

Klinické použití radiofarmak v NM

MUDr. Otto Lang, PhD.

Kurz Radiofarmaka, IPVZ, 11.3.2010

Charakteristiky oboru NM

- Používání otevřených zářičů
- Zdroj záření je radiofarmakum v pacientovi
- Metody neinvazivní
- Převaha diagnostických zobrazovacích metod – „diagnostické zobrazování“
- Zobrazování funkční morfologie
- Integrace hybridního zobrazení (CT)
- Terapie pouze ve speciálních indikacích

Základní pojmy

- Klinická odpovědnost za ozáření
 - Zdůvodnění, optimalizace, klinické hodnocení
- Otevřený zářič
 - Tekutiny, plyny
- Vnitřní ozáření
 - Zdroj ionizujícího záření uvnitř těla
- Zevní ozáření
 - Zdroj ionizujícího záření mimo tělo

Radiační zátěž

- Absorbovaná dávka D [Gy = J/kg; mGy]
 - Energie záření absorbovaná objemem hmoty o jednotkové hmotnosti
 - Různá v různých tkáních a orgánech
- Ekvivalentní dávka H [Sv; mSv]
 - Vyjadřuje biologický účinek záření
 - Součin dávky a váhového (jakostního) faktoru
- Efektivní dávka E [Sv; mSv]
 - Součet ekvivalentních dávek
 - Vyjádřená jedním číslem pro celé tělo - srovnání

Příklady efektivních dávek [mSv]

GER	0,47	Sci nádorů	10
Sentinelové uzliny	1,0	Perf. myokardu TI	24
Dyn sci ledvin	1,8	Sci galiem	30
Sci plic perfuzní	2,2	Rtg hrudníku	0,02
Hepatobiliární sci	4,3	Rtg páteře	1,0
Scinti skeletu	4,6	Vylučovací urograf.	2,5
Perf mozku SPECT	5,9	Irigoskopie	7,0
Sci leukocyty	6,6	CT hrudníku	8,0
Perfuze myokardu	9,0	CT pánve	10
PET FDG	9,5	+ kontrast	>20

Radiační riziko

- Dáno stochastickými účinky záření
- Riziko úmrtí v důsledku zhoubného nádoru
- Představuje tzv. **přidatné riziko**
 - Riziko úmrtí na spontánně vzniklý nádor je v ČR 20-25%, přidatné riziko je 5%/1 Sv
- Má **hypotetický** charakter
 - Může se projevit s latencí mnoha let

Základní princip vyšetření v NM

- Podání radioaktivního indikátoru do těla
 - Radiofarmakum – informaci nesou fotony
 - Nosič + zdroj záření (radionuklid)
 - Ionty, komplexní molekuly, peptidy, protilátky, buňky
 - Určuje vlastnost, kterou můžeme vyšetřit
- Sledování jeho distribuce zevní detekcí
 - Detekční sonda – nezobrazovací metody
 - Gamakamera – zobrazovací metody
 - Planární (2D)
 - Tomografické (3D)
 - SPECT, PET

Základní dělení radiofarmak

- **Podle způsobu zobrazení**
 - Jednofotonové – planární, SPECT
 - Dvofotonové (koincidenční zobrazení) – PET
- **Podle zobrazované kvality**
 - Perfuze, metabolismus, ischemie, apoptóza, nekróza, sklerotické pláty, ...
- **Podle účelu**
 - Rutinní klinické použití
 - Experimentální použití

Radionuklidy pro různé způsoby zobrazení

- **Jednofotonové – planární, SPECT**
 - ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In
- **Dvofotonové (koincidenční zobrazení) – PET**
 - Za jistých okolností lze i jednofotonově
 - ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N

Různá zobrazovaná kvalita (kardiologie)

- Perfuze
- Metabolismus
- Ischemie
- Nekróza
- Apoptóza
- Receptory
- Ateromové pláty
- Genová exprese
- Změna objemu krve v komorách
- Kmenové buňky
- Angiogeneze

Účel (kardiologie)

- **Radiofarmaka pro rutinní klinické použití**
 - Zobrazení perfuze, viability, funkce
 - ^{201}Tl chlorid, ^{99m}Tc MIBI, Myoview, ^{18}F -FDG, ^{82}Rb chlorid, ^{99m}Tc autologní erytrocyty
- **Radiofarmaka pro experimentální účely**
 - Zobrazení ischemie, nekrózy, receptorů
 - ^{111}In antimyosin, ^{99m}Tc glukuronát, ^{99m}Tc annexin V, ^{123}I MIBG, ^{123}I mastné kyseliny, značené nitroimidazoly a řada dalších – protilátky, jejich fragmenty i peptidy značené ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , ^{18}F , voda značená ^{15}O

Základní pojmy

Radiofarmaka jsou přípravky obsahující jeden nebo více radionuklidů

Český lékopis 1997, 3.díl, str. 3351

Radiofarmakum je jakýkoliv léčivý přípravek, který je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařské účely

Český lékopis 2002, Evropská část I, 1.díl, str. 1033-1034

Melichar

Definice

- **Radionuklidový generátor** je systém obsahující vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřiný radionuklid, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a používá se k přípravě radiofarmak
- **Kit pro přípravu radiofarmaka** je jakýkoliv přípravek rekonstituovaný nebo spojený s radionuklidy, sloučený do konečného radiofarmaka obvykle před podáním
- **Prekurzor radiofarmaka** je jakýkoliv radionuklid vyrobený pro radioaktivní značení jiné látky před podáním

Český lékopis 2002, Evropská část I, 1. díl, str. 1033-1034

Melichar

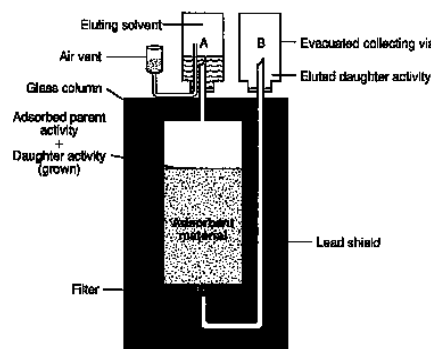
Výroba radionuklidů (RN)

- **Jaderné reaktory**
 - Cílené ozařování tokem neutronů
 - Izolace z vyhořelého paliva
 - ^{131}I , ^{99}Mo , ^{51}Cr , ^{32}P , ^{59}Fe , ^{133}Xe ,
- **Urychlovače částic**
 - Převážně cyklotrony
 - Jednofotonové RN: ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{123}I
 - Pozitronové RN: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F
- **Radionuklidové generátory**
 - Sekundární zdroj RN

Radionuklidový generátor

- Výroba krátkodobých RN na pracovišti
- Dvojice radionuklidů, získává se dceřiný
 - Mateřský 10-50 x delší $T_{1/2}$ než dceřiný
 - Množství dceřinného rychle narůstá až do přechodné rovnováhy (za 4 $T_{1/2}$ dceřinného)
 - Dceřiný chemicky odlišný - separace
 - Nový nárůst dceřinného po separaci
- Příklady
 - ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$; ^{82}Sr - $^{82\text{m}}\text{Rb}$ (PET)

Schéma sorpčního generátoru



Základní kritéria při výběru radionuklidů

- vhodný poločas přeměny
 - biologický poločas T_b
 - fyzikální poločas T_p , $t_{1/2}$
 - efektivní poločas T_e , $1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$, $\lambda_e = \lambda_p + \lambda_b$
- vlastnosti nukleární emise a rozpadová charakteristika
- vysoká specifická aktivita a radionuklidická čistota
- cena a dostupnost
- chemické vlastnosti
- snadnost značení
- radiochemická čistota
- schopnost tvořit stabilní komplexy

Farmakum

- Požadovaná farmakokinetika (distribuce)
 - Akumulace v orgánu
 - Účast v metabolickém procesu
- Bez farmakodynamického účinku
 - Stopová množství
 - Není vztah mezi dávkou a účinkem
- Dodává se v kitové formě (pro hromadné značení)
- Vazba radionuklidu (značení)

Metody značení

- Chemická syntéza
 - Nejčastější, radionuklid se přidává jako poslední (kitová radiofarmaka)
- Izotopová výměnná reakce
 - Výměna prvku za radioaktivní (značení jodem, radiofarmaka pro PET)
- Přímé ozáření v cyklotronu
- Biologická syntéza
 - Výjimečně (vitamin B12 značený Co)

Mechanismy distribuce I

- Buněčná sekvestrace
 - Poškozené erythrocyty ve slezině
- Pasivní difuze
 - DTPA při sci ledvin, MIBI při sci myokardu
- Metabolická aktivita tkání
 - FDG pro vyšetření myokardu, tumorů a zánětů, mastné kyseliny pro myokard
- Blokáda kapilár
 - MAA pro perfuzní scintigrafii plic

Mechanismy distribuce II

- Fagocytóza
 - Koloidy pro sci jater, sleziny a kostní dřeně
- Vazba na receptory
 - Zobrazení neuroreceptorů, nádorů
- Vazba protilátky na antigen
 - Zobrazování tumorů
- Aktivní transport přes buněčnou membránu
 - jod pro sci štítné žlázy, thallium pro sci myokardu, IDA pro sci hepatocytů, technecistan pro sci slinných žláz

Mechanismy distribuce III

- Kompartmentová distribuce:
 - Červené krvinky pro zobrazení krevního poolu
- Kompartmentový únik:
 - Erythrocyty pro sci krvácení do trávicí trubice
- Fyzikálně chemická adsorpce:
 - Fosfonátové ionty při zobrazení kostní tkáně

Eliminace radioaktivity

- Fyzikální poločas – nelze ovlivnit
 - Co nejkratší, ale umožňující vyšetření
 - ^{99m}Tc optimální
- Biologický poločas – ovlivnitelný
 - Daný mechanismy distribuce
- Efektivní poločas
 - Kombinace obou
 - V krajních případech stejný (žádná exkrece = fyzikální)

Eliminace radiofarmaka

- Možnost farmakologické intervence
 - urychlení eliminace = nižší radiační zátěž
- Ledviny – diuretika, hydratace, močení
- Játra – cholekinetika, projímadla
- Střevo – projímadla
- Plíce
- Kůže

Lékové formy RF

- Parenterální - nejčastější
 - roztoky, disperze, suspenze
- Perorální
 - roztoky, tobolky
- Inhalační
 - plyny, aerosoly
- Topické
 - folie

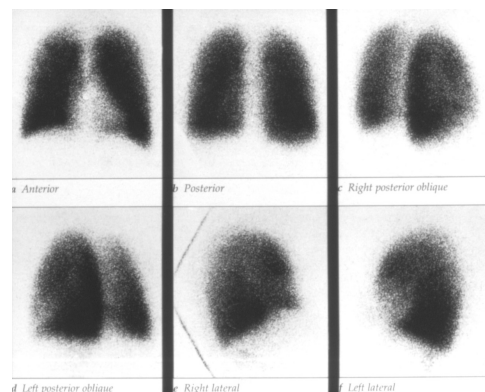
SVP – vybrané složky

- Ochrana produktu i personálu
 - Výroba ze sterilních surovin ve sterilním prostředí
 - Neradioaktivní kity radiofarmak
 - Boxy s laminárním prouděním vzduchu s filtry
- Průvodní list radiofarmaka - označení
 - Název radionuklidu, chemická forma, celková a specifická radioaktivita (den a hodina), radiochemická čistota, kdo připravil

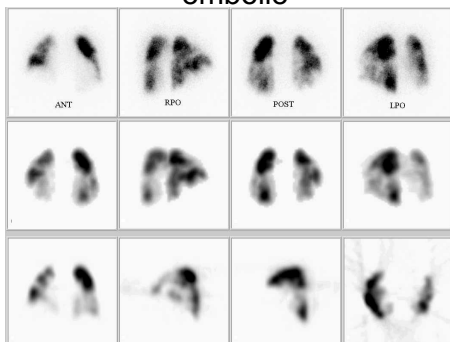
Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Makroagregát albuminu ^{99m}Tc MAA
 - Suspenze denaturovaného albuminu, po i.v. podání blokuje část kapilár plicního řečiště
 - Pro scintigrafii plicní perfuze a flebografii
 - Aplikace 70 – 200 MBq i.v.
 - Velikost částic většinou 10-90 μm (95%), nejsou přítomny částice >150 μm
 - Optimální počet částic pro dospělého je 600 tisíc, minimum je cca 75 tisíc
 - Novorozenci 30 tisíc, děti do 8 let do 100 tisíc částic

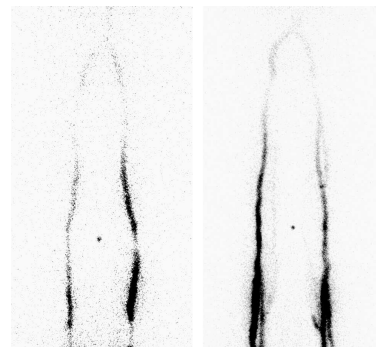
Scintigrafie plicní perfuze



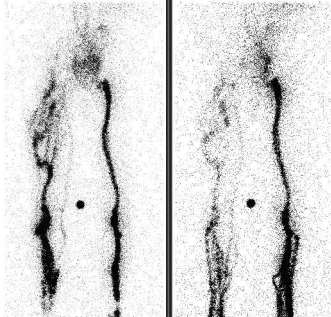
Perfuzní scintigrafie plic planární a tomografické obrazy - embolie



Radionuklidová flebografie



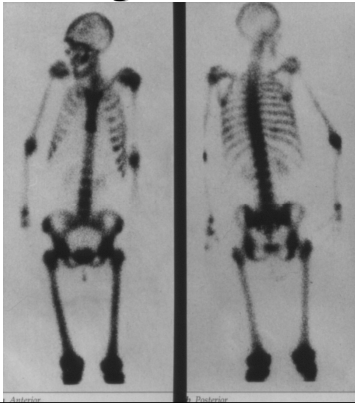
Radionuklidová flebografie



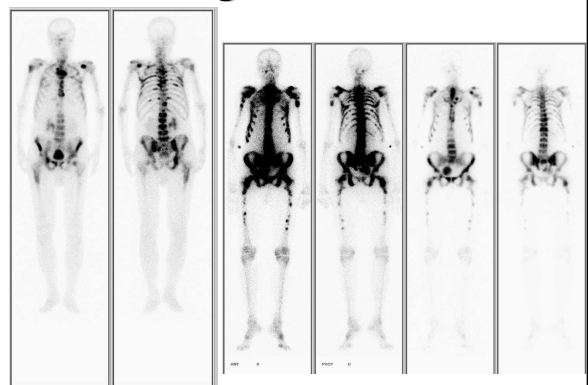
Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Fosfonáty ^{99m}Tc (MDP a HDP)
 - Chemisorpce na povrch kostních trámců
 - Scintigrafie skeletu
 - Aplikace 500 – 1000 MBq
 - Hlavní mechanismy akumulace
 - Krevní průtok – ve zdravé kosti proporcionální
 - Metabolická aktivita osteoblastů – osteoklastů, obrát minerálů v kosti
 - Kapilární permeabilita

Scintigrafie skeletu



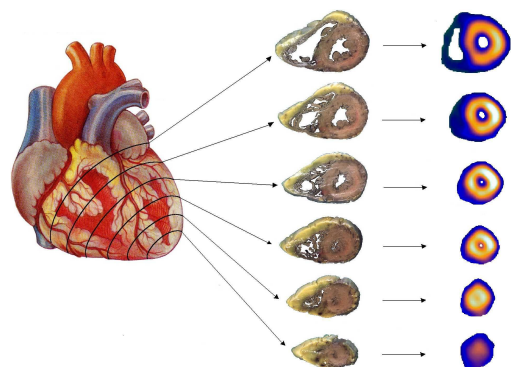
Scintigrafie skeletu

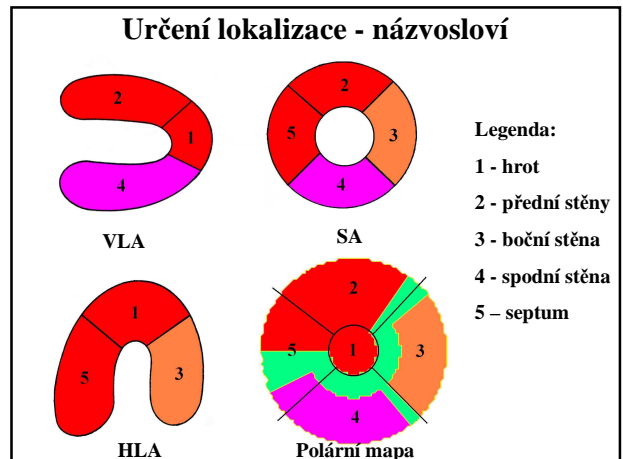
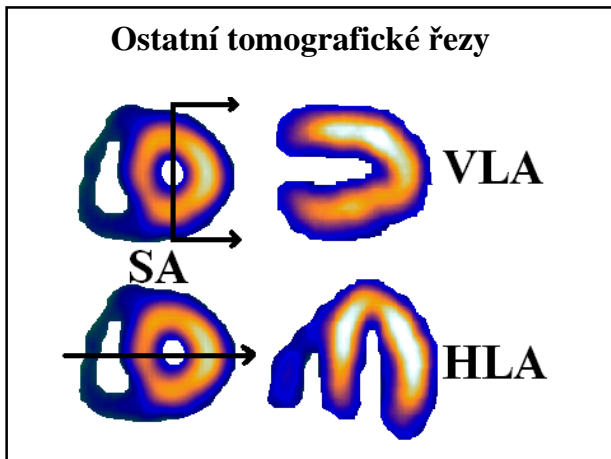


Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Kationtové komplexy
 - Akumulace intracelulárně na membránách
 - Prokrvení myokardu, některé nádory (prs)
 - ^{99m}Tc MIBI (izonitрил), ^{99m}Tc Myoview (phosphin)
 - Aplikace 300 – 1000 MBq

Tomografické zobrazení - SA řezy

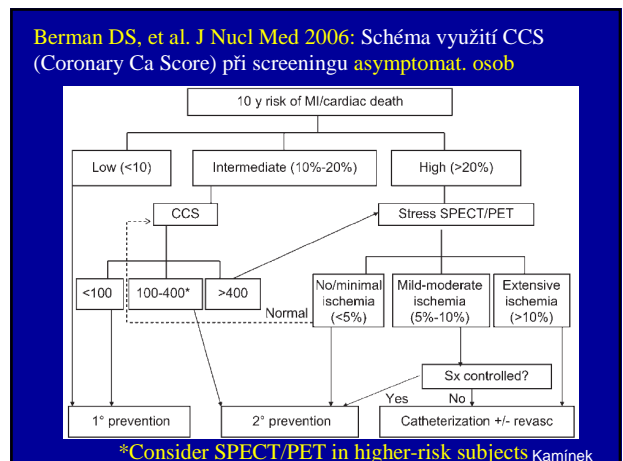




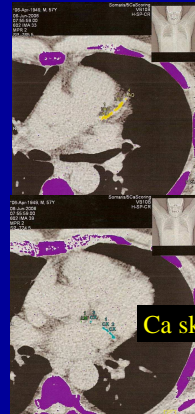
- ### Perfuzie myokardu klinická praxe
- Detekce ischemie myokardu (vyloučení)
 - Lokalizace, rozsah (extent), závažnost (severity)
 - Hemodynamická významnost prokázaných stenóz
 - určení „culprit lesion“
 - Prognóza pacientů s ICHS
 - Obecně
 - Vybrané skupiny (ženy, po IM, po revask., diabetici)
 - Viabilita myokardu
 - Akutní koronární syndromy
 - Kardiální riziko operace u nekoronárních výkonů

- ### Hybridní zobrazování (staro)nové možnosti
- Koronární nemoc (CAD) \neq ischemická choroba srdeční (IHD)
 - Screeningový test vs symptomatický pacient

- ### Hybridní zobrazení SPECT/CT
- Pořadí vyšetření:
- CT, poté event. SPECT
 - SPECT, poté event. CT
 - Simultánně SPECT/CT
- CT modalita:
- CT stanovení kalciového skóre (≥ 6 slice)
 - CT koronarografie (≥ 64 slice)
-
- Kamínek



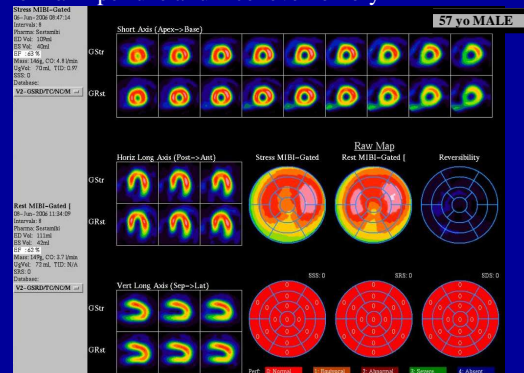
57letý asymptom. muž. Kalcifikace v povodí RIA a RCx
Susp. ICHS.



Ca skóre = 512

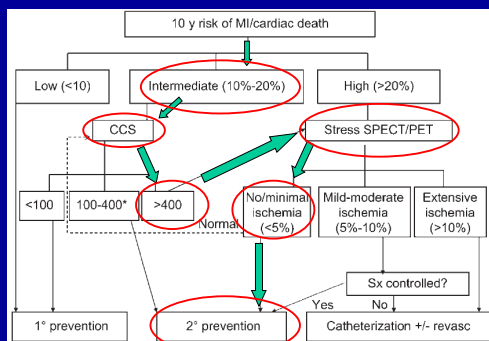
Kamínek

Zátěžové gated SPECT vyšetření: dobrá tolerance zátěže,
normální perfuze a funkce levé komory



Kamínek

Berman DS, et al. J Nucl Med 2006: Schéma využití CCS
(Coronary Ca Score) při screeningu asymptomat. osob

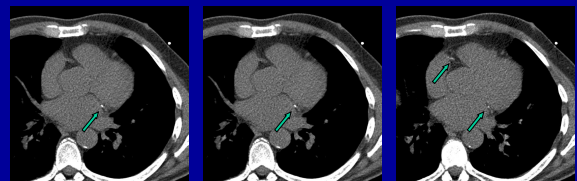


*Consider SPECT/PET in higher-risk subjects Kamínek

59letý asymptomatický rizikový pacient

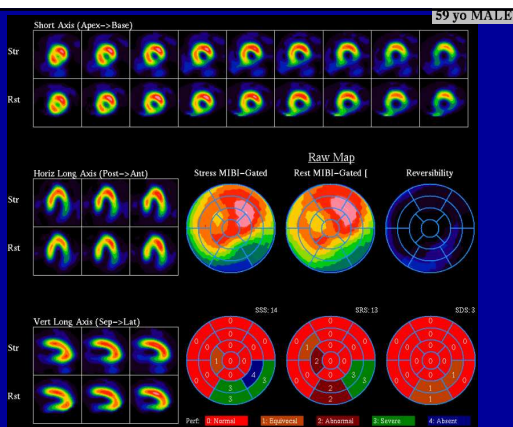
Preventivní prohlídka, náhodně zjištěna:

- hyperlipoproteinemie
- diabetes mellitus (8,1 mmol/l nalačno)
- rodinná anamnéza (otec zemřel ve 48 letech na IM, jeden bratr po IM a CABG, druhý bratr po PCI)



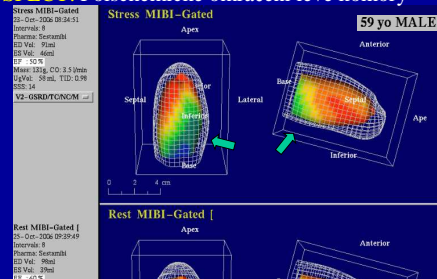
Ca skóre = 56

Kamínek



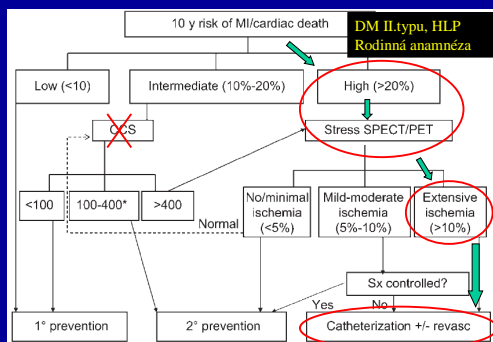
Kamínek

Gated SPECT: Poischemické omráčení levé komory



- **Koronarografie:** stenosa středního úseku RIA 75%, uzavěr proximálních úseku RCx a ACD s kolateralizací.
- **Další postup:** Chirurgické řešení (CABG triplex: RIA-LIMA + RMS-RIMA Y-graft, RIVP 1x)

Berman DS, et al. J Nucl Med 2006: Schéma využití CCS (Coronary Ca Score) při screeningu asymptomatických osob



*Consider SPECT/PET in higher-risk subjects Kamínek

Ca skóre u symptomatických pacientů

?

Kamínek

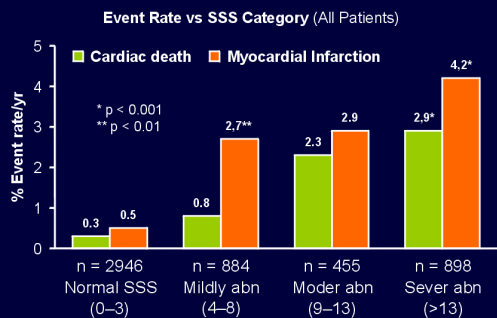
Stratifikace rizika

- Umožňuje léčit pacienty podle zásad medicíny založené na důkazech
- Cíl stratifikace
 - Zlepšení prognózy
 - Délku přežití, kvalitu života
 - Redukce komplikací z neindikovaných výkonů
 - Léčba ekonomicky únosným způsobem

Stratifikace rizika

- Vysoké riziko (úmrtnost > 3% ročně)
 - Agresivní léčba
 - Koronarografie
 - Revaskularizace
- Nízké riziko (úmrtnost < 1% ročně)
 - Modifikace rizikových faktorů
 - Intenzivní farmakologická léčba
 - Invazivně jen při selhání

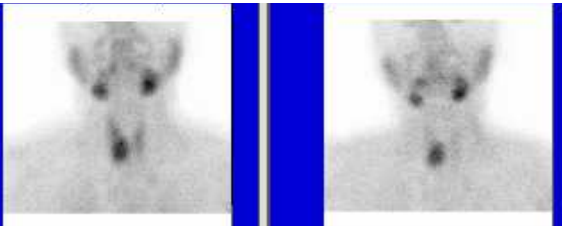
Prognosis: Prediction of MI vs Cardiac Death by SPECT



*Significant increase in rate as a function of SSS category.
**Significant difference in rate of MI vs death.

Hachamovitch R, et al. Circulation. 1998;97:535-543

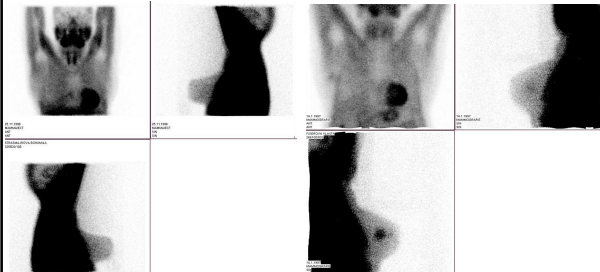
^{99m}Tc MIBI adenom přštítného tělíska



časný

pozdní

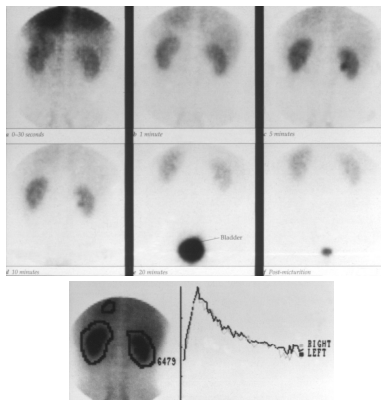
99mTc MIBI - karcinom prsu



Radiofarmaka značená 99mTc

- Merkaptoacetyltriglycin ^{99m}Tc MAG3
 - Vazba na albumin, eliminace ledvinami (GF i TS)
 - Dynamická scintigrafie ledvin, měření EPPL
 - Aplikace 70 – 120 MBq

Dynamická scintigrafie ledvin



Radiofarmaka Způsoby vylučování

	GF	TS	TFix.
^{99m} Tc DTPA	>95%		
^{99m} Tc MAG3	<5%	95%	
¹³¹ I OIH	20%	80%	
^{99m} Tc GHA	40%-60%		20%
^{99m} Tc DMSA	trochu		60%

Semin NM Apr.92

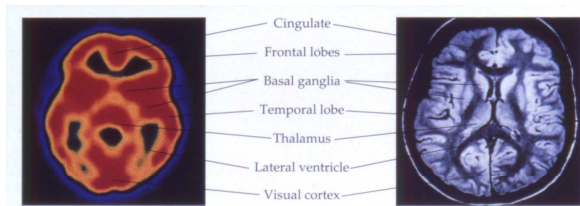
Radiofarmaka Scintigrafie ledvin

	Extrakční frakce	Clearance
^{99m} Tc DTPA	20%	100-120 ml/min
^{99m} Tc MAG3	40-50%	~ 300 ml/min
¹³¹ I OIH	~100%	500-600 ml/min

Radiofarmaka značená 99mTc

- Hexametylpropylenaminoxim ^{99m}Tc HMPAO
 - Lipofilní komplex, proniká BBB, vazba intracelulárně v plazmě
 - Perfuze mozku, značení buněk (leukocyty)
 - Aplikace 300 – 1000 MBq
 - Distribuce dokončena do 2 minut po injekci
 - Různá stabilita in vitro

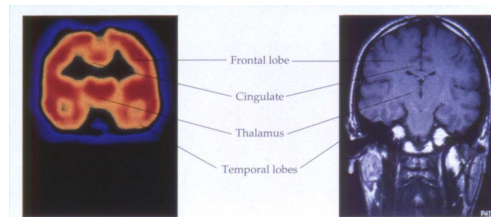
Perfuze mozku



b Slice 2



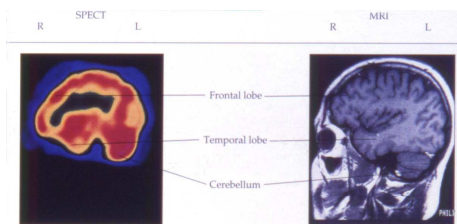
Koronární (frontální) řezy



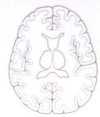
b Slice 2



Sagitální řezy



a Slice 1



Hodnocení

- Akumulace radiofarmaka je úměrná velikosti krevního průtoku v mozku
- Normální nález
 - Vysoká akumulace v šedé, menší v bílé hmotě
- Patologický nález
 - Ložisko zvýšené nebo snížené akumulace
- Nález je nespecifický
 - Pouze informace o velikosti krevního průtoku

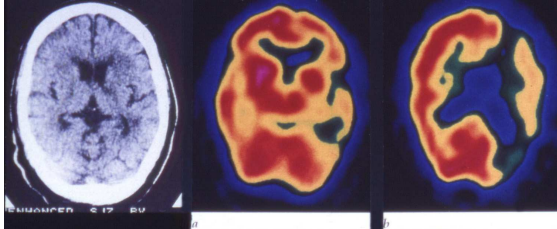
Hlavní indikace

- Cévní mozkové příhody
- Demence
- Záchvatová onemocnění
- SPECT (perfuze) i PET (metabolismus)
- Podobná distribuce radiofarmaka
- Různá senzitivita obou metodik

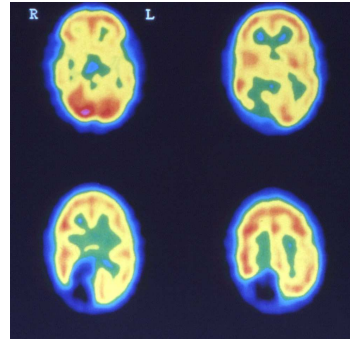
Cévní mozkové příhody

- **Ischemické příhody**
 - Ihned viditelný perfuzní defekt
 - „luxusní perfuze“ za 5-7 dní po příhodě
 - Zkřížená diaschíza – mozečková, thalamická
- Celková senzitivita
 - Vyšetření do 8 hodin 90%
 - Vyšetření do 24 hodin 60%
- **Test cerebrovaskulární rezervy**
 - Vasodilatace (Diamox, dipyridamol, CO₂)
- **Sledování pacienta**

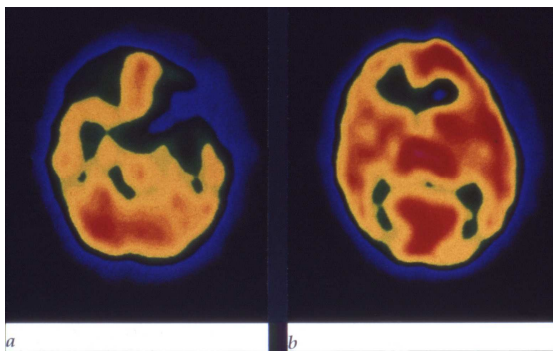
Infarkt v povodí ACM
hypoperfuze téměř celé hemisféry,
CT časně beze změn



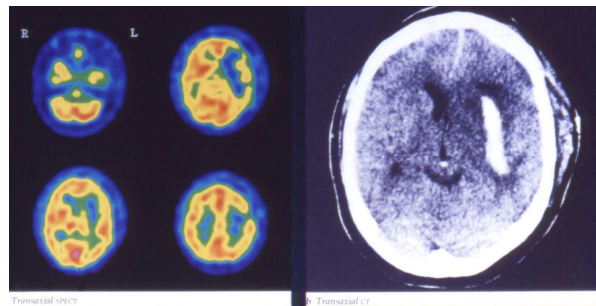
Infarkt v povodí ACP



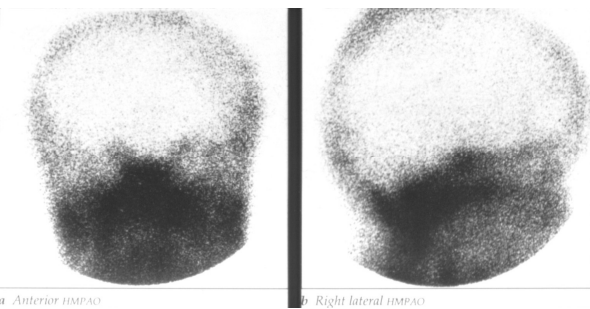
Luxusní perfuze



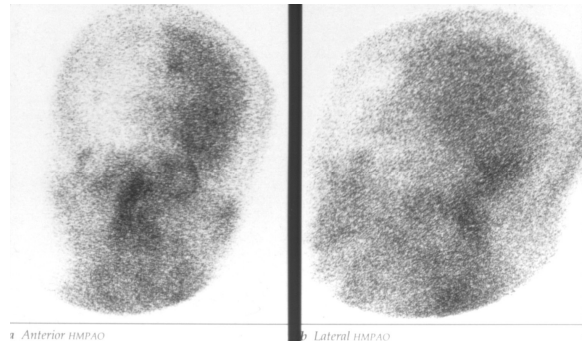
**Mozkové krvácení
na CT změny ihned**



Mozková smrt – ^{99m}Tc HMPAO



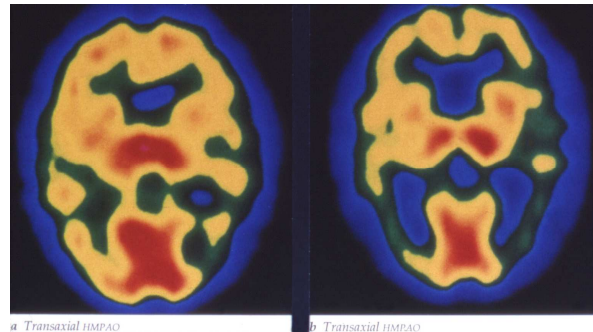
**Mozková smrt – nepotvrzena
 ^{99m}Tc HMPAO**



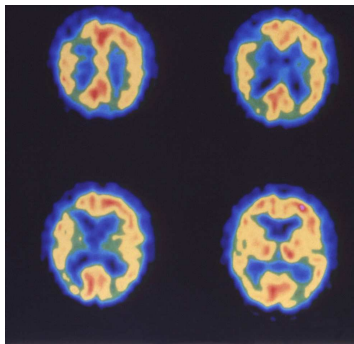
Psychiatrické indikace

- **Demence** – typickým obrazem je hypoperfuze (redukce masy neuronů)
 - Alzheimerova typu (AD) – symetrická bilaterální temporoparietálně
 - Multiinfarktová (MID) – ložiskové asymetrické defekty v kůře, často se zhorší po Diamoxu
 - ostatní
- **Schizofrenie, deprese** – méně typické obrazy (hypoperfuze frontálních laloků)

AD – progrese choroby



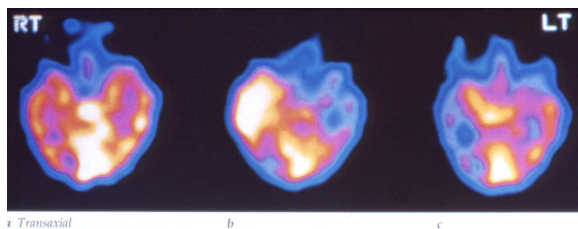
Multiinfarktová demence (MID)



Záchvatová onemocnění

- Epilepsie – temporální (chirurgická léčba)
 - Citlivost
 - Iktální vyšetření (při záchvatu) 95%
 - Postiktální (do 2 minut po záchvatu) 83%
 - Interiktální (mezi záchvaty, v klidu) 60%
- Obrazy
 - Iktální - hyperperfuze
 - Postiktální - hypoperfuze
 - Interiktální – hypoperfuze nebo normální

Epilepsie – interiktální, iktální a postiktální vyšetření



Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Dimerkaptojantarová kyselina ^{99m}Tc DMSA
 - Akumulace v buňkách proximálních tubulů ledvin
 - Zobrazení funkční masy ledvinné kůry
 - Aplikace 70 – 150 MBq

Statická scintigrafie ledvin Indikace

- Detekce postižení ledviny u akutního zánětu močových cest (akutní pyelonefritida)
- Detekce kortikálního jizvení (chronická pyelonefritida)
- Follow-up po terapii

Statická scintigrafie ledvin Provedení

- RAF
 - ^{99m}Tc DMSA
 - ^{99m}Tc GHA
- Záznam dat
 - 2-4 hod. po injekci
 - paralelní kolimátor, zadní + zadní šikmé
 - pin-hole zadní + zadní šikmé (nebo SPECT)
- hodnocení: relativní funkce

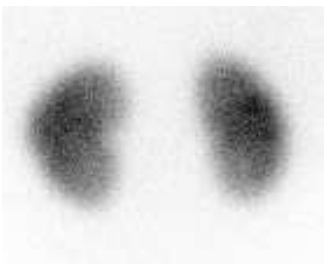
Statická scintigrafie ledvin Interpretace

- Akutní PN
 - Jeden nebo více defektů kumulace
 - Zachovaná kontura ledviny
 - Difuzně snížená kumulace
 - Difuzně zvětšená ledvina nebo lokální vyklenutí
- Chronická PN
 - Ztráta objemu, zeslabení kůry
 - Defekty s ostrými okraji
- Rozlišení AcPN vs. ChPN nespolehlivé

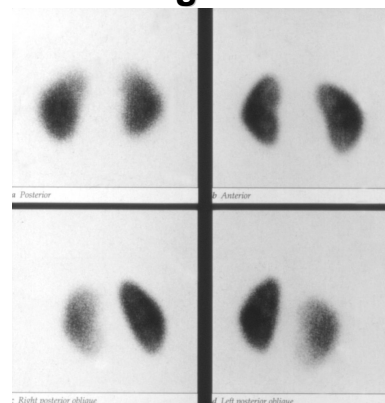
Statická scintigrafie ledvin Defekt

- Akutní nebo chronická PN
- Hydronefróza
- Cysta
- Tumor
- Trauma (kontuze, lacerace, ruptura, hematom)
- Infarkt

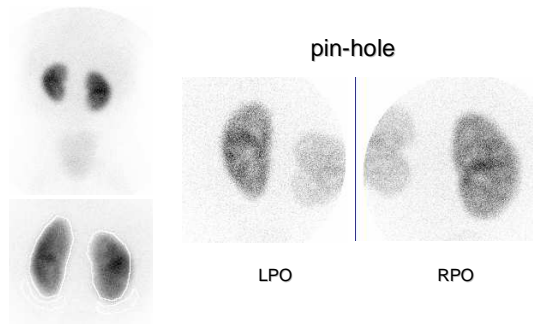
DMSA paralelní kolimátor



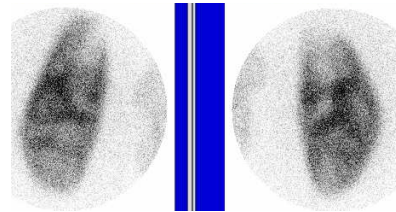
Statická scintigrafie ledvin DMSA



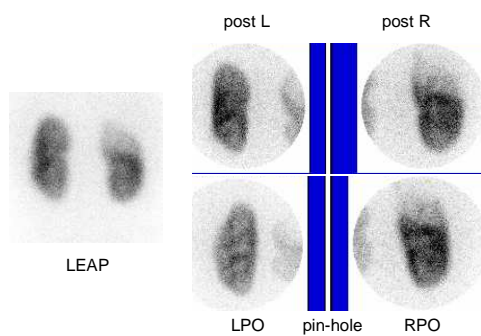
Normální DMSA



DMSA



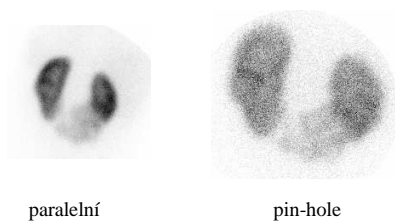
Akutní pyelonefritis DMSA



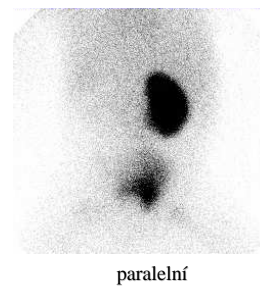
Statická scintigrafie ledvin Vrozené vady

- Agenese
- Ektopie
- Srůst (podkovovitá ledvina, zkřížená dystopie)
- Polycystické ledviny
- Pseudo tumory (fetální lobulace, hypertrofické columnae Bertini)

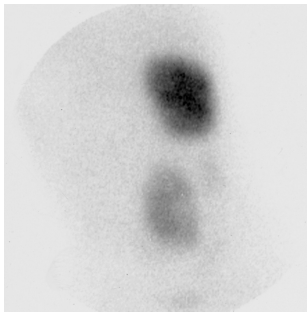
DMSA podkovovitá ledvina



DMSA Agenese vlevo



GHA Zkřížená ektopie



74%

26%

Reumof

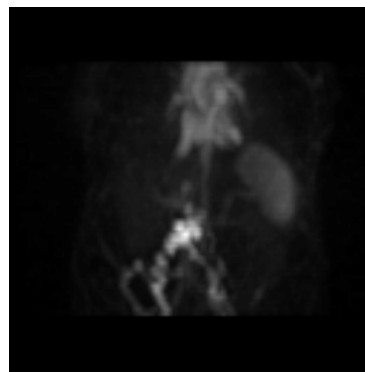
Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Erythrocyty
 - Vitální pro krevní pool (hemangiom, krvácení do GIT, měření EF levé komory srdeční)
 - Aplikace 500 – 1000 MBq
 - Denaturované pro zobrazení sleziny
 - Aplikace 150 – 300 MBq

Zobrazení krevního poolu



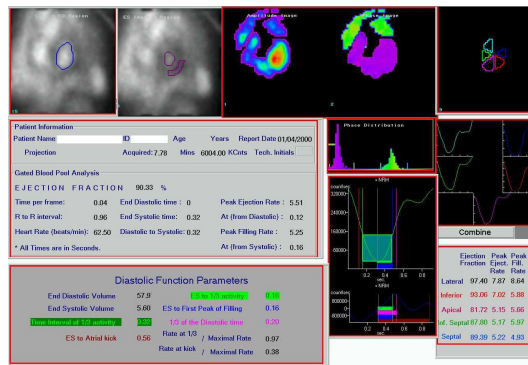
Zobrazení krevního poolu krvácení do GIT



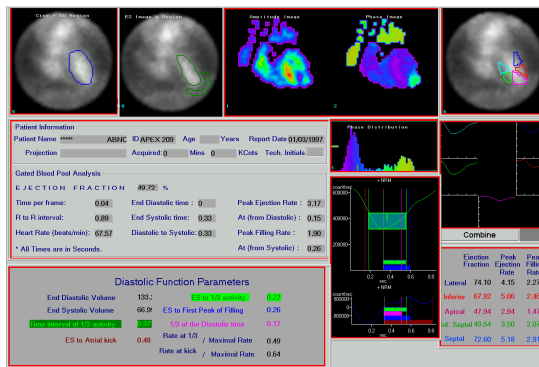
Radionuklidová ventrikulografie (MUGA)

- Informace o regionální a globální funkci komor
- Vysoká reprodukovatelnost výsledků
- **Indikace**
 - Kardiotoxicita cytostatik
 - Alternativa u ECHO nevyšetřitelných
 - Hodnocení funkce u akutní bolesti na hrudi (třída I)

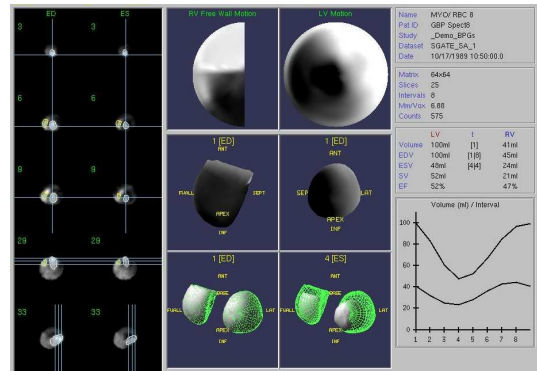
RNV u HKPM (vysoká EF)



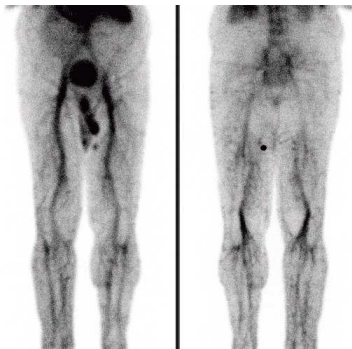
RNV po IM - dyskinesia hrotu



Kvantitativní GBP SPECT



Radionuklidová flebografie



Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Leukocyty
 - Pro zobrazení zánětů a krvetvorné kostní dřeně
 - Aplikace 500 – 900 MBq
- Trombocyty
 - Zobrazování trombů

Značené leukocyty vlastnosti

- Základní principy akumulace
 - pozitivní chemotaxe (nutno nepoškodit v průběhu značení)
 - rovněž hojící se rány i tumory
- Technika značení
 - in vitro - separace, pracná
 - in vivo - monoklonální protilátky
- Příprava pacienta
 - lačný vzhledem k práci s krví

Značené leukocyty technika provedení

- Značení
 - Odběr 60 ml krve (děti min. 12 ml) pro značení
 - Nutná separace, promytí, značení – cca 1,5 hod.
 - Značení ^{99m}Tc HMPAO (300 – 500 MBq) nebo ¹¹¹In oxin (20-40 MBq)
- Záznam dat na kameře
 - Po aplikaci za 30 min., 4-6 hod., 24 (48 In) hod.
 - Celotělová studie, cílené obrazy, SPECT

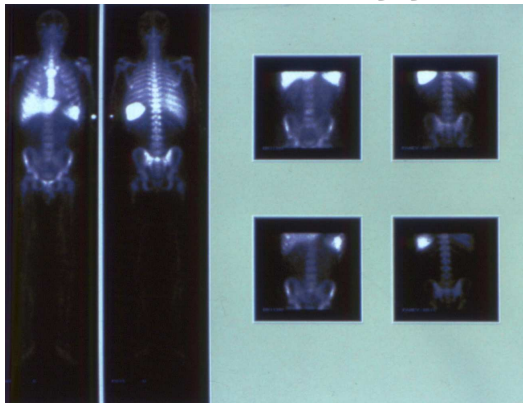
Značené leukocyty klinické indikace

- Nespecifické střevní záněty
- Pacienti se syndromem diabetické nohy
- Muskuloskeletální infekce
- Horečka neznámé etiologie (do 2-3 týdnů)
- Imunokompromitovaní pacienti
- Zánětlivé komplikace endoprotéz
- Aktivní záněty kloubů
- Infekční komplikace cévních náhrad

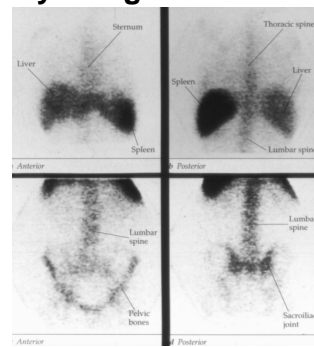
Značené leukocyty fyziologická distribuce



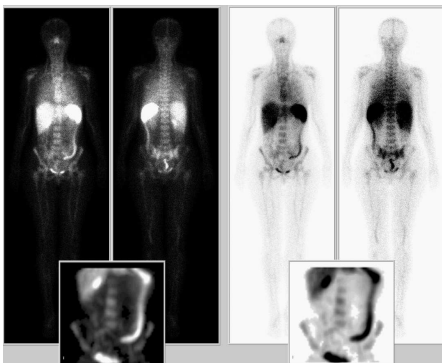
Značené leukocyty



Značené leukocyty fyziologická distribuce



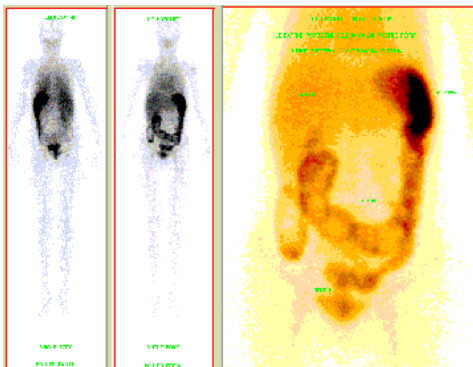
Značené leukocyty colitis ulcerosa



Značené leukocyty colitis ulcerosa nebo m. Crohn?



Značené leukocyty colitis ulcerosa



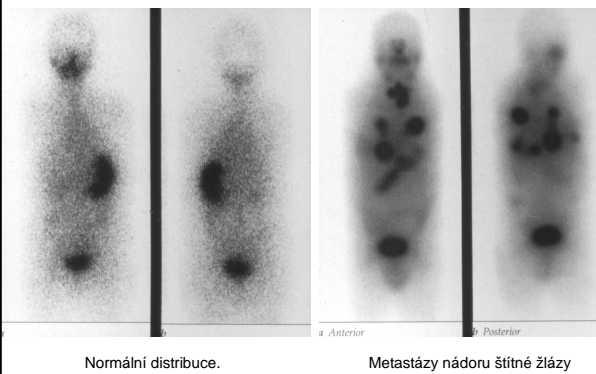
Radiofarmaka značená ^{99m}Tc

- Monoklonální protilátky
 - Vazba na antigeny povrchu buněk
 - Zobrazování a léčba nádorů
- Receptorová radiofarmaka
 - Vazba na membránové receptory
 - Zobrazování a léčba nádorů
- Genová radiofarmaka
- Řada dalších

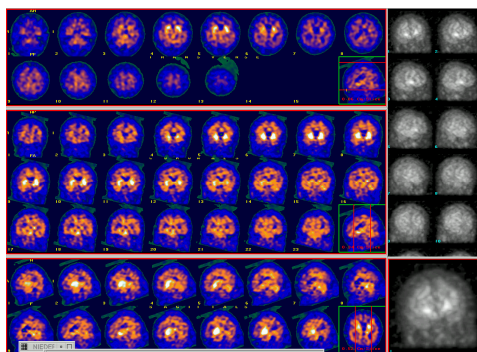
Radiofarmaka značená jodem

- Jodid sodný ^{131}I
 - Terapie chorob štítné žlázy
- Orthojodhippuran sodný ^{123}I nebo ^{131}I
 - Vyšetřování funkce ledvin
- MIBG ^{123}I (diagnostika) nebo ^{131}I (terapie)
 - Neuroendokrinní nádory (feochromocytom)
 - Sympatické receptory myokardu
- IBZM, DaTSCAN ^{123}I
 - Mozkové receptory (dopaminové)

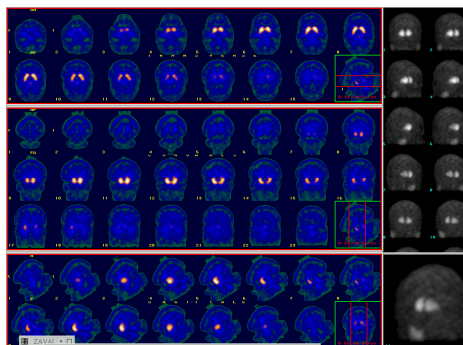
^{131}I jodid sodný



Receptory D2 v mozku IBZM – postsynapse - normál



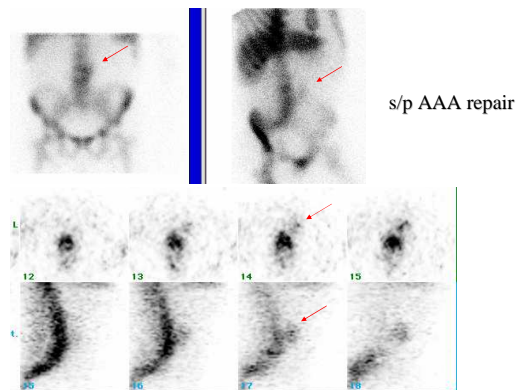
Receptory D2 v mozku DaTSCAN – presynapse - normál



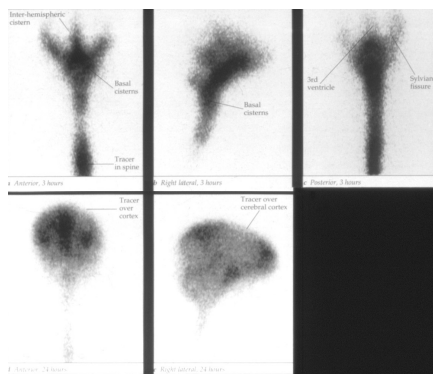
Radiofarmaka značená ^{111}In

- Leukocyty
 - Zobrazení zánětu
- DTPA
 - Zobrazení prostor mozkomíšního moku
- Monoklonální protilátky
 - Zobrazování nádorů
- Peptidy (pentetretoid)
 - Vazba na receptory, zobrazování nádorů

Graft infection, In-111 WBC



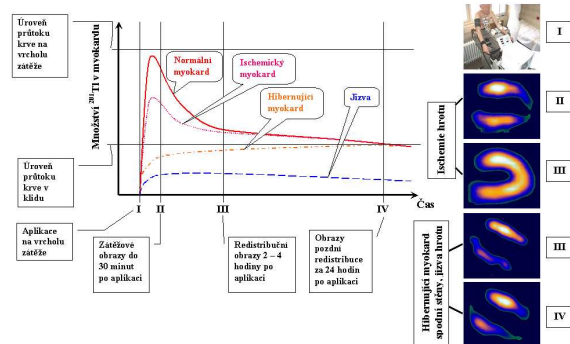
Liquorové prostory



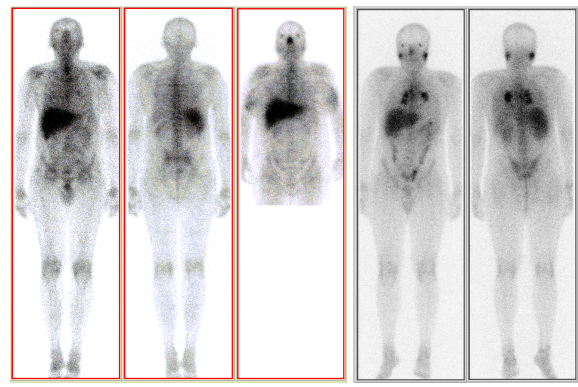
Ostatní radiofarmaka pro dg

- ^{201}Tl chlorid
 - Metabolický analog draslíku
 - Zobrazení perfuze a viability myokardu
- ^{67}Ga citrát
 - Vazba na metabolicky aktivní tkáň
 - Zobrazování tumorů a zánětů
- ^{51}Cr – nevhodný pro zobrazení (energie)
 - Značení krevních buněk (kinetika)
 - funkce ledvin (EDTA)

Změny množství TI v myokardu v čase



Scintigrafie ^{67}Ga citrátem



Pozitronové radionuklidy

- Výroba v cyklotronu
 - ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O
 - ^{124}I
 - $T/2$ 4,2 dne, vysoká energie protonů – použití obtížné
 - ^{82}Sr
 - $T/2 = 25,6$ dne, používá se na výrobu generátoru
 - ^{94m}Tc
 - $T/2 = 52$ minut, možno značit jako s ^{99m}Tc
 - ^{68}Ge
 - $T/2 = 270,8$ dne, uzavřený zářič pro QC a pro generátor
- Generátorové radionuklidy

Přehled generátorů radionuklidů pro PET radiofarmaka

Radiofarmakum	Polčas rozpadu $T_{1/2}$ [min]	Energie [MeV] β^-	Příklad produkční reakce	Použití
^{52m}Mn manganese chlorid	21	1,63	$^{50}\text{Cr}(n,2n) \rightarrow ^{52m}\text{Mn}$	perfuze myokardu
^{62}Cu mikrosféry mědi	9,8	2,93	$^{63}\text{Cu}(p,2n) \rightarrow ^{62}\text{Cu}$	perfuze myokardu
^{68}Ga albuminové mikrosféry	68,3	1,9	$^{68}\text{Zn}(n,2n) \rightarrow ^{68}\text{Ga}$	perfuze plic
^{67}Ga citrát				zobrazení tumorů měkkých tkání
^{68}Ga koloid				zobrazení funkce jater
^{68}Ga EDTA aerosol				plicní ventilace
^{82}Rb rubidium chlorid	1,25	3,35	$^{85}\text{Rb}(p,n) \rightarrow ^{82}\text{Rb}$	monitorování trombolytické terapie

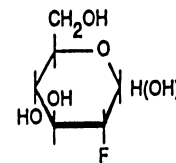
Melichar

Radiofarmaka pro PET

- ^{18}F FDG ($T/2 = 110$ minut)
 - Metabolický analog glukózy
 - Akumulace intracelulárně v metabolicky aktivních tkáních – tumory, záněty
 - Viabilita myokardu
- ^{82}Rb chlorid ($T/2 = 75$ vteřin)
 - Perfuze myokardu jako ^{201}Tl
 - Generátorové farmakum
 - ^{82}Sr - ^{82}Rb , potřeba cca 13 generátorů za rok

2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza

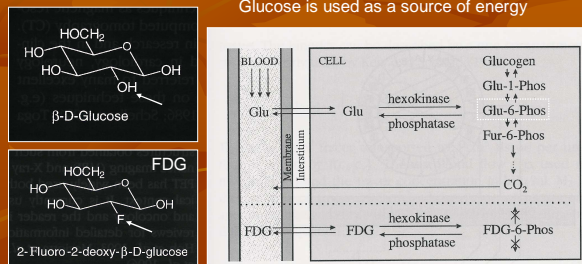
Je transportována a fosforylována jako glukóza
Neparticipuje však v dalších glykolýze a neprochází tkáňovou membránou a neopouští tkáň



Melichar

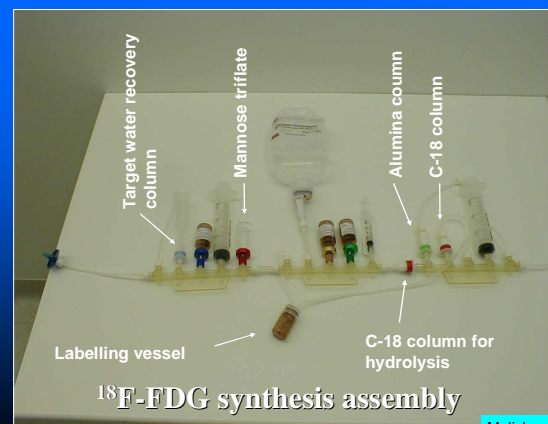
The metabolic „fate“ of glucose (GLU) and FDG

Glucose is used as a source of energy



The metabolic pathways of FDG are **blocked** after formation of FDG-6-phosphate (FDG-6-Phos) \Rightarrow **FDG remains** in tissue.

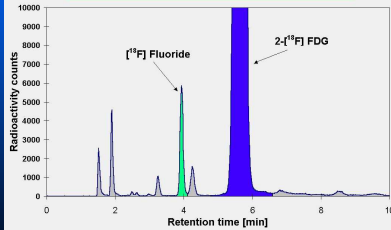
Melichar



Melichar

Radiochemical purity - HPLC method

Determination of the radiochemical purity of $2\text{-}^{18}\text{F}$ FDG by the radio-HPLC method



Radiodetection using a NaI (Tl) scintillation detector

- The area of each peak is proportional to radioactivity of ^{18}F in selected form
- radiochemical purity is given by

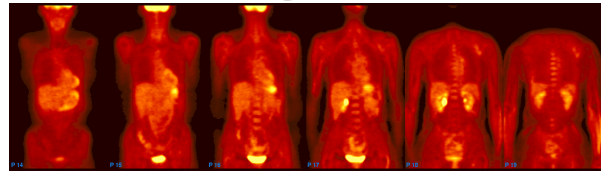
$$\frac{A_i}{\sum A_i} 100[\%]$$

A_i = area of ^{18}F -FDG peak

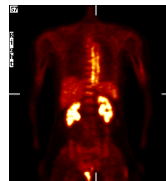
ΣA_i = total peak area

Melichar

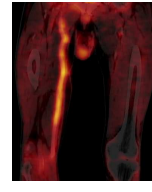
FDG PET



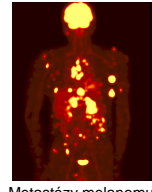
Fyziologická distribuce



Zánět aorty



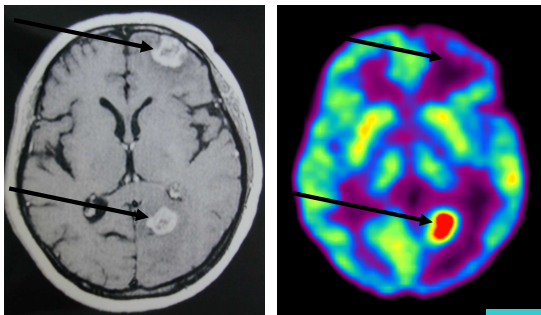
Zánět cévní protězy



Metastázy melanomu

Bělohávek

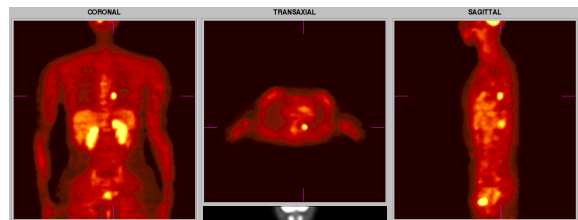
FDG PET – meta v mozku rozdílení od radionekrózy – na CT stejně



Bělohávek

Staging

Kolorektální ca



Bělohávek

Radiofarmaka pro PET

- ^{18}F -NaF
 - Získán průchodem ozářené vody (^{18}O) iontoměničem
 - Používá se pro scintigrafii skeletu
- ^{18}F -L-Fluorodopa (dihydroxyfenylalanin)
 - Různé možnosti syntézy
 - Nutná L forma (přeměna na dopamin)
 - Substituce na pozici 6 nutná
 - Zobrazení presynaptických receptorů v mozku

^{18}F NaF injekce- kazeta



Melichar

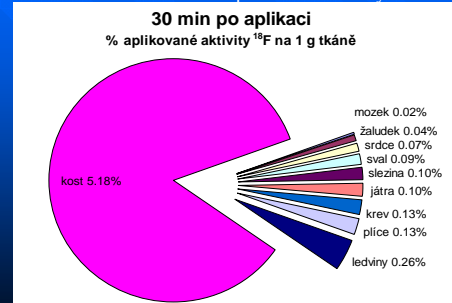
^{18}F NaF injekce- automat



Melichar

^{18}F NaF injekce- biologický distribuční test

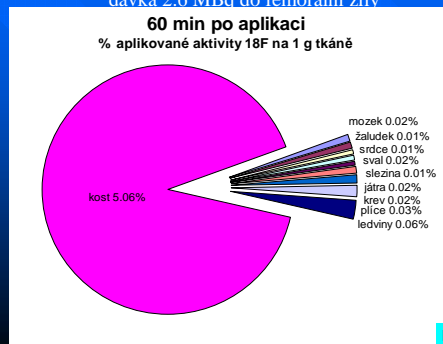
Potkani kmene WISTAR, hmotnost cca 180 g, 5 kusů,
dávka 2.6 MBq do femorální žíly



Melichar

^{18}F NaF injekce- biologický distribuční test

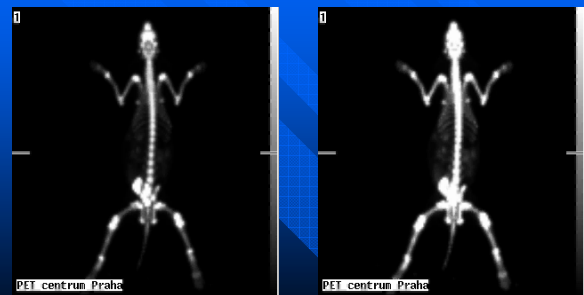
Potkani kmene WISTAR, hmotnost cca 180 g, 5 kusů,
dávka 2.6 MBq do femorální žíly



Melichar

^{18}F NaF injekce- snímek králíka

Laboratorní králiček, samec, hmotnost 3,1 kg,
dávka 130 MBq i.v. 60 min před snímaním



Melichar

Radiofarmaka pro PET

- ^{18}F -Fluorothymidin (FLT)
 - Doba syntézy cca 1 hodina
 - Reakce Na^{18}F a derivátu thymidinu
 - Použití v onkologii (syntéza DNA)
- ^{15}O -Voda ($T/2 = 2$ minuty)
 - Aplikovaná pacientovi přímo z generátoru
 - Kyslík je připraven z dusíku, pak reaguje s vodíkem
 - Měření prokrvení myokardu a mozku

Radiofarmaka pro PET

- ^{13}N -Amoniak ($T/2 = 10$ minut)
 - Ozařování vody nebo vodného roztoku etanolu protony + redukce nitrátů a nitritů
 - Měření prokrvení mozku a myokardu
- ^{11}C -L-Methionin ($T/2 = 20,5$ minut)
 - Zobrazuje utilizaci aminokyselin
 - Použití v onkologii

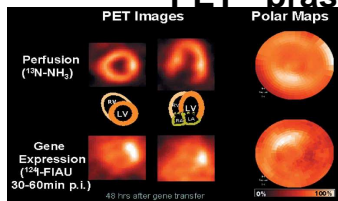
Radiofarmaka pro PET

- ^{11}C -Flumazenil a Metylsiperon
 - Použití v neurologii pro zobrazování receptorů
 - benzodiazepinové a dopaminové receptory
- ^{11}C -Acetát
 - Měření spotřeby kyslíku v myokardu
- ^{11}C -Raclopride
 - Použití v neurologii
 - Parkinsonova choroba, schizofrenie

Radiofarmaka pro PET

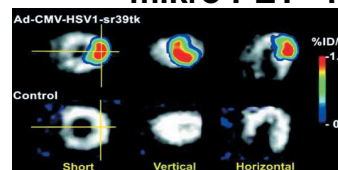
- Presynapse sympatiku (denzita receptorů)
 - ^{11}C -MHED (metahydroxyefedrin) - beta
- Postsynapse sympatiku
 - ^{11}C -CGP 12177 a 12388 - beta
 - ^{11}C GB67 – alfa1 receptory
- Postsynapse parasympatiku (muskarinové receptory)
 - ^{11}C MQNB (methylquinuclidinylbenzilat)
- Užívané u pacientů s kardiomyopatiemi

Zobrazení genové exprese PET - prase



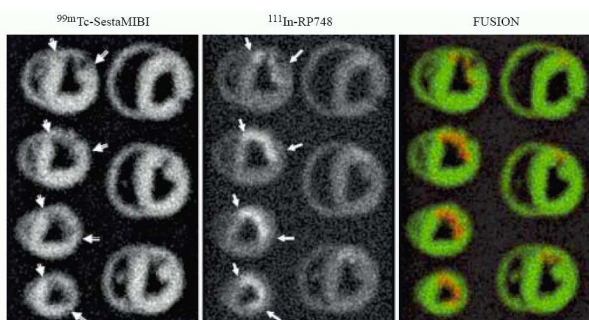
FIAU: fluoro-iodo-arabinofuranosyl-uracil

Zobrazení genové exprese mikro PET - krysa



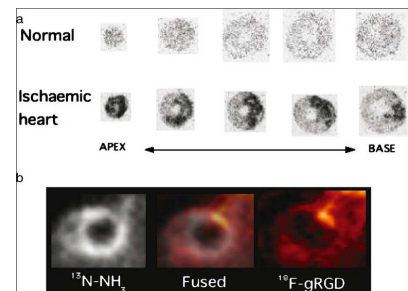
FHBG: fluoro-hydroxymethyl-butyl-guanin

Simultánní zobrazení integrinu $\alpha\nu\beta 3$ s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI – ex vivo



Simultánní zobrazení integrinu $\alpha\nu\beta 3$ (angiogenese) s perfuzí

Ex vivo
autoradiografie



Molekulární zobrazování

- Zobrazování, charakteristika a měření biologických dějů probíhajících na buněčné a molekulární úrovni na živém intaktním organismu neinvazivně
- Rozvoj v posledních 20 letech – cílené zobrazování pomocí radionuklidů v nukleární medicíně
- Pochopení vzniku, patogenese a progresu chorob a hodnocení efektu terapie

Molekulární zobrazování

- Vzájemná interakce sondy a jejího cíle
- Velikost a lokalizace signálu sondy (probe) je úměrná velikosti interakce s cílovým epitopem nebo peptidem (target)
- Dvě základní strategie
 - Přímé zobrazování
 - Jednoduchá vazba sondy na cíl
 - Nepřímé zobrazování
 - Komplexní reakce více složek – zesiluje signál

Přímé zobrazování

- Značené **monoklonální protilátky** proti povrchovým antigenům buněčné membrány
- Nejstarší, poprvé použity v onkologii
- Používaly se celé protilátky třídy IgG
- Díky pokroku v genetickém inženýrství nyní převažují rekombinantní fragmenty
 - Vyšší afinita, lepší biodistribuce

Přímé zobrazování

- Značené **regulační** (biologicky aktivní) **peptidy** s vazbou na buněčné receptory
- Malé molekuly – rychlá distribuce
- Vysoká afinita k receptorům
- Receptory zvýšeně exprimované nebo aktivované v řadě patologických stavů
- Sondy pro diagnostiku a hodnocení progresu choroby či efektu terapie

Přímé zobrazování

- Zobrazení aktivity specifických enzymů pomocí značených **substrátů**
- Činnost enzymu zesiluje signál – zlepšuje zobrazení cílového objektu
- Typickým příkladem je FDG
- Široce používaná jak pro diagnostiku tak pro hodnocení efektu terapie

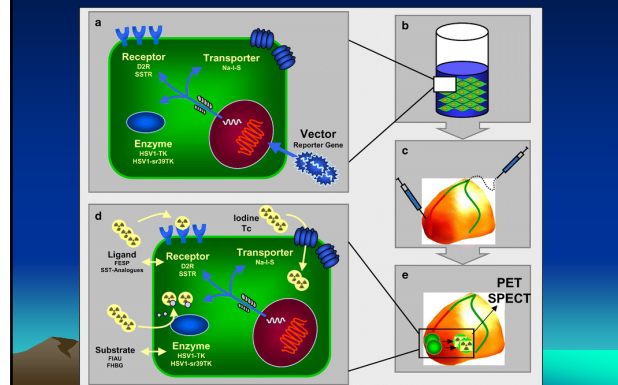
Přímé zobrazování

- Zabudování značených **stavebních kamenů** makromolekul pro měření rychlosti jejich syntézy
- Uplatňuje se při hodnocení efektu genetické terapie (přenos nebo aktivace DNA do somatických buněk za účelem léčebného efektu)
- Značená analoga thimidinu nebo uracilu pro sledování proliferace buněk (syntéza DNA)

Nepřímé zobrazování

- Použití **zpravodajského genu** (reporter gene)
- V prvním kroku se vnese do cílové tkáně (virový nebo neviróv přenašeč - **transfekce**)
- Způsobí produkci zpravodajské bílkoviny (**transkripce** mRNA a **translace** ribosom)
- Dále pokračuje přímým zobrazením této bílkoviny (enzym, receptor, kanál)

Schéma zpravodajského genu



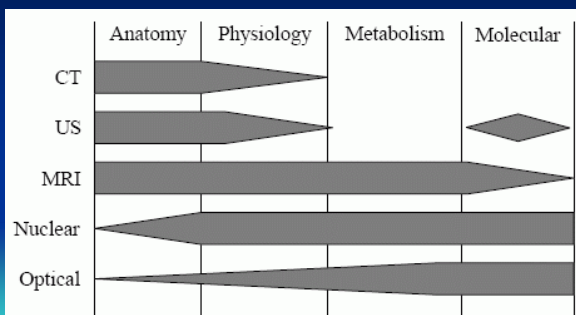
Metody zobrazení

- CT, US
 - Anatomické obrazy
- Scintigrafie
 - Molekulární procesy a biologické dráhy
- MRI
 - Závisí na vhodných sondách (kovové částice)
- Optické zobrazování
 - Nízká pronikavost fotonů tkáněmi

Srovnání jednotlivých metod

- Použitý nosič informací
 - Anihilační záření, gama záření, světlo, radiové vlny, zvukové vlny, rtg záření
- Polohové rozlišení: 25 μm – jednotky mm
- Časové rozlišení (doba záznamu jednoho obrazu): 0,1 až tisíce vteřin
- Množství sondy: 1 až milion ng
- Pronikavost tkáněmi: 1 až 300 mm

Srovnání jednotlivých metod



Ultrazvuk

- Výborné časové a polohové rozlišení
- Potřebuje velké množství sondy (μg až mg)
- Není jasná citlivost zobrazení
- Používá mikrobubliny
- Vazba na cíl zajištěna vlastností povrchu bubliny nebo vazbou specifických ligandů na povrch bubliny
- Značení leukocytů, adhezních molekul

MRI

- Výborné polohové, horší časové rozlišení
- Nízká citlivost zobrazení (10^{-3} - 10^{-5} mol/l)
- Potřebuje velké množství sondy (μg až mg)
- Ne zcela dostupné vhodné sondy (vytvořené teprve nedávno)
- SPIO nanočástice (superparamagnetic iron oxide) s potaženým povrchem
 - PLL (poly-L-lysin), PRO (protaminsulfát)
- Nealterují metabolické dráhy, netoxické

Optické zobrazení

- Nejstarší, využívá princip fluorescence nebo bioluminiscence
- Vynikající citlivost zobrazení (10^{-9} - 10^{-17} mol/l)
- Potřebuje velké množství sondy (μg až mg)
- Komplikovaná syntéza vhodných sond
- Špatné polohové rozlišení, nemá možnost tomografie
- Nízká pronikavost záření (1-2 mm)

Scintigrafie

- Špatné polohové i časové rozlišení (0,5 – 15 mm) - zlepšení u hybridních přístrojů
- Dobrá citlivost zobrazení (10^{-10} - 10^{-12} mol/l)
- Potřebuje malé množství sondy (ng)
- Velká klinická zkušenost s kvalitativním zobrazením prostorové distribuce značených sond
- Kvantifikace koncentrace sondy značně zlepšena u hybridních systémů

Scintigrafie

- PET
 - Krátký poločas radionuklidů – každodenní zobrazení
 - Principiálně horší rozlišení (μPET)
- SPECT
 - Dostupná celá řada vhodných radionuklidů
 - Simultánní zobrazení různých radionuklidů
- Snadný přenos ze zvířat do kliniky – principiálně stejné přístroje (hybridní)

Nukleární kardiologie

- Zobrazování angiogenese (genová terapie)
 - Přímé zobrazení - receptorové
 - VEGF, integriny
 - Nepřímé zobrazení
 - Zpravodajský gen (enzym, receptor)
- Zobrazování aterosgenese
 - Metaloproteinázy základní hmoty
- Zobrazování apoptózy (infarkt, rejekce)
 - Annexin V

Radiofarmaka pro terapii

- Zářiče beta, experimentálně i alfa (rozptýlené buňky)
- ^{89}Sr chlorid (Metastron)
 - Paliativní léčba bolesti u kostních metastáz
- ^{153}Sm , ^{186}Re ve vazbě na fosfonáty
 - Jako Metastron
- ^{32}P
 - Krevní nádory (polycytemie)
- ^{90}Y
 - Různé užití v onkologii, revmatologii

Terapeutické a maximální dosahy β radionuklidů v tkáni

Radionuklid	Terapeut.dosah (mm)	Maximální dosah (mm)
^{32}P	2.2	7.9
^{90}Y	2.8	10.8
^{153}Sm	0.7	3.1
^{165}Dy	1.3	5.6
^{166}Ho	2.1	8.7
^{186}Re	1.0	4.5
^{188}Re	2.1	10.1
^{198}Au	0.9	3.9

S. L.S.Johnson, J.C. Yanch, S. Shortkoff, C.L. Barnes, A.I. Spitzer, C.B. Sledge: Eur. J. Nucl. Med. 22, 977(1995).

Melichar

Preparáty pro radiační synoviortezu

Typ sloučeniny	Radionuklid
FHMA (Fe^{3+} hydroxidové makroagregáty)	^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{169}Er
hydroxyapatitové částice ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$)	^{166}Ho , ^{186}Re , ^{153}Sm ,
Skleněné mikrosféry	^{90}Y , ^{166}Ho , ^{153}Sm
Ho-B-MA (Ho-boronové makroagregáty)	^{166}Ho
Ho-PLA-MS (mikrosféry Ho-polymléčné kyseliny)	^{166}Ho
Ho-citrátové koloidy	^{166}Ho
HSA mikrosféry	^{186}Re
Chitosanový komplex	^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{169}Er , ^{153}Sm

Melichar

Možné směry vývoje

- Nová radiofarmaka
 - Zejména pro PET a terapii
- Změny organizační
 - Centralizace přípravy
 - Výhodné ekonomicky i legislativně
 - Možnosti přípravy pro statimová vyšetření
 - Pro jednoho pacienta

Děkuji vám za pozornost