötigte ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde mittels "Eigenmarkierung" synthetisiert (40). Der Markierungsansatz wurde auf 40 mL Volumen ausgelegt und so berechnet, dass daraus eine Konzentration des Liganden DMSA in der ^{99m}Tc -DMSA(III) Testlösung, ähnlich dem Kit RENOCIS, von rund 0,3 mg/mL resultierte.

Zuerst wurde eine Reagenzlösung hergestellt. Für die DMSA Reagenzlösung (4 mg/mL) wurden 50 mg Dimercaptobernsteinsäure (Sigma-Aldrich) und 50 mg Ascorbinsäure eingewogen, in 12 mL Wasser gelöst und mit 1M HCl beziehungsweise mit 1M NaOH auf pH 2,8 eingestellt. Danach erfolgte die Markierung in einem 25 mL Einstichfläschchen. Mittels Spritze wurden 2,4 mL DMSA Reagenzlösung, 5,0 mL 0,9% NaCl, 3,0 mL ^{99m}Tc -Pertechnetat mit einer Aktivität von 2,6 GBq und zuletzt 0,7 mL von einer Zinn(II)-Chlorid-Lösung (5mg/mL) in 0,2M HCl zugefügt. Nach dem Schütteln wurde das Fläschchen 15 Minuten stehen gelassen, danach mit 0,9% NaCl auf 40 mL aufgefüllt und anschließend wurde die Qualitätskontrolle, wie vorher beschrieben, durchgeführt.

Die Studienreihe selbst wurde nach dem "Standard-Protokoll" durchgeführt. Nach dem Aufziehen des ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde die Aktivität in der Spritze mittels Aktivimeter ISOMED 2010, MED, Dresden, Deutschland) gemessen. Dadurch wurde der Ausgangswert

vor der 30-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur bestimmt und dokumentiert (100%). Nach der Inkubationszeit wurde der Inhalt der Spritzen in ein evakuiertes Einstichfläschchen (TechneVial 11 mL, Mallinckrodt, Petten, Niederlande) entleert. Anschließend wurden das Vial, die Spritze mit Kanüle und die Kanüle alleine im Aktivimeter gemessen. Der Spritzen-Rückstand wurde aus der Differenz aus dem Messwert "Spritze mit Kanüle" abzüglich dem Messwert "Kanüle" berechnet. Zusätzlich wurde eine Bilanz der Radioaktivität aus Einstichfläschchen, Kanüle und Spritze gebildet. Jede Versuchsreihe wurde fünffach durchgeführt. Aus den Messwerten der in den Spritzen und Kanülen befindlichen Radioaktivität wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

6.11 Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Auswertungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt. Vergleichende Berechnungen der prozentualen Anteile der Rückstände in Spritzen, Kanülen und Fläschchen wurden mittels Zweistichproben t-Test (Student's Test) durchgeführt. Für Vergleiche zwischen verschiedenen ^{99m}Tc-Radiopharmaka kam der ungepaarte t-Test, welcher die Gleichheit der Varianzen nicht voraussetzt, zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde mit dem Standardwert von 5% festgelegt. Daraus resultierend zeigt ein p-Wert $P > 0,05$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stichprobenreihen. Bei einem p-Wert $P < 0,05$ unterscheiden sich die beiden Stichprobenreihen signifikant voneinander. Die in dieser Arbeit enthaltenen Graphiken wurden ebenfalls mithilfe von Microsoft Excel erstellt.

7 Ergebnisse

7.1 Bestimmung des Spritzen-Rückstands mit dem „Standard-Protokoll“

Für die experimentelle Bestimmung der Spritzen-Rückstände wurden zwei Arten von Kunststoffspritzen ausgewählt, welche in der täglichen Routine an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin Verwendung finden. Die Testung erfolgte mit verschiedenen ^{99m}Tc -Radiopharmaka in einem „Standard-Protokoll“. Die Spritzen wurden zu 1/3 mit der Radiopharmaka-Lösung gefüllt, 30 min lang inkubiert und im Anschluss in ein evakuiertes Fläschchen (Vial) entleert. Die Flüssigkeit im Vial simuliert dabei das verabreichte Radiopharmakon. Mit der Inkubationszeit von 30 min wurde die maximale Zeitspanne zwischen dem Befüllen der Spritzen und der Verabreichung des Radiopharmakons an der PatientIn gewählt. Des Weiteren wurden die Spritzen in einer Messserie, anstelle des Radiopharmakons, mit 0,9 % NaCl befüllt, um die Rückstände gravimetrisch zu bestimmen. Diese Messserien dienten zur Bestimmung des Tot-Volumens. Dies wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen Flüssigkeitsrückständen in den verwendeten Spritzen oder eine tatsächliche Adsorption des Radiopharmakons in den Spritzen gibt.

7.2 Bestimmung des Tot-Volumens der Spritzen durch Gravimetrie

Die Spritzen wurden mit 0,9% NaCl befüllt und identisch dem „Standard-Protokoll“ in ein evakuiertes Fläschchen (Vial) entleert. Der Inhalt des Vials, der Rückstand in der Kanüle (Standard in allen Experimenten Braun Sterican 0,9 x 70 mm, 20G x 2 $\frac{3}{4}$) und der Rückstand in der Spritze wurden gravimetrisch bestimmt. Das Tot-Volumen wurde dem gemessenen Gewicht des Flüssigkeitsrests in der Kunststoffspritze gleichgesetzt. Neben der Spritzenfüllung, 1/3 im „Standard-Protokoll“ wurde zum Vergleich das Tot-Volumen auch mit einer Spritzenfüllung 2/3 des Nominalvolumens bestimmt.

7.2.1 Tot-Volumen 1 mL Spritze CODAN

Das Tot-Volumen der Spritze CODAN mit Kanüle war bei 0,3 mL Füllvolumen $30 \mu\text{L} \pm 15 \mu\text{L}$ und bei 0,6 mL Füllvolumen $28 \mu\text{L} \pm 11 \mu\text{L}$ annähernd gleich. In der Kanüle selbst war die zurückgehaltene Flüssigkeitsmenge $19 \mu\text{L} \pm 4 \mu\text{L}$. Das gemessene Tot-Volumen des Spritzen-Körpers der 1 mL Tuberkulin-Spritze CODAN variierte zwischen $2 \mu\text{L}$ und $20 \mu\text{L}$ bei einem Mittelwert von $9 \mu\text{L}$. Damit ergab sich bei einer 0,3 mL Füllmenge eine Recovery-Rate im

Vial (simulierte injizierte Dosis) von im Mittel 94%. Durch das konstante Tot-Volumen stieg bei einer 0,6 mL Füllmenge die Recovery-Rate aus der Spritze in das Vial auf 97%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 im Detail dargestellt.

Tot-Volumen Spritze 1 mL "CODAN"			
0,3 mL 0,9% NaCl		0,6 mL 0,9% NaCl	
n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %
Kanüle	3,9 ± 0,8	Kanüle	3,2 ± 0,6
Spritze	2,8 ± 2,7	Spritze	0,9 ± 1,2
Vial	93,8 ± 3,1	Vial	97,4 ± 1,4

<p>Kanüle 3,9% Spritze 2,8% Vial 93,8%</p>	<p>Kanüle 3,2% Spritze 0,9% Vial 97,4%</p>
--	--

Tabelle 19: Gravimetrisches Tot-Volumen: CODAN 1 mL Spritzen

7.2.2 Tot-Volumen 3 mL Spritze BD

Das Tot-Volumen in der Spritze des Herstellers BD mit Kanüle lag mit 1 mL Füllvolumen bei $62 \mu\text{L} \pm 33 \mu\text{L}$ und mit 2 mL Füllvolumen signifikant höher bei $132 \mu\text{L} \pm 40 \mu\text{L}$ ($P < 0,05$). In der Kanüle selbst war die zurückgehaltene Flüssigkeitsmenge mit $23 \mu\text{L} \pm 5 \mu\text{L}$ praktisch identisch den Werten der Messserien mit Spritzen des Herstellers CODAN. Das gemessene Tot-Volumen des Spritzen-Körpers von der 3 mL BD Spritze lag bei 1 mL Füllvolumen (1/3 Füllung) bei $41 \mu\text{L} \pm 30 \mu\text{L}$ und stieg mit 2 mL Füllvolumen (2/3 Füllung) auf $107 \mu\text{L} \pm 40 \mu\text{L}$. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die größere, benetzte Innenoberfläche der 3 mL Spritzen und das beobachtete Zurückbleiben von Flüssigkeit im Spritzen-Körper als Tropfen. Dadurch ergab sich sowohl bei einer 1 mL Füllmenge als auch bei einer 2 mL Füllmenge eine Recovery im Vial von im Mittel 95%. Die prozentuale Verteilung ist in Tabelle 20 im Detail

Tot-Volumen Spritze 3 mL "BD"			
1 mL 0,9% NaCl		2 mL 0,9% NaCl	
n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %
Kanüle	1,8 ± 0,7	Kanüle	1,0 ± 0,5
Spritze	3,4 ± 2,3	Spritze	4,6 ± 1,8
Vial	95,4 ± 2,2	Vial	95,2 ± 1,9

Kanüle 1,8%
Spritze 3,4%
Vial 95,4%

Kanüle 1%
Spritze 4,6%
Vial 95,2%

Tabelle 20: Gravimetrisches Tot-Volumen: BD 3 mL Spritzen

dargestellt. In einer Arbeit von Stopar et al (34) wurden Tot-Volumen Bestimmungen mit diversen Kunststoff-Spritzen (1 mL, 2 mL, 5 mL) unter ähnlichen Versuchsbedingungen (1/3 Füllvolumen, Entleerung in ein Vakuum-Vial) durchgeführt. Tabelle 21 vergleicht die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit mit den Daten aus der Literatur. Der Vergleich zeigt eine gute Übereinstimmung.

Spritzenart	Eigene Ergebnisse	Literatur (34)
1 ml	30 µL ± 15 µL	10 - 29 µL
2 ml	-	10 - 37 µL
3 ml	41 µL ± 30 µL	-
5 ml	-	22 - 51 µL

Tabelle 21: Spritzen Tot-Volumen in der Literatur

7.3 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc-Pertechnetat

Das, aus dem ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-Generator mit einer 0,9% NaCl Lösung eluierte ^{99m}Tc-Pertechnetat entsprach den vom Hersteller angegebenen Spezifikationen (Tabelle 22) und wurde für die Experimente direkt sowie 1:3 und 1:10 mit 0,9% NaCl verdünnt verwendet. Die Experimente mit ^{99m}Tc-Pertechnetat, wie auch die folgenden mit ^{99m}Tc-Radiopharmaka, wurden unter ähnlichen Versuchsbedingungen mit dem „Standard-Protokoll“ durchgeführt. Die Spritzen

wurden mit 0,3 ml Radiopharmaka-Lösung gefüllt, 30 min lang inkubiert und in ein evakuiertes Fläschchen (Vial) entleert. Die Radioaktivität von Spritze mit Kanüle, Kanüle gesondert und Vial wurden im Aktivimeter bestimmt. Aus der Differenz des Messwerts „Spritze mit Kanüle“ und des Messwerts der

^{99m}Tc-Pertechnetat	Poltechnet ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc- Radionuklidgenerator	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	6,6 GBq	-
Volumen	8 ml	3 - 10 ml

Tabelle 22: Spezifikation ^{99m}Tc-Pertechnetat

Kanüle wurde die Rest-Radioaktivität in der Spritze bestimmt. Tabelle 23 zeigt die prozentuale Verteilung von ^{99m}Tc-Pertechnetat in der 1 ml Spritze CODAN im „Standard-Protokoll“. Die Versuche mit 1 mL Spritzen der Firma CODAN ergaben einen Rückstand von ^{99m}Tc-Pertechnetat in der Kanüle von 4,5 – 5,6%. Das über die Aktivitätskonzentration berechnete Tot-Volumen von 21 µL ± 6µL zeigt keinen statistischen Unterschied (P > 0,05) zur gravimetrischen Messung (19 µL ± 4µL). Demnach gibt es keine Reaktion von ^{99m}Tc-

^{99m}Tc-Pertechnetat: Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung					
^{99m} TcO ₄ Stammlösung		^{99m} TcO ₄ Verdünnung 1:3		^{99m} TcO ₄ Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	4,5 ± 1,1	Kanüle	5,5 ± 1,4	Kanüle	5,6 ± 0,6
Spritze	1,3 ± 1,0	Spritze	1,5 ± 0,8	Spritze	4,8 ± 1,1
Vial	93,3 ± 1,6	Vial	92,3 ± 1,6	Vial	88,3 ± 2,0

Tabelle 23: Rückstände von ^{99m}Tc-Pertechnetat in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)

Pertechnetat mit dem in den Kanülen verarbeiteten Material Edelstahl. Die Recovery-Rate der ^{99m}Tc-Pertechnetat Stammlösung (93,3%) und der 1:3 Verdünnung mit NaCl (93,2%) entspricht der Gravimetrie (93,8%). Bei ^{99m}Tc-Pertechnetat in 1:10-Verdünnung ist ein Rückgang der Recovery-Rate auf 88,3% zu bemerken. Dies ist eine signifikante Abnahme

($P < 0,02$) und dem Rückstand in der Spritze mit 4,8% zuzuordnen. Eine mögliche Erklärung ist eine chemisch reduzierende Substanz in der Spritze, welche sich bei der 1:10-Verdünnung auswirkt und ^{99m}Tc -Pertechnetat in unlösliches ^{99m}Tc -Kolloid verwandelt. Die Ergebnisse mit ^{99m}Tc -Pertechnetat unter ähnlichen Versuchsbedingungen mit Spritze 3 ml BD und 1 ml Füllmenge sind in Tabelle 24 dargestellt. Die Versuche mit 3 mL Spritzen der Firma BD

^{99m}Tc-Pertechnetat: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung					
$^{99m}\text{TcO}_4$ Stammlösung		$^{99m}\text{TcO}_4$ Verdünnung 1:3		$^{99m}\text{TcO}_4$ Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	2,9 ± 1,6	Kanüle	2,3 ± 0,2	Kanüle	2,6 ± 1,5
Spritze	1,9 ± 0,3	Spritze	1,1 ± 0,1	Spritze	1,4 ± 1,0
Vial	95,2 ± 1,1	Vial	96,3 ± 2,1	Vial	96,2 ± 2,1

<p>Kanüle 2,9% Spritze 1,9% Vial 95,2%</p>	<p>Kanüle 2,3% Spritze 1,1% Vial 96,3%</p>	<p>Kanüle 2,6% Spritze 1,4% Vial 96,2%</p>
--	--	--

Tabelle 24: Rückstände von ^{99m}Tc -Pertechnetat in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnungen)

zeigten keine Abhängigkeit von der Verdünnung des ^{99m}Tc -Pertechnetat. Die Recovery-Rate der Lösungen (simulierte injizierte Dosis) lag bei 95-96% und entspricht exakt der Gravimetrie mit 95%. Über die Aktivitätskonzentration wurde das Tot-Volumen der Kanüle mit $26 \mu\text{L} \pm 12 \mu\text{L}$ und Spritze mit $16 \mu\text{L} \pm 7 \mu\text{L}$ berechnet. Es gab keinen statistischen Unterschied ($P > 0,05$) zur gravimetrischen Messung mit NaCl. Bis auf die Auffälligkeit bei der 1:10-Verdünnung in der CODAN 1 mL Tuberkulinspritze ist die gemessene radioaktive Verteilung gleich der gravimetrisch bestimmten Tot-Volumina. Damit zeigt ^{99m}Tc -Pertechnetat keine Adsorptionseffekte. Aus den unterschiedlichen Testvolumen der Spritze CODAN 1 mL (0,3 mL Testvolumen), der Spritze BD 3 mL (1,0 mL Testvolumen) und dem identischen Tot-Volumen der Kanüle ergibt sich automatisch ein Unterschied in der Prozent-Verteilung der Rückstände im „Standard-Protokoll“ (Tabelle 25). Damit sind Rückstände in einer 1 mL Spritze $> 4\%$ und eine Recovery-Rate $< 92\%$ als auffällig zu bewerten, mit dem

Verdacht auf einen Adsorptionseffekt des Radiopharmakons. Die Ergebnisse mit ^{99m}Tc -Pertechnetat sind gegenüber der Literatur stimmig. Mushtaq et al (14) beschreiben den Rückstand von ^{99m}Tc -Pertechnetat in 2,5 mL Spritze BD mit 1,6%, bei Gunasekera et al hingegen mit 3% (32).

Rückstand	Testvolumen 0,3 mL	Testvolumen 1 mL
Kanüle	4 -6%	2 -3%
Spritze	2 -4%	2 -3%
Vial	92 -94%	94 -96%

Tabelle 25: Spritzenrückstand ohne Radiopharmaka-Adsorption

7.4 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DPD

Die Kitpräparation von ^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarbonsäure, ^{99m}Tc -Butedronat) aus der Substanzklasse der ^{99m}Tc -Diphosphonat Komplexe entsprach in der Qualitätskontrolle vollkommen den Spezifikationen des Kit-Hersteller (Tabelle 26). Im Experiment war keine Tendenz in Bezug auf die Verdünnungen bis 1:10 zu erkennen (Tabelle 27). Der Rückstand in der Kanüle lag in den Messserien zwischen 4,3% - 6,5%. Der gemittelte Prozentanteil von $5,1\% \pm 1,7\%$ sowie das über die

^{99m}Tc -DPD	Kit IBA MOLECULAR TECEOS	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	4,3 GBq	0,37 - 11,1 GBq
Volumen	7,5 ml	2 - 10 ml
pH-Wert	6,8	6,5 - 7,5
Freies ^{99m}Tc -Pertechnetat	< 0,1%	-
^{99m}Tc -Kolloid	0,4%	-
^{99m}Tc -DPD	99,6%	Min 95%

Tabelle 26: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DPD

Aktivitätskonzentration berechnete Volumen von $20 \mu\text{L} \pm 5 \mu\text{L}$ lassen im Vergleich zur Gravimetrie nicht den signifikanten Schluss zu, dass eine adsorptive Reaktion von ^{99m}Tc -DPD in den Kanülen stattfindet. Beim radioaktiven Rückstand von ^{99m}Tc -DPD in der CODAN Spritze ist eine signifikante Tendenz ($P < 0,05$) von der Stammlösung (3,6%) zur 1:10-Verdünnung (1,6%) zu beobachten. Zusätzlich liegt auch die Recovery-Rate von ^{99m}Tc -DPD bei der CODAN Spritze mit 90% – 92% in einer Größenordnung, die Adsorptionseffekte ausschließt (Tabelle 25). Bei den 3 mL Spritzen der Firma BD ist im Falle von Kanüle und Spritzen die Rest-Radioaktivität unabhängig von Stammlösung oder Verdünnung als konstant (Tabelle 28) anzusehen. Der radioaktive Rückstand in der Kanüle mit 1,9% - 2,2% ist nach Tabelle 25 unauffällig. Der Rückstand in der DB Spritze ist bei ^{99m}Tc -DPD (2,1% - 2,6%) gemittelt über alle Verdünnungen, gegenüber ^{99m}Tc -Pertechnetat (1,4% - 1,9%) leicht aber signifikant erhöht ($P < 0,05$). Die Recovery-Rate im Vial liegt dennoch bei $> 95\%$. Nach den Ergebnissen sind Adsorptionseffekte von ^{99m}Tc -DPD als unwahrscheinlich zu bewerten.

^{99m}Tc-DPD: Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung

^{99m} Tc-DPD Stammlösung		^{99m} Tc-DPD Verdünnung 1:3		^{99m} Tc-DPD Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	4,3 ± 0,2	Kanüle	6,5 ± 2,5	Kanüle	4,6 ± 0,9
Spritze	3,6 ± 0,6	Spritze	2,1 ± 0,5	Spritze	1,6 ± 0,8
Vial	91,0 ± 0,8	Vial	90,4 ± 3,1	Vial	92,3 ± 1,9

Tabelle 27: Rückstände von ^{99m}Tc-DPD in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)

^{99m}Tc-DPD: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung

^{99m} Tc-DPD Stammlösung		^{99m} Tc-DPD Verdünnung 1:3		^{99m} Tc-DPD Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	2,0 ± 0,4	Kanüle	1,9 ± 0,3	Kanüle	2,2 ± 0,6
Spritze	2,6 ± 0,8	Spritze	2,2 ± 0,3	Spritze	2,1 ± 0,7
Vial	95,1 ± 1,0	Vial	95,9 ± 0,7	Vial	96,3 ± 1,0

Tabelle 28: Rückstände von ^{99m}Tc-DPD in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnungen)

7.5 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc-HDP

Die Radiomarkierung von ^{99m}Tc-HDP (^{99m}Tc-Hydroxydiphosphonat, ^{99m}Tc-Oxidronat) erfolgte mittels Kit. Es wurde eine radiochemische Reinheit von 97% erreicht. Damit hat die Qualitätskontrolle den Spezifikationen des Kit-Herstellers (Tabelle 29) entsprochen.

^{99m}Tc-HDP (2,9% - 5,1%) zeigt in den Kanülen (Tabelle 30) eine leicht erhöhte Adsorption gegenüber ^{99m}Tc-Pertechnetat. Es wurde jedoch keine Signifikanz ($P > 0,05$) festgestellt.

^{99m} Tc-HDP	Kit MALLINCKRODT TECHNESAN HDP	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	4,3 GBq	Max 20 GBq
Volumen	7,5 ml	3 - 10 ml
pH-Wert	5,2	5,0 - 7,0
Freies ^{99m} Tc-Pertechnetat	2,0%	-
^{99m} Tc-Kolloid	0,9%	-
^{99m} Tc-HDP	97,1%	Min 95%

Tabelle 29: Spezifikationen von ^{99m}Tc-HDP

Der radioaktive Rückstand in den Spritzen liegt bei ^{99m}Tc-HDP sowohl bei der Stammlösung, als auch bei den Verdünnungen bei 1,6% - 2,8% und ist äquivalent zu ^{99m}Tc-Pertechnetat. Eine erhöhte Adsorption in der 1 mL Spritze CODAN ist demnach nicht nachweisbar. Die Recovery-Rate von ^{99m}Tc-HDP im Vial liegt gemittelt bei 92% und ist nach Tabelle 25 unauffällig.

^{99m}Tc-HDP: Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung					
^{99m} Tc-HDP Stammlösung		^{99m} Tc-HDP Verdünnung 1:3		^{99m} Tc-HDP Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	2,9 ± 1,9	Kanüle	5,1 ± 0,8	Kanüle	4,8 ± 1,3
Spritze	2,1 ± 1,8	Spritze	2,8 ± 1,7	Spritze	1,6 ± 0,8
Vial	93,3 ± 1,0	Vial	91,0 ± 1,2	Vial	92,2 ± 1,1

Tabelle 30: Rückstände von ^{99m}Tc-HDP in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)

Mit ^{99m}Tc -HDP zeigt sich bei den 3 mL Spritzen der Firma BD in den Kanülen eine Restaktivität von 2,3% - 3,0% sowie in den Spritzen von 1,8% - 2,3% (Tabelle 31). Dies liegt in einem Bereich, in welchem Adsorptionseffekte ausgeschlossen werden können (Tabelle 25). Sowohl mit der ^{99m}Tc -HDP Stammlösung als auch mit den Verdünnungen wurde eine Recovery-Rate im Vial (entspricht der injizierten Lösung) von $> 95\%$ erzielt. Mit dem „Standard-Protokoll“ und ähnlichen Versuchsbedingungen lieferten die beiden ^{99m}Tc -Diphosphate, ^{99m}Tc -HDP und ^{99m}Tc -DPD identische und unauffällige Ergebnisse.

^{99m}Tc-HDP: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc -HDP Stammlösung		^{99m}Tc -HDP Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -HDP Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	3,0 ± 1,3	Kanüle	2,7 ± 0,7	Kanüle	2,3 ± 0,1
Spritze	1,8 ± 1,8	Spritze	2,2 ± 0,2	Spritze	2,3 ± 0,5
Vial	95 ± 0,9	Vial	95,2 ± 0,8	Vial	95,7 ± 0,6

Tabelle 31: Rückstände von ^{99m}Tc -HDP in 3 mL DB (Stammlösung / Verdünnungen)

7.6 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -MDP

Für diese Experimente wurden wegen dem benötigten Volumen an Stammlösung zwei Kits von ^{99m}Tc -MDP (^{99m}Tc -Medronat, ^{99m}Tc -Methyldiphosphonat) präpariert. Präparation und Qualitätskontrolle entsprachen vollkommen den Spezifikationen des Kit-Herstellers (Tabelle 32).

Der radioaktive Rückstand von ^{99m}Tc -MDP in den Kanülen wurde mit 3,9% - 4,2% gemessen (Tabelle 33). Über die Aktivitätskonzentration bestimmt ergibt dies ein Tot-Volumen der

Kanüle von 17 µL gemittelt. Das gravimetrisch bestimmte Tot-Volumen beträgt im Mittel 19 µL. Adsorptionseffekte von ^{99m}Tc-MDP in der Kanüle sind damit auszuschließen.

Der radioaktive Rückstand von ^{99m}Tc-MDP Stammlösung und den Verdünnungen in den 1 mL Spritzen „CODAN“ lag bei 1,4% - 2,4%. Dieser ist äquivalent zu ^{99m}Tc-Pertheneat ^{99m}Tc-DPD und ^{99m}Tc-HDP. Daher zeigte auch ^{99m}Tc-MDP keine Adsorption der Spritze. Ähnliche Werte wurden beim Test der 3 mL

^{99m}Tc-MDP	Kit IZOTOP TC-10	
<i>Präparation</i>	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	3,5 GBq	3 – 6 GBq
Volumen	5 ml	2 - 5 ml
pH-Wert	5,9	5,0 - 7,0
Freies ^{99m} Tc-Pertheneat	< 0,1 %	-
^{99m} Tc-Kolloid	0,7%	-
^{99m} Tc-MDP	> 99%	Min 95%

Tabelle 32: Spezifikationen von ^{99m}Tc-MDP

Spritzen der Firma BD (1,1% -1,8%) gefunden (Tabelle 34). Die Recovery-Rate im Vial war bei der 1 mL CODAN Spritze im Mittel 93% und bei der 3 mL BD Spritze im Mittel 96%. Damit waren auch hier keine Hinweise auf Adsorptionseffekte zu finden (Tabelle 25).

^{99m}Tc-MDP: Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung					
^{99m} Tc-MDP Stammlösung		^{99m} Tc-MDP Verdünnung 1:3		^{99m} Tc-MDP Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	3,9 ± 0,4	Kanüle	4,0 ± 0,2	Kanüle	4,2 ± 0,4
Spritze	2,4 ± 0,3	Spritze	1,4 ± 1,2	Spritze	2,1 ± 2,3
Vial	92,8 ± 0,6	Vial	93,3 ± 1,3	Vial	92,6 ± 2,6

Tabelle 33: Rückstände von ^{99m}Tc-MDP in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnungen)

Im Gegensatz zu ^{99m}Tc-DPD und ^{99m}Tc-HDP sind von ^{99m}Tc-MDP (^{99m}Tc-Methylendiphosphonat) Daten der Spritzen-Adsorption in der Literatur zu finden. Gunasekera et al (37) beschreiben den Rückstand in Spritzen der Firma BD mit 3% ± 2% sowie Mushtaq

et al (14) mit 2,9% im Mittel. Die eigenen Ergebnisse, durchgeführt mit dem entwickelten „Standard-Protokoll“, sind stimmig mit den Literaturdaten von ^{99m}Tc -MDP. Zusätzlich konnte noch experimentell gezeigt werden, dass neben ^{99m}Tc -MDP auch die Diphosphonate ^{99m}Tc -DPD und ^{99m}Tc -HDP hinsichtlich Adsorption in der Spritze als unkritisch zu bewerten sind.

^{99m}Tc-MDP: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc -MDP Stammlösung		^{99m}Tc -MDP Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -MDP Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	2,4 ± 0,5	Kanüle	1,8 ± 0,1	Kanüle	1,8 ± 1,5
Spritze	1,7 ± 1,1	Spritze	1,1 ± 0,6	Spritze	1,8 ± 0,7
Vial	95,9 ± 1,5	Vial	97,0 ± 0,7	Vial	96,5 ± 1,2

Tabelle 34: Rückstände von ^{99m}Tc -MDP in 3 mL DB (Stammlösung / Verdünnungen)

7.7 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -Tetrofosmin

Die Kitmarkierung von ^{99m}Tc -Tetrofosmin, einem lipophilen ^{99m}Tc -Komplex, konnte nach den Herstellerangaben erfolgreich durchgeführt werden. Die Qualitätskontrolle ergab Konformität zu den Spezifikationen (Tabelle 35).

Die Experimente mit 1 mL Spritzen der Firma CODAN (Tabelle 36) ergaben eine erhöhte Restradioaktivität in den Kanülen. Der Rest in der Kanüle scheint unabhängig von der Verdünnung zu sein und ist mit $6,5\% \pm 0,8\%$

^{99m}Tc - Tetrofosmin	Kit GE HEALTHCARE MYOVUE	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	4,4 GBq	max.12 GBq
Volumen	7,5 ml	4-8 ml
pH-Wert	7,5	7,5 - 9,0
Freies ^{99m}Tc - Pertechnetat	0,1%	
^{99m}Tc -Tetrofosmin	99,9%	Min 95%

Tabelle 35: Spezifikationen von ^{99m}Tc -Tetrofosmin

signifikant höher als bei ^{99m}Tc -Pertechnetat ($P < 0,02$) und ^{99m}Tc -MDP ($P < 0,001$). Der radioaktive Rückstand in der Spritze mit im Mittel 5,7% ist gegenüber ^{99m}Tc -Pertechnetat ebenfalls stark erhöht ($P < 0,001$). Der Spritzen-Rückstand von ^{99m}Tc -Tetrofosmin nimmt von der Stammlösung (6,7%) zur Verdünnung 1:10 (4,7%) ab. Statistisch kann dies aber nicht eindeutig nachgewiesen werden ($P > 0,05$). Die Recovery der 1 ml CODAN Spritze liegt im Mittel bei $87\% \pm 2\%$ und damit deutlich unter dem Limit von Tabelle 25.

^{99m}Tc-Tetrofosmin: Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung					
^{99m}Tc -Tetrofosmin Stammlösung		^{99m}Tc -Tetrofosmin Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -Tetrofosmin Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	$6,7 \pm 1,0$	Kanüle	$5,7 \pm 0,2$	Kanüle	$7,1 \pm 0,8$
Spritze	$6,7 \pm 0,8$	Spritze	$5,9 \pm 1,8$	Spritze	$4,7 \pm 1,8$
Vial	$85,8 \pm 1,9$	Vial	$87,3 \pm 1,9$	Vial	$87,5 \pm 3,3$

<p>Kanüle 6,7% Spritze 6,7% Vial 85,8%</p>	<p>Kanüle 5,7% Spritze 5,9% Vial 87,3%</p>	<p>Kanüle 7,1% Spritze 4,7% Vial 87,5%</p>
--	--	--

Tabelle 36: Rückstände von ^{99m}Tc -Tetrofosmin in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung)

In den Spritzen der Firma BD (Tabelle 37) findet sich im Vergleich zu ^{99m}Tc -Pertechnetat eine deutlich erhöhte ^{99m}Tc -Tetrofosmin Rest-Radioaktivität ($P < 0,0001$). Auch hier nimmt der Spritzen-Rückstand von ^{99m}Tc -Tetrofosmin von der Stammlösung (6,0%) zur Verdünnung 1:10 (3,8%) ab. In diesem Fall gelingt der Nachweis einer statistischen Relevanz mit $P < 0,01$. Es scheint, dass eine verdünnte Lösung von ^{99m}Tc -Tetrofosmin die Adsorption in der Spritze verringert. ^{99m}Tc -Tetrofosmin zeigt im Vergleich zu ^{99m}Tc -MDP (2,0%) mit $P < 0,0001$ auch in diesem Experiment eine signifikant erhöhte radioaktive Retention in der Kanüle (3,5%). Die Recovery-Rate von ^{99m}Tc -Tetrofosmin im Vial (simulierte injizierte Dosis) lag bei der Spritze 3 mL der Firma BD bei $92\% \pm 2\%$.

^{99m}Tc-Tetrofosmin: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc -Tetrofosmin Stammlösung		^{99m}Tc -Tetrofosmin Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -Tetrofosmin Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	3,1 ± 0,4	Kanüle	3,6 ± 0,7	Kanüle	3,7 ± 0,3
Spritze	6,0 ± 0,3	Spritze	3,5 ± 0,8	Spritze	3,8 ± 0,7
Vial	90,3 ± 0,6	Vial	93,2 ± 1,4	Vial	92,7 ± 0,5

Tabelle 37: Rückstände von ^{99m}Tc -Tetrofosmin in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)

^{99m}Tc -Tetrofosmin ist für Adsorption in der Injektionsspritze bekannt. Gunasekera et al (37) untersuchten drei verschiedenen Bauarten von Kunststoffspritzen auf Adsorption. Nach 30 min Inkubationszeit wird je nach Bauart von 5 % bis zu 30 % berichtet. Spritzen mit einem Stempel aus Gummi zeigten besonders hohe Adsorption. Das Material der Spitze, das Material des Spritzen-Stempels und die Beschichtung der Spritzen-Innenseite mit Silikon oder einem anderen Gleitmittel dürften bei ^{99m}Tc -Tetrofosmin besondere Auswirkungen aufweisen (30).

Bartosch et al. (32) berichten von einer Studie, in welcher die Spritze vor dem Aufziehen des ^{99m}Tc -Tetrofosmins mit Blut gespült wurde. Mit dieser Vorbehandlung wird eine niedrige Adsorption von ^{99m}Tc -Tetrofosmin in der Spritze (< 5%) sowie in der Kanüle (< 1%) angegeben. In den eigenen Versuchen mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin und dem „Standard-Protokoll“ (30 min Inkubationszeit) wurde eine Adsorption von lediglich < 7% gefunden, welches am unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Bandbreite liegt.

7.8 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc-MIBI

^{99m}Tc-MIBI (^{99m}Tc-Sestamibi, ^{99m}Tc-Methoxyisobutyl-isonitril) ist ebenfalls ein lipophiler ^{99m}Tc-Komplex. Um das benötigte Volumen an ^{99m}Tc-MIBI für die Experimente zu erhalten mussten insgesamt drei Kits präpariert werden. Die Qualitätskontrolle ergab eine Konformität zu den Spezifikationen des Kit-Herstellers (Tabelle 38).

^{99m} Tc-MIBI	Kit CIS BIO STAMICIS	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	832-946 MBq	0,2 - 11 GBq
Volumen	3 ml	1 - 3 ml
pH-Wert	5,5	5,0 - 7,0
Freies ^{99m} Tc-Pertechnetat und ^{99m} Tc-Kolloid	< 3%	< 6 %
^{99m} Tc-MIBI	> 97%	Min 94%

In den Experimenten mit den 1 mL Spritzen CODAN (Tabelle 39) wurde in den Kanülen

analog zu ^{99m}Tc-Tetrofosmin auch bei ^{99m}Tc-MIBI eine signifikant erhöhte Restradioaktivität gegenüber ^{99m}Tc-Pertechnetat (P < 0,02) und ^{99m}Tc-MDP (P < 0,001) gefunden. Zusätzlich ist ein signifikanter Anstieg von der Stammlösung (5,2%) zur 1:10-Verdünnung mit P < 0,01 zu bemerken.

Tabelle 38: Spezifikationen von ^{99m}Tc-MIBI

^{99m}Tc-MIBI Spritze 1 mL "CODAN"; 0,3 mL Testlösung					
^{99m} Tc-MIBI Stammlösung		^{99m} Tc-MIBI Verdünnung 1:3		^{99m} Tc-MIBI Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	5,2 ± 0,2	Kanüle	7,2 ± 0,6	Kanüle	7,4 ± 0,5
Spritze	6,9 ± 3,6	Spritze	7,3 ± 1,6	Spritze	13,0 ± 2,5
Vial	88,5 ± 3,1	Vial	84,3 ± 1,5	Vial	78,8 ± 2,5

Tabelle 39: Rückstände von ^{99m}Tc-MIBI in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung)

Die Rest-Radioaktivität in der Spritze mit der 1:3 Verdünnung mit 7,3% stieg bei der 1:10-Verdünnung signifikant auf 13,0% (P < 0,05). Dadurch reduzierte sich auch bei der 1:10-Verdünnung die simulierte injizierte Dosis (Recovery Vial) von 88,5% auf 78,8% (P < 0,02).

Auch bei den Spritzen der Firma BD findet sich bei Zunahme der Verdünnung ein Anstieg der Adsorption in den Spritzen von 3,3% bei der Stammlösung bis hin zu 9,0% bei der 1:10-Verdünnung. Ab der 1:3-Verdünnung ist diese Adsorption mit P < 0,005 gegenüber ^{99m}Tc-Pertechnetat signifikant erhöht. In den Experimenten mit der Spritze der Firma BD ist die Rest-Radioaktivität in der Kanüle selbst bei der ^{99m}Tc-MIBI Stammlösung (2,5%) gegenüber ^{99m}Tc-MDP deutlich (P < 0,05) gesteigert. Die Recovery-Rate im Vial reduzierte sich entsprechend von 94% bei der Stammlösung auf 87% bei der 1:10 Verdünnung (Tabelle 40).

^{99m}Tc-MIBI: Spritze 3 mL "BD"; 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc-MIBI Stammlösung		^{99m}Tc-MIBI Verdünnung 1:3		^{99m}Tc-MIBI Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	2,5 ± 0,2	Kanüle	3,1 ± 0,4	Kanüle	4,3 ± 0,0
Spritze	3,3 ± 1,1	Spritze	6,3 ± 0,8	Spritze	9,0 ± 0,9
Vial	94,3 ± 5,8	Vial	91,6 ± 2,1	Vial	86,8 ± 0,9

<p>Kanüle 2,5% Spritze 3,3% Vial 94,3%</p>	<p>Kanüle 3,1% Spritze 6,3% Vial 91,6%</p>	<p>Kanüle 4,30% Spritze 9% Vial 86,8%</p>
--	--	---

Tabelle 40: Rückstände von ^{99m}Tc-MIBI in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)

Die Adsorption von ^{99m}Tc-MIBI in Spritzen wurde in Vergleichsstudien untersucht. Mushtaq et al (14) berichten über die Adsorption von ^{99m}Tc-MIBI in drei verschiedenen Spritzen-Bauarten. Bei der Summe von Spritzen-Körper und -Stempel lag die festgestellte Adsorption im Bereich zwischen 3,2% und 4,2% und der Rückstand in der Kanüle hingegen lag im Mittel bei 1,2%. Die Ergebnisse aus der Literatur stimmen mit den Resultaten der eigenen Untersuchungen mit der 3 mL Spritze BD überein.

Besonders ist auf die ähnliche Versuchsbedingung hinzuweisen. Mushtaq et al (14) verwenden nach der Rekonstitution ein Kit mit 1 mg MIBI-Precursor in einem Volumen von 3 mL. Analog zu den eigenen Experimenten wurde 1 mL ^{99m}Tc -MIBI Testlösung eingesetzt.

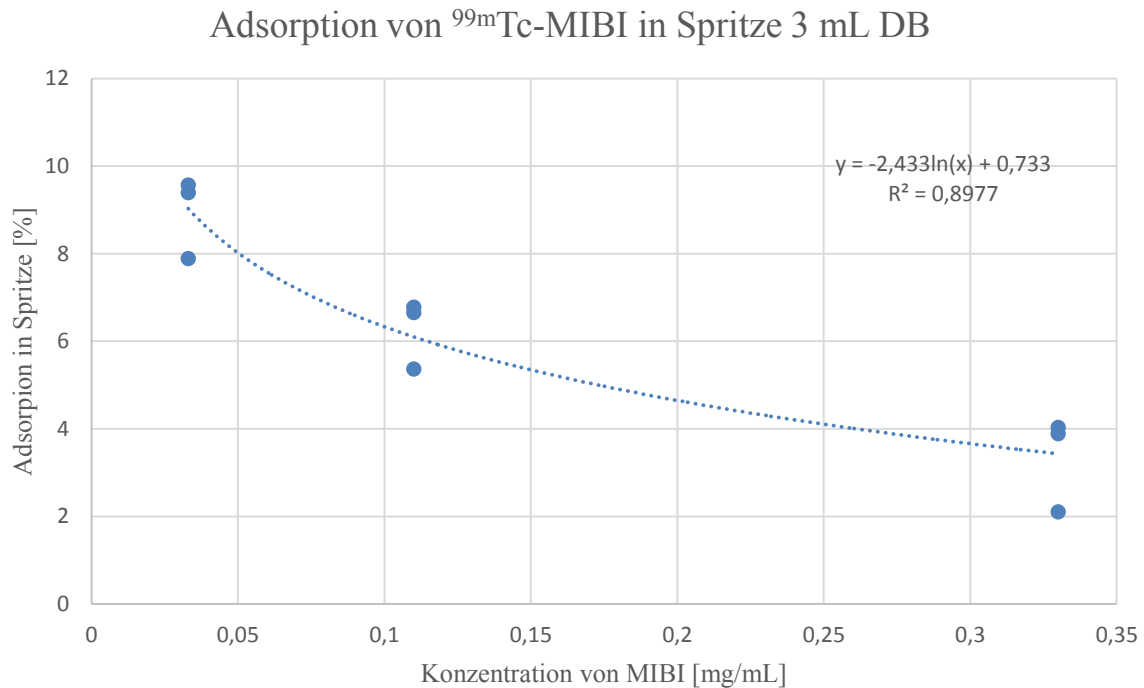


Abbildung 10: Adsorption von ^{99m}Tc -MIBI in Abhängigkeit der Konzentration des MIBI-Liganden

Aus den eigenen Experimenten ist eine Abhängigkeit der Adsorption in der Spritze von der MIBI-Konzentration in der Injektionslösung erkennbar (Abbildung 10). 0,33 mg/mL MIBI entsprechen nach Vorschrift des Herstellers der minimalen Konzentration im Radiopharmakon. Bei der Verdünnung mit 0,9% NaCl ist ein drastischer Anstieg der Adsorption in der Spritze zu beobachten. Dieser Effekt könnte auch mit dem in einer Studie gefunden hohen Spritzen-Rückhalt von 11-22% in Zusammenhang stehen (26).

7.9 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III)

Allgemein wird mit ^{99m}Tc -DMSA der ^{99m}Tc -DMSA(III) Komplex (^{99m}Tc -Succimer) bezeichnet. Die Entstehung wird im Instant-Kit durch saure Puffersubstanzen ermöglicht. Um das benötigte Volumen an ^{99m}Tc -DMSA Stammlösung zu erzeugen, mussten zwei Kits präpariert werden. Mit der Qualitätskontrolle wurde Konformität zu den Spezifikationen des Kit-Herstellers nachgewiesen (Tabelle 41).

Mit ^{99m}Tc -DMSA wurde in allen Experimenten mit den 1 mL Spritzen der Firma CODAN eine hohe Rest-Radioaktivität in den Kanülen von 14-16 % gemessen. Ein Trend war dabei jedoch nicht zu beobachten ($P > 0,05$). Bei den 1 mL Spritzen CODAN nahm jedoch die Adsorption mit zunehmender Verdünnung von 10,7% auf 6,9% mit $P < 0,0001$ relevant ab. In Summe war das Recovery im Vial durchgehend zwischen 74% und 77%. Das bedeutet einen Verlust von

^{99m}Tc-DMSA	Kit IBA MOLECULAR RENOCIS	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	338 /409 MBq	Max 3,7 GBq
Volumen	4 / 5 ml	1 - 6 ml
pH-Wert	2,7	2,3 - 3,5
Freies ^{99m}Tc -Pertechnetat	0,4%	
^{99m}Tc -DMSA-(III)	99,6%	Min 95%

Tabelle 41: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DMSA(III)

ca. einem Viertel der Radioaktivität durch Adsorption in der Spritze 1 mL CODAN und Kanüle bei einem Füllvolumen von 0,3 mL ^{99m}Tc -DMSA Injektionslösung.

^{99m}Tc-DMSA(III): Spritze 1 mL "CODAN" 0,3 mL Testlösung					
^{99m}Tc -DMSA Stammlösung		^{99m}Tc -DMSA Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -DMSA Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	13,9 ± 0,2	Kanüle	13,8 ± 0,8	Kanüle	16,1 ± 8,4
Spritze	10,7 ± 1,4	Spritze	9,8 ± 1,9	Spritze	6,9 ± 0,2
Vial	74,0 ± 1,2	Vial	75,4 ± 2,6	Vial	76,6 ± 8,4

Stammlösung	Verdünnung 1:3	Verdünnung 1:10
<p>Kanüle 13,9% Spritze 10,7%</p> <p>Vial 74%</p>	<p>Kanüle 13,8% Spritze 9,8%</p> <p>Vial 75,4%</p>	<p>Kanüle 16,1% Spritze 6,9%</p> <p>Vial 76,6%</p>

Tabelle 42: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung)

Bei den 3 mL Spritzen der Firma BD (Tabelle 20) zeigt sich bei der Stammlösung ein deutlich geringerer Prozentanteil der Rest-Radioaktivität in der Kanüle. Dieser ist jedoch infolge des verschiedenen Verhältnisses von Tot-Volumen der Kanüle und dem Testvolumen im Experiment (Tabelle 43) nur scheinbar vorhanden. Gemessen wurde bei identischer Radioaktivitätskonzentration eine Rest-Radioaktivität in der Kanüle von 4,3 MBq bei 1 mL

CODAN und 4,2 MBq bei 3 mL BD. Damit ist die Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA in den Kanülen konstant, aber gegenüber ^{99m}Tc -Pertechnetat um den Faktor 3 erhöht.

Spritze	Tot-Volumen Kanüle	Testvolumen Spritze	Anteil Kanüle Tot-Volumen
1 mL CODAN	ca. 20 μL	300 μL	6,7%
3 mL BD	ca. 20 μL	1000 μL	2,0%

Tabelle 43: Kanüle: Verhältnis von Tot-Volumen zu Testvolumen

Bei den 3 ml Spritzen der Firma BD zeigt sich eine Zunahme an Adsorption mit ansteigender Verdünnung bis hin zu einem Maximum von 19,5% bei der 1:10-Verdünnung. Aufgrund der Streuung in den Messergebnissen konnte im Trend keine Signifikanz nachgewiesen werden ($P > 0,05$).

^{99m}Tc-DMSA(III): Spritze 3 mL "BD" 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc -DMSA Stammlösung		^{99m}Tc -DMSA Verdünnung 1:3		^{99m}Tc -DMSA Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	4,9 \pm 1,0	Kanüle	6,2 \pm 0,7	Kanüle	6,3 \pm 0,5
Spritze	13,9 \pm 2,0	Spritze	14,2 \pm 1,1	Spritze	19,5 \pm 4,3
Vial	81,0 \pm 2,9	Vial	79,4 \pm 0,7	Vial	74,4 \pm 4,0

Tabelle 44: Rückstände von ^{99m}Tc -DMSA(III) in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)

Injektionslösungen von ^{99m}Tc -DMSA sind in der Literatur für eine mögliche Retention in der Spritze bekannt. Dies scheint von den Materialien, welche in der Spritze verwendet wurden, abhängig zu sein. Mushtaq et al (14) beschreiben unter Verwendung von Spritzen der Firma DB eine Adsorption von 5% bei einer Inkubationszeit von 5 Stunden. In einer Arbeit von Stopar et al (34) variiert die Adsorption unter Verwendung von RENOCIS und einer Inkubationszeit von 30 min je nach Spritzen-Hersteller zwischen 7% und 50%. Bei einer Verdünnung von 1:10 wird in dieser Arbeit von einer ^{99m}Tc -DMSA Retention bis zu 80%

berichtet. In einer weiteren Arbeit von Bauwens et al (33) wurden 9 Spritzen-Bauarten mit ^{99m}Tc -DMSA Lösung getestet. Nach 30 min Inkubationszeit wurde je nach Spritzen-Bauart eine Retention von 2% bis zu 26% gefunden. Bauwens et al (33) testeten unter anderem die Spritzen-Bauart 3 mL BD mit einer resultierenden Adsorption von rund 7 %. Diese Unterschiede zu den eigenen Ergebnissen waren in dieser Arbeit der Anlass, die Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA in einer ausgedehnten Studie mit mehreren Spritzen-Bauarten näher zu untersuchen.

7.10 Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(V)

Mit der Zugabe von Natriumhydrogencarbonat zu einem DMSA-Kit und vor der Zugabe ^{99m}Tc -Pertechnetat wird anstatt des Komplex ^{99m}Tc -DMSA(III) der Komplex ^{99m}Tc -DMSA(V) gebildet. Ein Kit für ^{99m}Tc -DMSA(V) ist nicht kommerziell erhältlich. Daher wurden die Bedingungen für die Radiomarkierung entsprechend der Literatur angepasst (39). Die radiochemische Reinheit entsprach mit 98% den allgemeinen Vorschriften des Arzneibuchs. Der essentielle Unterschied zwischen dem Komplex ^{99m}Tc -DMSA(III) und ^{99m}Tc -DMSA(V) liegt im

^{99m}Tc -DMSA(V)	Kit IBA MOLECULAR RENOCIS unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat	
Präparation	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	2,33 GBq	Max 3,7 GBq
Volumen	8 ml	-
pH-Wert	7,5	7 - 8
Freies ^{99m}Tc -Pertechnetat	< 0,1%	-
^{99m}Tc -DMSA(III)	2%	-
^{99m}Tc -DMSA(V)	98%	Min 95%

Tabelle 45: Spezifikationen von ^{99m}Tc -DMSA(V)

pH-Wert. Während bei der Zugabe von ^{99m}Tc -Pertechnetat $\text{pH} < 3,5$ vorwiegend ^{99m}Tc -DMSA(III) bildet, entsteht bei $\text{pH} > 7$ vorwiegend der ^{99m}Tc -DMSA(V) Komplex mit völlig anderen physiologischen Eigenschaften. Im Versuch mit ^{99m}Tc -DMSA(V) nimmt die Adsorption in den Kanülen (Tabelle 46) mit zunehmender Verdünnung statistisch irrelevant ab ($P > 0,05$). Das über die Aktivitätskonzentration berechnete Tot-Volumen der Kanüle liegt bei rund 20 μl . Damit sind Adsorptionseffekte bei ^{99m}Tc -DMSA(V) mit dem Kanülen-Material auszuschließen. Die gemessene Adsorption in der 1 mL Spritze der Firma CODAN ist in Stammlösung und Verdünnungen gleichbleibend und liegt im Mittel bei 2%. Verglichen mit dem durch 0,9% NaCl bestimmten Tot-Volumen der Spritze ist auch bei der Spritze kein Adsorptionseffekt festzustellen. Die Recovery-Rate liegt gemittelt über alle Lösungen bei 93% und ist nach Tabelle 25 unauffällig.

^{99m}Tc-DMSA(V): Spritze 1 mL "CODAN" 0,3 mL Testlösung					
^{99m}Tc-DMSA(V)-Stammlösung		^{99m}Tc-DMSA(V)-Verdünnung 1 : 3		^{99m}Tc-DMSA(V)-Verdünnung 1 : 10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	4,5 ± 0,9	Kanüle	4,2 ± 0,2	Kanüle	3,9 ± 0,1
Spritze	1,8 ± 0,3	Spritze	2,2 ± 0,2	Spritze	2,2 ± 1,2
Vial	92,7 ± 1,0	Vial	92,6 ± 0,7	Vial	93,6 ± 1,3

<p>Kanüle 4,5% Spritze 1,8% Vial 92,7%</p>	<p>Kanüle 4,2% Spritze 2,2% Vial 92,6%</p>	<p>Kanüle 3,9% Spritze 2,2% Vial 93,6%</p>
--	--	--

Tabelle 46: Rückstände von ^{99m}Tc-DMSA(V) in 1 mL CODAN (Stammlösung / Verdünnung)

^{99m}Tc-DMSA(V): Spritze 3 mL "BD" 1 mL Testlösung					
^{99m}Tc-DMSA-Stammlösung		^{99m}Tc-DMSA-Verdünnung 1:3		^{99m}Tc-DMSA-Verdünnung 1:10	
n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %	n=3	Rückstände %
Kanüle	1,7 ± 0,5	Kanüle	2,2 ± 0,3	Kanüle	2,0 ± 0,5
Spritze	2,4 ± 0,3	Spritze	2,4 ± 0,6	Spritze	2,0 ± 0,5
Vial	96,5 ± 0,8	Vial	95,9 ± 0,9	Vial	96,5 ± 0,7

<p>Kanüle 1,7% Spritze 2,4% Vial 96,5%</p>	<p>Kanüle 2,2% Spritze 2,4% Vial 95,9%</p>	<p>Kanüle 2% Spritze 2% Vial 96,5%</p>
--	--	--

Tabelle 47: Rückstände von ^{99m}Tc-DMSA(V) in 3 mL BD (Stammlösung / Verdünnung)

Auch bei den 3 ml Spritzen der Firma BD zeigen sich keine auffällige Messwerte (Tabelle 47).

Der radioaktive Rückstand in den Kanülen ist im Mittel 2%. Das entspricht dem Tot-Volumen der Kanüle. Die über Stammlösung und Verdünnungen gemittelte Spritzenadsorption beträgt $2,3\% \pm 0,5\%$, die Recovery-Rate rund 96%. Dies weist nicht darauf hin, dass es bei ^{99m}Tc -DMSA(V), im Gegensatz zu ^{99m}Tc -DMSA(III), zu Adsorptionseffekten in Spritzen und/oder Kanülen kommt (siehe Tabelle 25).

7.11 Erweiterter Test der Spritzen-Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III)

Nach der im „Standard-Protokoll“ festgestellten hohen Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III) wurden zur Abklärung dieses Effekts weitere Experimente mit zusätzlichen Einmal-Spritzen anderer Bauarten durchgeführt.

Dies umfasste einen Re-Test der Spritzen aus dem „Standard-Protokoll“

- 1 mL Luer Tuberkulin-Spritze CODAN
- 3 mL Luer-Lock Spritze BD

sowie Tests von zusätzlichen Spritzen-Mustern unter identischen Bedingungen und einer ähnlichen ^{99m}Tc -DMSA(III) Testlösung.

- 5 mL Luer-Lock Spritze BD
- 1 mL Luer Norm-Ject, HSW
- 2 mL (3 mL) Luer Norm-Ject, HSW
- 5 mL (6 mL) Luer Norm-Ject, HSW

Für den erweiterten Test wurde das Volumen von 40 mL einer ^{99m}Tc -DMSA(III) Testlösung mit der DMSA Konzentration der Stammlösung aus dem „Standard-Protokoll“ benötigt. Anstatt der

Markierung von 5 Kits wurde die ^{99m}Tc -DMSA(III) Lösung als Eigenmarkierung, unter Verwendung des Vorläufers DMSA als Chemikalie, Zinn(II)-Chlorid, Ascorbinsäure als Stabilisator und ^{99m}Tc -Pertechnetat, präpariert (40). Die Qualitätskontrolle ergab eine radiochemische Reinheit nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs (Tabelle 48).

^{99m}Tc -DMSA	Eigenmarkierung	
<i>Präparation</i>	Ergebnis	Sollbereich
Gesamtaktivität	2600 MBq	-
Volumen	40 ml	-
pH-Wert	2,7	2,3 - 3,5
Freies ^{99m}Tc -Pertechnetat	0,4%	-
^{99m}Tc -DMSA(III)	99,6%	Min 95%

Tabelle 48: ^{99m}Tc -DMSA(III) Eigenmarkierung

$^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ – erweiterter Test					
Spritze 1 mL "CODAN" 0,3 mL		Spritze 3 mL "BD" 1 mL		Spritze 5 mL "BD" 2 mL	
n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %
Kanüle	22,1 ± 1,9	Kanüle	7,2 ± 1,2	Kanüle	3,6 ± 0,3
Spritze	10,3 ± 1,1	Spritze	30,8 ± 2,1	Spritze	33,2 ± 4,7
Vial	66,9 ± 2,2	Vial	62,1 ± 1,2	Vial	62,6 ± 5,0

<p>Kanüle 22,1% Spritze 10,3%</p> <p>Vial 66,9%</p>	<p>Kanüle 7,2% Spritze 30,8%</p> <p>Vial 62,1%</p>	<p>Kanüle 3,6% Spritze 33,2%</p> <p>Vial 62,6%</p>
--	---	---

Tabelle 49: Rückstände von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in CODAN und BD Spritzen

Gegenüber dem RENOCIS-Kit zeigte die Eigenmarkierung eine deutlich höhere Adsorption in Spritze und Kanüle. Tabelle 50 weist auf mögliche ursächliche Parameter in der Zusammensetzung der $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ Testlösungen hin.

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$	Stammlösung „Standard-Protokoll“	Lösung erweiterter Test (Re-Test)
<i>Präparation</i>	Kit RENOCIS	Eigenmarkierung
Volumen (0,9% NaCl)	5 mL	40 mL
Aktivitätskonzentration	82 MBq/mL	58 MBq/mL
DMSA	0,20 mg/mL	0,38 mg/mL
Ascorbinsäure	0,17 mg/mL	0,38 mg/mL
Inositol	10 mg/mL	-

Tabelle 50: Testlösungen von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ für Spritzenadsorption

Das erweiterte Experiment wurde als vergleichende Untersuchung durchgeführt. Tabelle 49 zeigt den Vergleich zwischen den im „Standard-Protokoll“ verwendeten Spritzen CODAN 1 ml (Re-Test), den 3 mL Spritzen BD (Re-Test) und den 5 mL Spritzen BD. Alle drei Spritzen sind gleich aufgebaut, mit einer Gummidichtung am Spritzenkolben. Bei der CODAN 1 ml Spritze zeigten Test und Re-Test eine deutlich unterschiedliche, radioaktive Rückhaltung in

der Kanüle ($P < 0,0001$). Im Gegensatz dazu ist die Spritzen-Adsorption mit 10,3% und 10,7% bei Test und Re-Test gleichzusetzen. Ein völlig anderes Bild bietet sich beim Test und Re-Test der 3 mL Spritze BD (Tabelle 51). Hier steigt die Adsorption in der Spritze signifikant ($P < 1 \times 10^{-4}$) von $13,9\% \pm 3,9\%$ auf $30,8 \pm 2,1\%$ (Tabelle 52). Nach Tabelle 50 ist der einzige Unterschied zwischen Test und

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$	„CODAN“ 1 mL	
Rückstand	Test Kit	Re-Test Eigenmarkierung
Kanüle	13,9%	22,1%
Spritze	10,7%	10,3%
Vial	75,0%	66,9%

Tabelle 51: Gegenüberstellung: Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in 1 mL CODAN

Re-Test in der $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ Testlösungen zu suchen. Bei der Re-Test-Lösung (Eigenmarkierung) ist kein Inositol als Stabilisator enthalten. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass auch die Zusammensetzung der Radiopharmaka-Lösung bezüglich der Hilfsstoffe die Adsorption in der Spritze beeinflusst. Eine Abhängigkeit lässt sich aus Tabelle 44, in welcher die Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ mit der Verdünnung und damit einhergehend mit entsprechender Verringerung der Konzentration des Hilfsstoffs Inositol zunahm, interpretieren. In Abbildung 11 sind die experimentellen Daten der Versuche, erhalten aus den Experimenten mit der Spritze 3 mL DB aus Tabelle 44 (Test) und Tabelle 49 (Re-Test), zusammengefasst. Die Spritzen-

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$	„BD“ 3 mL	
Rückstand	Test Kit	Re-Test Eigenmarkierung
Kanüle	4,9 %	7,2 %
Spritze	13,9%	30,8%
Vial	81,0%	62,1%

Tabelle 52: Gegenüberstellung: Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in 3 mL BD

Adsorption wird der Konzentration von Inositol graphische gegenübergestellt.

Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in Spritze 3 mL DB

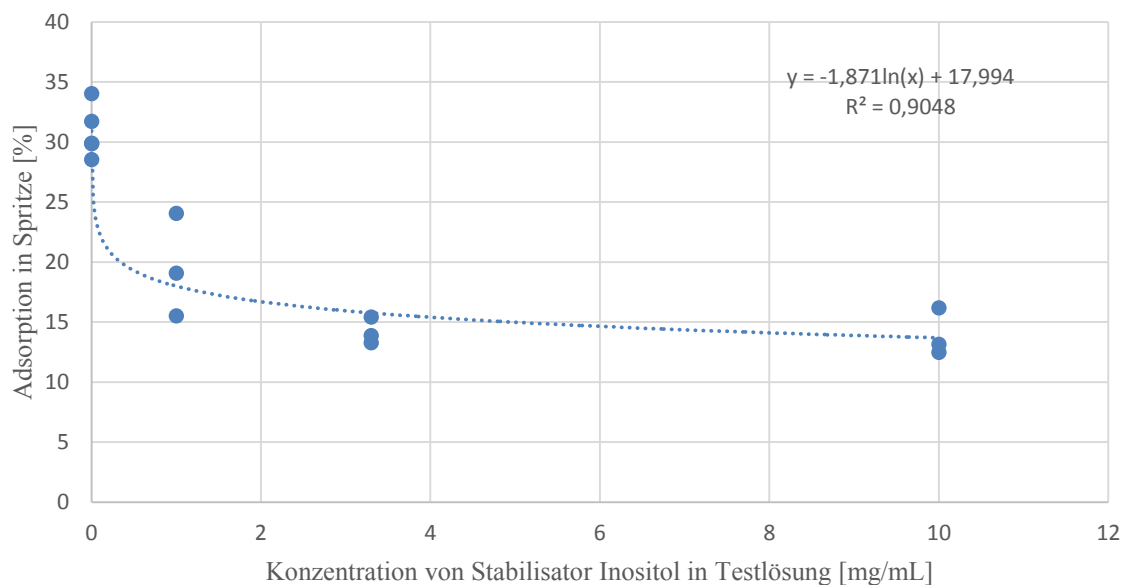


Abbildung 11: Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in Abhängigkeit der Konzentration von Inositol

Unterhalb einer Konzentration des Hilfsstoffes Inositol von 3 mg/mL wird eine deutlich höhere Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III) erkennbar. Dieser Trend ist ebenfalls der Arbeit von Stopar et al (14) zu entnehmen. Hier nimmt die Spritzen-Adsorption mit dem Grad der Verdünnung ebenfalls deutlich zu. Zusätzlich ist in dieser Arbeit ein deutlicher Unterschied in der Spritzenadsorption zwischen dem Kit RENOCIS (Hilfsstoff Inositol) und IZOTOP DMSA (Hilfsstoff Calciumgluconat) erkennbar.

Zusammenfassend sind die Art und die Konzentration der Hilfsstoffe in der markierten Substanz ein zusätzlicher entscheidender Parameter für Adsorptionseffekte.

Betrachtet man die technischen Daten der 1 mL CODAN sowie der 3 mL und 5 mL BD Spritzen, so verwendet CODAN am Spritzen-Stempel eine Silikondichtung, BD jedoch eine Dichtung aus latexfreiem Elastomer. Dieser Unterschied im verwendeten Material dürfte einen deutlichen Einfluss auf die Adsorption von ^{99m}Tc -DMSA(III) haben. Während bei den 1 mL CODAN Spritzen eine Rest-Radioaktivität von 10% gemessen wurde, adsorbierte ^{99m}Tc -DMSA(III) in den beiden BD Spritzen-Bauarten mit Elastomer-Dichtung im Mittel zu 31% und zu 33%. Die Recovery-Rate im Vial (simulierte radioaktive Dosis) lag bei den 3 mL und 5 mL BD Spritzen im Mittel nur bei 62% (Tabelle 49).

Im erweiterten Experiment wurden zusätzlich 3 Spritzen-Bauarten der Firma HSW mit ^{99m}Tc -DMSA(III) untersucht. Die 1 mL Spritze der Firma HSW ist der 1 mL Spritze CODAN in ihrem Aufbau sehr ähnlich. Die 1 mL Spritze HSW enthält jedoch eine Dichtung aus Polyisopren-Kautschuk am Spritzen-Stempel. Mit ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde bei der 1 mL Spritze HSW eine hohe Adsorption von $29,1\% \pm 7,4\%$ festgestellt (Tabelle 53). Gegenüber der 1 mL Spritze CODAN mit einer Adsorption von $10,3\% \pm 1,1\%$ unter identischen Versuchsbedingungen ist die Adsorption bei der 1 mL Spritze HSW mit $P < 0,005$ signifikant erhöht. Die Recovery-Rate beträgt nur mehr 50,8% und stellt damit den niedrigsten Wert von allen durchgeführten Experimenten dar.

Im Gegensatz zu der 1 mL HSW Spritze sind die getesteten 3 mL und 5 mL Spritzen von HSW nur 2-teilig aufgebaut. Spritzen-Zylinder und -Stempel sind selbstdichtend und enthalten keine Gummi- oder Silikondichtung. Die bei der 2-teiligen Spritze 3 mL HSW gefundene Rest-Radioaktivität von $2,4\% \pm 0,4\%$ entspricht, über die Radioaktivitätskonzentration berechnet, einem Tot-Volumen von im Mittel 26 μL . Die Adsorption in der Spritze ist hinsichtlich Tabelle 25 als unkritisch zu bewerten. Gleich zu bewerten ist das

Resultat der 2-teiligen Spritze 5 mL HSW mit $2,6\% \pm 0,8\%$ Rest-Radioaktivität. Die Recovery-Rate ist bei den 2-teiligen Spritze 5 mL HSW $> 90\%$ und damit unauffällig.

$^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ - erweiterter Test					
Spritze 1 mL "HSW" 0,3 mL		Spritze 3 mL "HSW" 1 mL		Spritze 5 mL "HSW" 2 mL	
n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %	n=5	Rückstände %
Kanüle	$19,5 \pm 2,2$	Kanüle	$6,6 \pm 0,5$	Kanüle	$4,6 \pm 1,4$
Spritze	$29,1 \pm 7,4$	Spritze	$2,4 \pm 0,5$	Spritze	$2,6 \pm 0,8$
Vial	$50,8 \pm 9,2$	Vial	$90,7 \pm 0,9$	Vial	$90,4 \pm 2,7$

Tabelle 53: Rückstände von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ in HSW Spritzen

Im Gegensatz zu der 1 mL HSW Spritze sind die getesteten 3 mL und 5 mL Spritzen von HSW nur 2-teilig aufgebaut. Spritzen-Zylinder und -Stempel sind selbstdichtend und enthalten keine Gummi- oder Silikondichtung. Die bei der 2-teiligen Spritze 3 mL HSW gefundene Rest-Radioaktivität von $2,4\% \pm 0,4\%$ entspricht, über die Radioaktivitätskonzentration berechnet, einem Tot-Volumen von im Mittel $26 \mu\text{L}$. Die Adsorption in der Spritze ist hinsichtlich Tabelle 25 als unkritisch zu bewerten. Gleich zu bewerten ist das Resultat der 2-teiligen Spritze 5 mL HSW mit $2,6\% \pm 0,8\%$ Rest-Radioaktivität. Die Recovery-Rate ist bei den 2-teiligen Spritze 5 mL HSW $> 90\%$ und damit unauffällig.

Das erweiterte Experiment mit $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ bestätigt die hohe Adsorption in bestimmten Bauarten von Spritzen, welche mit einer Gummi- oder Silikondichtung ausgestattet sind. Die eigenen experimentellen Ergebnisse decken sich mit der Arbeit von Bauwens et al (33). Diese berichten im Fall der 2-teiligen Spritze 3 mL HSW von einer $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ Rest-Radioaktivität von 2%. In anderen Spritzen-Bauarten (3-teilig mit

Elastomer-Dichtung) wurde, analog zu unseren Ergebnissen, eine Adsorption in der Spritze bis zu 30% gefunden.

8 Diskussion

^{99m}Tc -Radiopharmaka werden weltweit routinemäßig in der nuklearmedizinischen Diagnostik eingesetzt. Diese radioaktiven Arzneimittel enthalten nur eine sehr geringe Menge an pharmazeutisch wirksamer Substanz. Je nach Art des ^{99m}Tc -Radiopharmakons kann eine Adsorption an der Oberfläche des Kunststoffmaterials der Einmalspritze auftreten. Die Literatur zur Adsorption von ^{99m}Tc -Radiopharmaka ist jedoch auf wenige Publikationen beschränkt. Die Ergebnisse dieser publizierten Studien weichen durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden teilweise voneinander ab. Aus diesem Grund entwickelten wir im Rahmen dieser Arbeit ein "Standard-Protokoll", um gängige ^{99m}Tc -Radiopharmaka standardisiert zu testen und zu bewerten. Unser "Standard-Protokoll" entstand durch eine Weiterentwicklung des "Assessment", welches von Gmeiner-Stopar et al (34) beschrieben wurde. Nach diesem "Standard-Protokoll" wurden die zu testenden Spritzen zu einem Drittel mit ^{99m}Tc -Radiopharmakon gefüllt, für 30 min inkubiert und in ein evakuiertes Fläschchen (Vial) entleert. Anschließend wurde im Aktivimeter die Restradioaktivität ausgemessen und dokumentiert. Gemessen wurde dabei die Restaktivität in der Spritze mit Kanüle, in der Kanüle gesondert und im Vial. Die Menge an ^{99m}Tc -Radiopharmakon im Vial repräsentiert die an die den PatientInnen verabreichte Menge. Beim Rückstand der Spritze mit Kanüle wurde von der radioaktiven Konzentration über die Aktivitätskonzentration auf das Volumen zurückgerechnet, um zwischen dem Tot-Volumen der Spritze und der Adsorption des ^{99m}Tc -Radiopharmakons zu unterscheiden. Das Tot-Volumen wurde hier dem gemessenen Gewicht des Flüssigkeitsrests in der Kunststoffspritze, ermittelt in einer gesonderten Versuchsreihe, gleichgesetzt. Dadurch wurde eine Korrelation zwischen tatsächlicher Adsorption und dem in der Einwegspritze zurückgebliebenen Restvolumen nachgewiesen.

Mit dem "Standard-Protokoll" wurden die, in der Abteilung routinemäßig verwendeten Spritzen-Bauarten, 1 mL Tuberkulin-Spritze der Firma CODAN und die 3 mL Luer-Lock-Spritzen der Firma Beckton Dickinson (BD) mit einer Auswahl von ^{99m}Tc -Radiopharmaka experimentell untersucht. Beide Spritzen sind 3-teilig aufgebaut. Neben dem Spritzen-Körper und dem Spritzen-Stempel aus inertem Polyethylen oder Polypropylen enthalten diese Spritzen eine Stempeldichtung aus Elastomer oder Silikon.

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen eine Übersicht über die gemessene Restradioaktivität (Adsorption) der ausgewählten ^{99m}Tc -Radiopharmaka in den Spritzen 1 mL CODAN und 3 mL Luer-Lock BD in unverdünnter Form. Mittels Bestimmung des Tot-Volumens wurden in dieser Arbeit Kriterien ausgearbeitet, ab welcher Rest-Radioaktivität in der Spritze ein

Adsorption in 1 mL Tuberkulin-Spritze "CODAN"

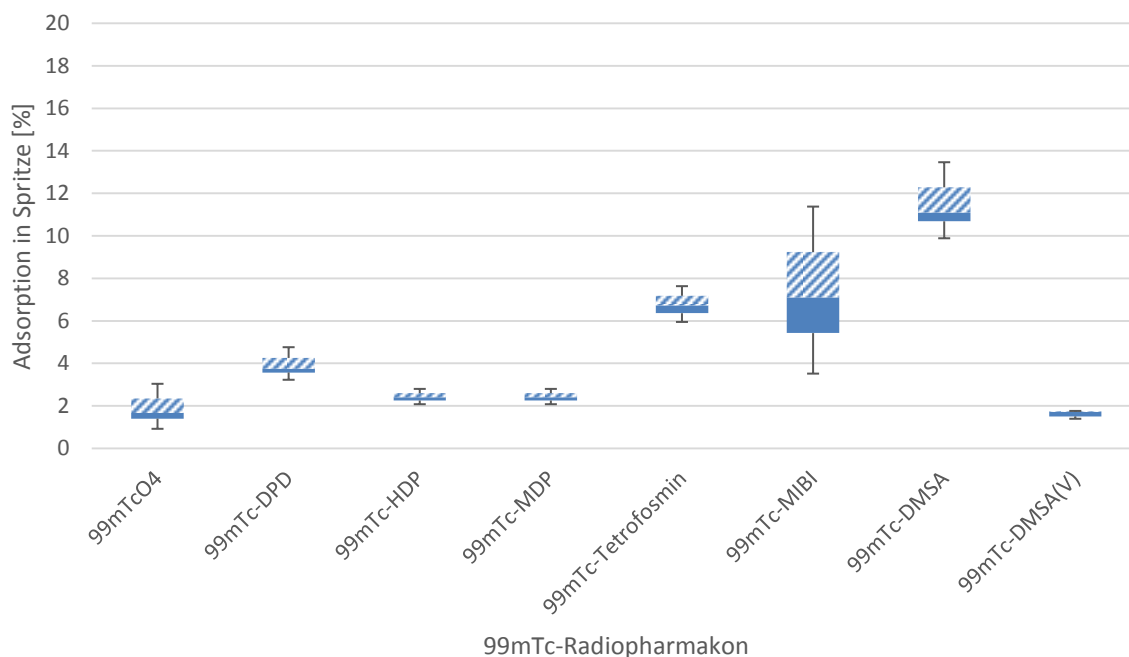


Abbildung 12: Adsorption von ^{99m}Tc-Radiopharmaka in der 1 mL Tuberkulin-Spritze CODAN

Verdacht auf Adsorptionseffekte besteht. Bei der 1 mL Spritze liegt der Grenzwert bei 4%, bei der 3 mL Spritze bei 3%. ^{99m}Tc-Pertheneat (^{99m}Tc-TcO₄), die ^{99m}Tc-Diphosphonate ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HDP und ^{99m}Tc-MDP sowie das „pentavalente“ ^{99m}Tc-DMSA(V) lagen bei beiden Spritzen-Bauarten unter dem erarbeiteten Grenzwert. Die Restradioaktivität entspricht

Adsorption in 3 ml Luer-Lock Spritze "BD"

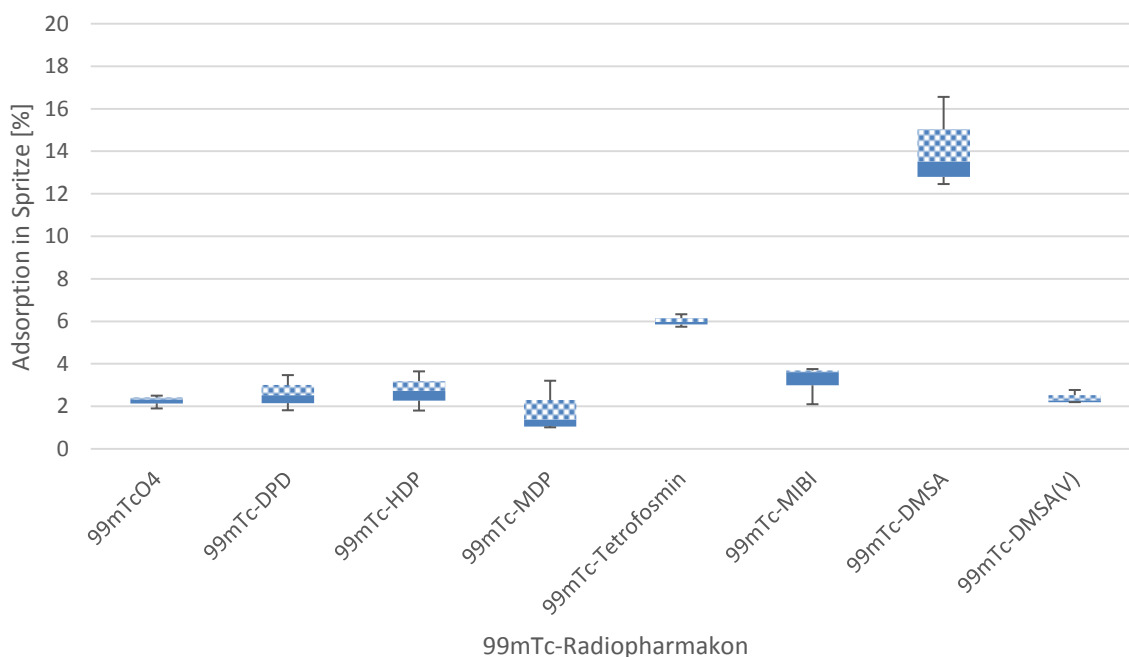


Abbildung 13: Adsorption von ^{99m}Tc-Radiopharmaka in 3 mL Luer-Lock Spritze BD

bei diesen ^{99m}Tc-Radiopharmaka dem Tot-Volumen. Dementsprechend können bei diesen ^{99m}Tc-Radiopharmaka Adsorptionseffekte ausgeschlossen werden. Die in-vitro simulierte

injizierte PatientInnenendosis lag bei den „nicht adsorbierenden“ ^{99m}Tc -Radiopharmaka $> 92\%$. Diese Ergebnisse sind auch gegenüber der Literatur stimmig (14,37).

Bei den Experimenten mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc -Sestamibi (^{99m}Tc -MIBI) und ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde eine signifikante Adsorption in der Spritze festgestellt. Diese ^{99m}Tc -Radiopharmaka sind in der Literatur für die Adsorption bekannt. In den eigenen Experimenten mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin wurde eine Adsorption von 7% gefunden, wobei in der Literatur von einer Adsorption bis zu 30% berichtet wird (37).

^{99m}Tc -MIBI zeigt ebenfalls eine erhöhte Adsorption in den Spritzen. Die Versuche ergaben, dass die Adsorption mit zunehmender Verdünnung steigt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Konzentration des Komplexliganden MIBI und der Adsorption in der Spritze nachgewiesen. Das unverdünnte, nach Herstellervorschrift präparierte ^{99m}Tc -MIBI zeigte in der 3 mL Spritze BD eine insignifikante Restradioaktivität von im Mittel 3,3%. Eine ebenfalls insignifikante Restradioaktivität von ^{99m}Tc -MIBI direkt aus der Kit-Präparation mit ca. 3% in BD Spritzen mit ähnlicher MIBI Konzentration wird in der Literatur bestätigt (14). Der Test mit einer 1:10 verdünnten ^{99m}Tc -MIBI-Lösung ergab mit dem „Standard-Protokoll“ eine signifikant erhöhte Adsorption von 9%. In der 1 mL Tuberkulin-Spritze CODAN wurde mit 13% der Höchstwert in der 1:10-Verdünnung gemessen. Bei ^{99m}Tc -MIBI scheint die Verdünnung einen maßgeblichen Einfluss auf die Rate an Adsorption zu haben. Dieser Effekt könnte auch mit dem in einer Studie gefundenen hohen Spritzen-Rückhalt von 11-22% in Zusammenhang stehen (26).

Wie aus Vergleichsstudien zu erwarten war, hatte das schwefelhaltige ^{99m}Tc -DMSA(III) im Verlauf der Studie die höchsten Adsorptionswerte. Im Laufe der Experimente mit dem "Standard-Protokoll" zeigten sich Adsorptionswerte für die 1 mL Tuberkulinspritze von CODAN von 10,7% und 13,9% für die 3 mL Luer-Lock-Spritze von BD mit ^{99m}Tc -DMSA(III), präpariert aus dem Kit nach Herstellerangaben. Mit der 1:10 Verdünnung der ^{99m}Tc -DMSA(III) stieg die Adsorption in der 3 mL BD Spritze auf fast 20%. Dieser Effekt wurde in einem nachfolgenden Experiment im Detail untersucht. Es sei zu betonen, dass der mit dem gleichen Grundstoff DMSA (Dimercaptobernsteinsäure) erzeugte „pentavalente“ ^{99m}Tc -DMSA(V) Komplex experimentell eine insignifikante Adsorption in der Spritze zeigte.

In dieser Arbeit wurde zusätzlich die Rest-Radioaktivität in der Kanüle bestimmt. Für alle Versuche wurde die gleiche Typ Braun Sterican 0,9x70mm verwendet. Das Tot-Volumen der

Kanüle wurde gravimetrisch im Mittel mit 19 µL bestimmt. Dies ergibt ein Anteil von rund 2% der gesamten Radioaktivität in der Spritze.

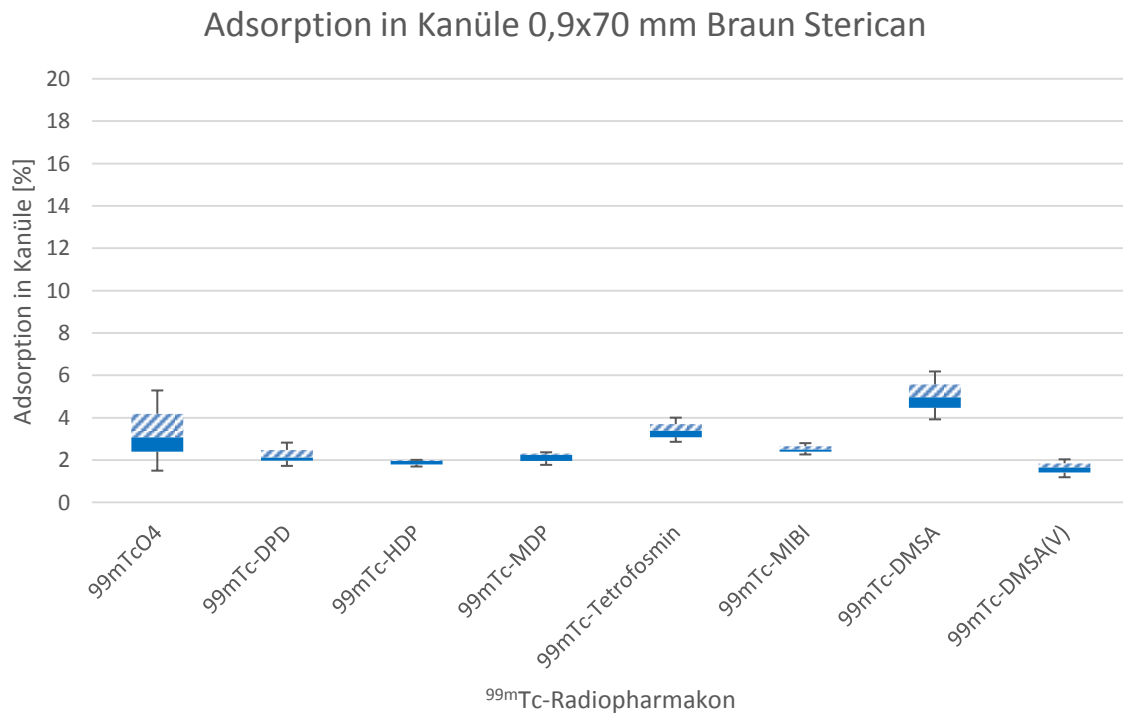


Abbildung 14: Adsorption von ^{99m}Tc-Radiopharmaka in der Kanüle Braun 0,90x70mm

Abbildung 14 zeigt die Rest-Radioaktivität der ^{99m}Tc-Radiopharmaka in der verwendeten Kanüle. Bei den ^{99m}Tc-Radiopharmaka ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HDP, ^{99m}Tc-MDP, ^{99m}Tc-MIBI und ^{99m}Tc-DMSA(V) wurde keine relevante Adsorption festgestellt. Auffällig ist ^{99m}Tc-Pertechnetat. Eine mögliche Erklärung ist eine chemisch reduzierende Substanz in der Kanüle, welche ^{99m}Tc-Pertechnetat in unlösliches ^{99m}Tc-Kolloid verwandelt. Analog zu der Adsorption in der Spritze zeigten ^{99m}Tc-Tetrofosmin und ^{99m}Tc-DMSA(III) auch einen bis zu 5% erhöhte radioaktiven Rückstand in der Kanüle. Laut Herstellerspezifikation ist die Kanüle mit einer dünnen Silikonschicht überzogen. Eine Reaktion mit dem Silikonüberzug könnte die Ursache für die in der Kanüle experimentell gefundenen, erhöhten Rest-radioaktivitäten bei den beiden ^{99m}Tc-Radiopharmaka sein.

Nach der im „Standard-Protokoll“ festgestellten hohen Adsorption von ^{99m}Tc-DMSA(III) wurden zur Abklärung dieses Effekts erweiterte Experimente mit zusätzlichen Einmal-Spritzen durchgeführt. Getestet wurden die zusätzlichen Spritzenmuster unter identischen Bedingungen mit einer ähnlichen ^{99m}Tc-DMSA(III) Testlösung. Die beiden im "Standard-Protokoll" verwendeten Spritzen, die einen 3-teiligen Aufbau besitzen, wurden im Versuch um eine 3-teilige Tuberkulin-Spritze des Herstellers Firma Henke-Sass-Wolf (HSW) ergänzt. Zusätzlich wurden zwei Bauarten von Spritzen des Herstellers HSW mit einem 2-teiligen

Aufbau eingesetzt. Bei einem 2-teilig Aufbau sind Spritzen-Körper und -Stempel selbstdichtend und enthalten keine Gummi- oder Silikondichtung. Die Spritzen können somit in zwei Gruppen unterteilt werden (Tabelle 54).

Gruppe 1, 3-teilig, Aufbau mit Dichtung	Gruppe 2, 2-teilig, Aufbau ohne Dichtung
1 mL Tuberkulin CODAN	3 mL HSW
1 mL Tuberkulin HSW	5 mL HSW
3 mL Luer-Lock BD	
5 mL Luer-Lock BD	

Tabelle 54: Erweiterter Test mit $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$: Spritzen-Bauarten

Abbildung 15 zeigt, dass vor allem die Spritzen-Typen der Gruppe 1, welche die Spritzen der Firmen CODAN 1 mL (10,3%), BD 3 mL (30,8%), BD 5 mL (33,2%) und HSW 1 mL (29,1%) enthalten, stark erhöhte Adsorptionswerte aufweisen. Eine besonders hohe Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ findet man mit > 30% in den 3-teiligen Spritzen von BD und HSW. Diese Spritzen haben eine Stempeldichtung aus Elastomer oder Polyisopren. In der Gruppe 2 haben die 3 mL und 5 mL zweiteiligen Spritzen der Firma HSW, ohne Dichtung, eine Rest-Radioaktivität von 2,4-2,6% die annähernd dem Tot-Volumen entspricht. Diese experimentellen Ergebnisse mit $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ bestätigen die hohe Adsorption in bestimmten Bauarten von Spritzen, welche mit einer Gummi- oder Silikondichtung ausgestattet sind, und decken sich mit Arbeiten aus der Literatur (30,33).

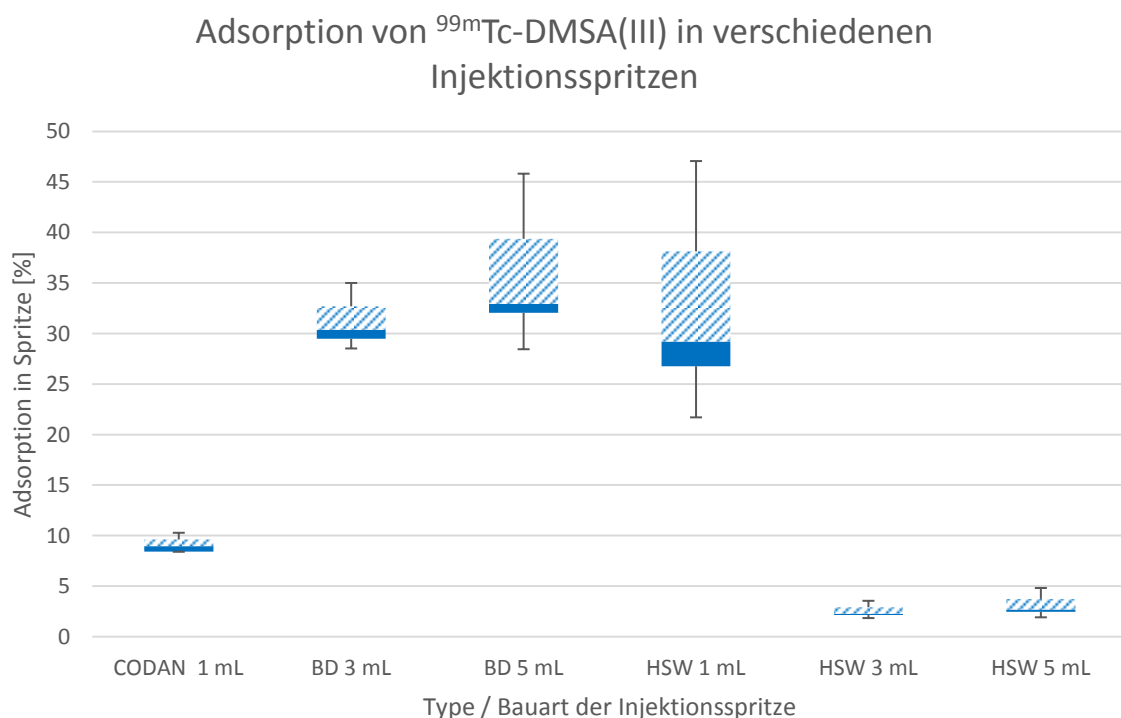


Abbildung 15: Adsorption von $^{99m}\text{Tc-DMSA(III)}$ mit 2-teiligen und 3-teiligen Injektionspritzen

In beiden Arbeiten wird mit ^{99m}Tc -DMSA(III) bei 2-teiligen Spritzen (ohne Dichtung) von 2% Rest-Radioaktivität berichtet (30,33). In anderen Spritzen-Bauarten (3-teilig mit Elastomer-Dichtung) wurde, analog zu den eigenen Ergebnissen, eine Adsorption in der Spritze bis zu 30% gefunden.

Wenn man das Kriterium der Rest-Radioaktivität von $< 15\%$ (34) anwendet, sind die getesteten Spritzen der Firma BD sowie die 1 mL Tuberkulin-Spritze HSW aufgrund der Adsorption für die Applikation von ^{99m}Tc -DMSA(III) an PatientInnen ungeeignet. Ebenso wurde bei den Versuchen mit ^{99m}Tc -DMSA(III) ein Anstieg der Adsorption beim Verdünnen über das vom Kit-Hersteller empfohlene maximale Volumen gefunden. ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde alternativ auch in einer Eigensynthese hergestellt, jedoch wurde auf den Hilfsstoff Inositol verzichtet. In diesen Versuchen stieg die Rest-Radioaktivität in der Spritzen-Bauart 3 mL BD von 14% auf $>30\%$. Dies ist der Beweis eines zusätzlichen Zusammenhangs zwischen Spritzen-Adsorption und der Konzentration des Hilfsstoffs. Bei ^{99m}Tc -DMSA(III) ist lediglich eine steigende Spritzen-Adsorption mit zunehmender Verdünnung der Lösung in der Literatur bekannt (34).

Im Rahmen unserer Analysen wurden die routinemäßig an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin verwendeten Injektionsspritzen auf die Adsorption von ^{99m}Tc -Radiopharmaka überprüft. Die Spritzen zeigten bei allen ^{99m}Tc -Radiopharmaka mit Ausnahme von ^{99m}Tc -DMSA(III) eine unkritische Adsorption $< 15\%$. Bei ^{99m}Tc -DMSA(III) wurde bei einer, in der Routine eingesetzten Spritzen-Bauart eine Adsorption von rund 15% festgestellt. Als Maßnahme ist hier eine Injektionsspritze zu verwenden, welche sich bei der Qualitätsprüfung als geeignet erwiesen hat.

Bei der Verdünnung des Radiopharmakons kann sich die Adsorption in der Spritze noch weiter erhöhen. Wenn eine Verdünnung des Radiopharmakons angestrebt wird, ist zusätzlich die Qualitätsprüfung der Injektionsspritze mit dem verdünnten Radiopharmakon auf Adsorptionseffekte notwendig.

Diese Studie zeigt, dass bestimmte marktgängige Injektionsspritzen für die Verabreichung bestimmter ^{99m}Tc -Radiopharmaka, wie ^{99m}Tc -DMSA(III), ^{99m}Tc -Sestamibi oder ^{99m}Tc -Tetrofosmin ungeeignet sein können. Durch die Adsorption des ^{99m}Tc -Radiopharmakons in der Spritze kommt es bei der humanen Applikation zu einer Unterdosierung, was zu einer schlechten Bildqualität oder verlängerten Aufnahmezeit bei der Untersuchung führt. Im Extremfall ist die nuklearmedizinische Untersuchung nicht befundbar.

Die Eignung einer Spritzenbauart für ein bestimmtes ^{99m}Tc -Radiopharmakon kann mittels der entwickelten Qualitätsprüfung ermittelt werden. Das notwendige Material ist in jeder nuklearmedizinischen Einrichtung vorhanden. Die Prüfung kann von einer Radiologietechnologin durchgeführt werden:

- Aufziehen des ^{99m}Tc -Radiopharmakons in die Injektionsspritze wie für eine Patientin
- Messen der befüllten Injektionsspritze im Aktivimeter
- Befüllte Injektionsspritze 30 min inkubieren lassen
- Entleeren der Spritze in ein evakuiertes Einstichfläschchen. (Bestandteil eines $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generators)
- Messen der entleerten Injektionsspritze im Aktivimeter
- Berechnung des radioaktiven Rückstands in der Injektionsspritze.
- Beträgt der Rückstand mehr als 15% ist die Spritzenbauart als ungeeignet zu beurteilen.

Durch diese einfache in-vitro Qualitätsprüfung wird die Unterdosierung eines Radiopharmakons infolge Spritzenadsorption vermieden.

9 Literaturverzeichnis

1. König F, Holzmannhofer J, Dobrozemsky G, Hrsg. Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: Eine Einführung. 4. Auflage. Facultas; Wien; 2017.
2. Kamke D, Walcher W, Hrsg. Physik für Mediziner. 2. Auflage. Vieweg+Teubner Verlag; Wiesbaden; 1994.
3. Wenisch T, Hrsg. Physik Chemie, Biologie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. 2. Auflage. Elsevier Urban & Fischer; München; 2009.
4. Schicha H, Schober O, Hrsg. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung; 7. Auflage. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften; Stuttgart; 2013.
5. Mortimer CE, Müller U, Hrsg. Chemie: Das Basiswissen der Chemie; 10. Auflage. Thieme; Stuttgart; 2010.
6. Sauter E, Hrsg. Grundlagen des Strahlenschutzes. 2. Auflage. Thieme; München; 1983.
7. Kuwert T, Bockisch A, Ell PJ, Hrsg. Nuklearmedizin: 143 Tabellen. 4. Auflage. Thieme; Stuttgart; 2008.
8. Karstens JH, Janssen SI, Werner M, Meyer A, Bruns F, Meier K et al., Hrsg. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 5. Auflage. Lehmanns Media; Berlin; 2010.
9. Harten U, Hrsg. Physik für Mediziner: Eine Einführung. 13. Auflage. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg; 2011.
10. Francis M. et al. Comparative evaluation of three diphosphonates: in vitro adsorption (C- 14 labeled) and in vivo osteogenic uptake (Tc-99m complexed). J Nucl Med 1980; 21:1185–9.
11. Lou K. et al. Technetium-99m-pertechnetate whole-body SPET/CT scan in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients is a useful imaging modality in detecting remnant thyroid tissue, nodal and distant metastases before ¹³¹I therapy. A study of 416 patients. J Nucl Med 2018; 2:121–4.
12. Dössel O, Hrsg. Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Vieweg; Berlin; 2016.
13. Montana L. et al. Yttrium-90 – Current Status, Expected Availability and Applications of a High Beta Energy Emitter. CRP 2012; 5:253–63.

14. Mushtaq A. et al. Adsorption of (99m)Tc-radiopharmaceuticals onto injection vials and syringes. *J Nucl Med Technol* 2008; 36:91–4.
15. Zolle I, Hrsg. *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. 1. Auflage. Springer-Verlag; Berlin; 2007.
16. Salehi N. et al. Technetium-99m radiopharmaceutical preparation by surface adsorbed stannous ions. *J Nucl Med* 1987; 28:1041–6.
17. Steigman J, Eckelman WC, Hrsg. *Nuclear Science Series: The Chemistry of Technetium in Medicine*. 1. Auflage. National Academy Press; Washington, D.C.; 1992.
18. Polatom. *Arzneimittelinformation Poltechnet 8,0-175 GBq Radionuklidgenerator*. Otwock Polen; 2015.
19. Maioli C. et al. Quality control on radiochemical purity in Technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: Three years of experience on 2280 procedures. *Acta Biomed* 2017; 88:49–56.
20. Selivanova S. et al. Clinical Trial with Sodium 99mTc-Pertechnetate Produced by a Medium-Energy Cyclotron: Biodistribution and Safety Assessment in Patients with Abnormal Thyroid Function. *J Nucl Med* 2017; 58:791–8.
21. Kawamura J. et al. Validity of 99m Tc Dimercaptosuccinic Acid Renal Uptake for an Assessment of Individual Kidney Function. *J Urol* 1978; 119:305–9.
22. Beatović S. et al. Measurement of renal function by calculation of fractional uptake of technetium-99m dimercaptosuccinic acid. *Nucl Med Rev* 2004; 7:49–52.
23. Silov G. et al. Radionuclide imaging for breast cancer diagnosis and management: is technetium-99m tetrofosmin uptake related to the grade of malignancy? *J Nucl Med* 2014; 2:87–9.
24. Boiten H. et al. Long-term prognostic value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2012; 19:907–13.
25. Romanidis K. et al. Parathyroid adenoma detected with 99mTc-tetrofosmin dual-phase scintigraphy: a case report. *BMC Research Notes* 2014; 7:335.

26. Swanson T. et al. Adsorption of ^{99m}Tc -sestamibi onto plastic syringes: Evaluation of factors affecting the degree of adsorption and their impact on clinical studies. *J Nucl Med Technol* 2013; 41:247–52.
27. Okamoto Y. Accumulation of technetium-99m methylene diphosphonate. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endod* 1995; 80:115–9.
28. Wong KK, Piert M. Dynamic bone imaging with ^{99m}Tc -labeled diphosphonates and ^{18}F -NaF: Mechanisms and applications. *J Nucl Med* 2013; 54:590–9.
29. Göransson M, Jansson B. Adsorption of radiopharmaceutical injections in disposable plastic syringes. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:1069.
30. Galbraith W. et al. Assessment of ^{99m}Tc -succimer residual activity using inert nonreactive syringes. *J Nucl Med Technol* 2015; 43:61–3.
31. Jansson B. et al. Adsorption of some technetium-99m radiopharmaceuticals onto disposable plastic syringes. *J Nucl Med Technol* 1998; 26:196–9.
32. Bartosch R. et al. Adsorption of technetium-99m tetrofosmin and technetium-99m furifosmin on plastic syringes. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1333–5.
33. Bauwens M. et al. Retention of ^{99m}Tc -DMSA(III) and ^{99m}Tc -nanocolloid in different syringes affects imaging quality. *Nucl Med Commun* 2014; 35:433–7.
34. Stopar T. et al. Adsorption of radiopharmaceuticals to syringes: setting up a reliable protocol for its assessment. *Nucl Med Commun* 2007; 28:951–5.
35. Concil of Europe. *Europäisches Arzneibuch*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 2017.
36. Concil of Europe. *Europäisches Arzneibuch: Methode 2.2.66 Detektion und Messung von Radioaktivität*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 2017.
37. Gunasekera R. et al. Adsorption of radiopharmaceuticals to syringes leads to lower administered activity than intended. *Nucl Med Commun* 2001; 22:493–7.
38. Concil of Europe. *Europäisches Arzneibuch: Monographie 0641 (^{99m}Tc) Technetium-Medronat-Injektionslösung*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag; Stuttgart; 2017.
39. Westera G. et al. A convenient Method for the Preparation of $^{99m}\text{Tc(V)}$ dimercaptosuccinic acid ($^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA). *Int J App Radiat Isot* 1985; 36:311–2.

40. International Atomic Energy Agency. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. IAEA TRS-466: IAEA; Vienna; 2008.