

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Evaluación de los eritrocitos marcados con In-113m como radiofármaco para la gammagrafía esplénica

Por:

Lic. SANTIAGO FONG,¹⁸ Dr. JUAN OLIVA,¹⁹ Téc. BERNARDO OLIVERO²⁰

Fong, S. et al. *Evaluación de los eritrocitos marcados con in-113m como radiofármaco para la gammagrafía esplénica*. Rev Cub Med 15: 1, 1976.

Se presenta una técnica de marcaje de eritrocitos con In-113m utilizada con la finalidad de emplearlos como radiofármaco destinado a la gammagrafía esplénica. Los resultados de los experimentos *in vitro* demuestran que el proceso del mareaje permite lograr rendimientos de más del 90%, y localizar el In-113m en el estroma del eritrocito. Los estudios gammagráficos muestran localización de radiactividad en hígado y bazo después de la inyección intravenosa de los eritrocitos marcados y labilizados térmicamente. Los resultados obtenidos en estudios cinéticos realizados con eritrocitos marcados y sin labilizar, sugieren la posibilidad de que los mismos sufran lisis intravascular a consecuencia del proceso de marcaje.

La gammagrafía esplénica ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio morfológico del bazo en diversas patologías.³ Los primeros estudios gammagráficos del bazo fueron realizados por *Johnson y colaboradores* en 1960,² empleando eritrocitos marcados con Cr-51 y sensibilizados serológicamente. Los que fueron localizados en el bazo gracias a su capacidad de secuestro celular que normalmente le permite retirar de la circulación a los eritrocitos seniles transformados en "esferocitos".

Posteriormente, en el mismo año, *Winkelman y colaboradores*³ simplificaron la técnica preparatoria sensibilizando mediante el calor los eritrocitos marcados. En 1964,

*Wagner*⁴ introdujo el empleo del BMHP (bromomercuro-hidroxipropanol) marcado con Hg-203 en el mareaje y labilización química simultánea de los eritrocitos, eliminando así el procedimiento térmico de la técnica de *Winkelman* que consume gran cantidad de tiempo; sin embargo, el largo semiperíodo de desintegración del radioisótopo impidió que este radiofármaco desplazara al Cr-51 en la gammagrafía del bazo.

La aparición del Tc-99m,⁵ que posee un semiperíodo de desintegración de 6 horas, y la capacidad de formar radiocoloides capaces de ser fagocitados por las células del sistema reticuloendotelial (SRE), motivó que se pusieran grandes esperanzas en la utilización del mismo en éstos, por permitir el empleo de altas dosis de radiactividad con baja irradia-

18 Bioquímico del departamento de medicina nuclear del INOR.

19 Jefe del departamento de medicina nuclear del INOR.

20 Técnico en medicina nuclear del INOR.

ción al paciente y la ventaja adicional de una preparación rápida del radiofármaco. Sin embargo, la distribución de estos radiocoloides no se limitaba exclusivamente al bazo, pues también eran fagocitados por las células del SRE del hígado, imposibilitando la correcta delimitación del bazo en la vista gammagráfica frontal o posterior cuando la imagen del lóbulo izquierdo del hígado se superpone con la del bazo, o en la realización de estudios laterales de éste. Por otro lado, el Tc-99m ha podido ser empleado en la visualización gammagráfica del bazo en forma específica mediante la técnica introducida por *Burdine* en 1968," muy similar a la empleada con el Cr-51.

El In-113m, radioisótopo con semiperíodo de desintegración de 99,5 minutos, ha sido empleado desde 1968⁷ en la preparación de radiocoloides, cuyas características radiofarmacológicas tampoco permiten la visualización gammagráfica exclusiva del bazo.

El presente trabajo tiene como objetivo exponer los resultados que hemos obtenido al intentar la realización de estudios gammagráficos del bazo con eritrocitos marcados con In-113m y labilizados térmicamente.

MATERIAL Y METODO

Los eritrocitos empleados para los experimentos *in vitro* fueron obtenidos de la sangre extraída a donantes sanos y personal que labora en los laboratorios de medicina nuclear del INOR (Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología) empleando solución de ACD como anticoagulante (1 ml de ACD/ml sangre periférica), y sedimentados por centrifugación a 1 500 rpm durante 15 minutos.

El In-113m fue obtenido de un generador comercial Sn-113:In-113m adquirido en *The Radio Chemical Center*, Amersham, Inglaterra. El pH del eluato que contiene el In-113m fue ajustado a 7,5 con solución 0,2 M de ortofosfato disódico, con la finalidad de evitar la hemólisis de los eritrocitos. Estos fueron

lavados dos veces con solución glucofisiológica (SGF) antes de su incubación con el In radiactivo para remover completamente las proteínas plasmáticas, ya que la transferrina del plasma posee gran afinidad por las formas iónicas del indio," y es capaz de extraer el In radiactivo que no esté fuertemente enlazado al radiofármaco.

El portador empleado fue el sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) disuelto en SGF; se estudió el efecto de distintas concentraciones del mismo sobre la incorporación del In-113m al eritrocito; se comparó la actividad remanente en los mismos después de incubarlos a 37 C durante 20 minutos en presencia de SGF y lavarlos con esta solución, con la radiactividad de una alícuota del In-113m empleado para el mareaje.

La influencia del tiempo de incubación de los eritrocitos con la solución radiactiva se estudió en cuatro suspensiones idénticas de eritrocitos en SGF, que contenían cantidades iguales de In-113m y portador, a 37 C; se detuvo el mareaje mediante adición de plasma del mismo donante. El rendimiento se determinó de la misma manera señalada anteriormente.

El efecto de La temperatura durante el proceso de mareaje de los eritrocitos fue considerado en vista de que *Kyle y colaboradores*,⁸ informaron la posibilidad de marcar eritrocitos con Cr-51 y labilizarlos térmicamente de manera simultánea a 49,5°C. Se marcaron dos muestras similares de eritrocitos empleando los parámetros determinados anteriormente, pero a 37 y 49,5°C respectivamente, y se determinó el rendimiento de la forma ya detallada. También se comprobó la influencia del medio de incubación comparando los resultados obtenidos a 37°C y empleando las mismas condiciones del experimento anteriormente señalado con los obtenidos al sustituir la SGF por solución salina fisiológica (SSF).

Los estudios gammagráficos se realizaron con un gammatopógrafo italiano Selo con cristal de centelleo de 5" de diámetro en 12 pacientes; el SRE de los mismos no estaba afectado por ninguna patología, por lo que se utilizaron eritrocitos de los mismos, marcados en presencia de SGF e incubados a 37°C, durante 20 minutos; se emplearon 4 mg de portador por cm³ de eritrocitos lavados y sedimentados; y en otros 3 pacientes, también sin patología que afectara al SRE, pero empleando en éstos 2 mg de portador por cm³ de eritrocitos lavados y sedimentados. Los eritrocitos marcados fueron sometidos posteriormente a labilización durante 30 minutos a 49,5°C para inducción de esferocitosis.^{11,13} En cada mareaje se emplearon 5 mCi de In-113m, y se inyectaron por vía intravenosa los esferocitos marcados.

También se hicieron estudios cinéticos de los eritrocitos marcados en presencia de 2 mg de portador por enr de eritrocitos lavados y

sedimentados, pero sin lábilizar, en 10 pacientes sin patología del SRE. Al igual que para los estudios gammagráficos, la inyección de los eritrocitos marcados se realizó por vía intravenosa mediante infusión continuada y lenta, y se procedió, inmediatamente después de la inyección a recoger la información mediante un equipo soviético URO con tres cabezas detectoras de centelleo, dos de ellas colocadas a la espalda del paciente en las regiones correspondientes a hígado y bazo, respectivamente, y la tercera en la región temporal para medir el aclaramiento (figura 1). Esta última no pudo ser empleada en 7 de los pacientes debido a desperfectos electrónicos; se suplió la información sobre la velocidad del aclaramiento sanguíneo mediante extracciones de sangre venosa de los pacientes a los 15 y 30 minutos después de la inyección, y su radiactividad medida en un contador VA-V-100 con cabeza detectora de centelleo tipo pozo. La información recogida por las cabezas detectoras del equipo URO fue almace

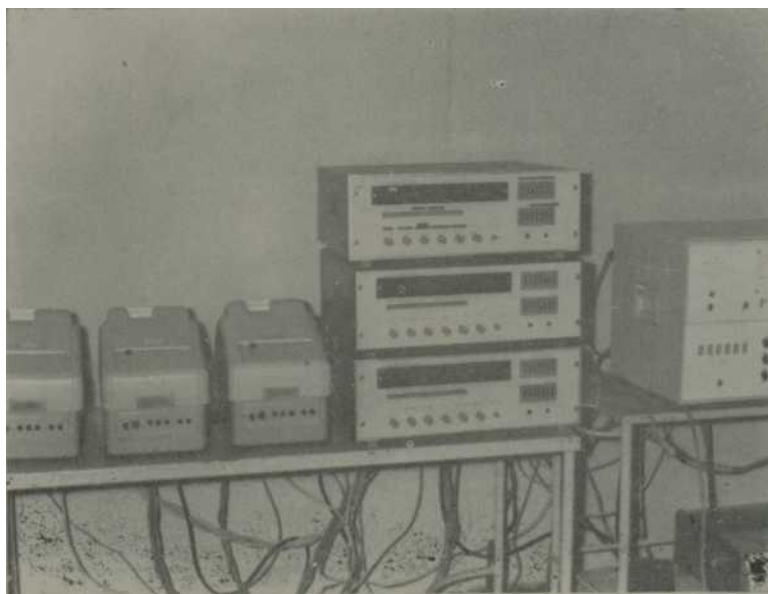


Figura 1. Disposición de las tres cabezas detectoras de centelleo del equipo URO, contenidas dentro de sus respectivos colimadores, para la detección de la radiactividad en las regiones correspondientes a hígado, bazo y hueso temporal.

nada en una grabadora con capacidad para cuatro canales, y se reprodujo posteriormente a través de la misma para ser llevada a la forma digital mediante un contador VA-V-120 acoplado a un registrador digital VA-G-24A. Todos los resultados expresados en forma digital fueron llevados a gráficos de radiactividad vs. tiempo en papel semilogarítmico, ploteándose el tiempo en la escala lineal. Un estudio similar se realizó empleando como trazador radiactivo transferrina plasmática marcada con In- 113m, inyectando por vía intravenosa el indio radiactivo en forma iónica,¹³ y registrando la cinética de la misma en hígado, bazo y región temporal (figura 2).

La localización de la marca en el eritrocito se determinó marcando los mismos de la forma anteriormente detallada. Después de lavarlos intensivamente con SGF, hasta que los líquidos de lavado no presentaban radiactividad alguna, se resuspendieron bien en un pequeño volumen de SGF e

inmediatamente divididos en dos alícuotas iguales. Los eritrocitos de una de las alícuotas fueron centrifugados y lisados después con agua destilada y agitación fuerte. El lisado fue centrifugado a 3 500 rpm durante 30 minutos, y los estromas lavados con agua destilada; su radiactividad fue comparada con la de la otra alícuota de eritrocitos intactos.

RESULTADOS

Los experimentos *in vitro* demostraron la posibilidad de marcar los eritrocitos con el In-113m de forma tal, que los mismos mantuvieron la marca radiactiva aun en presencia de la transferrina plasmática.

En el gráfico 1 se representa la influencia de la cantidad de portador empleada sobre el rendimiento del mareaje. Los valores representados en el eje de las abscisas corresponden a mg de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ incubados con 5 cm^3



Figura 2. Equipos empleados en los estudios cinéticos realizados con eritrocitos marcados con In-113m. A la derecha, el equipo soviético URO con tres canales de registro analógico; al centro, los contadores digitales VA-V-120, de la RDA; y a la izquierda los registradores digitales VA-G-24A, de la RDA.

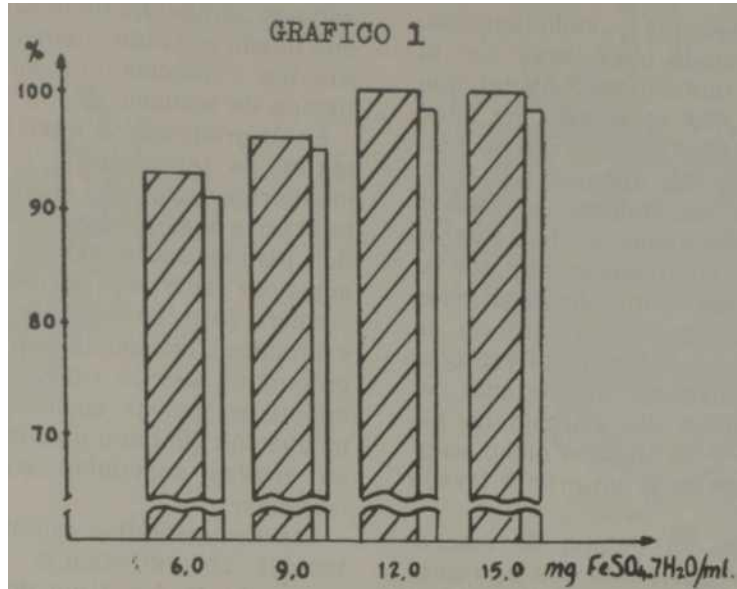


Gráfico 1. Influencia de la cantidad de portador empleado sobre el rendimiento del mareaje. Eje de las ordenadas: porcentajes de In-113m retenido por los eritrocitos. Eje de las abscisas: concentraciones de las soluciones de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en SGF empleadas. Se incubaron alícuotas de $2,5 \text{ cm}^3$ con 1 ml de cada solución de portador a 37°C por 20 minutos en presencia de SGF. Las barras rayadas representan los valores de porcentajes de In-113m retenido después de centrifugar los eritrocitos y descartar el sobrenadante; las barras blancas corresponden a los porcentajes de In-113m que quedan después de lavar los eritrocitos.

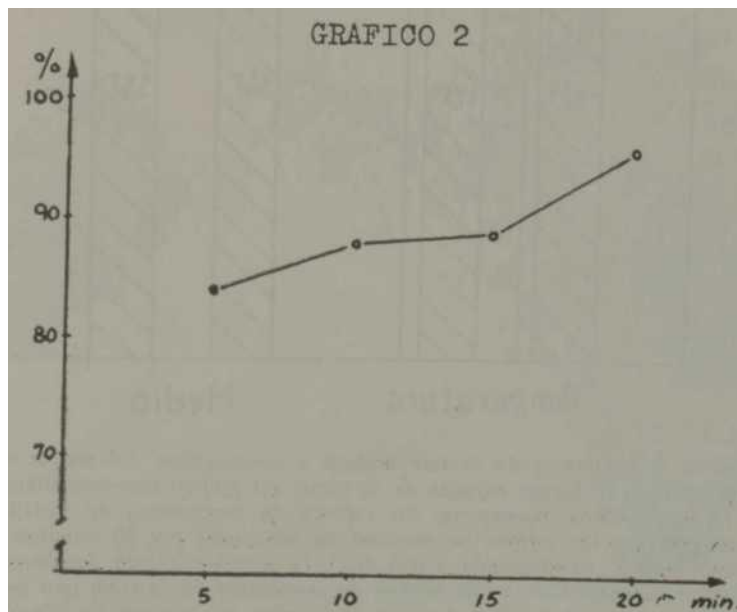


Gráfico 2. Influencia del tiempo de incubación a 37°C sobre el rendimiento. Eje de las ordenadas: porcentaje de In-113m retenido por los eritrocitos después de lavarlos con plasma; eje de las abscisas: tiempo de incubación en minutos.

de eritrocitos lavados y sedimentados. En el gráfico puede observarse que el porcentaje de radiactividad inicial que queda unido a los eritrocitos es igual cuando se emplean 12 y 15 mg de portador, y al lavar los mismos con SGF, dichos valores se reducen a valores iguales en ambos casos. Dichos valores no disminuían significativamente por lavados posteriores. Con concentraciones menores de 6 mg de portador no se pudieron obtener rendimientos reproducibles, y en ausencia de portador, el rendimiento inicial del mareaje no pasaba del 30%, y se reducía dicho valor a la mitad después de un primer lavado de eritrocitos.

La influencia del tiempo de incubación sobre el rendimiento que se representa en el gráfico 2, en el que se observa el porcentaje

de la actividad inicial que queda retenido, aumenta por los eritrocitos a medida que se prolonga el tiempo de incubación.

En el gráfico 3 se muestran los efectos de la temperatura y el medio de incubación sobre la incorporación del ^{113}mIn a los eritrocitos. El porcentaje del mareaje obtenido a 37 y 49,5°C antes de lavar los eritrocitos, es muy similar, pero después del lavado, los eritrocitos incubados retienen mayor proporción del ^{113}mIn radiactivo. El rendimiento es mayor cuando el medio de incubación contiene glucosa que cuando se emplea solamente solución salina isotónica.

Las gammagrafías radioisotópicas obtenidas con eritrocitos marcados en presencia de 4 ó 2 mg de portador por

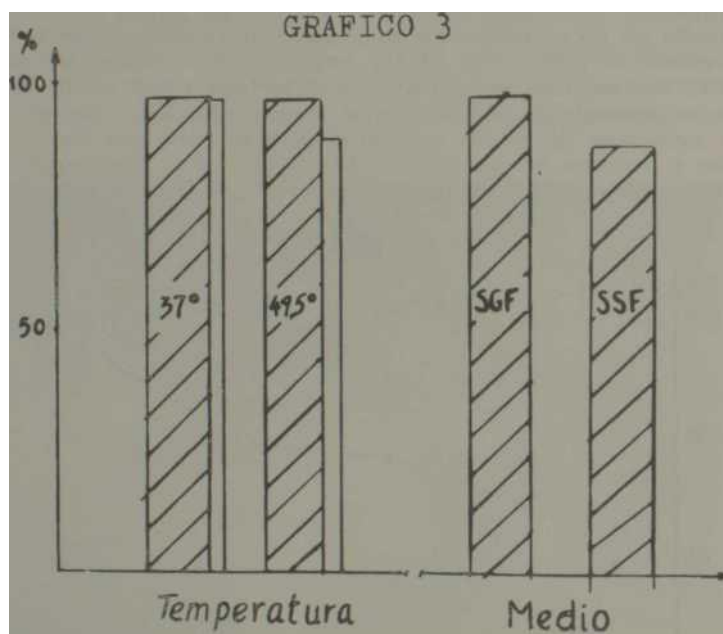
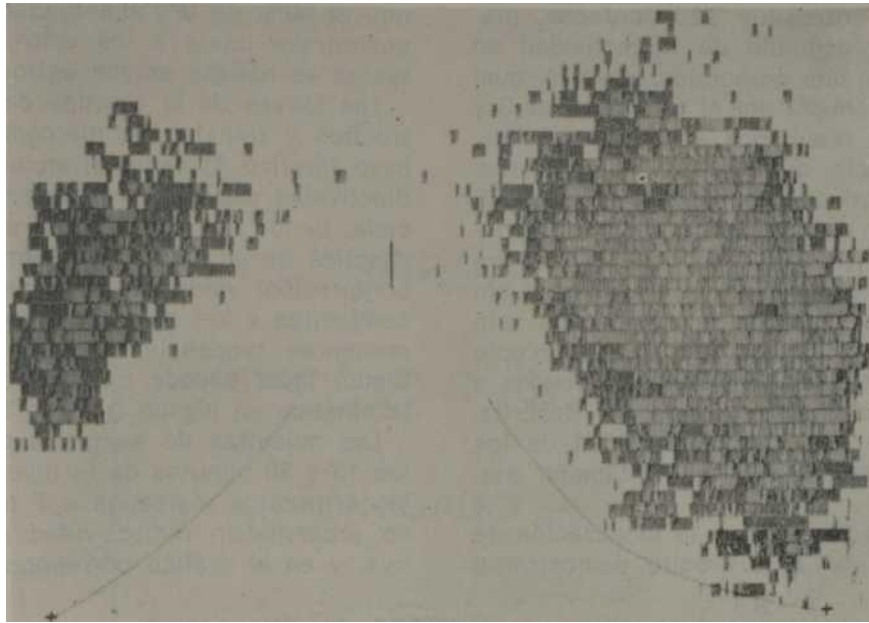


Gráfico 3. Influencia de la temperatura y composición del medio de incubación. Las barras rayadas de la parte del gráfico correspondiente a la temperatura representan los valores de porcentajes de ^{113}mIn retenido por los eritrocitos después de incubarlos por 20 minutos y someterles a centrifugación, y que descarta el sobrenadante; las barras blancas corresponden a los valores de porcentaje de ^{113}mIn que permanecen en los eritrocitos después de lavarlos con plasma. En la parte del gráfico correspondiente a los efectos de la composición del medio de incubación se comparan los valores de porcentaje de ^{113}mIn que es retenido por los eritrocitos al incubarlos con SGF (solución gluco-fisiológica) y SSF (solución salina fisiológica).



i

Figura 3. Gammagrafía de la región abdominal realizada con eritrocitos marcados con In-113m y lábilizados térmicamente. Vista posterior. El acúmulo de radiactividad en el hígado (derecha) es ligeramente menor que el acúmulo en bazo.

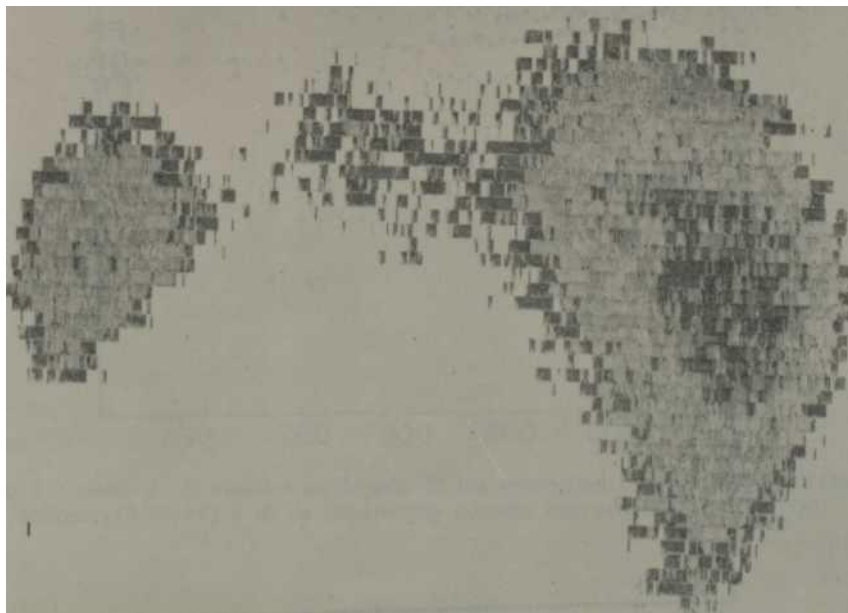


Figura 4. Gammagrafía de región abdominal realizada con eritrocitos marcados con In-113m t labilizados térmicamente. Vista posterior. El acúmulo de radiactividad en hígado (derecha) es mayor que el acúmulo en bazo.

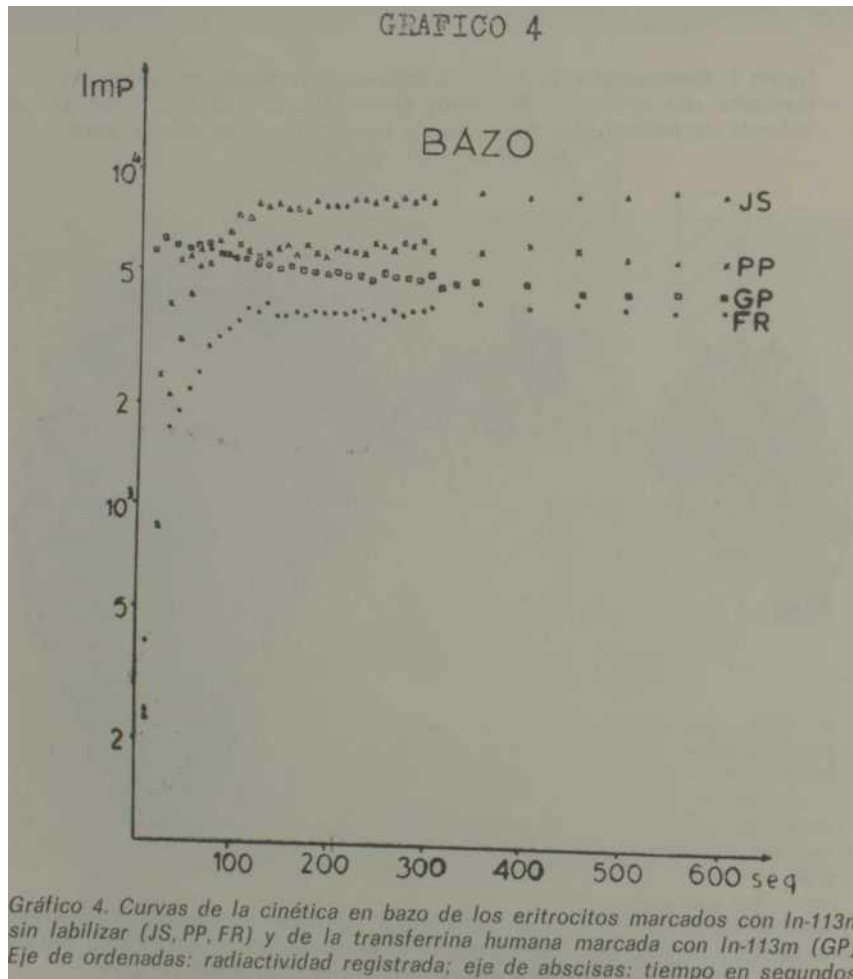
cm de eritrocitos sedimentados, presentaban acumulo de radiactividad en hígado en una proporción mayor o igual a la presentada por el bazo (figuras 3 y 4). Estos resultados sugerían, a primera instancia, que los eritrocitos marcados no fuesen secuestrados por el SRE del bazo debido a una labilización incompleta de loé eritrocitos que dejara una gran proporción de los mismos sin ser transformados en esferocitos; sin embargo, la observación al microscopio de muestras de eritrocitos marcados y labilizados, según la técnica descrita, demostró que la casi totalidad de los mismos tenían la forma y tamaño adecuados.

Los estudios sobre la localización de la marca en el eritrocito demostraron

que el 90% de la radiactividad que se encontraba unida a los eritrocitos intactos se hallaba en los estromas.

Las curvas de la cinética de los eritrocitos y transferrina marcados en el bazo (gráfico 4) demuestran que la radiactividad, debida a la transferrina marcada, tiende a disminuir con el tiempo después de alcanzar un máximo de incorporación; mientras que las correspondientes a los eritrocitos radiactivos presentan tendencia a seguir aumentando. Igual sucede en las curvas de la cinética en hígado (gráfico 5).

Las muestras de sangre extraídas a los 15 y 30 minutos de la inyección de los eritrocitos marcados a 7 pacientes no presentaban radiactividad significativa, y en el gráfico correspondiente a



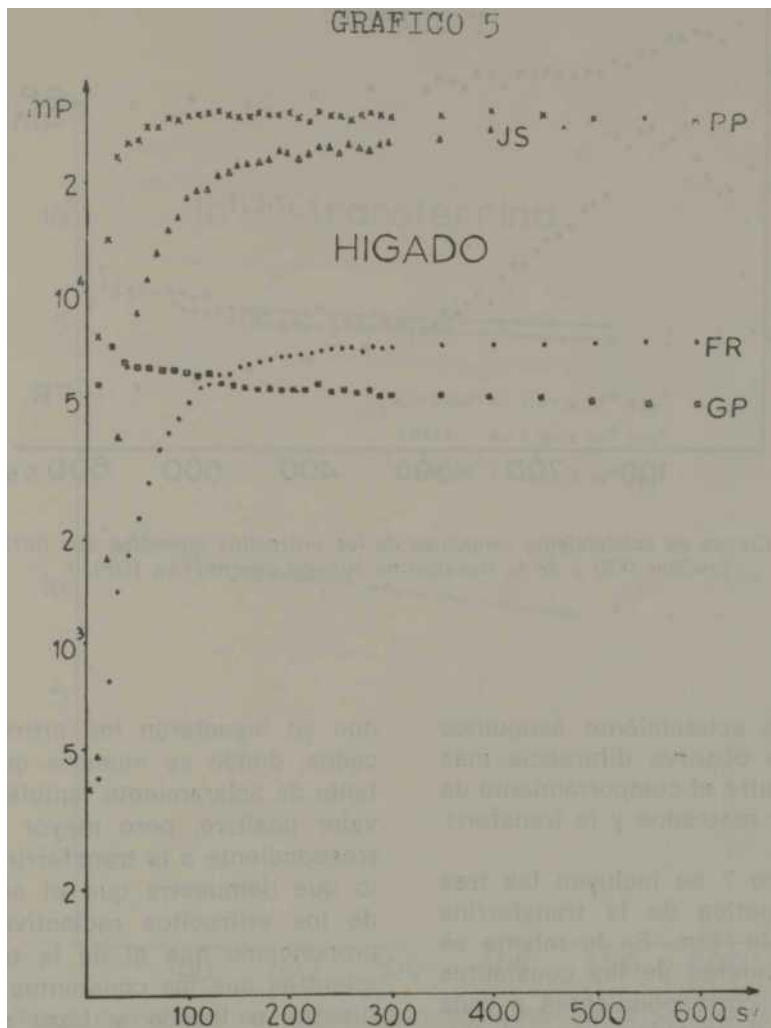


Gráfico 5. Curvas de la cinética en hígado de los eritrocitos marcados con $In-113m$ sin lábil izar (JS, PP, FR) y de la transferrina humana marcada con $In-113m$ (GP).

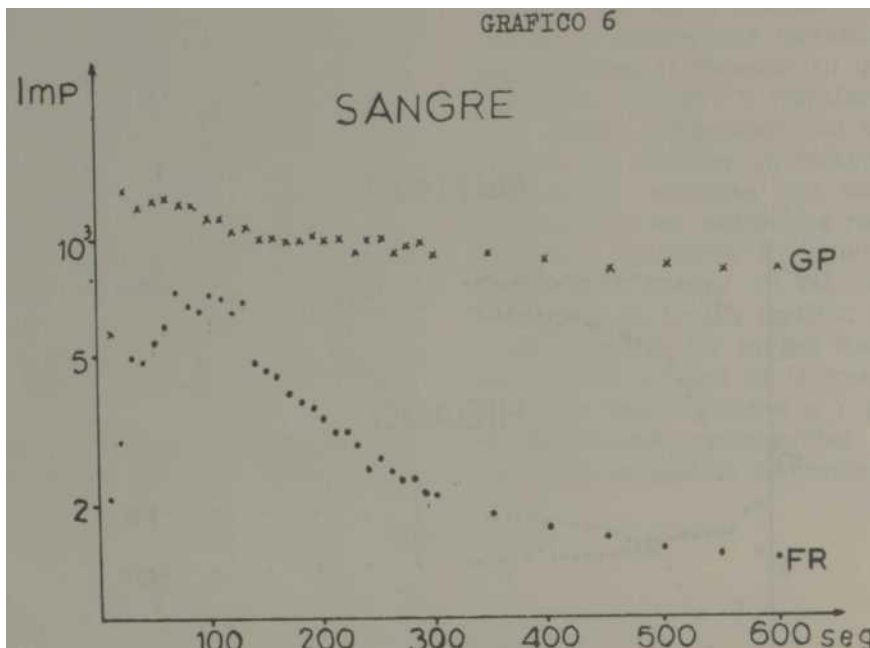


Gráfico 6. Curvas de aclaramiento sanguíneo de los eritrocitos marcados con In-113m sin labilizar (FR) y de la transferrina humana con In-113m (GP).

las curvas de aclaramiento sanguíneo (gráfico 6) se observa diferencia más pronunciada entre el comportamiento de los eritrocitos marcados y la transferrina radiactiva.

En el gráfico 7 se incluyen las tres curvas de cinética de la transferrina marcada con In-113m. En la misma se incluyen los valores de las constantes exponenciales correspondientes a cada una de ellas al considerar que el proceso obedece a una función exponencial de primer orden, del tipo $A = A_0 e^{-kt}$. Las tres constantes poseen valores positivos, lo cual demuestra que la radiactividad disminuye con el transcurso del tiempo en las tres regiones bajo detección.

En el gráfico 8 se presentan las tres curvas de uno de los pacientes a los que se

inyectaron los eritrocitos marcados, donde se muestra que la constante de aclaramiento también posee un valor positivo, pero mayor que el correspondiente a la transferrina marcada, lo que demuestra que el aclaramiento de los eritrocitos radiactivos es más pronunciado que el de la transferrina; mientras que las constantes correspondientes a hígado y bazo son negativas, lo que indica que la radiactividad no decae de la radiactividad en el hígado y en el bazo.

En el gráfico 9 se presentan las curvas obtenidas en hígado y bazo de otro paciente al que se le inyectaron eritrocitos marcados con In-113m y cuyas constantes son similares a las de las curvas de la figura anterior.

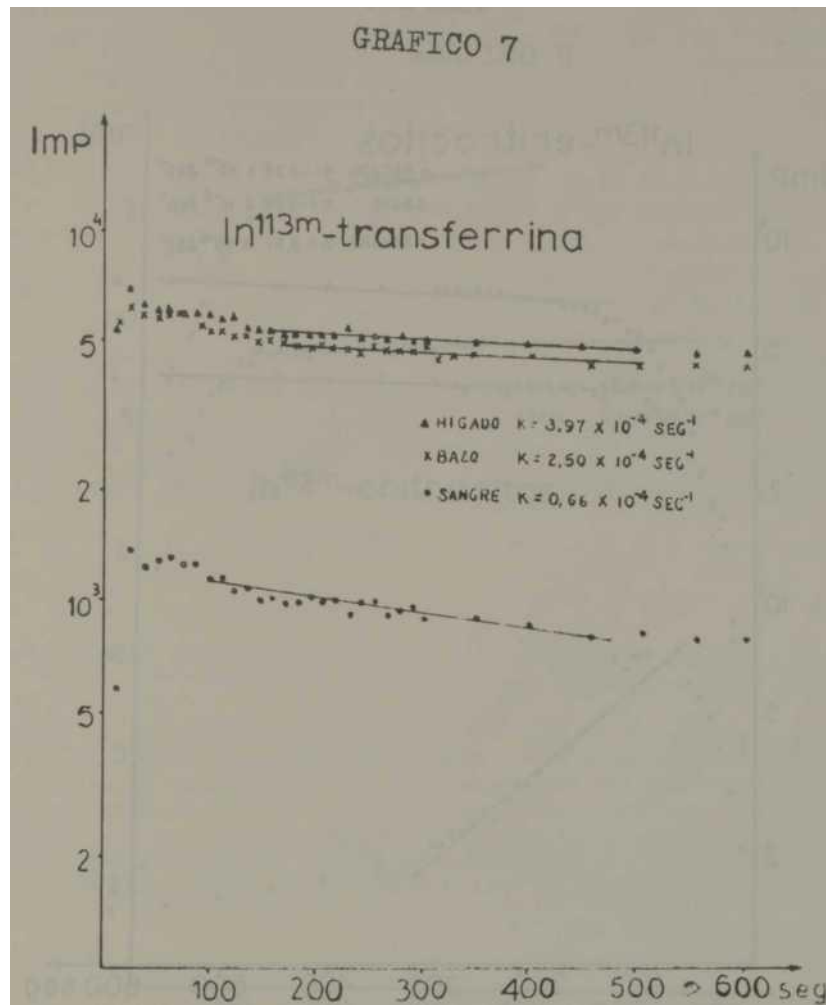


Gráfico 7. Curvas de la cinética de la transferrina marcada con In-113m en el paciente GP. Se calcularon los valores de las constantes exponenciales de cada una de las curvas en las regiones en las que se trazaron las rectas y se considera que el proceso obedece a una función de tipo $A = A_0 e^{-kt}$.

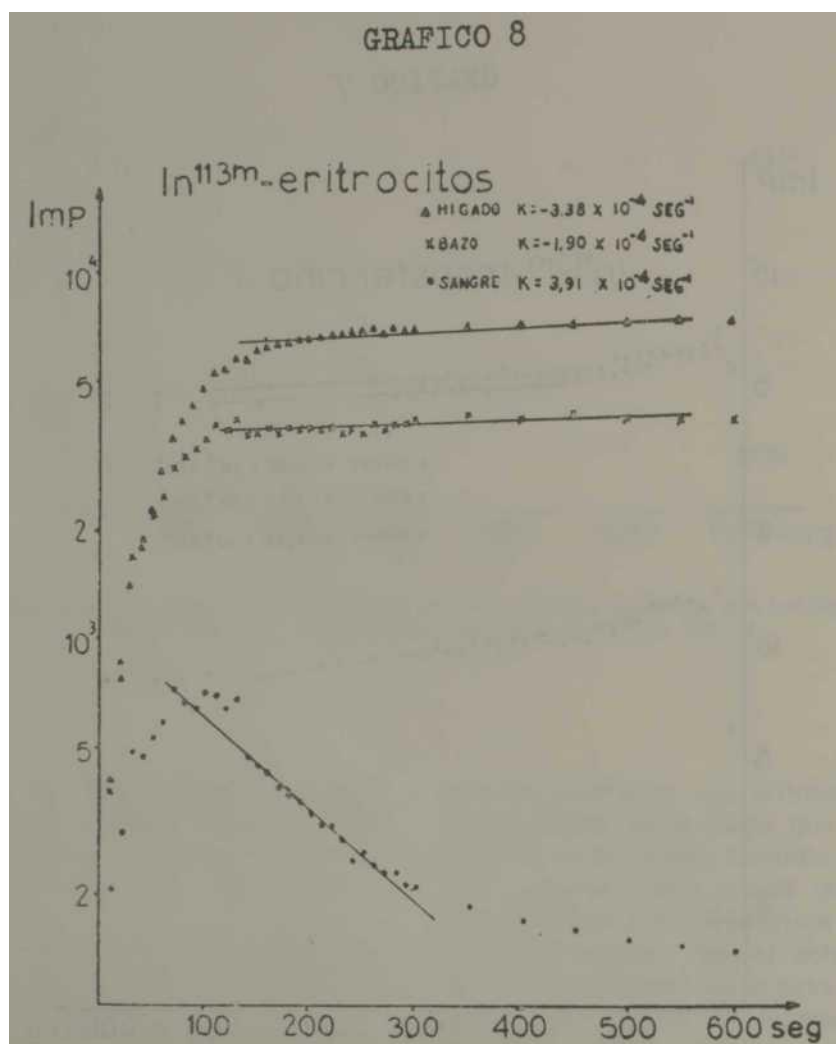


Gráfico 8. Curvas de la cinética de los eritrocitos marcados con $In-113m$ sin labilizar en el paciente FR. Se presentan los valores de las constantes exponenciales para las curvas correspondientes a hígado, bazo y sangre.

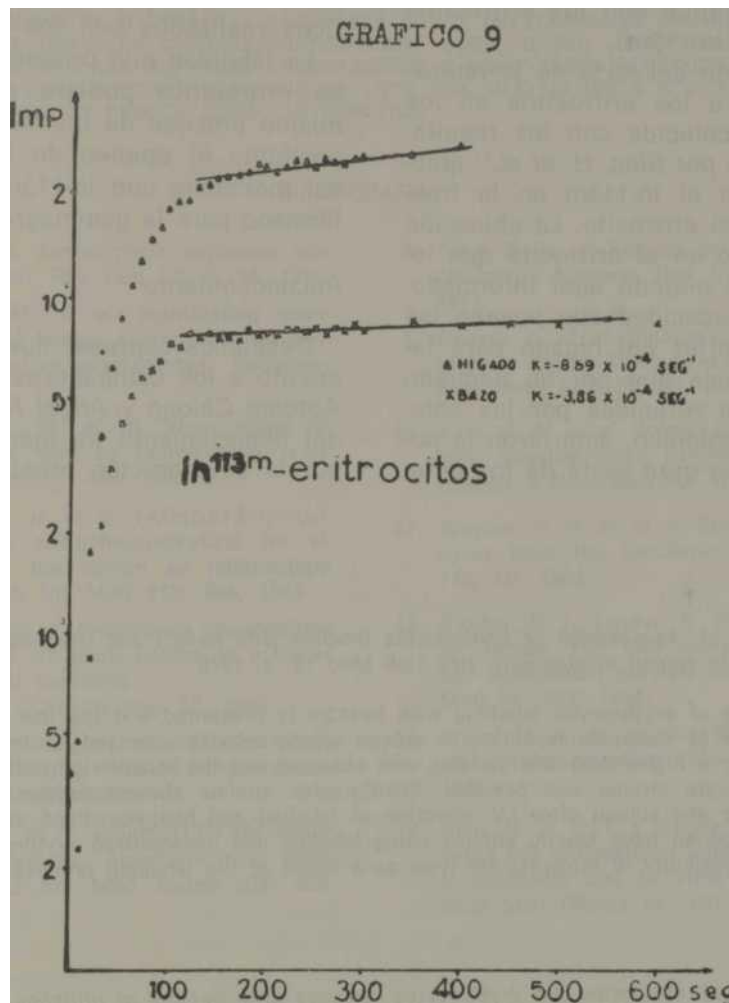


Gráfico 9. Curvas de la cinética en hígado y bazo del paciente JS de los eritrocitos marcados con $In-113m$ sin labilizar y sus constantes exponenciales respectivas.

DISCUSION

La observación de los esferocitos marcados al microscopio descarta la posibilidad de la inducción de esferocitos defectuosa como causa del acúmulo de radiactividad que se observa en el hígado de los pacientes sometidos al estudio gammagráfico con los eritrocitos marcados con In-113m.

La localización del 90% de la radiactividad, unida a los eritrocitos en los estromas, no coincide con los resultados reportados por *Sinn, H. et al.*,^{1*} quienes localizaron el In-113m en la fracción soluble del eritrocito. La ubicación del radioisótopo en el eritrocito que logramos con el método aquí informado, junto con la capacidad que poseen las células de Kupffer del hígado para fagocitar partículas que por su pequeño tamaño no son retenidas por las células del SRE esplénico, sugirieron la posibilidad de que gran parte de los esferocitos marcados sufrieran lisis intra-vascular

al ser reinyectados al paciente. Esta posibilidad es sustentada por el hecho de no encontrarse radiactividad circulante al cabo de los 15 minutos posteriores, a los estudios cinéticos de los eritrocitos marcados sin labilizar, y por los resultados de los estudios cinéticos realizados con los mismos.

La labilidad que presenta la membrana eritrocítica pudiera ser debida al mismo proceso de mareaje, lo cual imposibilita el empleo de los eritrocitos así marcados con In-113m como radiofármaco para la gammagrafia esplénica.

Reconocimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los compañeros *María Caluff, Antonio Chiong y Angel Fraga*, técnicos del departamento de medicina nuclear, por la colaboración prestada.

SUMMARY

Fong, S. et al. *Assessment of erythrocytes labelled with In-113m and used as radiopharmaceutical in spleen scintigraphy.* Rev Cub Med 15: 1, 1976.

A technique of erythrocytic labelling with In-113m is presented and the use of labelled erythrocytes as radiopharmaceutical in spleen scintigraphy is assessed. Using the labelling process a higher-than-90% yielding was obtained and the location of radio-indium in the erythrocyte stroma was possible. Scintigraphic studies showed radioactive uptake by the liver and spleen after I.V. injection of labelled and heat-sensitized erythrocytes. Results obtained from kinetic studies using labelled and unsensitized erythrocytes suggest the possibility of intravascular lysis as a result of the labelling process.

RESUME

Fong, S. et al. *Evaluation des érythrocytes marqués avec In-113m et utilisées comme radiopharmacos pour la gammagraphie splénique.* Rev Cub Med 15: 1, 1976.

A propos d'une technique qui consiste à marquer des érythrocytes avec In-113m afin de les employer comme radiopharmacos étant destinés à la gammagraphie splénique. Les résultats des expérimentations *in vitro* démontrent que cette technique permet d'atteindre un rendement de plus de 90% ainsi que de localiser le In-113m dans le stroma de l'érythrocyte. Les études gammagraphiques mettent en évidence la radioactivité dans le foie et la rate après injection intraveineuse des érythrocytes marqués et sensibilisés de forme thermique. Les résultats obtenus dans des études cinétiques réalisées avec des érythrocytes marqués et sensibilisés suggèrent la possibilité d'une lyse intravasculaire soulevée par cette technique.

PE3KME

\$0Hr C., h np. OTueHKA 3pnTponnTOB HaMe^eHHHX Ih-113m .npHMeaaeMHX B Ka^ecTBe pafIHofapwiaKa jrya raimarpa^Hlt cejieseHKH. Rev Cub Med 15:1,1975.

npelCTaBJIHeTCH TexHHKa EaMeneHHH cpiTpoiiHTOB npHMeaaa Ih-113 c uejiioio hx nnyMeHeHHH b Ka^ecTBe pafIHofapMaKa nnpca3HaH6HHoñ çyn raMMarpa\$HH cejie3eHKH . Peçÿjn>TaTN oiihtob hh bhtpo noKa3yBaioT ,hto caM npouecc Ha **MeTKH n03BOJHT ROCTMB tiOJiee 90% npOH3BOJHTeJIHOCTh H OnpefleJHTB** H3JH hhh Ih-113 b cTpoMe cHTpoixKra .raMMarpa\$HMecKHe n3yMeMe noKaxyT HajiH pajmaKTHBHoeTH b nevera h cejie3eHKe nocjie BHyTpiBehhoii HHteKimw na Me^eHHHX **H** TepKUTqeCKH CeHyHOEUIH3KpO6aHHHX **SpilTpoUIITO6** .ÜOJiyHeHHHe flan aue npH iHHHeTpaecKHX H3yqeHHft .npoBefleHHHX y Hawie^eHHHX 9psiTponTax **6e3** ;atIHjrH3aiiHii,npejcnopjoraioT bo3mo»hocti> ,hto ohh nojpepaioTCH k HHTpaBac- .tyjwpHOMy JiH3y ot caMoro npcmecca HaMetkh.

BIBLIOGRAFIA

1. *Oliva, J. et al.* Escintigrafia esplénica con Cr-51 radiactivo. Rev Cub Cir 9: 34, 1970.
2. *Johnson, P. M. et al.* Scintillation scanning of normal human spleen utilizing sensitized radioactive erythrocytes. Radiology 74: 99, 1960.
3. *Winkelman, J. W. et al.* Visualizaron of the spleen in man by radioisotope scanning. Radiology 75: 465, 1960.
4. *Wagner, H. N. Jr. et al.* 1-Mercuri-2-hydroxi-propane: new radiopharmaceutical for visualizaron of the spleen by radioisotope scanning. Arch int Med 113: 696, 1964.
5. *Harper, P. V. et al.* Preliminary observations on the use of six-hours Tc-99m as a tracer in biology and medicine. USAEC Rep. ACRH-18 pag. 77, 1962.
6. *Burdine, J. A., Legeay, ff.* Spleens scans with Tc-99m-labelled heated erythrocytes. Radiology 91: 162, 1968.
7. *Potchen, E. J. et al.* Indium-113m for visualizing body organs: Broad-spectrum scanning agent. J Am Med Assoc 205: 208, 1968.
8. *Fong, S. et al.* Empleo del In-113m en escintigrafia humana. Rev Cub Med 12: 29, 1973.
9. *Hosain, F. et al.* Binding of trace amounts of ionic indium-113m to plasma transferrin. Clin Chim Acta 24: 69, 1969.
10. *Kyle, R. W. et al.* Spleen scanning with red cells simultaneously 51-Cr-tagged and heat-treated. J Nucl Med 10: 480, 1969.
11. *Wagner, H. N. Jr. et al.* Removal of erythrocytes from the circulation. Arch Int Med 110: 90, 1962.
12. *Kimber, R. J., Lander, H.* The effect of heat on human red cell morphology, fragility and subsequent survival in vivo. J Lab Clin Med 64: 922, 1964.
13. *Stern, H. S. et al.* In-113m for blood-pool and brain scanning. Nucleonics 25: 62, 1967.
14. *Sinn, H. et al.* Die markierung von erythrozyten mit radioaktiven indium isotopen. Teil I: Methodik und in vitro - untersuchungen. Nucl Med (Stutt) 13: 180, 1974.