

Die Bedeutung des Elementes Barium in der Nuklearmedizin

Reissig, F.; Kopka, K.; Mamat, C.;

Originally published:

June 2021

Der Nuklearmediziner 44(2021), 127-134

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1382-2812>

Perma-Link to Publication Repository of HZDR:

<https://www.hzdr.de/publications/Publ-32246>

Release of the secondary publication
on the basis of the German Copyright Law § 38 Section 4.

Die Bedeutung des Elementes Barium in der Nuklearmedizin

Falco Reissig, Klaus Kopka, Constantin Mamat*

Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf,
Bautzner Landstraße 400, D-01328 Dresden

Abstract

Von Erdalkalimetallionen außer Beryllium ist bekannt, dass sie ein calcimimetisches Verhalten zeigen. Damit ist ihr Schicksal in vivo vorgezeichnet, das in einem beträchtlichen Maße durch den Einbau in Knochengewebe, welches zum Hauptteil aus Hydroxylapatit besteht, charakterisiert ist. In diesem Sinne wurde auch die Verwendung von Radionukliden dieser Elemente als Knochensucher forciert. Mit Ausnahme von Beryllium und Magnesium wurden Tierexperimente und Humananwendungen mit Radionukliden von Calcium, Strontium, Barium und Radium durchgeführt, wobei bis heute lediglich Strontium und Radium, in der Hauptsache als Therapienuklide zur palliativen Behandlung von Knochenmetastasen, Eingang in nuklearmedizinische Routineanwendungen gefunden haben. In diesem Übersichtsartikel werden die Radionuklide des Bariums vorgestellt, sowie deren Herstellung und Verwendung. Aktuelle Forschungsergebnisse mit Radionukliden des Bariums in Radiopharmazie und Nuklearmedizin werden präsentiert.

The Importance of the Element Barium in Nuclear Medicine

Abstract (engl.)

The calcimimetic behavior is well known from all alkaline earth metal ions except beryllium. This special characteristic is the reason for their biodistribution which consists of a high incorporation into the bones, based on hydroxy apatite. In this regard, the main application of these radionuclides is based on bone seekers. With exception of the lightest elements beryllium and magnesium, animal experiments and human applications were executed in the past with radionuclides of calcium, strontium, barium, and radium. Today, therapy nuclides of strontium and radium are applied routinely for palliative treatment of bone metastases. This review is focussed on the presentation of barium radionuclides, their preparation and the development of applications in nuclear medicine and radiopharmacy.

Einleitung

Radiopharmaka, die mit Radionukliden der Gruppe der Erdalkalimetalle des Periodensystems (vor allem Calcium, Strontium, Barium und Radium) radiomarkiert sind, werden in der Nuklearmedizin schon lange angewandt und finden auch heutzutage routinemäßig Anwendung. Ihnen allen gemein ist ihr calcimimetisches Verhalten, das durch die Gruppenzugehörigkeit im Periodensystem begründet ist. Dies bezieht sich gleichermaßen auf das physiologische Verhalten wie auch auf die chemische Verwandtschaft der Elemente der Erdalkalimetallgruppe untereinander, die in ihren Verbindungen als zweiwertige Kationen auftreten. Aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften ist es schwierig, diese Kationen zu binden und Radiopharmaka-Komplexe zu bilden, die eine hohe Stabilität in vivo aufweisen. Deshalb basieren jegliche Anwendungen von Radionukliden dieser Elemente auf deren calciumähnlichem Verhalten. Das Haupteinsatzgebiet stellen sogenannte Knochensucher dar, welche sich vor allem in ihrer Anreicherungsgeschwindigkeit (in Abhängigkeit des Ionenradius) unterscheiden. Die Organanreicherungen und Ausscheidungswege sind dabei ähnlich.

Calcium-45 wurde hauptsächlich zur Untersuchung des Calcium-Metabolismus und der Aufnahme im Knochen verwendet, wobei die vergleichsweise lange physikalische Halbwertszeit ($t_{1/2} = 163$ d) ungünstig für nuklearmedizinische Anwendungen ist. Nachfolgend wurden deshalb hauptsächlich Isotope der anderen Elemente untersucht.

Das Element Strontium enthält folgende nuklearmedizinisch interessante Isotope: Strontium-85, Strontium-87m, Strontium-89 und Strontium-90. Von diesen wird aktuell der Beta-minus-Strahler Strontium-89 (Metastron, $t_{1/2} = 50.57$ d) zur palliativen Behandlung von Knochenmetastasen angewandt und stellt eine modernere Alternative zur Calcium-45-Therapie dar. Strontium-90 dient als Mutternuklid für den breit angewandten Beta-minus-Emitter Yttrium-90 ($t_{1/2} = 64$ h) [1].

Radium besitzt zwei Isotope, die für nuklearmedizinische Zwecke relevant sind. Der Alpha-Emitter Radium-224 ($t_{1/2} = 3.6$ d, SpondylAT®) wurde über Jahrzehnte zur Behandlung der Knochenkrankheit Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) verwendet [2,3]. Zur Zeit wird mit DaRT eine spezielle Form der Brachy-Therapie entwickelt, bei der Radium-224-beschichtete Seeds intratumoral bei Plattenepithelkarzinomen zur Anwendung kommen [4,5]. Radium-223 (Xofigo) von Bayer hat aktuell eine Zulassung und wird als Alpha-Strahler mit einer Halbwertszeit von 11.43 Tagen zur palliativen Behandlung von Knochenmetastasen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms genutzt [6].

Dadurch, dass die nuklearmedizinische Bildgebung mittels PET oder SPECT mit keinem der zuvor genannten Radionuklide in ausreichender Qualität möglich ist, wurden zu diesem Zweck ebenfalls Bariumisotope untersucht. Diese können aufgrund der ähnlichen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften als bildgebende Surrogate für die therapeutischen Alpha- und Beta(minus)-Emitter

verwendet werden. Barium-131 wurde letztendlich als Radionuklid vorgeschlagen, welches sich in hohem Maß als diagnostisches Analogon für vor allem Radiumisotope eignet [7].

Entdeckung des Bariums

Der in Stralsund geborene Carl Wilhelm Scheele trug um 1774 maßgeblich zur Entdeckung des Bariums bei, als er aus dem bekannten Mineral „Bologneser Sonnenstein“ eine Sauerstoffverbindung eines unbekanntes Elementes entdeckte. Die Bestätigung erfolgte über 30 Jahre später im Jahr 1808 durch den englischen Chemiker Humphry Davy, welcher dem Element auch seinen Namen verlieh (barys, griechisch für schwer). Er isolierte unter anderem elementares Barium nach der Amalgam-Methode. Später isolierten Robert Wilhelm Eberhard Bunsen und Augustus Matthiessen das elementare Barium in reiner Form durch Schmelzflusselektrolyse aus Bariumchlorid und Ammoniumchlorid [8,9].

Chemische Charakterisierung und Vorkommen

Barium gehört zur zweiten (Haupt-)Gruppe im Periodensystem der Elemente und damit zu den Erdalkalimetallen. Daraus folgt, dass es, außer in elementarer Form als unedles Metall, in seinen Verbindungen als zweiwertiges Kation existiert. In der obersten Erdkruste kommt Barium zu 0,04-0,05 % vor. In der Natur kommt Barium in Folge seiner großen Reaktionsfähigkeit nie gediegen vor. Es ist in Mineralien als Baryt (Bariumsulfat), auch Schwerspat genannt, oder als Witherit (Bariumcarbonat) zu finden. Das sehr seltene Bariummineral Benitoit (Bariumtitansilikat) ist ein blau fluoreszierender Edelstein und das offizielle Staatsjuwel Kaliforniens. Nach wie vor ist die elektrolytische Gewinnung von elementarem Barium aus den Mineralien, meist Baryt, die Methode der Wahl [8-10].

Bariumverbindungen und deren Anwendungsspektrum

Reines oder mit Aluminium oder Magnesium legiertes Barium wird als Getter in Elektronenröhren und zur Aktivierung von Elektroden verwendet. Außerdem werden Blei-Barium-Legierungen, die eine höhere mechanische Belastbarkeit als Blei haben, als Lagermetall verwendet.

Einige Bariumverbindungen und ihre Verwendung [10]:

- Bariumacetat: Beizmittel in der Drucktechnik, Katalysator für organische Verbindungen
- Bariumkarbonat: Glasindustrie, Fernsehröhren, Ziegel und keramisches Material
- Bariumhydroxid: Wasserenthärtung, Glasfabrikation, Ölreinigung
- Bariumsulfat: Röntgenkontrastmittel, Erdölindustrie, Malerfarben, Kautschuk-, Kunststoff-, Textilindustrie

Medizinische Anwendungen

Aufgrund seines niedrigen Löslichkeitsprodukts wird Bariumsulfat als Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen zur Darstellung des Verdauungstraktes verwendet, denn die Röntgenstrahlen werden von Bariumsulfat stärker absorbiert als von normalem Weichteilgewebe. Für diese Untersuchung wird Bariumsulfat als Ösophagus-Breischluck verabreicht, um dann physiologische Informationen entlang der Magen-Darm-Passage zu gewinnen. Es gelangt über die Speiseröhre in den Magen und weiter in den Darm und wird nicht über den Magen-Darm-Trakt resorbiert. Anschließend wird das Mittel unverändert als weißer Stuhlgang wieder ausgeschieden [11].

In der Computertomographie wird ebenfalls auf Bariumsulfat zurückgegriffen. In niedrigerer Konzentration, meist 1–1.5 %, wird es zur „Markierung“ des Gastrointestinaltraktes verwendet [11]. Für alle Humananwendungen ist es jedoch essentiell und unerlässlich, Bariumsulfat komplett von seinen löslichen Salzen abzutrennen, um toxischen Reaktionen vorzubeugen [12].

Physiologische Wirkung von Bariumverbindungen

Anders als die anderen Vertreter der zweiten Gruppe des PSEs Magnesium und Calcium ist Barium für den Menschen nicht essentiell [13]. Im Gegenteil, obwohl der Mensch im Durchschnitt 0.3 mg Barium pro kg Körpergewicht enthält, ist Ba^{2+} toxisch mit einem MAK-Wert von 0.5 mg Staub pro m^3 . Es wird aber dennoch vermutet, dass Barium für ein normales Wachstum notwendig ist [14]. Somit sind alle in Wasser oder in verdünnter Salzsäure (Milieu des Magens) löslichen Bariumsalze giftig [15]. Die letale Dosis liegt bei 100 mg $BaCl_2$ pro kg Körpergewicht. Bei oraler bzw. inhalativer Aufnahme kommt es vorher zu Muskelkrämpfen (Schädigung der Skelett- und der glatten Muskulatur), Störungen der Kreislauf- oder Atemfunktion, Herzstörungen und Störungen des Nervensystems. Weiterhin wird eine Gastroenteritis und Hypokaliämie (durch intrazelluläre Anhäufung von Kalium) und Azidose verursacht [16-18]. Die wasserlöslichen Salze werden schnell über den Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über den Darm, über die Niere zu weniger als 3 %. Als Gegenmittel wird eine Natriumsulfat-Lösung gegeben, welche mit den Bariumionen sofort schwerlösliches Bariumsulfat bildet. Andere Salze wie Bariumcarbonat werden beispielsweise als Köder für Mäuse und Ratten verwendet [8].

Isotope des Bariums

Laut Karlsruher Nuklidkarte sind knapp 40 Isotope des Bariums mit einer Masse zwischen 114 und 153 bekannt, von denen sechs stabil und die restlichen radioaktiv sind. Die meisten davon haben physikalische Halbwertszeiten im Minutenbereich und sind daher wenig praktikabel für die

Nuklearmedizin. Weitere Radioisotope des Bariums, zum Beispiel Barium-130 und Barium-133, besitzen sehr lange Halbwertszeiten und sind aus strahlenhygienischen Aspekten nicht einsetzbar. Eine Übersicht relevanter Bariumisotope und ausgewählter Eigenschaften ist in Tabelle 1 dargestellt [19].

Tabelle 1. Ausgewählte Bariumisotope und ihre Eigenschaften.

Isotop	Halbwertszeit	Umwandlungsart	Tochternuklid(e)	Methode der Herstellung
¹²⁶ Ba	100 min	β ⁺	¹²⁶ Cs → ¹²⁶ Xe	
¹²⁸ Ba	2.43 d	β ⁺	¹²⁸ Cs → ¹²⁸ Xe	Zyklotron ¹³³ Cs(p,6n)
¹²⁹ Ba	2.23 h	β ⁺	¹²⁹ Cs → ¹²⁹ Xe	Zyklotron ¹³³ Cs(p,5n)
^{129m} Ba	2.16 h	IT	¹²⁹ Ba → ¹²⁹ Cs → ¹²⁹ Xe	
¹³⁰ Ba	1.6·10 ²¹ a	doppel ec	¹³⁰ Xe	quasi-stabil (natürlich vork.)
¹³¹ Ba	11.5 d	ec	¹³¹ Cs → ¹³¹ Xe	Reaktor: ¹³⁰ Ba(n,γ) oder Zyklotron: ¹³³ Cs(p,3n)
¹³³ Ba	10.5 a	ec	¹³³ Cs	Reaktor: ¹³² Ba(n,γ)
^{133m} Ba	38.9 h	IT	¹³³ Ba → ¹³³ Cs	Zyklotron: ¹³³ Cs(p,n)
^{135m} Ba	28.7 h	ec	¹³⁵ Ba	Reaktor: ¹³⁴ Ba(n,γ)
¹³⁹ Ba	83.06 min	β ⁻	¹³⁹ La	Spaltprodukt von ²³⁸ U
¹⁴⁰ Ba	12.8 d	β ⁻	¹⁴⁰ La → ¹⁴⁰ Ce	Spaltreaktion von ²³⁸ U

IT = Innere Umwandlung; ec = Elektroneneinfang

Zusätzlich zur Halbwertszeit ist auch die jeweilige Umwandlungsart von Bedeutung. Unter den gelisteten Isotopen existieren zwei Beta(minus)-Emitter (Barium-139, Barium-140) mit begleitenden Gammaemissionen, die therapeutisch wirksam sein könnten. Bei den weiteren Isotopen handelt es sich um entweder β⁺-Emitter oder um Photonen-Emitter. Für den Einsatz vieler Bariumisotope ist deren Zugänglichkeit die entscheidende Anwendungslimitation, da vermehrt angereichertes Targetmaterial benötigt oder die Isotope direkt aus Spaltreaktionen als Nebenprodukte isoliert werden. Zudem wandelt sich eine Vielzahl der Bariumisotope über eine Kaskade um, sodass zusätzlich zur Pharmakokinetik der Bariumverbindung ebenfalls die Verteilungseigenschaften des jeweiligen Tochternuklids in gebundener oder ungebundener Form mit betrachtet werden müssen. Durch unspezifische Organanreicherungen könnten sich dadurch dosimetrische Probleme ergeben.

Die zivile Nutzung von Radionukliden der Erdalkalimetalle findet ihren Ursprung nach dem zweiten Weltkrieg. Fortlaufend sind seither verschiedene Untersuchungen zum Einsatz von Radionukliden dieser Elemente publiziert worden. Diese betrachten vorrangig das In-vivo-Verhalten (Metabolismus, Resorption in Knochen und Ausscheidung) von Bariumionen im Vergleich zu dessen Homologen Calcium, Strontium und Radium. Gleichzeitig wurden in früheren Zeiten viele Betrachtungen zum radioaktiven Fallout und die resultierenden gesundheitlichen Konsequenzen für die Bevölkerung veröffentlicht. Die schwerpunktmäßig betrachteten Bariumisotope sind Barium-131, Barium-133/-133m, Barium-135m, Barium-137m und Barium-140. Deren Bedeutungen im Einzelnen sind nachfolgend detailliert dargestellt.

Barium-140

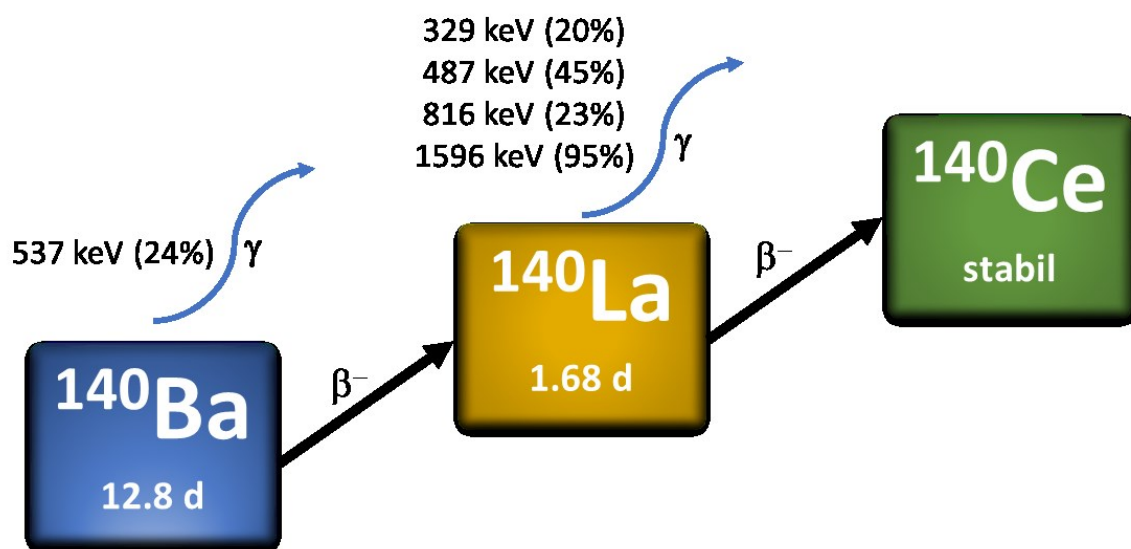


Abbildung 1. Umwandlungsschema von Barium-140 über das Tochternuklid Lanthan-140 zum stabilen Cer-140 mit häufigsten γ -Energien.

Barium-140 (mittlere $E_\beta = 280$ keV) ist Bestandteil des Produktgemisches aus Spaltreaktionen, z.B. von Uran-238 im Kernreaktor und lässt sich in einer hohen Radionuklidreinheit gewinnen. Jedoch ist dieses Radionuklid aus Strahlenschutzaspekten aufgrund der hochenergetischen Gammaemission des Lanthan-140 nicht prädestiniert für nuklearmedizinische Anwendungen (1.6 MeV; 95%). Es wandelt sich über den in Abbildung 1 gezeigten zweistufigen Weg in das stabile Cer-140 um.

Die ersten Humananwendungen, bei denen Bariumisotope zum Einsatz kamen, wurden von einer schwedischen Arbeitsgruppe 1952 veröffentlicht [20]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls das Verhalten von Barium-140 im Vergleich zu Calcium-45 an Ratten [21]. Sie stellten fest, dass nach intraperitonealer Applikation die Blutclearance und Einlagerung ins Skelett von Barium-140 zweimal schneller als für Calcium-45 ist, jedoch die Anreicherung von Calcium höher ist als bei Barium. Bei

beiden Radionukliden wurden die Anlagerungen als irreversibel beschrieben. Auch in Humanstudien wurde gezeigt, dass der Skelettmetabolismus von Barium-140 vergleichbar mit dem des Calciums ist. Jedoch ist die Anreicherungsrate für Barium höher als für Calcium.

Eine ähnliche Untersuchung wurde mit Barium-140 (ungeträgert) in direktem Vergleich zu Strontium-85 (ungeträgert) an Ratten durchgeführt und von einer amerikanischen Arbeitsgruppe veröffentlicht [22]. Die festgestellten Unterschiede wurden in Zusammenhang mit dem Alter der Tiere betrachtet. Nach intravenöser Applikation akkumulierten die älteren Tiere (15 Monate) generell weniger Aktivität als die jüngeren Tiere (6-8 Wochen). Über einen längeren Betrachtungszeitraum verbleibt mehr Barium als Strontium im Knochengewebe. Die Aktivitätskonzentration im Weichteilgewebe ist ähnlich jener im Blut und tendiert bereits nach 10 Minuten gegen Null. Zusätzlich dazu führte die gleiche Arbeitsgruppe vergleichende Untersuchungen zur Aufnahme von Calcium-45, Strontium-85, Barium-140 und Radium-226 über den Verdauungstrakt nach oraler Gabe an Ratten durch [23]. Auch hier wurde festgestellt, dass die Aufnahme unabhängig vom Radionuklid mit dem Alter der Tiere sinkt. Generell ist die Anreicherung der Radionuklide in das Skelett nach 7 Stunden vollständig abgeschlossen. Die höchsten Aktivitätswerte im Blut wurden 30 Minuten bzw. eine Stunde nach Applikation gefunden. Im Gegensatz zu den vorher beobachteten Unterschieden bezüglich der Aufnahme von Calcium und Strontium war das Aufnahmeverhalten von Barium und Radium sehr ähnlich.

Im Jahr 1960 wurde eine Arbeit veröffentlicht, in der vergleichend der Metabolismus an Milchkühen nach oraler und intravenöser Gabe von Calcium-, Strontium- und Bariumisotopen untersucht wurde [24]. Dabei wurde festgestellt, dass nach oraler Gabe 98% der Barium-140-Aktivität über den Stuhl ausgeschieden wurden. Nach intravenöser Gabe waren es hingegen nur 36%. Nach 8 Tagen wurden in der Milch 10% und im Urin 34% der Barium-140-Aktivität ermittelt. Über einen Zeitraum von 5 Tagen ist die Abnahme der Blutplasmakonzentration von Calcium-45 und Strontium-85 vergleichbar, die von Barium-140 liegt bei ca. 80% des Calcium-Wertes.

Barium-137m

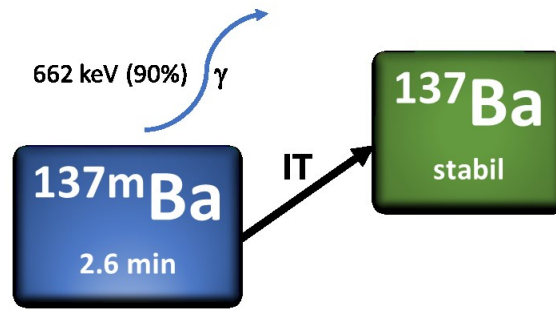


Abbildung 2. Umwandlungsschema von Barium-137m zum stabilen Barium-137 mit häufigsten γ -Energien.

Barium-137m wird aus einem Cäsium-137/Barium-137m-Generator gewonnen [25]. Das Mutternuklid Cäsium-137 ($t_{1/2} = 30.3$ a) wird hierzu an einem Ionenaustauscher immobilisiert und zerfällt kontinuierlich zu Barium-137m. Nach einer Halbwertszeit von 2.6 Minuten wandelt es sich zu stabilem Barium-137 um (Abbildung 2). Das Tochternuklid wird mit einem geeigneten Lösungsmittel abgetrennt. Solche Generatoren waren Bestandteil vieler Untersuchungen und sind nach wie vor kommerziell erhältlich.

In-vivo-Untersuchungen an Hunden wurden in Form der kontinuierlichen Infusion (intraarteriell) einer [^{137m}Ba]Ba-EDTA-Lösung durchgeführt. Ziel dieser Studien war es, eine konstante Konzentration an Barium-137m im Blut zu erreichen. Während der Infusion wurde ein kardiologischer Blutpools캔 durchgeführt [26]. Für den Scan wurde aufgrund der hochenergetischen Gammastrahlung ein Pinhole-Kollimator verwendet. Zusätzlich zu der Emission hochenergetischer Photonen ist Barium-137m aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von 2.6 Minuten für nuklearmedizinische Anwendungen nur bedingt geeignet.

Barium-135m

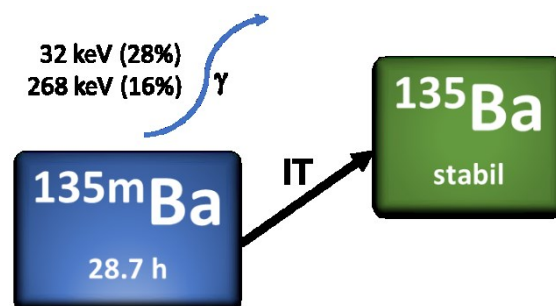


Abbildung 3. Umwandlungsschema von Barium-135m zum stabilen Barium-135 mit häufigsten γ -Energien.

Barium-135m wird durch Neutronenbeschuss von stabilem Barium-134 in einer n,γ -Reaktion im Kernreaktor hergestellt. Durch Verwendung eines angereicherten Targets wird die spezifische Aktivität

erhöht, da der Anteil an Barium-134 in natürlich vorkommenden Bariumverbindungen lediglich 2.4% beträgt. Eine hohe spezifische Aktivität ist aufgrund der Toxizität des Bariums in höheren Konzentrationen von großer Bedeutung. Die kernphysikalischen Eigenschaften dieses Isotops sind günstig für nuklearmedizinische Anwendungen. Das metastabile Barium-135m wandelt sich mit einer Halbwertszeit von 29 Stunden in das stabile Barium-135 um. Dabei wird monoenergetische Gammastrahlung mit einer Energie von 268 keV emittiert, welche zur SPECT-Bildgebung verwendet werden kann (Abbildung 3). Zwei Arbeitsgruppen veröffentlichten ab 1970 [27,28] umfassende Untersuchungen zur Produktion, den kernphysikalischen Eigenschaften [29] und der nuklearmedizinischen Anwendung von Barium-131 und Barium-135m [30]. Als Referenzen zum Vergleich der Bioverteilungen wurden die bis dahin etablierten Radionuklide Strontium-85/-87m und Fluor-18 genutzt und deren Eigenschaften vor allem hinsichtlich der Bildgebung des Knochengewebes verglichen. Auf Grund der höheren Emissionsenergie konnten im Vergleich zu bereits angewendeten Radiopharmaka keine wesentlichen Vorteile festgestellt werden [31]. Aus ihren Untersuchungen mit Nagern, Hunden und Menschen wurde festgestellt, dass die Pharmakokinetik des Radiopharmakons stark vom Applikationsweg (oral vs. intravenös) abhängig ist. Bei intravenöser Gabe wird ein rapider Abfall des Aktivitätslevels im Blut auf ca. 5% nach 4 Stunden beobachtet, wohingegen sich bei oraler Gabe das Aktivitätslevel konstant gering zwischen 1-2% über 4 Stunden bewegt. Die Anreicherungen im Skelett sind sehr hoch, wohingegen die Aktivität im Blut grundsätzlich rapide abnimmt. Die Aktivität im knochen-umgebenden Muskelgewebe und roten Knochenmark ist ebenfalls gering. Als Nachteil wurde die Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt beschrieben, die ähnlich zu Calcium und Strontium ist.

Barium-133 und Barium-133m

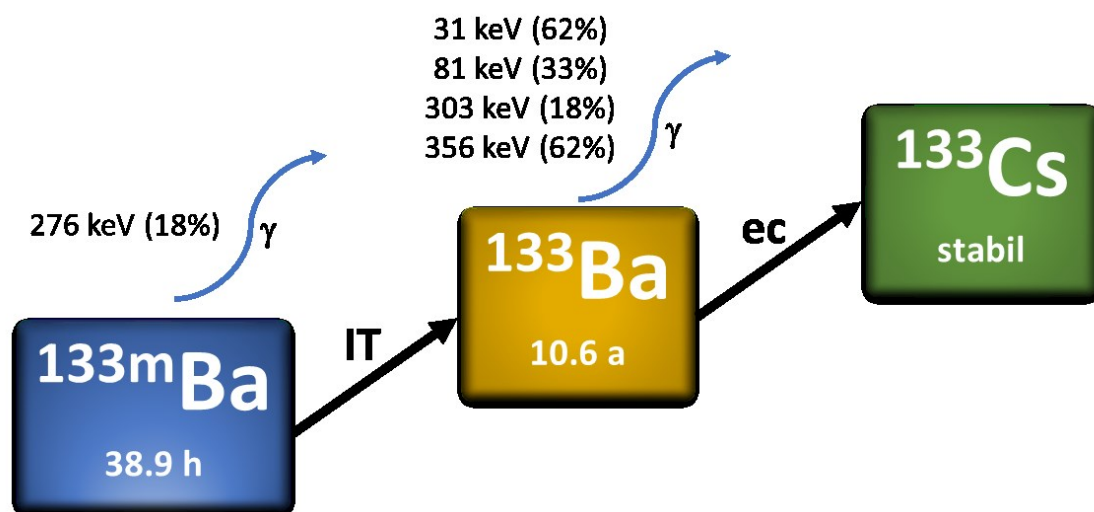


Abbildung 4. Umwandlungsschema von Barium-133m und Barium-133 zum stabilen Cesium-133 mit häufigsten γ -Energien.

Barium-133 hat mit 10.55 Jahren die zweitlängste Halbwertszeit aller Bariumisotope und wandelt sich mittels Elektroneneinfang in das stabile Cäsium-133 um (Abbildung 4). Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit und der höherenergetischen Gammastrahlung ($E_\gamma = 356 \text{ keV}$, 62%) ist es für nuklearmedizinische Untersuchungen nur bedingt geeignet. Das metastabile Barium-133m ($E_\gamma = 276 \text{ keV}$, 18%) besitzt eine mit knapp 40 Tagen besser geeignete Halbwertszeit. Dennoch wandelt es sich in das langlebige Barium-133 um. Dies wiederum kann hinsichtlich Patientendosimetrie und Abfallbehandlung von entscheidendem Nachteil sein. Im Jahr 1966 wurde von einer polnischen Arbeitsgruppe die Aufnahme und Retention von Barium-133 zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht [32]. Dazu wurde die Aktivität im Blut und in Skelett bestimmt. Neben den Bariumisotopen Barium-131 und Barium-135m beschäftigten sich Spencer und Kollegen auch mit Barium-133m [33]. Sie führten an, dass die erstgenannten Isotope lediglich durch die teuren, angereicherten Targetmaterialien Barium-130 und Barium-134 zugänglich sind. Daher sind die Produktionsrouten ausgehend von Barium-132 und Neutronenbeschuss im Kernreaktor sowie die Darstellung aus natürlich-vorkommenden Cesium-133 durch Protonenbeschuss im Zyklotron zu bevorzugen. Die Auswirkungen des Energieanteils von Barium-133 und seiner langen Halbwertszeit werden im Rahmen der In-vivo-Anwendung als tolerabel eingeordnet. In Tierversuchen mit Hunden wurde beobachtet, dass 60% der injizierten Aktivität (37 MBq) im Knochengewebe akkumulieren. Dieses Verhalten ist identisch mit den anderen Bariumisotopen, im Vergleich zu Strontium-85/-87m mit 70% Akkumulation allerdings weniger, aber mehr als bei Fluor-18 (53% Akkumulation).

Der Einfluss der chemischen Form auf die Bioverteilung Barium-133 war Gegenstand einer weiteren Untersuchung aus dem Jahr 1973 [34]. Hierbei wurde Barium-133 in Form von Partikeln (Alumosilikat, Carbonat, Sulfat) oder als Bariumchlorid-Lösung intramuskulär in die Hinterbeine von Ratten injiziert und die Verteilung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr beobachtet. Die Verteilung der Chlorid-Lösung und die der Carbonat-Partikel verhielten sich ähnlich. Beide Substanzen wurden über einen Zeitraum von ca. 50 Tagen in hohem Ausmaß in das Skelett eingelagert (>85%), sodass fast keine Aktivität mehr an der Injektionsstelle nachweisbar war (<2%). Nach 100 Tagen verhielten sich die Sulfatpartikel analog der Carbonatpartikel. Die Aktivität war hauptsächlich im Skelett nachweisbar, im Gegensatz zu den Alumosilikatpartikeln. Diese hafteten selbst nach mehr als einem Jahr vermehrt an der Injektionsstelle und nur wenig Aktivität wurde in das Skelett eingebaut (<10% nach 399 Tagen).

Barium-131

Barium-131 wird durch Neutronenbeschuss von stabilem Barium-130 in einer n,γ -Reaktion im Kernreaktor hergestellt, wobei die Verwendung von angereichertem Ausgangsmaterial zu einer höheren spezifischen Aktivität führte. Die notwendige Anreicherung von Barium-130 ist jedoch sehr kostspielig, da es zu lediglich 0.11% in natürlichen Proben existiert. Aufgrund der Toxizität der

Bariumverbindungen sollte eine hohe spezifische Aktivität immer angestrebt werden, um die tatsächliche Menge an Bariumatomen so niedrig wie möglich zu halten. Die Umwandlung von Barium-131 ($t_{1/2} = 11.5$ Tage) erfolgt durch Elektroneneinfang zu Cäsium-131, welches sich wiederum durch Elektroneneinfang mit einer Halbwertszeit von 9.7 Tagen in das stabile Xenon-131 umwandelt (Abbildung 5).

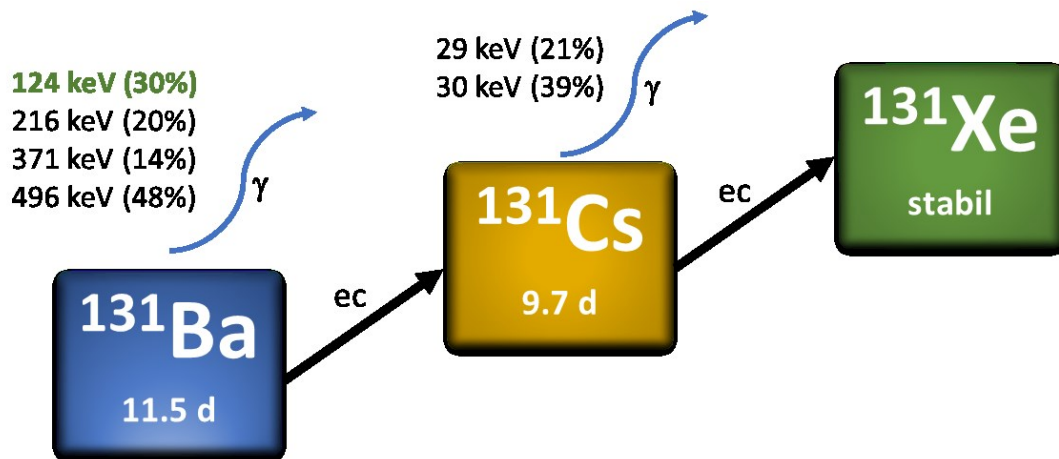


Abbildung 5. Umwandlungsschema von Barium-131 über Cäsium-131 zum stabilen Xenon-131 mit häufigsten γ -Energien.

Aufgrund seiner kernphysikalischen Eigenschaften wird Cäsium-131 heutzutage in der Nuklearmedizin zur Brachytherapie maligner Tumoren verwendet [35]. Immobilisiert auf der Oberfläche von Seeds oder Nadeln ist es in Verwendung zur Therapie von Prostatakrebs (Cesium bluTM) [36].

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit Barium-131 zur Knochenszintigraphie [37]. Die Arbeitsgruppe um Spencer und Treves nutzte neben Barium-135m auch Barium-131 als Knochensucher. Mit beiden Radioisotopen wurden vergleichende Experimente durchgeführt [31]. Jedoch führten die verschiedenen Photonen-Emissionen (siehe Abbildung 5) nur zu nicht zufriedenstellenden Bildqualitäten mit Barium-131. Der Begleitstrahlung des Tochternuklids Cäsium-131 wurde keinerlei Bedeutung zugesprochen. Im Bericht dieser Arbeitsgruppe wurde bereits darauf hingewiesen, dass die hochenergetischen Gamma-Emissionen nicht für eine Bildgebung geeignet sind. Bei ihren Experimenten zeigten die Autoren eine schnelle Blutclearance der Aktivität. Bei Tierversuchen an Hunden wurde festgestellt, dass zwei Stunden nach intravenöser Injektion ca. 8% der Aktivität im Blut nachweisbar ist, die Hauptfraktion wurde im Skelett akkumuliert. Ein sehr geringer Anteil wird durch den gastrointestinalen Metabolismus ausgeschieden [38]. Humanuntersuchungen bestätigen die Daten der tierexperimentellen Studien nach intravenöser Applikation. Es wurde bestätigt, dass die Aktivität sehr schnell aus dem Blutkreislauf gelangt und folglich in die Knochen eingebaut wird. Im Gegensatz dazu findet sich bei oraler Gabe die Hauptmenge der Aktivität nach 48 Stunden im Dickdarm und wird über diesen Weg ausgeschieden.

Im Jahr 2020 verfolgte unsere Arbeitsgruppe die erneute Betrachtung des Radionuklids Barium-131 mit veränderter Zielstellung [7]. Basierend auf den Ergebnissen aus 40 Jahren Forschung und in Kombination mit modernen Methoden wurde der Hauptfokus auf die Entwicklung eines diagnostischen Analogons für die beiden Radiumisotope Radium-223 und Radium-224 gelegt. Die Herstellung von Barium-131 wurde in diesem Fall mittels Zyklotron realisiert [39]. Als Targetmaterial wurde natürlich vorkommendes Cäsiumchlorid (Cäsium kommt in der Natur monoisotop als Cäsium-133 vor) verwendet. In einer $p,3n$ -Reaktion wurde Barium-131 durch Beschuss des Targets mit 27.5 MeV Protonen erzeugt. Nach einer Strahlzeit von vier Stunden wurden bis zu 300 MBq Barium-131 produziert. Als Nebenreaktion trat die p,n -Reaktion zu Barium-133 auf. Die isotope Verunreinigung wurde mit 0.01% bestimmt und ist sowohl hinsichtlich dosimetrischer Aspekte für den Patienten, als auch bezüglich der Abfallbehandlung eher unproblematisch.

Die Produktreinigung wurde mittels eines kommerziell erhältlichen Ionenaustauscherharzes (SR resin) realisiert. Das zugehörige Elutionsschema ist in Abbildung 6 gezeigt. Zum Abklingen wurde das Target zunächst für 24 Stunden stehen gelassen, um die hohe Dosisleistung verursacht durch die kurzlebigen Radionuklide für das handhabende Personal zu vermeiden. Danach wurde das Cäsium-Barium-Gemisch auf das Austauschharz aufgetragen und zunächst mit 3 M Salpetersäure gespült, um alle Cäsiumisotope abzutrennen. Anschließend wurde das Produkt durch Elution mit 0.01 M Salpetersäure isoliert.

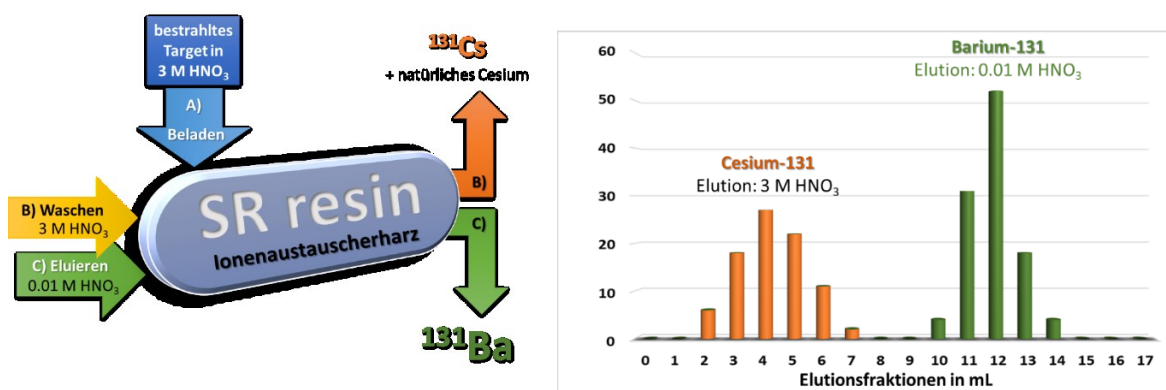


Abbildung 6. Schema der Abtrennung von Barium-131 unter Verwendung eines Ionenaustauscherharzes und Elutionsprofil zur Separation; Daten entnommen aus [7].

Wie in der Einleitung erwähnt, ist die Komplexchemie der Elemente der 2. Gruppe des PSEs generell anspruchsvoll. Die Verwendung von Alendronat-funktionalisierten Bariumsulfat-Nanopartikeln[40] als stabile Trägermatrix und deren Funktionalisierung mit biologisch-aktiven Molekülen an der Oberfläche wurden jüngst beschrieben [41]. Im Jahr 2018 wurde *Macropa* als effektiver Barium-Chelator in der Literatur vorgestellt, der eine Komplexbildung von Bariumionen erlaubt und sogar das schwerlösliche Bariumsulfat auflöst [42]. Mit Hilfe von *Macropa* ließ sich $[^{131}\text{Ba}]\text{Ba}^{2+}$ komplexieren. Im Gegensatz zu

nicht komplexierten Bariumionen müsste sich nach Injektion eines stabilen Barium-Komplexes eine signifikant geringere Knochenanreicherung beobachten lassen. Des Weiteren soll das Grundgerüst von *Macropa* als Ausgangspunkt der weiteren Entwicklung von Chelatoren für schwere Erdalkalimetallionen dienen und perspektivisch mit Biomolekülen verknüpft werden.

Um die Wirksamkeit von *Macropa* als Komplexbildner zu zeigen, wurde ein Kleintier-SPECT/CT-Scanner von Mediso zur Bildgebung verwendet. Für die Bildrekonstruktion wurde ausschließlich der Energiebereich um 124 keV gewählt. Nach der Kalibrierung des Scanners waren SPECT-Aufnahmen von Mäusen nach intravenöser Injektion von nicht komplexiertem Barium-131 und mit Barium-131 radiomarkiertem *Macropa* möglich. Freies Barium-131 akkumulierte hauptsächlich in den Knochen, aber auch in der Schilddrüse. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren und den Urin, aber auch hepatobiliär. Im Blut war ein schneller Abfall der Aktivität zu beobachten, sodass nach einer Stunde annähernd keine Aktivität mehr messbar war. Im Kontrast dazu reichert der mit Barium-131 radiomarkierte Chelator *Macropa* sichtbar weniger im Knochengewebe und in der Schilddrüse an (Abbildung 7). Weiterhin ist anzumerken, dass nach 24 Stunden kaum Aktivität im Organismus verbleibt und über Nieren und Darm ausgeschieden wird. Anzumerken ist generell, dass die gezeigten Bilder keine quantitative Aussagekraft besitzen und die Organverteilungen durch Ex-vivo-Bioverteilungsstudien ermittelt wurden.

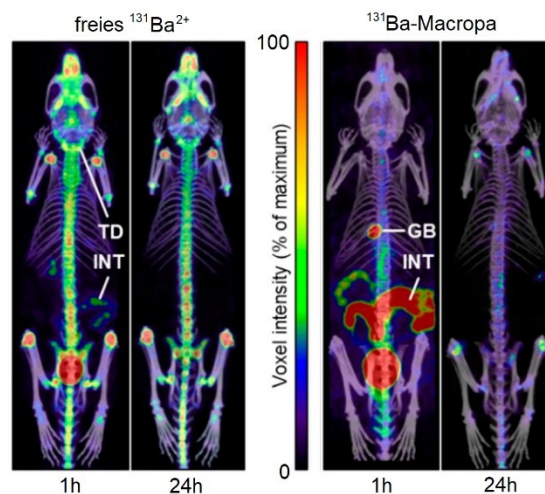


Abbildung 7. Verteilung von ungebundenem Ba^{2+} und Ba-Macropa (je 1 Stunde und 24 Stunden nach intravenöser Injektion) in Mäusen unter Ausnutzung des Photopeak-Fensters bei 124 keV (SPECT/CT-Aufnahme) [7]. Die peripheren Artefakte wurden herausgerechnet.

Zusammenfassung

Aufgrund ihrer kernphysikalischen Eigenschaften, ihrer teils aufwendigen Herstellung und ihrer chemischen Eigenschaften ist es bisher zu keinen durchbrechenden Anwendungen von Radioisotopen des Bariums in der Nuklearmedizin gekommen. Nichtsdestotrotz wurde in den letzten sieben Dekaden das Verständnis des pharmakologischen Verhaltens von Barium im Kontext zu den anderen Erdalkalimetallen, insbesondere Calcium, Strontium und Radium, vorangetrieben. Es wurde gezeigt, dass die pharmakologischen Eigenschaften, vor allem das Anreicherungsverhalten in den Knochen, der Metabolismus und die Ausscheidung, bei allen betrachteten Isotopen der Erdalkalimetalle ähnlich sind. Jedoch unterscheidet sich die Kinetik der Biodistribution, was auf die unterschiedlichen Ionenradien zurückzuführen ist. Nicht zuletzt konnte gezeigt werden, dass gerade Barium-131 ein diagnostisches Gegenstück zu den Therapienukliden Radium-223/-224 sein kann. Neue Herstellungsmethoden erlauben eine Steigerung der Radionuklid-Ausbeute, was unablässig für eine stabile nuklearmedizinische Versorgung ist. Erste vielversprechende Ansätze zur stabilen Bindung von Barium-131 mit organischen Makromolekülen als Chelatoren bzw. anorganische Matrices wurden ebenfalls gezeigt und sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Somit besteht in Zukunft die Perspektive auf weitere Verwendungen, zusätzlich zur Verwendung als Knochensucher.

Referenzen

- [1] Chakravarty R, Dash A, Pillai MR. Availability of Yttrium-90 from Strontium-90: a Nuclear Medicine Perspective. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27: 621-641. doi: 10.1089/cbr.2012.1285
- [2] Braun J, Lemmel EM, Manger B et al. Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid (224SpondylAT®). *Z Rheumatol* 2001; 60: 74-83
- [3] Wick RR, Nekolla EA, Gaubitz M et al. Increased risk of myeloid leukaemia in patients with ankylosing spondylitis following treatment with radium-224. *Rheumatology* 2008; 47: 855-859. doi: 10.1093/rheumatology/ken060
- [4] Confino H, Hochman I, Efrati M et al. Tumor ablation by intratumoral Ra-224-loaded wires induces anti-tumor immunity against experimental metastatic tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 191-199. doi: 10.1007/s00262-014-1626-8
- [5] Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrachy A et al. Diffusing Alpha Emitters Radiation Therapy (DART) Brachytherapy for Recurrent and Radio-Resistant Head and Neck and Skin Cancer: A New Treatment Concept. *Brachytherapy* 2019; 18: S38. doi: 10.1016/j.brachy.2019.04.081
- [6] Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2643-2651. doi: 10.2147/DDDT.S122417
- [7] Reissig F, Bauer D, Ullrich M et al. Recent Insights in Barium-131 as a Diagnostic Match for Radium-223: Cyclotron Production, Separation, Radiolabeling, and Imaging. *Pharmaceuticals* 2020; 13: 272. doi: 10.3390/ph13100272
- [8] Wiberg N. Holleman · Wiberg: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*. 102. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter; 2007: 1236-1239
- [9] Gmelins *Handbuch der Anorganischen Chemie*. 8. Aufl. Band 30 (Barium Ergänzungsband). Weinheim: Verlag Chemie; 1960
- [10] Foerst W, Hrsg. *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie Bd.4*. 3. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg; 1953: 171 ff
- [11] Kuvvetli P. Röntgenkontrastmittel. In: Becht S., Bittner RC, Ohmstede A, Pfeiffer A, Roßdeutscher R, Hrsg. *Lehrbuch der radiologischen Einstelltechnik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019: 681-685. doi:10.1007/978-3-662-56256-7_55
- [12] Thomsen H, Webb JAW. *Contrast Media, Safety Issues and ESUR Guidelines*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. doi: 10.1007/978-3-642-36724-3
- [13] Brigelius-Flohé R, Petrides P. Essentielle Spurenelemente. In: Heinrich P, Müller M, Graeve L, Hrsg. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-3-642-17972-3_60
- [14] Schroeder HA, Tipton IH, Nason AP. Trace metals in man: strontium and barium. *J Chronic Dis* 1972; 25: 491-517. doi: 10.1016/0021-9681(72)90150-6
- [15] U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Barium* (28.01.2021). Im Internet: www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=327&tid=57
- [16] Diengott D, Rozsa O, Levy N et al. Hypokalemia in barium poisoning. *Lancet* 1964; 2: 343-344. doi: 10.1016/S0140-6736(64)90282-X

- [17] Gould DB, Sorrell MR, Lupariello AD. Barium sulfide poisoning: Some factors contributing to survival. *Arch Intern Med* 1973; 132: 891-894. doi: 10.1001/archinte.132.6.891
- [18] Ghose A, Sayeed AA, Hossain A et al. Mass barium carbonate poisoning with fatal outcome, lessons learned: a case series. *Cases J* 2009; 2: 9327. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-9069>
- [19] Sunderman DN, Townley CW. *The Radiochemistry of Barium, Calcium, and Strontium*. Washington, DC: The National Academies Press, 1960. doi:10.2172/4140481
- [20] Baur GCH, Carlsson A, Lindquist B. Metabolism of Ba¹⁴⁰ in man. *Acta Orthop Scand* 1957; 26: 241-254. doi: 10.1080/00016470.1956.11978740
- [21] Baur GCH, Carlsson A, Lindquist B. A comparative study on the metabolism of ¹⁴⁰Ba and ⁴⁵Ca in rats. *Biochem J* 1956; 63: 535-542. doi: 10.1042/bj0630535
- [22] Bligh PH, Taylor DM. Comparative studies of the metabolism of strontium and barium in the rat. *Biochem J* 1963; 87: 612-618. doi: 10.1042/bj0870612
- [23] Taylor DM, Bligh PH, Duggan MH. The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. *Biochem J* 1962; 83: 25-29. doi: 10.1042/bj0830025
- [24] Garner RJ, Jones HG, Sansom BF. Fission products and the dairy cow. 2. Some aspects of the metabolism of the alkaline-earth elements calcium, strontium and barium-140. *Biochem J* 1960; 76: 572-579. doi: 10.1042/bj0760572
- [25] Pinajian JJ. A cesium-137-barium-137m isotope generator. *J Chem Educ* 1967; 44: 212. doi: 10.1021/ed044p212
- [26] Castronovo FP Jr, Reba RC, Wagner HN Jr. System for sustained intravenous infusion of a sterile solution of ^{137m}Ba-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). *J Nucl Med* 1969; 10: 242-245
- [27] Spencer RP, Lange RC, Treves S. ^{135m}Ba and ¹³¹Ba as bone scanning agents. *J Nucl Med* 1970; 11:340-341
- [28] Hosain F, Syed IB, Wagner HN Jr et al. Ionic barium 135m: a new agent for bone scanning. *Radiology* 1971; 98: 684-686. doi: 10.1148/98.3.684
- [29] Syed IB, Hosain F. Specific gamma-ray and equilibrium absorbed-dose constants for barium-135m. *J Nucl Med* 1971; 12:630-631
- [30] Syed IB, Hosain F, Wagner HN Jr. Development of barium-135m radiopharmaceutical for skeletal imaging. *Nucl Med (Stuttg)* 1972; 11: 291-301
- [31] Spencer RP, Lange RC, Treves S. Use of ^{135m}Ba and ¹³¹Ba as bone-scanning agents. *J Nucl Med* 1971; 12: 216-221
- [32] Domanski TM, Depczyk D, Liniecki J. A test of the theory of alkaline earth metabolism by the behaviour of ¹³³Ba in rats. *Phys Med Biol* 1966; 11: 461-470. doi: 10.1088/0031-9155/11/3/311
- [33] Lange RC, Spencer RP. Feasibility of ^{133m}Ba as a bone scanning agent. *J Nucl Med* 1972, 13: 342-343
- [34] Thomas RG, Ewing WC, Catron DL et al. In vivo solubility of four forms of barium determined by scanning techniques. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 34: 350-359. doi: 10.1080/0002889738506860
- [35] Moran BJ, Rice SR, Chhabra AM et al. Long-term biochemical outcomes using cesium-131 in prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2019; 18: 800-805. doi: 10.1016/j.brachy.2019.07.002

- [36] Moran, B.J.; Braccioforte, M.H. Cesium-131 prostate brachytherapy: An early experience. *Brachytherapy* 2007; 6: 80. doi: 10.1016/j.brachy.2007.02.011
- [37] Mahlstedt J, Prignitz I, Joseph K. [Barium 131 - a new nuclide for bone scintigraphy. First clinical results]. *Strahlentherapie Sonderb* 1972; 72: 402-406.
- [38] Spencer RP, Lange RC, Treves S. ¹³¹Ba: an intermediate-lived radionuclide for bone scanning. *J Nucl Med* 1970; 11: 95-96
- [39] Tárkányi F, Hermanne A, Takács S et al. New measurements and evaluation of excitation functions for (p,xn), (p,pxn) and (p,2pxn) reactions on ¹³³Cs up to 70MeV proton energy. *Appl Radiat Isot* 2010; 68: 47-58. doi: 10.1016/j.apradiso.2009.09.069
- [40] Reissig F, Hübner R, Steinbach J et al. Facile Preparation of radium-doped, functionalized nanoparticles as carriers for targeted alpha therapy. *Inorg Chem Front* 2019; 6: 1341-1349. doi: 10.1039/C9QI00208A
- [41] Reissig F, Zarschler K, Hübner R et al. Sub-10 nm Radiolabeled Barium Sulfate Nanoparticles as Carriers for Theranostic Applications and Targeted Alpha Therapy. *ChemistryOpen* 2020; 9: 797-805. doi: 10.1002/open.202000126
- [42] Thiele NA, MacMillan SN, Wilson JJ. Rapid Dissolution of BaSO₄ by Macropa, an 18-Membered Macrocyclic with High Affinity for Ba²⁺. *J Am Chem Soc* 2018; 140: 17071-17078. doi: 10.1021/jacs.8b08704