

# Metabolian merkit

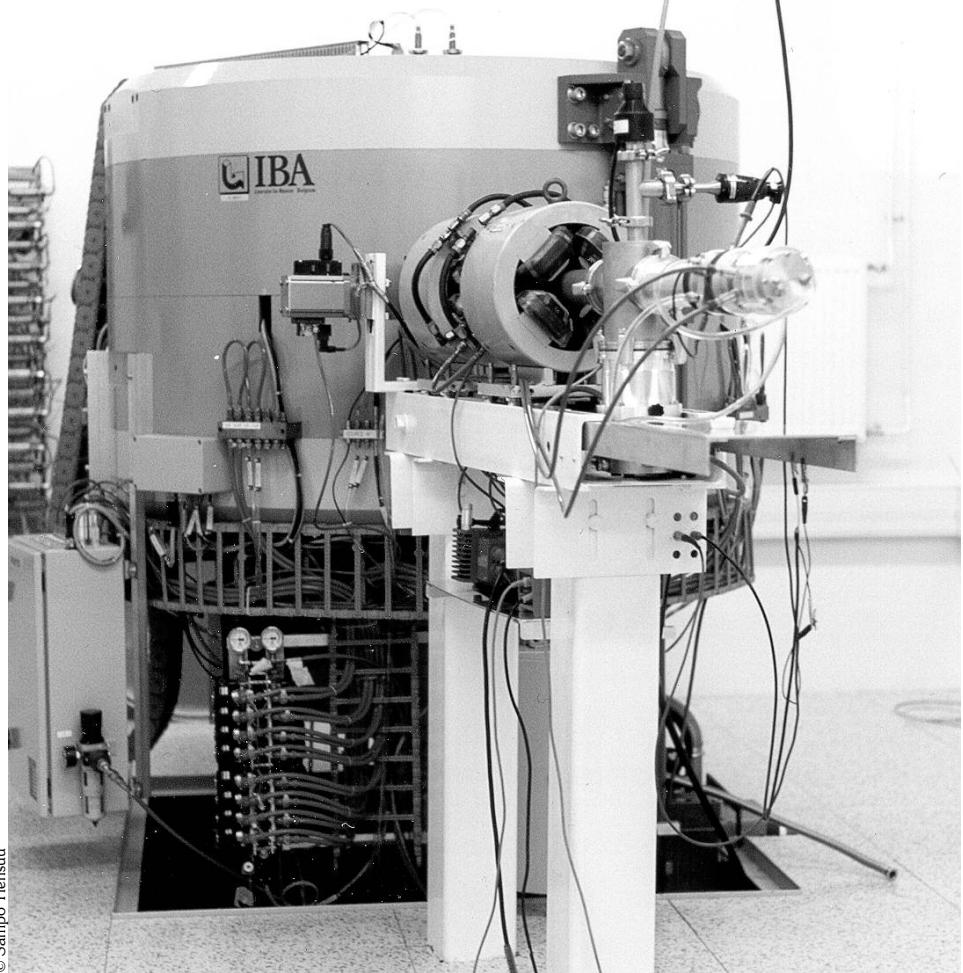
Helsingin yliopiston radiokemian laitos on Suomen ainoa radiokemiallista tutkimusta tekevä yliopistollinen instituutio. Keskeinen asema on ymmärrettävästi ydinennergian tuotantoon liittyvällä tutkimuksella.

Tutkimusprojekteihin kuuluu kallio- ja maaperän radioaktiivisuuden seuranta, ympäristöön liittyvä tutkimus sai varsinaisesti alkunsa jo 1960-luvulla atomipommikokeiden seurauksena. Tällöin tutkittiin erityisesti radioaktiivisen laskeuman mukana tulneiden radionuklidien  $^{137}\text{Cs}$  ja  $^{90}\text{Sr}$  esiintymistä ravintoketjussa jäkälä-poro-ihminen. Radioaktiivisuuden ympäristötutkimukseen Tšernobylin reaktorionnettomuus toi melkoisesti uusia tutkimuskohteita. Laskeuman vaikutuksia tutkittiin Suomessa mm. sienistä, kaloista ja jäkälistä sekä vieläkin Lapin väestöstä.

Tärkeä laboratorion työsarja ovat ydinjätteen loppusijoitukseen liittyvät tutkimusalueet. Eräs näistä alueista, joka alkoi vuonna 1978, liittyy voimalajätteiden puhdistukseen ioninvaihtomenetelmällä. Tarkoituksena on ollut estää ydinjätteen pääsy ympäristöön sekä vähentää myös ydinjätteen kokonaistilavuutta loppusijoitusta ajatellen.

Lisäksi osasto tutkii ravintoaineiden säteilytystä.

Lyhytikäisillä positronisäteilijöillä leimattujen lääkeaineiden käyttö lääketieteellisessä tutkimuksessa kasvaa jatkuvasti. Seepian toimitus tutustui positronisäteilijöiden tuotantoon ja radio-lääkeaineiden valmistukseen. Yli-



**Kuva 14:** Syklotroni, jolla radioaktiivista fluoria tehdään  $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$ -rikastetusta vedestä.

opiston kemian laitoksilla oppainamme olivat assistentti Eeva-Liisa Kämäräinen, jonka lisensiaattityö koskee fluori-18:lla leimattujen lääkeaineiden syntetisointia, sekä laboratorioinsinööri Esko Karttunen, joka vastaa fluori-18:n tuotannosta uudella syklotronilla.

Radioaktiivisten lääkeai-

neiden avulla voidaan tutkia hyvin mm. hermoston ja aivojen toimintaa. Tässä yleisesti käytettävä menetelmä on nk. *positroniemissiotomografia*. Tutkimusta varten valmistetaan melko lyhyessä ajassa (n. 10-110 min) puoliintuvia  $\beta^+$ -aktiivisia aineita (Seepia 1 / 1999,  $\beta$ -säteily), jotka liitetään johonkin solujen käyttämään orgaaniseen

aineeseen, kuten mannoosin (eräs monosakkaridi, ks. s. 20) johdannaiseen. Tällaista radioaktiivisesti merkittyä ainetta kutsutaan leimatuksi radiolääkeaineeksi. Radiolääkeaine annetaan potilaalle, jonka elimistössä aine kulkeutuu tutkittavaan kohteeseen. Hajotessaan radioaktiivinen ydin emittoi positronin, ja emissio kuvataan nk. PET-kameralla (Positroni-EmissioTomografia). PET-kuvauksen hyödyntämisestä lisää sivulla 19.

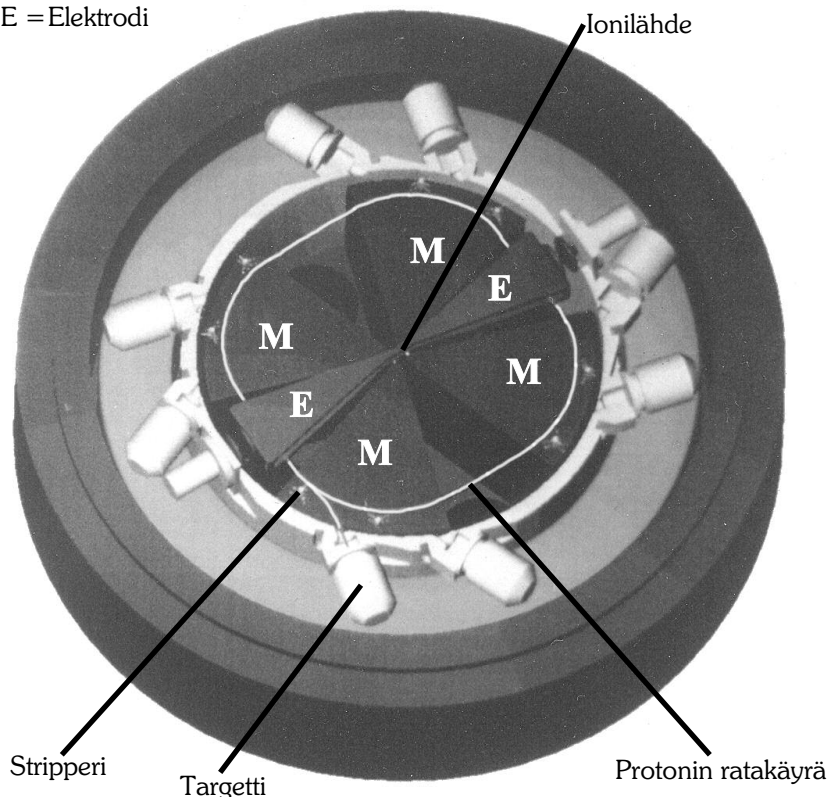
Potilaita on PET-kuvattu Suomessa vain Turussa, jossa on käytössä Suomen ainoa PET-kamera. Tänä vuonna saadaan kuitenkin HYKSiin, Meilahteen ns. koinvidenssi-PET-kamera, jota voidaan myös käyttää positronisäteilijöillä. Kamera on tavallista PET-kameraa huomattavasti halvempi, mutta ominaisuuksiltaan se ei ole aivan PET-kameran veroinen. Lähitulevaisuudessa sairaalassa käytettävät leimatut lääkeaineet tuotetaan kyseisellä radiokemian osastolla Kumpulassa, josta lääkkeet kiidätetään Meilahteen.

## Säteilijät

Lääketieteellisessä käytössä ovat seuraavat ns. lyhytikäiset positronisäteilijät: fluori-18, typi-13, hiili-11 ja happi-15, joita Radiokemian laitoksen syklotronilla pystytään tuottamaan. Näiden radionuklidien ytimet hajoavat lähettäen positroneja eli  $\beta^+$ -säteitä. Puoliintumisaika ( $T_{1/2}$ ) on kaikilla verraten lyhyt, minuuteista pariin tuntiin.

Tässä käsittelemme tarkemmin fluori-18:aa. Sitä tuotetaan Helsingissä tavallisimmalla ja parhaan tunnetun saaliin antavalla menetelmällä: pommittamalla  $H_2^{18}O$ :ta eli raskaalla happi-isotoopilla rikastettua vettä protoneilla.  $^{18}O$  on stabiili mutta harvinaisen hapen isotooppi. Harvinaisuuden vuoksi sillä sikastetun veden valmistaminen on vaikea. Sen puhdistuskin tuottaa ongelmia,

M = Magneetit  
E = Elektrodit



**Kuva 15:** Syklotronin sisus. Kun ionilähteestä lähtenyt vetyioni saavuttaa valkealla piirretyn radan, se syöksyy stripperin läpi ja saavuttaa targetin elektroninsa menettäneenä.

koska se ei kemiallisesti eroa tavallisesta vedestä.

Lyhytikäisiä positronisäteilijöitä tuotetaan jatkuvasti yleistävään PET- eli positroniemissiotomografiakuvaukseen. Menetelmässä leimataan jokin elimistön aineenvaihduntaan tai muihin kemiallisiin toimintoihin osallistuva yhdiste jollakin em. Radionuklideista. Tällaisia yhdisteitä ovat mm. elintärkeät ravintoaineet kuten sokerit, mutta myös elimistölle vieraat fysiologisesti aktiiviset aineet kuten lääkeaineet tai entsyymi-inhibiittorit.

Lyhytikäisten positronisäteilijöiden käytössä ongelmia tuottaa korkea radioaktiivisuus ja nimenomaan isotooppien lyhyt elinikä. Synteetit on pakko suorittaa mahdollisimman nopeasti, vaikka orgaanisen kemian reaktiot ovat usein verkkaisia. Ei voida odotella reaktion tasapainotilan saavuttamista eikä valita hy-

viä mutta hitaita reaktioita maksimisaannon toivossa, sillä itse merkkiaineet puoliintuvat kullekin radionuklidille ominaisen puoliintumisajan mukaan.

Lyhytikäisten positronisäteilijöiden käytössä on selviä etujakin. Radioaktiivisilla fluorin, hiilen, hapen ja typen isotoopeilla voidaan korvata elintärkeitä alkuaaineita, vetyä, hiiltä, happea ja typpeä. Kun esimerkiksi  $^{18}F$ :lla korvataan vety 2-deoksi-D-glukoosissa (2-FDG), joka jakaantuu kudoksiin glukoosin tavoin, voidaan seurata tämän sokerin metabolista<sup>1)</sup> käyttäytymistä elimistössä. Nykyaikaiset PET-kamerat muodostavat kuvan 20 sekunnin välein, joten aineenvaihdunnan reaaliaikainen seuraaminen on mahdollista, toisin kuin millään muulla menetelmällä.

Lyhytikäisiä  $\beta^+$ -säteilijöitä

1) Metabolia = aineenvaihdunta, aineiden kemiallinen käsittely elimistössä.

**Taulukko 16a:** Yleisesti käytettyjen radioisotooppien ominaisuuksia.

| Isotooppi | Puoliintumisaika | Hajoamistapa             | Maksimiaktiivisuus moolia kohti (bequerelia) |
|-----------|------------------|--------------------------|----------------------------------------------|
| Typpi-13  | 9 min 58 s       | $\beta^+$ (100%)         | $6,33 \cdot 10^{19}$                         |
| Hiili-11  | 20 min 24 s      | $\beta^+$ (99%)          | $3,41 \cdot 10^{20}$                         |
| Fluori-18 | 109 min 42 s     | $\beta^+$ (97%) EC* (3%) | $6,99 \cdot 10^{20}$                         |
| Tritium   | 12 a 128 d       | $\beta^-$ (100%)         | $1,07 \cdot 10^{15}$                         |
| Hiili-14  | 5730 a           | $\beta^-$ (100%)         | $2,31 \cdot 10^{12}$                         |

**Taulukko 16b:**  $^{18}\text{F}$ :n tuottoon käytetyt ydinreaktiot.

Alussa lähtöaine, sulussa ensin hiukkanen, jolla lähtöainetta pommitetaan, sitten reaktiossa vapautuva hiukkanen, lopussa reaktiotuote. Neon-18 beetahajoaa itsestään fluori-18:ksi.

20Ne (d,  $\alpha$ ) 18F  
 20Ne (p, 2pn) 18F  
 16O (3He, p) 18F  
 16O ( $\alpha$ , pn) 18F  
 18O (p, n) 18F  
 20Ne (3He, n) 18Ne, 18Ne - 18F  
 6Li (n,  $\alpha$ ) 3H, 16O (3H, n) 18F

p = protoni  
 n = neutroni  
 d = deuteroni = 2H = pn

käytettäessä potilas saa melko pienen säteilyannoksen. Lisäksi niillä saadaan tutkittavasta kohteesta enemmän informaatiota kuin perinteisillä pitkäikäisillä radionuklideilla tehokkaan mittaussuunnitelman ansiosta. Tutkimuksen aikana on säteilyä joka tapauksessa oltava havaittava määrä, joten on edullisempaa, että säteilijän määrä on puoliintunut 20 minuutissa ( $^{11}\text{C}$ ) kuin vaikkapa 5730 vuodessa ( $^{14}\text{C}$ ,  $\beta^-$ -säteilijä). Puoliintumisaikojen lyhydestä johtuen ei jätteongelmiakaan ole.

## Syklotroni

Vielä jokunen vuosi sitten radioaktiiviset leimausaineet tuotettiin Helsingin yliopiston fysiikan laitoksen hiukkaskiihdyttimellä. Vuonna 1998 radiokemistit saivat kuitenkin oman nykyaikaisen syklotronin. Syklotroni on eräänlainen

hiukkaskiihdytin, jossa haluttu hiukkanen kiihdytetään spiraalilin muotoista rataa pitkin suureen nopeuteen, minkä jälkeen se ammutaan kohtioon, jolla siten muodostuu radionuklideja.

Tärkeimmät kliinisessä käytössä olevat positronisäteilijät ovat  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$  ja  $^{18}\text{O}$ . Näistä  $^{18}\text{F}$  on keskeisin yliopistossa tutkittava ja lääkeainesynteesissä käytettävä nuklidi.

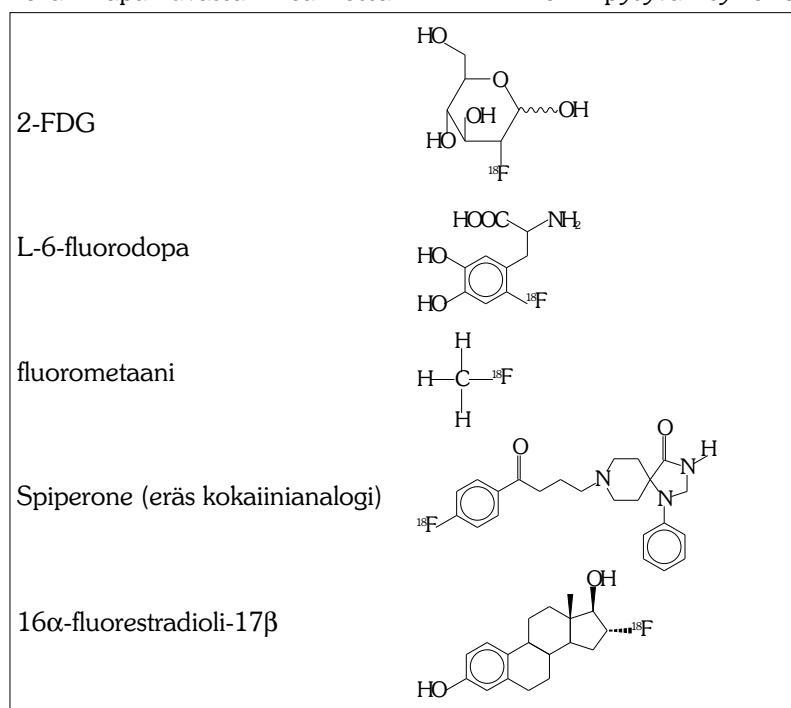
Yliopiston syklotroni on positroneja emittoivien radionuklidien valmistukseen suunniteltu hiukkaskiihdytin. Sen hinta on 4-5 miljoonaa. Syklotroni on sylinterimäinen astia, jonka sisällä kiihdytetty hiukkassuihku suunnataan syklotronin portista eräänlaisen putken läpi O-18:lla rikastettua vettä sisältävälle kohtiolle. Kohtiolla tapahtuvassa reaktiossa

O-18 muuttuu F-18:ksi, joka otetaan talteen lääkeainesynteesiä varten. Syklotronilla valmistettavat leimausaineet ovat  $\beta^+$ -aktiivisia, kun taas reaktorisäteilytyksessä muodostuu  $\beta^-$ -aktiivisia aineita.

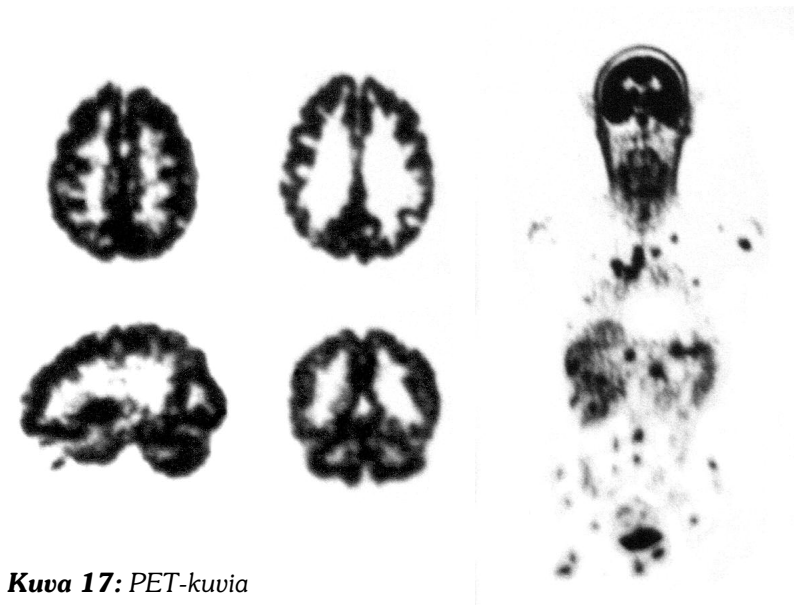
Syklotronin sisällä kiihdytyksen aikana vallitsee noin  $2 \cdot 10^{-5}$  mbar vakuuutila. Syklotronin avaamista vältetään, koska avattaessa vakuumi häviää. Mahdollisimman hyvä tyhjiö tarvitaan, sillä väliaine estäisi hiukkasen kiihtymisen suureen nopeuteen.

Syklotronin keskustassa on ionilähde, johon syötetään vetyä. Ionilähteeseen johdetaan sähköjännite, jolloin muodostuu negatiivisia H-ioneja. Ionit saavat liike-energiansa sähkökentästä, jonka aiheuttavat syklotronin halkaisijalla olevat elektrodit.

H-ionit pysyvät syklotro-



**Kuva 16:** Yleisimmät  $^{18}\text{F}$ -lääkeaineet



**Kuva 17:** PET-kuvia

nin magneettien avulla oikeanlaisella radalla. Ionit saavat ovaalin muotoisen radan, jonka säde kasvaa niin, että ionit siirtyvät syklotronin keskustasta sen ulkoreunaan kohti (Kuva 15). Syklotronin sähkökenttä vaihtelee 40 MHz:n taajuudella.

Sähkökentän värähtelyn amplitudi on noin 30 kV. Spiraali- maista rataa edetessään H<sup>+</sup>-ionien kierrosmatka pitenee, mutta kierros-aika pysyy samana, sillä värähtelyn taajuus on jatkuvasti sama! Tällöin ionien nopeus suurenee.

Kun ioni on saavuttanut suunnitellun liike-energian, siltä täytyy poistaa elektronit, jotta kohtiolle saadaan ammutuksi pelkkä H<sup>+</sup>-ioni eli protoni. H<sup>+</sup>-ionin energia on tällöin vaatimattomat 10 MeV ja se on tehnyt syklotronissa n. 80 kierrosta ollen suunnilleen 35 cm päässä syklotronin keskustasta. Negatiivisia ioneja kiihdyttävässä syklotronissa elektronien riistäminen tapahtuu erityisen elegantilla tavalla.

Elektronien irrottamiseen käytetään nk. stripperiä. Stripperissä on ohut hiilikalvo, jonka läpi vetyionin ydin syöksyy. Elektronit jäävät kuitenkin hiilikalvoon, koska niiden liikemäärä on pienen massansa takia paljon protonia vähäisempi. Ne ovat siten helpommin pysäytettävissä. Stripperi

todellakin "riisuu" ionin elektroneistaan (vrt. engl. strip = riisua; poistaa; irrottaa; riistää). Jäljelle jäänyt protoni saadaan ohjattua ulos syklotronikammioista positiivisen varauksensa ansiosta: kun elektronit on revitty irti, positiivinen ioni tunteeikin magneettisen (+-merkkisen) vetovoiman työntövoimana, jolloin protoni ohjautuu sivuun normaalilta radaltaan ja syöksyy ulkoisen putken (engl. beam tube) läpi kohti targettia eli kohtiota. Ulkoisessa putkessakin vallitsee tyhjiö, sillä muutoin protonisuihku absorboituisi väliaineeseen saavuttamatta targettia.

Protonivirta, jonka suuruus on 80 µA, syöksyy kohtioon alumiini-ikkunan läpi. <sup>18</sup>O-vesikohti- on etuseinä on Havar-nimistä metallilejeerinkiä. <sup>18</sup>O-vesi on hyvin kallista, n. 2000 mk/kg, joten kokeissa pitoisuus on laimennettu 86%:sta 43%:iin. Hinnan vuoksi reagoimaton H<sub>2</sub><sup>18</sup>O voidaan ottaa kohtiolta talteen seuraavia kokeita varten. Kemian laitoksella tutkimukset tehdään käyttäen 300 mg:n kohtiovesikuppia; 1500 mg:n kohtio otetaan käyttöön vasta, kun suuria määriä <sup>18</sup>F:a tarvitaan sairaalakäytössä. Kohtioden materiaaleista suuri osa on hopeaa. Kohtiomateriaalin valinnalla on merkitystä nuklidien tuotannossa: kohtiosta irtoavat ionit

saattaisivat huonontaa reaktion saalista ja sen puhtautta. Hopeaa käytetään myös hyvän lämmönjohtokyvyn vuoksi, sillä parempia <sup>18</sup>F-saaliita saadaan, kun kohtiolle ei tapahdu kuplintaa.



**Kuva 17b:** Putki, jota pitkin protoni syöksyy kohtiolle.

Säteilytysaika on 60-160 min. Kohti- on ja alumiini-ikkunan välissä virtaa ja- loutensa vuoksi jäähdytysaineena käytettävä heliumkaasu. Paineistettu helium myös työntää säteilytetyn veden edelleen letkua pitkin synteosisastolle, kun kohtion venttiili avataan säteilytyksen päätteeksi.

## PET-kamera

Kun positronisäteilijä hajoaa, muuttuu eräs sen protoneista neutroniksi heikkovoiman vaikutuksesta. Ydinreaktiossa lähtee omille teilleen β<sup>+</sup>-säde (positroni) sekä neutriino. Neutriino ei juurikaan vuorovaikuta vaan kiittää lähes valonnopeudella vaikkapa maapallon läpi. Positroni sen sijaan ei ehdi merkittävän matkan päähän ennen kuin törmää johonkin läheiseen elektroniin. Vastahiukkasia kun ovat, nämä kohdattessaan annihiloituvat<sup>2)</sup> kahdeksi 511 keV:n fotoniksi. Nämä fotonit lähtevät täsmälleen päinvastaisiin suuntiin.

PET-kamera koostuu ympärän muotoon asetetuista gam-

2) Nykyaikainen hiukkasfysiikka sisältää lähes kaikille tunnetuille hiukkasille vastahiuk- kaset, joilla on päinvastaiset ominaisuudet hiukkaspariensä kanssa, esim. elektroni ja po- sitroni. Kun vastahiukkas kohtaa, jäljelle jää vain sähkömagneettista säteilyä. Tämän tapahtuman nimi on annihiloituminen

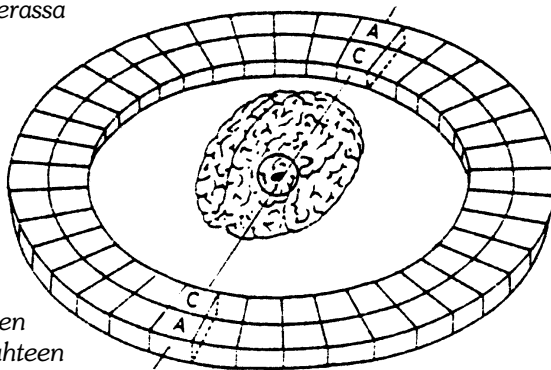
**Kuva 18:** PET-kamerassa

gammamaisimet  
ympäröivät  
tutkimuskohdetta.

$\beta^+$ -aktiivisen  
radionuklidin  
hajoamisen  
yhteydessä syntyy  
kaksi vastakkaisiin  
suuntiin lähtevää

gammäsädettä. Näiden  
osuessa yhtäaikaa kahteen  
detektoriin tiedetään, että

$\beta^+$ -aktiivisella radionuklidilla leimattua merkkiainetta on detektorien välisellä akselilla.



mailmaisimista, joiden keskelle tutkittava kohde asetetaan. Kun kahteen detektoriin osuu yhtäaikaan kaksi tutkimuskohteesta (esim. potilaan pää) lähtenyt gammakvantti, tiedetään merkkiainetta olevan näiden detektorien välisellä akselilla. Kun tietoa eri akseleilla hajonneista positronisäteilijöistä on tarpeeksi, pystytään tietokoneella muodostamaan kuva merkkiaineen jakautumisesta kohteessa. Koska huomiota otetaan vain yhtäaikaiset  $\gamma$ -sädehavainnot, ei PET-kameraa tarvitse suojata ulkoiselta säteilyltä. Nykyisten PET-kameroiden erotustarkkuus on 3-5 mm. Vuonna 2000 Helsinkiin hankittava ns. koinvidenssi-PET-kamera on tavallista laitetta pienempi ja halvempi, mutta sen tarkkuuskaan ei ole aivan näin suuri.

## Fluori-18

Fluori on luonnossa hyvin harvinainen alkuaine, eikä ihmisessä tiedetä esiintyvän fluoro-organisia yhdisteitä. Kuitenkaan vedyn korvaaminen fluorilla ei useinkaan muuta orgaanisen yhdisteen käyttäytymistä elimistössä. Toisinaan fluorin korkea elekt-

3) Elektronegatiivisuus = atomin kyky vetää elektroneita puoleensa kemiallisessa sidoksessa. Mitä suurempi sitoutuneiden atomien elektronegatiivisuusero on, sitä poolisempi sidos on. Tällöin sidoksen toisella jäsenellä on negatiivinen osittaisvaraus ja toisella positiivinen.

ronegatiivisuus<sup>3)</sup> saattaa vaikuttaa yhdisteen reaktiivisuuteen. Sitä paitsi fluorin lisääminen kasvattaa yhdisteen rasvaliukoisuutta. Näitä ominaisuuksia on käytetty hyödyksi fluorilääkeaineita suunniteltaessa: esimerkiksi rasvaliukoisuuden kasvu voi sopivasti muuttaa aineen jakautumista elimistössä. 2-FDG:ssä taas on olennaista, että se ei metaboloitu loppuun asti hiilidioksidiksi ja vedeksi kuten tavallinen, leimaamaton glukoosi, vaan fosforyloituu heksokinaasientsyymin vaikutuksesta glukoosi-6-fosfaatiksi, joka jää kudoksiin noin tunnin ajaksi. Olennaista on fluorin sijainti nimenomaan molekyylin 2-asemassa: tällöin sen kyky toimia heksokinaasin substraattina ei olennaisesti vähene.

Yleisimmät tavat valmistaa fluori-18-isotooppia ovat neon-20:n pommittaminen deuteroneilla<sup>4)</sup> ja  $H_2$  18O:n pommittaminen protoneilla. Kummassakaan reaktiossa kiihdytettävien hiukkasten energia ei ole kovin korkea, joten erityisen voimakasta kiihdytintä ei tarvita.

Kun  $^{18}F$ :a valmistetaan neonista, kohtiokaasuun on lisättävä pysyvää fluorikaasua. Näin yksinkertaisina fluorimolekyyleinä saatava  $^{18}F$  on välttämättömästi laimentunut tavallisella  $^{19}F$ :lla. Tällaisella pysyvän ja radioaktiivisen fluorin seoksella leimatussa

4) Deuteroni = raskaan vedyn I. deuteriumin ydin, joka sisältää protonin ja neutronin.

lääkeaineessa on omat ongelmansa: Yhdisteet, jotka ovat fluori-isotooppia lukuunottamatta identtisiä, toimivat keskenään samoissa tehtävissä samoissa elimistön kolkissa. Kuitenkin vain  $^{18}F$ :n sisältävät yhdisteet voidaan havaita. Esim. aivotutkimuksissa saattaa asioita kokonaan jäädä pimentoon, kun tavallista fluoria sisältävä aine syrjäyttää säteilevän merkkiaineen. Sitä paitsi säteilevien, hyödyllisten molekyylien osuus koko lääkeainemäärästä vähenee jatkuvasti fluorin puoliintuessa.

Laimentunutta molekulaa- $^{18}F$ :a käytetään elektrofiiliseen fluoraukseen. Siinä fluori muodostaa kovalenttisen sidoksen hiilen kanssa elektronirikkaassa kohteessa kuten alkeenissa tai aromaattisessa hiilivedyissä. Fluori on hyvin reaktiivinen aine, joten sen sijoittaminen nimenomaan haluttuun kohtaan yhdistettä on vaikeaa. Toisinaan fluori liitetään ensin asetyyli-ryhmään, koska muodostuva asetyylihypofluoriitti ( $CH_3COOF$ ) on vähemmän reaktiivista kuin  $F_2$ . Elektrofiilinen fluoraustapa on tärkeä  $^{19}F$ :lla laimentamisesta ja heikohkoista saaliista huolimatta, koska tietyt fluorausreaktiot ovat mahdollisia vain tällä menetelmällä.

$^{18}O$ -rikastettua vettä pommittaessa muodostuu tavallisella fluorilla laimentumatonta (ns. kantajavapaata)  $^{18}F$ -(aq)-liuosta, jossa fluori on  $^{18}F^-$ -muodossa. Tällä muodolla voidaan suorittaa nukleofiilisiä fluorausreaktioita. Tällöin jokin ns. lähtevä ryhmä, vaikkapa toinen halogeeni, korvataan fluorilla. Negatiivinen fluoridi-ioni on saatava tarpeeksi reaktiiviseksi, jotta reaktio tapahtuisi. Vedessä tämä ei onnistu, sillä ioni hydratoituu<sup>5)</sup> erittäin voimakkaasti. Siispä fluoriliuokseen lisätään esim. kaliumkarbonaatti-aminopolyeetterikompleksi lisäämään fluorin

5) Hydratoitumisessa poolisten vesimolekyylien positiiviset puolet kääntyvät kohti negatiivista fluori-ioniä, ja vesimolekyylit järjestäytyvät tiukaksi ryhmäksi ionin ympärille.

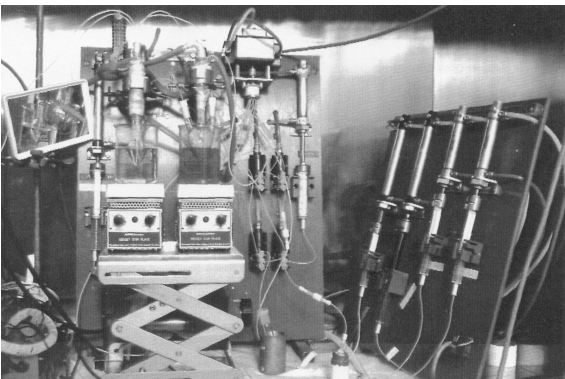


reaktiivisuutta ja vesi haihdutetaan. Seuraavaksi leimattava lähtöaine sopivassa liuottimessa lisätään kuivatun fluoridikompleksin päälle, jolloin tapahtuu varsinainen leimausreaktio. Käytetyn liuottimen ominaisuudet on edelleen harkittava fluorin reaktiivisuutta ajatellen: sen ei tule reagoida happona, koska fluoridi-ioni on emäs, ja sen pitää olla hyvin polaarinen, jotta saavutettaisiin suuri liukoisuus.

## <sup>18</sup>F-radiolääkeaineet

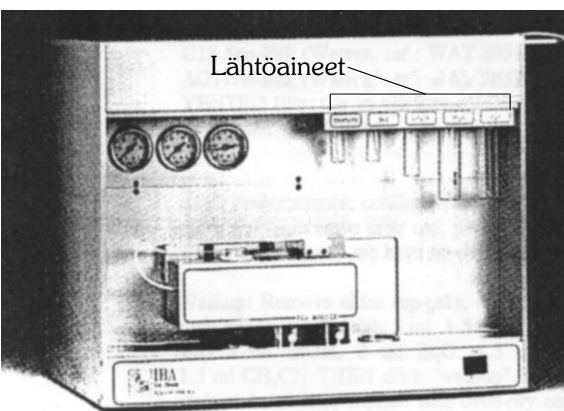
Laajassa käytössä on tällä hetkellä viisi <sup>18</sup>F-merkattua radiolääkeainetta.

Tärkein näistä on glukosianalogi 2-FDG, jonka ensimmäinen synteesimenetelmä julkaistiin jo vuonna 1978. Tällöin saannot olivat vielä hyvin pieniä, koska käytettiin elektrofiilistä fluorausta, jolloin tavallista <sup>19</sup>F:ää on



**Kuva 19a:** Vanha tietokoneohjattu 2-FDG-synteesilaitteisto

**Kuva 19b:** Uusi synteesimoduli



mukana. Nykyisin nukleofiilisesti ns. Hamacherin menetelmällä saadaan hyviä synteesisaaliita ja saavutetaan korkea puhtausaste

2-FDG jakautuu elimistöön glukosin tavoin, muttei hapetu vedeksi ja hiilidioksidiksi vaan jää fosforyloituneena kudoksiin noin tunnin ajaksi. Tänä aikana voidaan PET-kameralla selvittää monenmoista.

- Epilepsian hoidossa keskushermoston häiriökeskusta voidaan tutkia ennen mahdollisia kirurgisia toimenpiteitä 2-FDG:n avulla, koska keskuksen aineenvaihdunta (siis myös energian ja siten glukosin tarve) lisääntyy kohtauksen aikana ja vähenee kohtausten välillä.
- Dementiassa aivokudos rappeutuu. Tähän liittyvää aineenvaihdunnan heikkenemistä on tutkittu 2-FDG:llä.
- Liike- ja käytöshäiriöitä sekä dementiaa aiheuttavassa Huntingtonin taudissa aivojen tumakkeen happiaineenvaihdunta heikkenee jo paljon ennen näkyviä oireita, joten taudista voidaan saada tieto PET-kuvauksella.
- Skitsofreniassa ja muissa mielalahäiriöissä on todettu 2-FDG:n avulla glukosiaineenvaihdunnan muuttuneen aivoissa.
- Sydämen glukosimetaboliaa on tutkittu 2-FDG:n avulla. Normaalisti sydän ei tuota energiaansa glukosista vaan rasvahapoista, mutta hapenpuutteen sa olevat alueet käyttävät anaerobista glykolyysiä<sup>6)</sup>. Tästä johtuu, että 2-FDG kerääntyy happeottomille alueille sydämessä. Sydämen osien elinvoimaa arvioitaessa päästään näin tarkempiin ratkaisuihin leikkauksissa.

6) Anaerobinen glykolyysi = epätaloudellinen tapa tuottaa glukosista energiaa happeottomassa tilassa, käyminen.

- Pahanlaatuinen kasvain suosii glukosin anaerobista hapettamista, ja on todettu 2-FDG:n kerääntyvän tällaiseen kudokseen. Tällöin kasvaimet näkyvät "kuumina alueina" PET-kuvauksessa. Jotkut aivokasvaimet taas käyttäytyvät täsmälleen päinvastoin. PET-kuvauksella voidaan myös erottaa sädehoidon vaurioittama kudos ja uudelleenkasvava syöpäkudos toisistaan, sillä jälkimmäisen aineenvaihdunta on hyvin vilkasta.

Elektrofiilisesti valmistettava L-6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopa on aivojen dopamiinimetabolian<sup>7)</sup> tutkimusaine. Valmistustavasta johtuen synteesisaaliit ovat melko alhaisia, ja siksi yritetäänkin kehittää nukleofiilistä menetelmää. Synteetille omat rajoituksensa asettaa se, että lopputuotteen tulee olla puhtaasti L-muotoista optista isomeeria, koska aivojen dopamiiniaineenvaihdunta käyttää vain sitä.

Dopamiinireseptorien tutkimiseen puolestaan käytetään <sup>18</sup>F-leimattuja psykoosin hoitoon tarkoitettuja kokaiinin kaltaisia butyrofenonineuroleptejä. Yksin näiden aineiden valmistaminenkin on ongelmallista, saati sitten leimattuna versiona. Tätä nykyä nukleofiilisellä monivaiheisella synteesillä saadaan heikohko mutta riittävä saanto.

[<sup>18</sup>F]Fluorometaani on yksinkertaisin käytetyistä <sup>18</sup>F-lääkeaineista. Koska sillä suoritettava aivojen paikallisen verenkierron tutkimus ei vaadi pitkää aikaa, voidaan käyttää myös lyhytikäisempää positronisäteilijää <sup>11</sup>C:tä.

16α-[<sup>18</sup>F]Fluoroestra-dioli-17β on rintasyövän tutkimiseen tarkoitettu estrogenijohdannainen. Sitä valmistetaan nukleofiilisesti ja saalis on hyvä.

7) Dopamiini = eräs hermoston välittäjäaineista. Välittäjäaineet kuljettavat hermoimpulsseja synapseissa eli hermosolujen väleissä (Itse solussa impulssi on sähköinen).

## 2-FDG -synteesi

Yksi yleisimmistä käytössä olevista radiolääkeaineista on 2-FDG eli 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoksi-D-glukoosi (Kuva 16). Radiokeimian laitoksella on tehty ja tehdään edelleen tutkimusta 2-FDG-synteesin parissa tuotannon käynnistämiseksi sairaaloiden tutkimuksia varten.

Synteesin lähtöaineena on tetra-asetyloitu D-mannoosi eli 1,3,4,6-tetra-O-asetyyli-2-trifluorometaanisulfonyyli- $\beta$ -D-mannopyranoosi (Kuva 21a), johon syklotronissa tuotettu  $^{18}\text{F}$ -liitetään. Mannopyranoosi tarkoittaa mannoosia, jonka päät ovat liittyneet yhteen muodostaen molekyylistä rengasmaisen (vastakohtana avoketjuisille sokerimolekyyleille).

Kyseessä on nukleofiilinen substituutioreaktio, mikä tarkoittaa, että fluoridimuodossa oleva  $^{18}\text{F}$  toimii nukleofiilinä luovuttamalla elektroninsa D-mannoosin 2. hiilessä olevalle triflaattiryhmälle ( $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ) liittyen itse triflaattiryhmän paikalle. Lisäksi reaktio on stereospesifinen, eli optimaalinen reaktio edellyttää lähtöaineena  $\beta$ -D-mannoosijohdannaista.

2-FDG-synteesissä liuotimen tulee sietää reaktioissa tarvittavaa  $+98^\circ\text{C}$  lämpötilaa kiehumatta ja hajoamatta. Tähän tehtävään sopii asetonitrili ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), joka on polaarisuudeltaan sopivaa ja aprotista<sup>8)</sup>.

Synteesireaktiossa käytetään nk. Hamacherin menetelmää, jonka perusta on kaliumkarbonaatti/aminopolyeetteri-kompleksi. Kaliumin käyttö ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ -muodossa) yhdessä liukoisuutta parantavan aminopolyeetterin eli Kryptofix 2.2.2:n kanssa on tehokas tapa saada fluoridi-ioni liukoisaan muotoon. Tällä tavalla edistetään fluorin aktiivisuutta ja katalysoidaan fluorausreaktiota. Kompleksi valmistetaan asetonitrililiuokseen vähän ennen synteesin aloittamista ja laitetaan ensimmäiseksi synteesipulloon. Sitten synteesiastiaan johdetaan ns. kan-

8) Liuotin, joka ei vastaanota eikä luocuta protonia, ei siis reagoi happona tai emäksinä. Vastakohtana amfiprotiini.

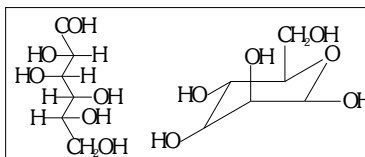
## Stereoisomeriaa

Mannoosi on aldoheksoosi (eli 6-hiilinen aldehydysokeri) monosakkaridi. Luonnossa aldoheksoosien 1. hiilen aldehydiryhmä ja 5. hiilen hydroksiryhmä reagoivat keskenään muodostaen pyranoosirakenteen, jossa sokerin molekyyliketju on liittynyt rengasmaiseksi. (Kuva 20c) Mannopyranoosi on siis rengasmuotoinen mannoosi.

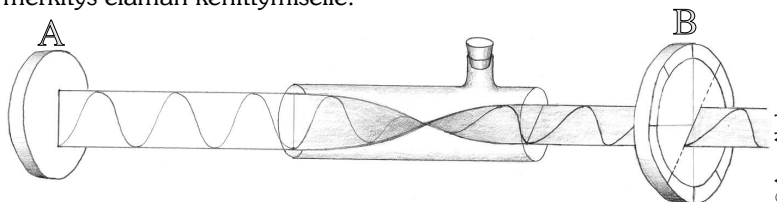
Mannoosilla on luonnossa kaksi erilaista optisesta isomeriasta johtuvaa muotoa. Näiden ero voidaan havaita polarimetrin avulla. (Kuva 20b) D-mannoosi eli (+)-mannoosi on muoto, joka noudattaa ”oikeakätistä” kiertosuuntaa, eli D-mannoosimolekyylit kiertyvät tasopolaroidun valon värähdystasossa valon etenemissuuntaan nähden oikealle. Vastaavasti mannoosin toinen optinen enantiomeeri, L- eli (-)-mannoosi kiertyy vasemmalle.

Kun mannoosimolekyylin päät liittyvät ja syntyy mannopyranoosi, voi hydroksiryhmä liittyä syntyneen renkaan 1. hiileen kahdella eri tavalla. Näin mannopyranoosi saa joko  $\alpha$ -tai  $\beta$ -muodon. Tämä aiheuttaa  $\alpha$ - ja  $\beta$ -muodoille erilaisen avaruusrakenteen, joka vaikuttaa mm. yhdisteiden ominaiskiertokykyyn ja stabiiliuteen.

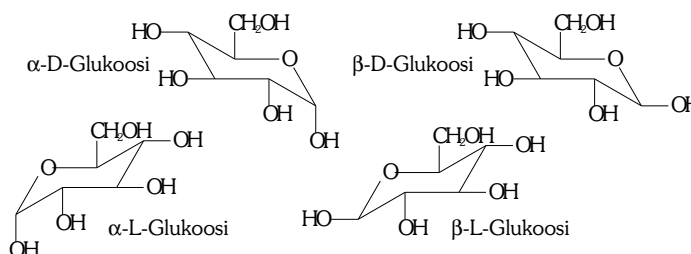
Eroavuudet sokereiden avaruusrakenteissa saattavat tuntua yhdenkanteilta, mutta niillä on merkitystä biologisille toiminnoille elävissä organismeissa. Ne antavat sokereille ja aminoyhdisteille erilaisia kemiallisia- ja sitä kautta toiminnallisia ominaisuuksia, joilla on suuri merkitys elämän kehittymiselle.



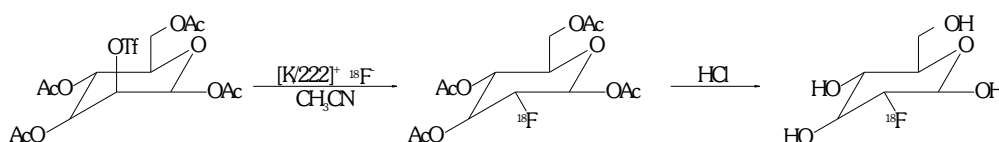
**Kuva 20a:** Suoraketjuinen ja rengasrakenteinen mannoosi.



**Kuva 20b:** Polarometri. Prisma A tasopolaroi siihen tulevan valon, eli päästää lävitseen vain tietyssä värähdystasossa tulevaa valoa. Näyteputkessa on tutkittavan aineen liuos. Tasopolaroidun valon läpäistessä optisesti aktiivisen aineen taso kääntyy. Prismaan B kiinnitetystä astekiekosta voidaan lukea ominaiskiertokulma.



**Kuva 20c:** Rakennekaavat ja ominaiskiertokyvyt asteina neljälle glukoosin stereoisomeeriselle muodolle glukoosin ollessa konformaatioisomeriaaltaan yleisemmässä ”tuolimudossa”.



Ac = asetyyliryhmä ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )  
Tf =  $\text{SO}_2\text{CF}_3$

**Kuva 21a:** Hamacherin menetelmä

tajavapaa eli fluoridimuodossa oleva syklotronista saatu  $^{18}\text{F}$ -vesi.

Pääreaktio koostuu kahdesta osasta. Reaktioyhtälö on seuraava: Ensimmäisessä vaiheessa  $^{18}\text{F}$ -korvaa tetra-asetyloidussa D-mannopyranoosissa olevan triflaattiryhmän "OTf" (missä Tf =  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ) kalium-Kryptofix-kompleksin katalysoidessa reaktiota. Toisessa vaiheessa sokerimolekyylin sitoutuneet asetyyliryhmät "Ac" poistetaan hydrolyysireaktiossa suolahappoa lisäämällä. Reaktiossa myös sokeri muuttuu mannoosista glukosiksi. Lopputuote on 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoksi-D-glukoosi eli 2-FDG.

Synteesissä on useita osavaiheita ja se koostuu varsinaisesta substituutio-osioista sekä puhdistusosiosta. Suojakaasuna ja veden poistajana käytetään typpi-kaasua. Puhdistusosio koostuu mm. useasta Sep-Pak-suodatussesta, ionienpidätyskromatografiasta, eluoinnista ja lopputuotteen sterilisoivasta 0,22  $\mu\text{m}$  suodatussesta.

Synteesi tapahtuu täysin automaattisesti uuden synteesilaitteen avulla. Aiemmin synteesi tehtiin radiokemian laitoksella kootulla tietokoneohjatulla välineistöllä. Työtä ei voi suorittaa käsin, sillä tutkimuksissa käytetyt aktiivisuudet ovat erittäin suuria, jopa 3100 MBq eli  $3,1 \cdot 10^9$   $\beta^+$ -hajoamista sekunnissa.

Tutkijat hoitavat synteesin tietokoneen ääessä. Synteesilaitte on lyijymuurin takana, mutta synteesihuoneeseen ei silti voi mennä synteesin aikana - kuitenkin jo seuraavana päivänä. Siihen mennessä synteesiliuoksesta emittoituneet  $\beta^+$ -säteet eli positronit ovat jo kohdanneet vastahiukkasensa - elektronit - muuttuen fotoneiksi.

Synteesiä tehdään 2-3 ker-

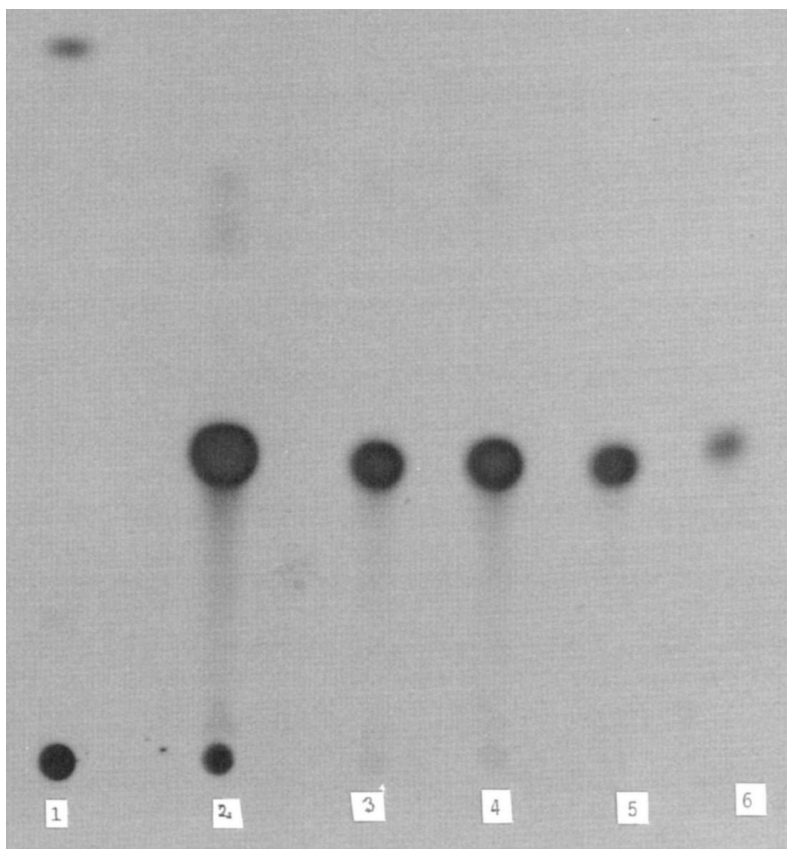
taa viikossa, mutta tulevaisuudessa jopa päivittäin, kun Meilahden sairaalassa aletaan tutkia potilaita koinsidenssi-PET-kameralla.

## Puhtauden tarkistus

Leimatuissa fluorilääkeaineissa käytettävä  $^{18}\text{F}$  puoliintuu 110 minuutissa ja  $^{11}\text{C}$  jo 20 minuutissa. Tämän vuoksi synteesissä valmistettu radiolääkeaine täytyy mahdollisimman nopeasti saada käyttöön. Valmistusmenetelmi-

en täytyy olla äärimmäisen tarkasti suunniteltuja. Valmistuksen pitää tapahtua siten, että päästään hyväksytyyn lopputuotteeseen. Pyrogeenit sekä muut mikrobit pyritään valmistusprosessissa eliminoidaan astioiden, vesien ja reagenssien puhtaudella.

Ennen tuotteen käyttöön ottoa on suoritettava tietty määrä eläinkokeita toksisuuden testaamiseksi. Samoin suoritetaan ennalta pyrogeenisuys- ja sterilisyystestejä useasta tuotantoerästä pe-



**Kuva 21:** 2-FDG:n synteesin välivaiheita sekä lopputuote. Ensin näytteet on ajettu ohutlevyn läpi (ks. Kromatografia, s. 23). Sitten levyn päälle on asetettu valottumaan röntgenfilmi. Näytteessä 1 on vain 2-FDG:tä raskaampia ja kevyempiä radioaktiivisia aineita. Toinen näyte on 2-FDG:n raakalopputuotteesta, jossa säteileviä epäpuhtauksia edelleen näkyy (pilkku alareunassa). Näytteet 3 - 6 ovat puhdistettua 2-FDG:tä.



räkkäin. Kun tuote täyttää farmaseuttiset vaatimukset, se voidaan ottaa kliniseen käyttöön. Jos synteesiin tehdään muutos, täytyy sterilisyys- ja pyrogeenisyydestit tehdä uudelleen. Toisinaan näitä testejä tehdään eristä muutenkin pistokokeina.

Yksittäisen synteesierän radiokemiallinen että kemiallinen puhtaus puhtaus täytyy varmistaa pikaisesti synteesin jälkeen. Radiokemiallinen puhtaus todetaan autoradiografisella ohutlevykromatografiamenetelmällä. Näytteet pipetoidaan silikageelilevyille, ja

asetonitriili:vesi (seossuhde 95:5) -ajoliuosta käyttäen suoritetaan ohutlevykromatografia. Tämän jälkeen ohutlevy kuivataan ja niiden päälle asetetaan röntgenfilmi. Filmi "valottuu" radioaktiivisuuden vuoksi. Kun filmi on kehitetty, voidaan nähdä väli- ja lopputuotteiden aktiivisuusjakaumat (kuva 21).

Kemiallinen puhtaus synteesin lopputuotteissa on yleensä erittäin hyvä, eikä suuria puhtaus-testejä siltä osin tarvita. 2-FDG:n tapauksessa kuitenkin ainoa aine, jonka pitoisuus täytyy tarkasti tut-

kia, on voimakkaasti toksinen reaktiokatalysaattori Kryptofix 2.2.2. Koska radiolääkeaineita käytetään etenkin aivotutkimuksessa, tämä myrkky on tärkeää eliminoida. Sen määrä tutkitaan erityisellä kromatografialla jodilla kyllästetyssä kammiossa.

**Aapo Ahola  
ja  
Jaakko Kortesharju**

tarkistanut FL Eeva-Liisa Kämäräinen

# Kone joka voitti Napoleonin

Seepiassa 1 julkaistun shakkipelin historiasta kertovan artikkelin yhteydessä mainittiin von Kempelenin rakentama shakkia pelaava kone. Saimme kirjeen, jossa aiheesta pyydettiin lisätietoa.

Vuonna 1769 Itävallan keisarinna Marie Theresa oli kutsunut Wolfgang von Kempelenin (1734–1804) seuraamaan erään ranskalaisen magnetiikkakokeita. Tilaisuuden yhteydessä hän kuitenkin ilmoitti pystyvänsä rakentamaan vielä paljon ihmeellisemmän koneen. Tämä shakkia pelaava kone valmistui seuraavana vuonna, jolloin von Kempelen esitteli sen julkisesti Wienissä. Kone kiersi pitkään ympäri Eurooppaa voittaen suurimman osan peleistään.

Esityksen alussa koneen esittelijä aina avasi laatikon etuluku osoittaakseen ettei ketään ollut sisällä, eikä laatikkoon olisi aikuista miestä mahtunutkaan. Laatikossa oli kuitenkin peili, joka sai laatikon näyttämään tyhjältä, mutta sen taakse jäävään tilaan mahtui pieni shakinpelaaja. Alkuaikoina konetta käytti Puolalainen sodassa jalkansa menettänyt shakkimestari Worowski, joka muulloin esiintyi tekojalokojen kanssa, eikä häntä siksi osattu epäillä. Koneen käyttäjällä oli paljon työtä, sillä hän joutui siirtoa miettiessään liikuttamaan koneeseen kuuluvan turkkilaiseksi puetun nukan käsiä ja silmiä sekä harhautukseksi tarkoitettua valekoneistoa. Koneesta käytettiin nimitystä "the Turk".

Vuonna 1805 von Kempelen myi koneensa keksijä Johann N. Maelzelille, joka jatkoi koneen esittelemistä. Kone pelasi mm. Napoleonin vastaan von Kempelenin kuoleman jälkeen 1809. Myöhemmin aikoina koneen sisällä toimi useita eri pelaajia, mm. M. Mouret, joka pelasi mustilla antaen sotilaan tasoitusta ja voitti 99% peleistään.

Lopulta kone tuhoutui Philadelphian museon palossa 5. 7. 1854.

Itävaltalainen keksijä Wolf-

gang von Kempelen rakensi myös maailman ensimmäisen puhesyntetisaattorin, sekä teki lukuisia parannuksia mm. hydraulisiin pumppuihin, joista hänen aikansa ihmiset eivät kuitenkaan olleet kiinnostuneita.

**Sampo Tiensuu**

## Napoléon 1er — The Turk (Allgaier) Schoenbrunn, 1809, C20

1. e4 e5 2. ♖f3 ♘c6 3. ♔c4 ♗f6 4. ♗e2 ♕c5 5. a3 d6 6. 0-0 ♔g4 7. ♖d3 ♗h5 8. h3 ♕xe2 9. ♖xe2 ♗f4 10. ♖e1 ♗d4 11. ♕b3 ♗xh3+ 12. ♗h2 ♖h4 13. g3 ♗f3+ 14. ♗g2 ♗xe1+ 15. xe1 ♖g4 16. d3 ♕xf2 17. h1 ♖xg3+ 18. ♗f1 ♕d4 19. ♗e2 ♖g2+ 20. ♗d1 ♖xh1+ 21. ♗d2 ♖g2+ 22. ♗e1 ♗g1 23. ♗c3 ♕xc3+ 24. bxc3 ♖e2+ (0-1)

## Korjaus

Seepian edellisessä numerossa julkaistun shakin historiaa käsittelevän artikkelin lopussa sanottiin, että Englannissa vielä 1800-luvun alkuun asti pelin patitunut puoli oli häviäjää. Todelisuudessa hän oli kuitenkin voittaja. Pahoittelemme virhettä.

