

TRN AU800+636

AAEC-LIB/Trans-692

AUSTRALIAN ATOMIC ENERGY COMMISSION RESEARCH ESTABLISHMENT

LABELLING OF RED BLOOD CELLS WITH 99m PERTECHNETATE

by

A. VITH AND C.F.M. RAAM

Pharmaceutisch Weekblad, v.113, 1978, pp. 1119-1122

Translated from the Dutch by

B. BUYKX
July 1979

AUSTRALIAN ATOMIC ENERGY COMMISSION

LIB/TRANS SERIES

Translations in this series were prepared as working documents for the use of research scientists at the Australian Atomic Energy Commission.

In order that they might be made available with the least possible delay, no attempt has been made to edit them, nor have all typing errors necessarily been identified and corrected.

Copies of translations in this series are made available to interested organizations and individuals only on the express understanding that they may be imperfect and do not aim to meet the standards of a published document. The Commission will not be held responsible for any inaccuracies in the translated text or for any errors resulting therefrom.

If any further reproduction of this translation is made by the recipient thereof, this note must be reproduced together with the text of the translation.

LABELLING OF RED BLOOD CELLS WITH TECHNETIUM - 99m PERTECHNETATE¹

by Drs. A. Vyth^{2,3}
and C.F.M. Raam³

Abstract

This paper describes a method for labelling red blood cells with 99mTc in vitro, using electrolytically generated stannous ions as the reducing agent for 99mTc - pertechnetate. A labelling of 95% was found.

A method for the in vivo labelling of red blood cells is reported also : first a stanno - DTPA - complex is injected, followed 20 minutes later by a 99mTc - pertechnetate solution. Scintillation camera images show more background activity when the in vivo method of labelling is used. Two patients were injected with in vitro labelled red blood cells in order to locate a haemorrhage in the intestine.

1. Paper delivered to the Dutch Association of Hospital Pharmacists, Utrecht, 24 May, 1978.

2. Pharmacy, Wilhelmina Hospital, Amsterdam.

3. Nuclear Medicine Department, Wilhelmina Hospital, Amsterdam.

1. Introduction

Red blood cells labelled with ^{99m}Tc are used for various purposes, such as: visualisation of the placenta, scintillography of heart and brains and also of the spleen, after the administration of damaged red blood cells. Furthermore the volume of red blood cells can be determined and haemorrhages can be located - especially in the intestine. (Mahon, et al. 1973; Jones and Mollison, 1978).

Fisher et al., first described a method for the labelling of red blood cells with ^{99m}Tc in vitro in 1967. The percentage of labelling has been increased since then by improvements in the methodology. Broadly speaking the method can be summarised as follows:

Blood treated so as not to coagulate is mixed with a pertechnetate solution: the pertechnetate diffuses into the red blood cells where it is bound to the beta chain of the haemoglobin (Dewanjee 1974). To this end the valence of the technetium must be reduced from 7+ to 4+. Stannous salts are commonly used for this reduction. Initially the stannous ions were added after incubation with pertechnetate (Eckelman and Richards 1971). It was shown later that the labelling percentage could be increased considerably by adding the stannous ions first (Eckelman 1975). Quantities of the order of 1 mg of stannous compound were used initially (Korubin et al. 1972; Hedge et al. 1973). However it soon became evident that by adding less stannous ions the labelling could be improved and the number of rinses (to remove unbound ^{99m}Tc) could be reduced. These days quantities of 0.3 - 2 micrograms are being used. Bardy et al., (1975) found 0.28 micrograms to be the optimum, obviating the need for rinsing. Schwartz and Kruger (1971) found this to be the case at 0.5 micrograms.

Oxidation and adsorption of this small quantity of stannous ions can seriously affect the labelling. These problems have been solved by either making the stannous compound lyophilic in solution under a nitrogen atmosphere (Smith and Richards 1976) or by freshly preparing the stannous ions e.g. by means of an electrolytic method (Schneider 1973; Gil et al. 1976; Harwig et al. 1977).

A kit for the labelling of red blood cells in vitro is available from the firm Soreg in Yavne, Israel.

The presence of much carrier ^{99}Tc can cause problems in labelling. The many manipulations required in the method can affect the sterility of the preparation adversely. An advantage is that the labelling percentage is high,

with 95%, and that it is easily determined. The total body burden per μCi is 0.02 - 0.04 Rad (Haubold and Pabst 1969; Yun Ryo et al. 1976).

Preferential absorption in the spleen is obtained by causing chemical damage to the red blood cells, e.g. by the addition of N - ethylmaleimide (Hamilton et al. 1976) or by heating the red blood cells for 20 mins at 49 degrees Celsius in a water bath. The administration of μCi of red blood cells treated in this way causes a radiation burden of approximately 0.5 Rad to the spleen (Gutkowski and Dworkin 1974; Eckelman and Richards 1971).

Macrae et al., reported in 1974 that the distribution of pertechnetate in the body is changed if a stannous compound is administered previously. It appeared that the activity was concentrated in the red blood cells. Since then further research has been done on the so called in vivo labelling of red blood cells, because this method appeared to be so attractive in its simplicity.

Hamilton and Anderson (1977) obtained optimum labelling by administering intravenously at least 10 micrograms stannous ion per kilogram body weight, followed by the pertechnetate solution 10-30 minutes later. They found a labelling of 85% and a biological half-life of 20 hours. However others have found strongly varying labelling percentages: 55-95%. According to Jones (et al. 1977) stannous DTPA⁴ gives the best results.

Visualisation could be improved by delaying the taking of the scintillogram by 2 hours, since technetium that is not bound to red blood cells, but contributes to the tissue background, disappears in that time (Pavel 1977).

Advantages of in vivo labelling are the simplicity of the method and guaranteed sterility; uncertainty about the labelling percentage is a disadvantage.

Our Nuclear Medicine Department expressed a wish to make the pool of blood visible and to locate haemorrhages in the digestive tract by means of labelled red blood cells. We have worked out a method for in vitro labelling by means of electrolytically generated stannous ions and have used this to carry out scintillographic research on rabbits. A preparation for in vivo labelling was also made, and this was investigated on rabbits. Finally we have located haemorrhages in the intestines of two patients by means of red

4. DTPA = Diethylene Triaminepenta Acetic Acid

blood cells labelled in vivo.

2. Material and Method.

2.1 In Vitro Labelling

Tin electrodes: The electrodes for the electrolysis were made by melting grains of reagent grade tin, sucking the molten tin into the thin part of a small pipette and removing the glass after the tin had cooled. The tin rods were then cut to size, washed, and pushed half way through the rubber stopper of an infusion flask containing 30 mL of physiological salt solution. Two electrodes per flask. The flasks were sterilised for 1 hour at 100 degrees Celsius in flowing stream.

Generation of stannous ions. After applying a current of 0.5 mA for 1 minute, the flask was shaken for 1 minute.

Labelling. A sterile disposable 10 mL Becton - Dickinson hypodermic syringe was used to suck up 2 mL of sterile 3.2% sodium citrate solution followed by 8 mL of blood obtained by venapuncture. The blood was mixed well with citrate solution. The piston rod was cut off 1 cm from the head, so that the blood could be centrifuged in the barrel. The needle was removed, and a Pharmaseal syringe tip connector was placed on the syringe, so that liquid could be transferred to another syringe. After centrifuging the plasma was removed. Next an equal volume of freshly prepared stannous solution is added to the suspension of red blood cells, and after 10 minutes incubation it is centrifuged again in order to remove the excess stannous ion in the supernatant liquid. During the incubation it is necessary to invert the syringe occasionally. A lead sheath is attached to the syringe prior to adding 2 - 20 μCi pertechnetate from the $^{99\text{Mo}}/^{99\text{Tc}}$ generator. After 10 minutes incubation the labelled red blood cells can be administered to the patient.

3. In Vivo Labelling

For in vivo labelling we prepared 1 mL ampoules with 2 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and 5 mg DPTA, adjusted to pH = 4. This yields a stannous DPTA complex. The contents of one ampoule is injected first, followed by the pertechnetate 20 minutes later.

4. Experimental and Results

The percentage labelling of red blood cells labelled in vitro can be determined by centrifuging the preparation and measuring the activity of both the red blood cells and the supernatant liquid. Using our method, a labelling percentage of 95% is obtained. The use of other anticoagulants (such as ACD, lithium heparine, sodium heparine) does not change the percentage labelling.

In the above prescription 0.6 micrograms stannous ion is added per mL red blood cell suspension. Good results are obtained also with quantities of 0.2 - 1 micrograms stannous ion per mL red blood cell suspension.

It is important that plasma is removed. By centrifuging out the stannous ions which have not penetrated the red blood cells, the labelling percentage is increased from 70% to 95%. The pertechnetate is reduced by the stannous ion in the supernatant liquid, forming a complex which is incapable of penetrating the cell.

After 5 hours storage the preparation is still labelled to the same percentage. Only a few percent of the activity are found in the rinsing liquid after repeated rinsing.

5. Scintillography

Only very recently Hegge et al. 1978 have published a comparative investigation of the in vitro and in vivo labelling of red blood cells by scintographic function research on the heart. They found very little difference between the two methods.

Our scintographic research on rabbits yielded the following results. If we inject only radioactive pertechnetate, then after a while we see only a hazy image due to the diffusion of activity into the tissue, while selective absorption takes place in the thyroid gland and salivary glands (so-called hot spots on scintographic images).

With in vitro labelled red blood cells we can do dynamic studies : a small volume is administered as bolus injection and monitored for a short while by taking sequential scintograms at intervals of a few seconds. After 5 minutes, no activity was present in the bladder. Heart and blood vessels are clearly visible. After 1 hour the bladder is visible, and after 3 hours the radioactivity in the bladder is clearly increased. Thus there is excretion of the radioactivity, without any increase in the activity in the spleen. This

means that the red blood cells are not damaged. There is no increase in the activity in the thyroid and salivary glands either, which is an indicator for the presence of free pertechnetate.

It is probable that technetium which is not bound in the red blood cells (reduced technetium) is bound in the plasma, e.g. to phosphate, and is thus excreted in the urine.

In vivo labelling gives more tissue background, and therefore less contrast in the scintigraphic images. However, after 4 hours the blood circulation remained clearly visible, and no increase in radioactivity in thyroid and salivary glands was observed. The flow through aorta, heart, lungs, liver, spleen and kidney are still clearly visible after 24 hours.

Finally here are the results of scintigraphic examination of three patients by means of in vitro labelled red blood cells:

Mrs. B showed the Rendu - Osler syndrome, with dilated small blood vessels and loss of blood. There was a suspicion that much blood was being lost in a certain part of the intestine. This was an indication to use the locating method with labelled red blood cells. After 4 hours increased activity was visible in the caecum, which had spread through the whole colon after 24 hours. The colon was still visible after 48 hours.

With Mrs. S (a patient losing much blood via the intestine) activity was visible in the upper part of the colon descendens after only 5 minutes.

A dynamic perfusion investigation of the heart was carried out on Mrs. C as a control. There was no activity in the intestine after 24 hours.

6. Conclusion

In our comparative investigation on rabbits we find little difference between in vitro and in vivo labelling as far as scintigraphy is concerned. This applies particularly for circulation through organs, in agreement, with the research of Hegge et al., (1978).

To determine volume of red blood cells, shorter lived ^{99m}Tc can be used just as well as ^{51}Cr in in vitro labelling (Jones and Mollison 1978). For investigations into circulation the less manipulative in vivo labelling technique can be used in many cases.

Finally, for the location of haemorrhages we prefer labelling in vitro, since this prevents the occurrence of an increased tissue background in the early stages of the investigation.

VOORDRACHTEN

Labeling van erythrocyten met het radionuclide ^{99m}Tc ¹

DRS. A. VYTH^{2,3} EN C. F. M. RAAM³

ABSTRACT

Labeling of red blood cells with ^{99m}Tc -pertechnetate

This paper describes a method for the *in vitro* labeling of red blood cells with electrolytically generated stannous ion as the reducing agent for ^{99m}Tc -pertechnetate. A labeling of 95% was found.

Also a method is reported for *in vivo* labeling of red blood cells: first a stanno-DTPA-complex is injected followed by a ^{99m}Tc -pertechnetate solution 20 minutes later. The scintillation camera images show more background activity when the *in vivo* method of labeling is used. Two patients were injected with *in vitro* labeled red blood cells in order to locate a hemorrhage in the intestine.

SAMENVATTING

In dit artikel wordt een methode beschreven om erythrocyten *in vitro* te labelen met ^{99m}Tc met behulp van elektrolytisch verkregen tin (II) als reducerend agens voor ^{99m}Tc -pertechnetaat, waarbij een labelingspercentage van 95 wordt gevonden.

Ook wordt een methode aangegeven om erythrocyten *in vivo* te labelen: eerst spuit men stanno-DTPA-complex in, dan - na 20 minuten - ^{99m}Tc -pertechnetaat-oplossing. Uit de scintigrafische beelden blijkt dat met deze methode de achtergrondactiviteit groter is dan wanneer men de *in vitro*-labelingstechniek toepast. Bij twee patiënten hebben wij *in vitro*-gelabelde erythrocyten gebruikt om de plaats van een bloeding in de darm op te sporen.

INLEIDING

Erythrocyten gemerkt met ^{99m}Tc , worden voor diverse doeleinden gebruikt en wel voor: visualisering van de placenta, scintigrafie van hart en hersenen en ook van de milt, maar dan na toediening van beschadigde erythrocyten. Voorts kan men er het erythrocytenvolume mee bepalen en er bloedingen - met name in het maagdarmkanaal - mee opsporen (MAHON e.a. 1973; JONES en MOLLISON 1978).

FISCHER e.a. kwamen in 1967 als eersten met een methode om erythrocyten *in vitro* te labelen

met ^{99m}Tc . Sindsdien is door verbetering van de methodiek het labelingspercentage verhoogd. In grote lijnen komt de werkwijze op het volgende neer.

Onstolbaar gemaakt bloed wordt gemengd met een pertechnetaat-oplossing: het pertechnetaat dringt door diffusie de erythrocyt binnen, waar het wordt gebonden aan de β -keten van het hemoglobine (DEWANJEE 1974). Hiertoe moet het technetium van de zevenwaardige in de vierwaardige vorm worden gebracht door een reducerend agens. Hiervoor gebruikt men meestal stannozouten.

Aanvankelijk werd het stanno toegevoegd ná incuberen met pertechnetaat (ECKELMAN en RICHARDS 1971). Later bleek dat door éerst stanno-ionen toe te voegen, het labelingspercentage sterk kon worden verhoogd (ECKELMAN 1975).

Gebruikte men aanvankelijk hoeveelheden stannoverbinding in de orde van grootte van 1 mg (KORUBIN e.a. 1972; HEDGE e.a. 1973), reeds spoedig bleek dat de labeling kon worden verbeterd en dat het aantal wasprocedures (om niet-gebonden ^{99m}Tc te verwijderen) kon worden verminderd door minder stanno-ionen toe te voegen. Tegenwoordig worden dan ook hoeveelheden van 0,3-2 μg gehanteerd. BARDY e.a. (1975) vonden 0,28 μg optimaal, waarbij het wassen kon vervallen, terwijl SCHWARTZ en KRUGER (1971) dit bij het gebruik van 0,5 μg vonden.

Oxidatie en adsorptie van deze kleine hoeveelheid stannob kunnen de labeling ernstig storen. Door de tinverbinding óf in oplossing te lyofyliseren en onder stikstof te brengen (SMITH en RICHARDS 1976) óf door het stanno-ion vers te bereiden, bijv. met behulp van een elektrolytische methode, heeft men deze proble-

¹ Voordracht gehouden voor de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Utrecht, 24 mei 1978.

² Apotheek Wilhelmina Gasthuis (hoofd: DR. P. E. KAMP), Amsterdam.

³ Afdeling Nucleaire Geneeskunde (hoofd: PROF. DR. J. B. V.D. SCHOOT), Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam.

men weten op te lossen (SCHNEIDER 1973; GIL e.a. 1976; HARWIG e.a. 1977).

Voor de labeling van erythrocyten *in vitro* is een kit verkrijgbaar bij de firma Soreq te Yavne, Israël.

Aanwezigheid van veel carrier ^{99m}Tc kan problemen geven bij de labeling. De bewerkelijkheid van de methode kan een nadelige invloed hebben op de steriliteit van het preparaat. Een voordeel is echter dat men gemakkelijk het labelingspercentage kan bepalen en dat dit hoog is, namelijk 95%.

De totale lichaamsbelasting per mCi is 0,02-0,04 Rad (HAUBOLD EN PABST 1969; YUN RYO e.a. 1976).

Door de erythrocyten chemisch te beschadigen, bijv. door toevoegen van *N*-ethylmaleimide (HAMILTON e.a. 1976) of door ze 20 minuten bij 49°C in een waterbad te verwarmen, wordt een selectieve opname door de milt verkregen. Bij toediening van 1 mCi aldus behandelde erythrocyten is de stralingsbelasting voor de milt ongeveer 0,5 Rad (GUTKOWSKI EN DWORKIN 1974; ECKELMAN EN RICHARDS 1971).

In 1974 rapporteerden MCRAE e.a. dat per technetaat een andere distributie ondergaat in het lichaam, wanneer tevoren een stannoverbinding is toegediend. Het bleek dat de activiteit zich vooral in de erythrocyten concentreert. Sindsdien is er verder onderzoek verricht om erythrocyten zogenaamd *in vivo* te labelen, omdat deze methode vanwege zijn eenvoud zo aantrekkelijk leek te zijn.

HAMILTON EN ALDERSON (1977) verkregen een optimale labeling wanneer ten minste 10 µg stanno per kg lichaamsgewicht intraveneus werd toegediend en vervolgens na 10-30 minuten de per technetaat-oplossing. Zij vonden een labeling van 85% en een biologische halfwaardetijd van 20 uur. Anderen vonden echter sterk wisselende labelingspercentages: 55-95%. Het tin-DTPA¹ zou volgens JONES e.a. (1977) nog de beste resultaten geven.

Visualisering kon worden verbeterd door pas na 2 uur het scintigram op te nemen, aangezien niet aan erythrocyten gebonden technetium, dat bijdraagt tot een weefselachtergrond, dan verdwenen is (PAVEL 1977).

¹ DTPA = diethyleentriaminepenta-azijnzuur.

Een voordeel van de *in-vivo*-labeling is de eenvoud van de methode en de waarborg voor steriliteit; een nadeel is de onzekerheid omtrent het labelingspercentage.

Vanuit onze afdeling Nucleaire Geneeskunde kwam de wens naar voren om met gemerkte erythrocyten de bloedpool zichtbaar te maken en de plaats van bloedingen in de tractus digestivus op te sporen. Hiertoe hebben wij een procedure uitgewerkt voor de *in-vitro*-labeling m.b.v. elektrolytisch verkregen stanno-ionen en hiermee scintigrafisch onderzoek verricht bij konijnen. Tevens is een preparaat bereid voor de *in-vivo*-labeling en ook dit is bij konijnen onderzocht. Tenslotte hebben wij bij twee patiënten met *in-vitro*-gelabelde erythrocyten de plaats van een bloeding in de darm opgespoord.

MATERIAAL EN METHODE

In-vitro-labeling

Tin-elektroden. De elektroden voor de elektrolyse worden verkregen door tinkorrels van p.a.-kwaliteit te smelten, het dunne gedeelte van een pasteurpipetje met het gesmolten tin vol te zuigen, dit te laten afkoelen en het glas te verwijderen. Vervolgens worden de staafjes tin op maat geknipt, gewassen en met behulp van een dikke naald halverwege door het rubber dopje van een infusieflesje met 30 ml fysiologische zoutoplossing gebracht; twee elektroden per flesje. De flesjes worden 1 uur bij 100°C in stromende waterdamp gesteriliseerd.

Generatie van stanno-ionen. Gedurende 1 minuut wordt een stroom van 0,5 mA doorgeleid, waarna het flesje 1 minuut wordt geschud.

Labeling. In een 10 ml Becton-Dickinson steriele wegwerp-injectiespuit wordt 2 ml steriele 3,2% natriumcitraat-oplossing opgezogen en vervolgens 8 ml bloed, door venapunctie verkregen. Het bloed wordt goed met de citraatoplossing gemengd. De zuigerstang wordt nu op 1 cm afstand van de zuigerkop doorgespuurd, zodat het bloed in de spuit kan worden gecentrifugeerd. De naald wordt verwijderd en op de spuit wordt een steriel verbindingsstuk¹ geplaatst, waardoor men vloeistof in een andere spuit kan overbrengen. Na centrifugeren wordt het plasma verwijderd. Vervolgens voegt men aan de erythrocyten-suspensie een gelijk volume van de vers bereide stanno-oplossing toe en na 10 minuten incuberen wordt weer gecentrifugeerd om de overmaat stanno in de bovenstaande vloeistof te verwijderen. Tijdens het incuberen

¹ Syringe tip connector, Pharmaseal (importeur Soho BV, Amsterdam).

moet men af en toe omzwenken. Na het bevestigen van een loodhuls om de spuit wordt - afhankelijk van het onderzoek - 2-20 mCi pertechnetaat, verkregen uit de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generator, toegevoegd en vervolgens kunnen de gelabelde erythrocyten - na 10 minuten incuberen - aan de patiënt worden toegediend.

In-vivo-labeling

Voor de in-vivo-labeling hebben wij ampullen van 1 ml bereid met 2 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 5 mg DTPA en deze op pH = 4 gebracht. Aldus verkrijgt men een tin-DTPA-complex. Eerst dient men de inhoud van een ampul toe per injectie en na 20 minuten het pertechnetaat.

EXPERIMENTEN EN RESULTATEN

Het labelingspercentage van de in-vitro-gelabelde erythrocyten kan worden bepaald door het preparaat te centrifugeren en de activiteit van zowel de erythrocyten als van de bovenstaande vloeistof te meten. Wanneer men volgens onze methode te werk gaat, wordt een labeling van 95% gevonden. Bij gebruik van andere antistollingsmiddelen (zoals ACD, lithiumheparine, natriumheparine) veranderde het labelingspercentage niet.

Volgens bovengenoemd voorschrift wordt per ml erythrocyten-suspensie 0,6 μg stannionen toegevoegd. Met hoeveelheden stannionen van 0,2-1 μg per ml erythrocyten werden ook goede resultaten verkregen.

Belangrijk is dat het plasma wordt verwijderd. Het afcentrifugeren van niet in de erythrocyt doorgedrongen stannionen brengt de labeling van 70% op 95%. Het pertechnetaat wordt namelijk door het stannion in de bovenstaande vloeistof gereduceerd en vormt er een complex mee, dat niet in staat is als zodanig de cel binnen te dringen.

Het preparaat blijkt na 5 uur bewaren in vitro nog met hetzelfde percentage te zijn gelabeld, terwijl na herhaald wassen slechts enkele procenten van de activiteit in de wasvloeistof worden gevonden.

SCINTIGRAFIE

Zeer recent hebben HEGGE e.a. (1978) een vergelijkend onderzoek gepubliceerd tussen in-vitro- en in-vivo-labeling van erythrocyten bij scintigrafisch functie-onderzoek van het hart. Zij vonden minimale verschillen tussen de beide methoden.

Ons scintigrafisch onderzoek bij konijnen geeft de volgende resultaten te zien. Spuiten wij alleen radioactief pertechnetaat in, dan zien wij na verloop van tijd een wazig beeld ten gevolge van diffusie van activiteit naar de weefsels, terwijl er een selectieve opname is in schildklier en speekselklieren (z.g. hot-spots op scintigrafische beelden).

Met in-vitro-gelabelde erythrocyten kunnen wij dynamische studies doen: een klein volume wordt als een bolusinjectie toegediend en wordt korte tijd gevolgd, waarbij achtereenvolgend scintigrammen van enkele seconden worden vastgelegd. Na 5 minuten zien wij nog geen radioactiviteit in de blaas en zijn hart en bloedvaten goed zichtbaar. Na 1 uur is de blaas wel te zien en na 3 uur is de radioactiviteit in de blaas duidelijk toegenomen. Er is dus uitscheiding van radioactiviteit, zonder dat de milt een toename van radioactiviteit laat zien. Dit betekent dat de erythrocyten niet zijn beschadigd. Evenmin is er vermeerdering van radioactiviteit in schildklier en speekselklieren, een maat voor de aanwezigheid van vrij pertechnetaat.

Waarschijnlijk wordt niet in de erythrocyten gebonden (gereduceerd) technetium complex gebonden in het plasma, bijvoorbeeld aan fosfaat en wordt dit als zodanig in de urine uitgescheiden.

Bij de in-vivo-labeling is er meer weefselachtergrond, dus minder contrast in de scintigrafische beelden. Na 4 uur is echter de bloedsomloop duidelijk zichtbaar gebleven en ook hier is er geen vermeerdering van radioactiviteit in schildklier en speekselklieren waarneembaar. Na 24 uur is de doorstroming van aorta, hart, longen, lever, milt en nieren nog duidelijk te zien.

Tenslotte volgen hier de resultaten van scintigrafisch onderzoek met behulp van in-vitro-gelabelde erythrocyten bij drie patiënten.

Mevr. B vertoonde het syndroom van Rendu-Osler met uitgezette kleine bloedvaten en bloedverlies. Daar het vermoeden bestond dat er in een bepaald gedeelte van de darm veel bloed werd verloren, was dit een indicatie om de plaats hiervan op te sporen met gelabelde erythrocyten. Na 4 uur was er een verhoogde activiteit zichtbaar in het coecum, die zich na

24 uur door het gehele colon had verspreid. Zelfs na 48 uur was het colon nog zichtbaar!

Bij mevr. S (een patiënte met veel bloedverlies via de darm) was reeds na 5 minuten activiteit zichtbaar in het bovenste gedeelte van het colon descendens.

De controlepersoon patiënte C, bij wie een dynamische perfusiestudie van het hart werd verricht, vertoonde na 24 uur geen activiteit in de darm.

CONCLUSIE

Bij ons vergelijkend onderzoek bij konijnen zien wij wat betreft de scintigrafie weinig verschil tussen de in-vitro- en de in-vivo-labeling. Met name geldt dit voor studies van orgaan-doorbloeding, overeenkomstig het onderzoek van HEGGE e.a. (1978).

Voor de bepaling van het erythrocytenvolume kan in plaats van de in-vitro-labeling met ^{51}Cr even goed het veel korter levende $^{99\text{m}}\text{Tc}$ worden gebruikt (JONES en MOLLISON 1978), terwijl voor doorbloedingsonderzoek in vele gevallen de minder bewerkelijke in-vivo-labelingstechniek kan worden toegepast.

Tenslotte geven wij voor het opsporen van bloedingen de voorkeur aan de labeling in vitro, daar hiermee het optreden van een verhoogde weefselachtergrond in het begin van het onderzoek wordt voorkomen.

LITERATUUR

- ATKINS, H. L., e.a. (1972) *J. Nucl. Med.* 13, 811-814.
BARDY, A., e.a. (1975) *J. Nucl. Med.* 16, 435-437.
DEWANJEE, M. K. (1974) *J. Nucl. Med.* 15, 703-706.
ECKELMAN, W. (1975) *Seminars in Nucl. Med.* 5-7.
ECKELMAN, W., en RICHARDS (1971) *J. Nucl. Med.* 12, 22-24 en 310-311.
FISCHER, J., e.a. (1967) *J. Nucl. Med.* 8, 229-232.
GIL, M. C., e.a. (1976) *Int. J. Appl. Radiation Isotopes* 27, 69-72.
GUTKOWSKI, R. F., en H. J. DWORKIN (1974) *J. Nucl. Med.* 15, 1187-1191.
HAMILTON, R. G., e.a. (1976) *J. Nucl. Med.* 17, 1038-1043.
HAMILTON, R. G., en PH. O. ALDERSON (1977) *J. Nucl. Med.* 18, 1010-1013.
HARWIG, J. F., e.a. (1977) *Intern. J. Appl. Radiation Isotopes* 28, 113-121.
HAUBOLD, U., en H. W. PABST (1969) *Med. Radioisotope Scint.* 2, 665-674.
HEDGE, U. M., e.a. (1973) *J. Nucl. Med.* 14, 769-771.
HEGGE, F. N., e.a. (1978) *J. Nucl. Med.* 20, 129-134.
JONES, A. G., e.a. (1977) *J. Nucl. Med.* 18, 637.
JONES, J., en P. L. MOLLISON (1978) *Brit. J. Haematol.* 38, 141-148.
KORUBIN, V., e.a. (1972) *J. Nucl. Med.* 13, 760-762.
MAHON, D. F., e.a. (1973) *J. Nucl. Med.* 14, 651-659.
MCRAE, J., e.a. (1974) *J. Nucl. Med.* 15, 151-155.
PAVEL, D. G., e.a. (1977) *J. Nucl. Med.* 18, 305-308.
SCHNEIDER, P. B. (1973) *J. Nucl. Med.* 14, 843-845.
SCHWARTZ, K., en M. KRÜGER (1971) *J. Nucl. Med.* 12, 323-324.
SMITH, T. D., en P. J. RICHARDS (1976) *J. Nucl. Med.* 17, 126-132.
YUN RYO, U., e.a. (1976) *J. Nucl. Med.* 17, 133-136.

Ontvangen bij de redactie juni 1978.
Aangenomen voor plaatsing juli 1978.