

# Radiologischer Kurs

## Teil Nuklearmedizin

Im Gegensatz zum Bereich Strahlentherapie, in dem u.a. auch radioaktive Substanzen in Form von umschlossenen, kapselförmigen Strahlenquellen angewendet werden, verwendet man in der Nuklearmedizin offene, radioaktive Präparate, meistens in flüssiger Form, die z.B. durch Einspritzen in die Blutbahn oder durch orale Applikation als Testsubstanzen in den Patientenkörper eingebracht werden. Aufgrund ihrer chemischen bzw. physikochemischen Eigenschaften verteilen sich die verschiedenen Testpräparate räumlich und zeitlich in charakteristischer Weise im Organismus und Abweichungen von der normalen Verteilung können über Stoffwechsel- und Funktionsstörungen, Parenchymdefekte oder andere krankhafte Veränderungen Aufschluss geben. Die Anwendung der offenen radioaktiven Präparate dient somit der Diagnostik. Darüber hinaus können radioaktive Substanzen auch zu therapeutischen Zwecken in den Patientenkörper eingebracht werden. Aufgrund einer Anreicherung der Radioaktivität, z.B. in Krebsgeweben, kann eine selektive Freisetzung von Strahlungsenergie in dem krankhaften Bereich erzielt und therapeutisch genutzt werden.

Die beschriebenen Anwendungen "offener radioaktiver Präparate" stellen den Hauptteil der Tätigkeit des Nuklearmediziners dar. Nach der Gebietsdefinition der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sowie der Weiterbildungsordnung der Ärztekammer umfasst die Nuklearmedizin jedoch auch die diagnostische und therapeutische Anwendung weiterer kernphysikalischer Methoden, vor allem z.B. die Nutzung der magnetischen Kernspinresonanz in Form der MR-Tomographie und MR-Spektroskopie.

## Physikalische Grundlagen

Atomkerne bestehen bekanntlich aus Protonen und Neutronen, bis auf den Wasserstoffkern, der nur ein Proton enthält. Durch den Beschuss mit Elementarteilchen - z.B. im Kernreaktor oder im Zyklotron - können von praktisch allen biologisch interessierenden Elementen radioaktive Isotope künstlich erzeugt werden. Deren Strahlungseigenschaften sind allerdings sehr unterschiedlich.

Grundsätzlich unterscheiden wir zwischen Alpha-, Beta- und Gammastrahlung. Alphastrahlung bedeutet die Emission von Heliumkernen, die aus 4 Nukleonen, nämlich 2 Protonen und 2 Neutronen bestehen. Betastrahlung bedeutet die Emission von Elektronen und Gammastrahlung die von Photonen.

Alphastrahlung kommt bei den künstlichen Radionukliden praktisch nicht vor. Dennoch gibt es einen für die Nuklearmedizin nützlichen Alphastrahler, nämlich das natürliche Radionuklid Radium-224, das früher "Thorium-X" genannt wurde. Radium-224 ist im Gegensatz zu dem Radium der Madame Curie sehr kurzlebig und hat eine Halbwertszeit von nur 2,4 Tagen. Es wird therapeutisch bei der Bechterew-Erkrankung des Skelettsystems eingesetzt. Die wichtigsten nuklearmedizinisch verwendeten Radionuklide sind entweder reine Beta- oder Gammastrahler bzw. Radionuklide, die beide Strahlenarten emittieren.

## $\beta^-$ -Zerfall

Protonen und Neutronen im Kernverband haben die Möglichkeit, ihre charakteristischen Eigenschaften auszutauschen, wobei Elektronen bzw. Positronen aus dem Kern emittiert werden und das ganze System in einen stabilen Zustand übergeht.

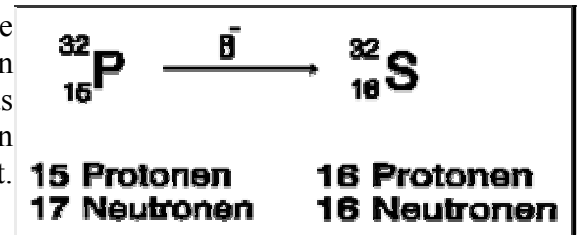


Figure 1:  $\beta^-$ -Zerfall (Neutronenüberschuß)

Ist es in einem Atomkern zu einem Neutronenüberschuß gekommen - z.B. durch einen Neutronen-Beschuss - so kommt es zu einem  $\beta^-$ -Zerfall, indem sich ein Neutron in ein Proton umwandelt und die dabei kurzzeitig auftretende freie negative elektrische Ladung als Elektron emittiert wird. Mit diesem Vorgang ist aber das ursprünglich vorhandene Nuklid zerfallen, denn die Zahl der Protonen im Kern und damit die Ordnungszahl hat sich um eins erhöht. Das neu entstandene Atom hat also andere chemische Eigenschaften als seine Muttersubstanz. Da die Wahrscheinlichkeit für diesen Zerfall sehr kleine Werte annehmen kann, existieren die nicht stabilen Atome unter Umständen für sehr lange Zeit.

## $\beta^+$ -Zerfall und Elektroneneinfang

Kommt es in einem Atomkern dagegen zu einem Protonenüberschuß, so besteht die Möglichkeit der Umwandlung eines Protons in ein Neutron bei gleichzeitige Emission eines Positrons (Teilchen mit positiver Elementarladung, das in allen übrigen physikalischen Eigenschaften mit dem Elektron übereinstimmt). Positronen sind nicht beständig, da sie sich sofort mit einem der in Materie zahlreich

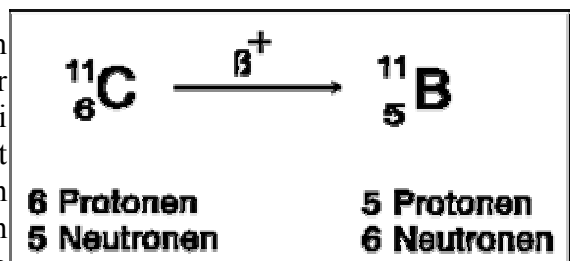


Figure 2:  $\beta^+$ -Zerfall (Protonenüberschuß)

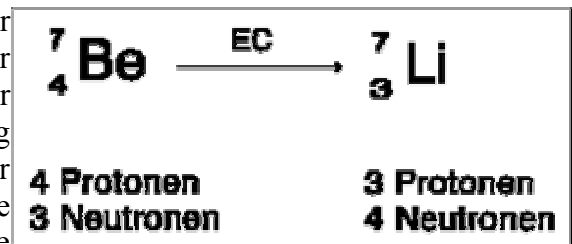
vorhandenen Elektronen vereinigen und dabei die gesamte Masse der beiden Partner in Strahlungsenergie verwandelt wird. Die bei dieser Paar-Vernichtung in zwei Photonen von je 511 keV umgesetzte Energie beträgt demnach 1,022 MeV. Photonen der Energie 511 keV treten also immer unmittelbar nach der Positronenemission auf. Grundlage für die später erläuterte Positronen-Emissionstomographie (PET) ist die Tatsache, dass die beiden Positronen stets unter einem Winkel von 180, also in entgegengesetzter Richtung emittiert werden. Damit ein Positronenzerfall überhaupt möglich ist, muss die gesamte zur Verfügung stehende Zerfallsenergie also größer als 1,022 MeV sein.

Ist die Zerfallsenergie kleiner, so kann es trotzdem zu einer Umwandlung kommen, indem der Kern aus seiner Hülle ein Elektron einfängt (Elektroneneinfang) und damit unter Umgehung der Emission eines Positrons und der damit verbundenen Vernichtungsstrahlung ein Proton in ein Neutron umwandelt. Im neu gebildeten Atom fehlt nun in einer der innersten Schalen der Atomhülle ein Elektron, das ersetzt werden muss. Bei der Wiederauffüllung der

Elektronenhülle wird dann die charakteristische Röntgenstrahlung des Tochterelements emittiert.

## Gamma-Strahlung

Bei der Mehrzahl der Kernzerfälle wird ein Teil der Zerfallsenergie unmittelbar nach der Teilchenemission als Photonen- oder Gammastrahlung frei. Diese Gammastrahlung ebenso wie die Vernichtungsstrahlung bei der Positronenemission ist die bei der Szintigraphie verwandte Nutzstrahlung. Dagegen ist die Betastrahlung im Rahmen diagnostischer Maßnahmen unerwünscht, weil sie nur zur Strahlenbelastung des Patienten beiträgt und damit die applizierbare Aktivität eines Radionuklids begrenzt. Bei therapeutischen Maßnahmen ist dagegen die hohe Ionisierungsstärke der Beta- (evtl. auch Alpha-) Korpuskularstrahlung erwünscht.



**Figure 3: Elektroneneinfang (Protonenüberschuß)**

## Metastabile Nuklide

Bei einigen Nukliden beansprucht der an den Zerfall sich anschließende Übergang in den Grundzustand eine längere Zeit. Damit wird es möglich, die Tochtersubstanz nach dem Betazerfall und vor der Emission der Gammastrahlung chemisch abzutrennen und als reinen Gammastrahler zu verwenden. Diese Erscheinung wird Kernisomerie genannt, der angeregte Zustand mit langer Lebensdauer wird metastabil bezeichnet und deshalb die Kernisomerie durch ein kleines "m" gekennzeichnet (z.B. Tc-99m).

Die K-Strahler (Elektroneneinfang) und die isomeren Nuklide sind grundsätzlich für die Szintigraphie sehr gut geeignet, da sie primär keine Korpuskularstrahlung emittieren und daher aus ihrer Applikation eine nur geringe Strahlenexposition resultiert.

## Gesetz des radioaktiven Zerfalls

Sehr bald nach Entdeckung des radioaktiven Kernzerfalls durch Becquerel 1896 wurde erkannt, daß keine äußeren Einwirkung die Zahl der Zerfälle pro Zeiteinheit  $dN/dt$  in einer radioaktiven Substanz zu ändern vermag. Die Zahl der Zerfälle wird ausschließlich durch die Zahl  $N$  der noch vorhandenen "zerfallsbereiten" Nuklide bestimmt und ist ihr direkt

proportional. Da die Zerfälle zugleich die zeitliche Änderung (Abnahme) der Zahl der noch vorhandenen Nuklide bedeuten, kann man mit einem Proportionalitätsfaktor schreiben:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N$$

Aus dieser fundamentalen Beziehung folgt durch Integration das bekannte Zerfallsgesetz:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Demnach ergibt sich die Zahl  $N(t)$  der zum Zeitpunkt  $t$  noch vorhandenen radioaktiven Atome das Produkt aus der Anfangszahl  $N_0$  mit einem exponentiell mit der Zeit abnehmenden Faktor. Die Aktivität  $A$  ist der Anzahl der Atome proportional. Deshalb gilt ebenso:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Die Zerfallskonstante ist eine wenig anschauliche und daher selten gebrauchte Größe. Statt dessen wird die "Zerfallsgeschwindigkeit" eines Nuklids besser durch die Halbwertszeit (**HWZ**) charakterisiert, das ist die Zeit, nach der eine anfangs vorhandene Aktivität auf die Hälfte abgefallen ist. Die Umrechnung zwischen Halbwertszeit und Zerfallskonstante kann nach folgenden Beziehungen vorgenommen werden:

$$\lambda = \frac{0,693}{HWZ} \quad \text{bzw.} \quad HWZ = \frac{0,693}{\lambda}$$

Eingesetzt in das Zerfallsgesetz ergibt sich dann:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-\frac{0,693}{HWZ} t}$$

Bei der praktischen Arbeit mit Radionukliden ist es immer wieder notwendig, die aktuelle Aktivität eines Präparates zu bestimmen, wenn seit der Kalibrierung eine bestimmte Zeit verflossen ist oder die Zeitdauer zu bestimmen, die abgewartet werden muss, damit eine vorhandene Aktivitätsmenge auf einen bestimmten Bruchteil abgeklungen ist. Dies erfolgt sehr einfach anhand des o.a. Zerfallsgesetzes mittels Taschenrechner oder einer Tabelle der  $e$ -Funktion. Eine Aktivitätsmenge nimmt ab auf z.B. 10% nach 3,3 Halbwertszeiten,

1% " 6,7 "

0,1% " 10 "

0,0001% " 20 "

## Maßeinheiten der Radioaktivität

Die Zahl der Zerfälle pro Zeiteinheit ist eine charakteristische Größe für eine radioaktive Substanz, sie wurde als internationale Maßeinheit der Radioaktivität eingeführt und wird mit **Becquerel** (abgekürzt: Bq) bezeichnet. Eine radioaktive Substanz hat die Aktivität 1 Bq, wenn im Mittel pro Sekunde ein Zerfall stattfindet. Für praktische Zwecke ist diese Einheit zu klein, verwendet werden häufiger das **Giga-Becquerel** ( $10^9$ Bq) oder das **Mega-Becquerel** ( $10^6$ Bq). Daneben wird immer noch häufig die früher übliche Einheit, das **Curie** (Ci) verwendet, welches der Aktivität von 1 g natürlichen Radiums bzw.  $3,7 \cdot 10^{10}$  Zerfälle/s (37 GBq) entspricht.

Das Becquerel ist ein Maß für die Zahl der Zerfälle pro Zeiteinheit in einer radioaktiven Substanz. Die Intensität der Strahlung resultiert aus Aktivität und Emissionswahrscheinlichkeit pro Zerfall, welche aus dem Zerfallsschema des betreffenden Nuklids entnommen werden kann.

Beim praktischen Arbeiten mit radioaktiven Tracern ist es oft wichtig, die mit einer bestimmten Aktivität verbundene Substanzmenge zu kennen. Deshalb wurde der Begriff der **spezifischen Aktivität** geschaffen, bei dem die pro Gramm Substanz vorhandene Aktivität angegeben wird. Die spezifische Aktivität ist bei allen Radiopharmaka auf dem Behälter vermerkt. Enthält eine radioaktive Substanz ausschließlich radioaktive Atome, so heißt sie **trägerfrei**.

Die Masse eines trägerfreien Radionuklids kann bei Kenntnis der Aktivität und der Halbwertszeit berechnet werden:

$$m = M \cdot A \cdot HWZ \cdot 2,1 \cdot 10^{-19}$$

Hierbei bedeuten m = Masse der Substanz in Gramm

M = Molgewicht

HWZ = Halbwertszeit in Tagen

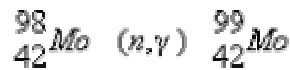
A = Aktivität in Becquerel

## Herstellung radioaktiver Nuklide

Einige radioaktive Nuklide kommen in der Natur vor, und zwar vorwiegend bei Elementen hoher Ordnungszahl (größer 80). Sie werden jedoch für medizinische Zwecke kaum benützt, das es möglich ist, Radioisotope von weit besser geeigneten chemischen Elementen preiswert künstlich herzustellen. Dies geschieht durch Kernreaktionen, bei denen zusätzliche Nukleonen in stabile Nuklide eingebaut werden bzw. Nukleonen aus dem Kernverband herausgelöst

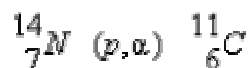
werden. Zur Beschreibung solcher Kernreaktionen werden Reaktionsgleichungen verwendet, bei denen zwischen Ausgangsnuklid und Reaktionsprodukt in einer Klammer vorn das die Reaktion auslösende und daneben das ausgesandte Teilchen geschrieben werden.

$\beta^-$ -Strahler entstehen häufig aus einem stabilen Nuklid durch Neutronenanlagerung z.B.:



Mit der Gammastrahlung wird die sofort freiwerdende Bindungsenergie des Neutrons weggetragen. Da Neutronen keine elektrische Ladung tragen, können sie ohne großen Kraftaufwand in die Nähe der Atomkerne gebracht werden, für die Anlagerungsreaktion sind also keine energiereichen Partikel notwendig.

Positronen- und K-Strahler haben einen Überschuss an Protonen im Kern. Der einfachste und ergiebigste Weg zu ihrer Erzeugung ist die direkte Protonenanlagerung, z.B.:



Dazu muss die elektrostatische Abstoßung zwischen den positiv geladenen Protonen und dem ebenfalls positiv geladenen Kern überwunden werden, wozu nur sehr energiereiche Protonen imstande sind. Solche energiereichen Protonen können in Teilchenbeschleunigern z.B. dem Zyklotron hergestellt werden. Wegen des großen Aufwandes zu ihrer Erzeugung sind zyklotronproduzierte Radionuklide teuer. Sie haben andererseits oft besonders günstige Strahlungseigenschaften. Besonders die Erzeugung kurzlebiger Nuklide mit dem Zyklotron gewinnt laufend an Interesse, derzeit werden bereits zahlreiche Zyklotrone in nuklearmedizinischen Institutionen betrieben.

Zur Herstellung von kurzlebigen, für die in vivo Diagnostik geeigneter Gammastrahler werden besonders vorteilhaft Nuklidgeneratoren eingesetzt, denen man unmittelbar vor ihrer Anwendung die gewünschten kurzlebigen Radionuklide entnehmen kann. Ein solcher Nuklidgenerator (Abb. 4) besteht aus einer Chromatographiesäule, auf deren Matrix eine längerlebige radioaktive Vorstufe (Mutternuklid) fixiert ist. Das Tochternuklid, das laufend durch radioaktiven Zerfall aus dem Mutternuklid nachgebildet wird, kann wiederholt mit einer geeigneten Lösung aus der Säule eluiert werden. Das

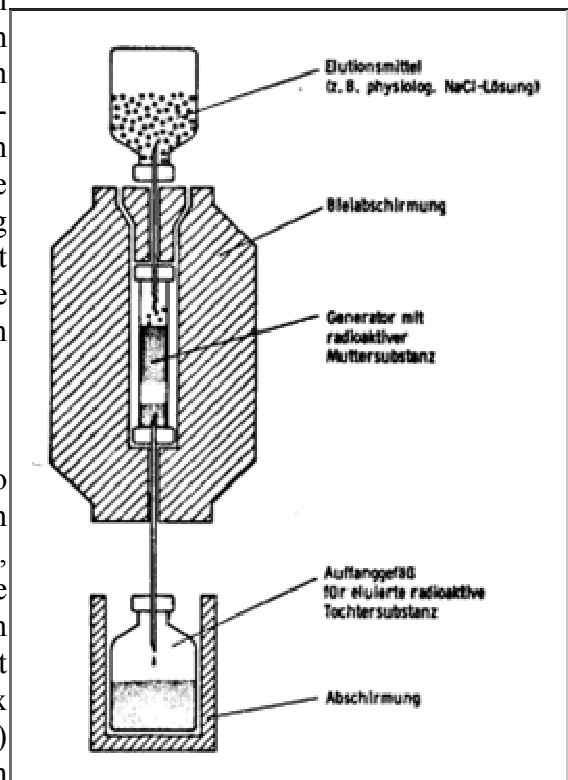


Figure 4: Schema eines Radionuklidgenerators

Mutternuklid bleibt bei dieser Operation fest auf der Säule haften. Zur Adsorption der Muttersubstanz im Generator eignen sich vornehmlich anorganische Trägersubstanzen, wie  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$  oder  $\text{MnO}_2$ , die eine gute chemische und strahlenchemische Beständigkeit aufweisen. Damit das Eluat unmittelbar injiziert werden kann, müssen Nuklidgenerator, Elutionsmittel und Eluatbehälter steril und pyrogenfrei sein. Eine besonders einfache Elutionstechnik besteht dabei darin, mittels evakuierter Eluatfläschchen die Spüllösung durch die Generatorsäule zu saugen. Zwischen zwei Elutionen ist eine gewisse Erholungszeit des Generators erforderlich, in der sich genügend Tochternuklid nachbilden kann. Diese Neubildung hängt im Wesentlichen von der Halbwertszeit des Tochternuklids ab. Näherungsweise hat sich nach einer Halbwertszeit die Hälfte, nach zwei Halbwertszeiten  $3/4$  ... der maximal erreichbaren Radioaktivität gebildet. In praxi genügt jedoch eine Zeitdauer von 4 bis 5 Halbwertszeiten des Tochternuklids.

Wichtigster Nuklidgenerator ist der Technetium-99m-Generator, bei dem die Muttersubstanz  $^{99}\text{Mo}$  als Molybdat auf der Aluminiummatrix der Chromatographiesäule fixiert ist. Das Molybdän-99 wird entweder durch Reaktoraktivierung aus Molybdän-98 oder durch Abtrennung aus Produkten der Kernspaltung gewonnen. Aufgrund seiner hohen spezifischen Aktivität gestattet das Spaltnmolybdän den Bau eines besonders kleinen und einfachen Generators. Molybdän-99 wandelt sich mit einer Halbwertszeit von 67 Stunden in das  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  um. Technetium-99m geht mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden in das  $^{99}\text{Tc}$  über, das seinerseits mit einer Halbwertszeit von ca.  $10^5$  Jahren in das stabile  $^{99}\text{Ru}$  zerfällt.

Während der Elution wird das aus dem Molybdän gebildete  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat mit einer Kochsalzlösung aus dem Generator herausgewaschen und als injektionsbereite Lösung in ein Auffangfläschchen überführt. Die Elutionsausbeute an  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  beträgt etwa 90% der im Generator vorhandenen Aktivität. Das Technetium-99m-Pertechnetat in physiologischer Kochsalzlösung kann entweder unmittelbar appliziert oder zur Markierung verwendet werden.