

## Nukleáris medicina

Prof. Dr. Szilvási István

Alzheimer-kór kimutatható molekuláris képalkotással (nukleáris medicina).

PET: positron emission tomography

SPECT: single photon emission tomography

### Mi a nukleáris medicina? [Definíció.]

- Nyílt radioizotópokkal végzett orvosi diagnosztikai, terápiás és kutatási célra.
  - o Nyílt izotóp forrás: bekerül a szervezetbe, részt vesz a folyamatokban, elelegyedik benne.
  - o Zárt izotóp: brachyterápiában (közelebbi besugárzás a daganatos helyre)
- Előnyök: szövetek vizsgálata, meghatározása, funkciók vizsgálata akár kvantitatív módon (idő, %, mennyiség mérése), noninvazív, nem toxikus.
- Hátrányok: korlátozott felbontás, lokalizálás nem túl jó, nagy sugárterhelés.
- Alkalmazás: funkcionális képalkotás

Hevesy György: Izotópok használata először, Nobel-díj.

Izotópok bevitele: radioaktív izotópokkal megjelölt radiológyszert adunk be.

**Radiogygyszer:** radizotóppal megjelölt vegyület, ami *specifikus* lehet szervfunkcióra, szövetfunkcióra vagy molekuláris funkcióra. A cél minél specifikusabb gyógyszereket létrehozni.

Mitől függ, hogy diagnosztika vagy terápia?

- EM-sugárzás: diagnosztikára (gamma-sugárzás). *Áthatol* a testen.
- Részecske-sugárzás: terápiára. *Elnyelődik*, leadja az energiáját, nem tud kijönni a testből. Alfa és béta-sugárzás, ezt a kettőt használjuk.
  - o Alfa: általában jóval nagyobb energiája van, nagyon rövid energiája van, a lineáris energiatranszfere hatalmas. Magyarországon 3 éve használják csak.
  - o Cél: sejtpusztítás, szabad gyökök generálása, DNS eltörése.
  - o Béta: már régóta használják.

### **Molekuláris alapú sugárterápia.**

Molekuláris funkció specifikus vegyület felhasználható diagnosztikára és terápiára. Odamegy, ahová szeretnénk, ott sugároz / fejt ki a hatását, attól függően, hogy mit teszünk rá.

**Teranosztikum** (terápia + diagnosztika = teranosztika) koncepció / alapelv: van molekuláris képalkotás, van egy specifikus vegyület (receptor-ligandum kapcsolódás), az izotóp pedig arra való, hogy ezt lássam és kezeljem.

- ***Gammakamera:*** A páciensből érkező gamma fotonok áthaladnak a kollimátor résein és elnyelődnek a szcintillációs kristályban. A kollimátoron csak azon fotonok jutnak át, amelyek párhuzamosak a kollimátor réseivel, ezek vesznek részt a képalkotásban. Vetületi képet készít, gyakorlatilag beszkenneli a beteget. A funkciókról ad információt, a struktúráról nem.
- ***SPECT*** (single photon CT, gammakamera CT): körbeforgó gammakamerával 3D-s képet rekonstruál (tomográfia elve: szeletekből számítógéppel 3D-s kép összeállítása),

A gammasugárzó radioizotópok szervezeten belüli sorsát követjük vele. Attól függően, hogy milyen vegyületet adtunk be, ezt-azt vizsgálunk vele.

- **CT** (computed tomography = Röntgen-CT): a Röntgen továbbfejlesztése a tomográfiával. Denzitáscsökkenésből, transzmisszióval (átmegy a betegen a sugárzás) készít képet. Előnyei: pontos anatómiai lokalizálás. Gyors és pontos attenuáció korrekció (amikor a sugarak eloszlása a felszín geometriája miatt egyenletlen, az szoftveresen – pontatlanul – vagy CT-vel korrigálható). A funkcióról viszont nem ad információt.
- **PET**: (positron emission tomography): izotópokkal megjelölt molekulák emisszióját méri. Hogy lehet PET-ből detektálni a pozitronokat? Annihiálással. Egy pozitív töltésű részecske és egy elektron találkozik, „Rómeó és Júlia effektus”, akkora a vonzódás ereje, hogy megsemmisülnek. A tömeg átalakul energiává. Két 511 keV-os foton keletkezik. Ezt koincidencia-kapcsolással psec időn belül. A pozitív töltés szinte azonnal találkozik negatívval.

*Ami nem volt az előző felsorolásban:*

- **MR** (mágneses rezonancia képalkotás): nagy felbontás, a CT-nél jobb kontraszt, lágyszöveteket is jól lehet látni. Főleg agyat vizsgálnak vele. Funkcionális MR is van. Működése: radiofrekvenciás (Larmor-frekvenciás) gradiens mágneses térrel gerjesztik a H-atomokat (C, Fl, Na, P is, lényeg, hogy a protonok és neutronok száma különbözzön) a szervezetben, ezzel a precessziós mozgásukat szinkronizálják, majd az adott anyagra jellemző módon a részecskék rezgése lassan elhangolódik, közben kisugározzák a kapott energiát, ezt mérjük. A gerjesztés a tér irányaiban eltér (amplitúdómoduláció, frekvenciamoduláció, fázismoduláció), a mérési eredmények Fourier-transzformálással dekomponálhatóak, így megkapjuk a tér pontjainak denzitását, vagyis a képet.

**Izotóp:** kémialag megegyező tulajdonságok, biológiailag sincs eltérés; vagy túl sok a proton, vagy túl sok a neutron. Hogy állítjuk elő? Vagy sok protont teszünk bele, vagy sok neutron.

- **béta-részecske:** neutron-felesleg + gamma sugárzás
- **alfa-sugárzás:** proton-felesleg + kísérő gamma (He-atommag)
- **elektron-befogás:** karakterisztikus röntgen-sugárzás, kísérő gamma
- **pozitron:** elektron-annihiláció, két foton keletkezik → PET
- **radioaktív izotóp:** részecske- / EM-sugárzás. Magátalakulással jön létre.

A magot átalakítjuk, pozitív töltést teszünk bele, protonfölsleges lesz. Hol van sok neutron? Nagy atomok ha kettéhasadnak, akkor neutronfelesleg marad. Mert pl. 300 protonhoz már 350 neutron tartozna egy atomban, de ez kettéesik, és valamelyik rész neutronfelesleggel rendelkezik majd.

A SPECT világban a legfontosabb izotóp: **Tc-99m** generátor (technécium)

[Ezt meg kell jegyezni! 100 előnye van.] Molibdénből folyamatosan keletkezik a technécium. Ez a vegyület 100 másikkal képes kapcsolódni. A technécium metastabil: kilökte a  $\beta$ -t, a molibdént, de ő még technécium, tele van energiával. A Tc-99m nem sugároz már, de a magja tele van energiával. Ez a metastabil (m betű a tc-99m-ből). Ebből nem jön már ki  $\beta$ , ez ún. tiszta gammasugárzás. Nagyobb dózis adható be a betegbe, mert nincs benne  $\beta$ , ami a nem célzott sugárzás.

További előnyök (tc-99m):

- detektálásra optimális, monoenergetikus
- alacsony sugárterhelés
- 6 óra a felezési idő
- praktikus, mert generátor jön, meghozzák hétfőn a 20 gigás generátort, ami másnap még 10 gigás, stb.

Mire nem jó viszont: biomolekulák (pl. glükóz) nem jelezhetők, vagy túl lassú biológiai folyamatokhoz sem jó

### **Radiofarmakonok:**

- szerv-, szövet-, funkcióspecifikus
- diagnosztika: funkciók vizsgálata, akár kvantitatív módon; szöveti karakterizálás
- terápia: célzott, szelektív → nagy dózis beadható
- radioizotóp: éjjel-nappal benne van a betegben, az össz. leadott dózis hatalmas tud lenni, erre használjuk.
- Hogyan dúsulnak? Kolloid formában, gáz formában, fizikai mozgás (ventillációval),
- Őrszem nyirokcsomó vizsgálat: a tumorba első helyen bemenő nyirokcsomót vizsgálják, hogy nem terjedt-e át rá a tumor, ha igen, akkor van áttét, egyszerű módszer, de borzasztóan hasznos.
- Kolloid: nyirokutakon megy, elmegy az első nyirokcsomóig, ami a tumorhoz legközelebb van.
- Nem csak képalkotó a radioaktív anyag, pl. jelzi, hol van a nyirokcsomó, hangjelzéssel, az orvos hallja, mikor van közel, tudja, hol kell kivágni a részt.
- Oszteoplaszt osztódására specifikus is van.

### **Molekuláris mechanizmusok** (dőlt betűs rész a dián):

- aktív transzport: pajzsmirigy, adrenerg
- metabolizmus-enzim
- antigén: antigén, fragment, peptid-specifikus
- receptor
- béta-amyloid
- egyéb: hypoxia, angiogenesis (2 millió Ft 1 hónapra), ...

### **Molekuláris képalkotás:**

- a nukleáris molekulának az a része, amely a szervezet molekuláris folyamataiban vesz részt
- általában molekula, de nem mindig (pl. lehet kolloid is, vagy jelzett molekula)
- molekuláris imaging vezérhajója a nukleáris medicina, mert kicsi a beadott anyagmennyiség, nem az anyagot, hanem a sugárzást mérjük, molekuláris mennyiségek jutnak be a testbe, szinte semmi toxicitás
- minden biomolekula megjelölhető radioaktívan, akár több ezer is használható lenne, kérdés, hogy mire lesz jó a szervezetben
- Sokféle molekula jelezhető, kicsi dózis is elég.
- H<sub>2</sub>O-ban az O<sub>15</sub> ugyanolyan víz, csak radioaktív. Nem változnak meg a biológiai tulajdonságok. Ez a PET legnagyobb előnye. Fruktóz? Az egyik C legyen C<sub>11</sub>, ugyanolyan. **Megjegyezni:** C<sub>11</sub> (20 perc felezési idő), N<sub>13</sub> (10 perc), O<sub>15</sub> (2 perc → a ciklotronból csövön jön), F<sub>18</sub> (110 perc). A fluor<sub>18</sub> a legfontosabb, bár nincs sok fluor az emberben, de biológiai molekula magában, jelzésként jó, pl. glükóz jelezhető. Legfontosabb előny: kicsi, majdnem olyan, mint az OH ion, beültethető a helyére. Ga<sub>68</sub>: óriási előnye: peptideket nagyon jól lehet vizsgálni.
- PET többi előnye a SPECT-tel szemben:
  - o Biomolekulák jelzése – ez a legfontosabb a PET-nél.
  - o Jobb felbontás (2,5x jobb). SPECT: 8-10mm. PET: 4-5mm. Sokkal érzékenyebb, mert nincs kollimátor (elektronikusan van kollimálva), ami a sugárzásból letakarna.
  - o Kvantitatív vizsgálatok egyszerűbbek. Pl. 1 g szívizom 1 perc alatt mennyi vért kap, ez kiszámolható (bár erre nincs szükség a klinikumban, de mondjuk

vesénél már számít, hogy pl. az egyik 10%-kal kevesebbet teljesít, vagy egy tüdő.)

#### **Gamma kamerák:**

- Szcintillációs kamera, stb. fejlődik
- Gamma kamera vázlata [kép] kollimátor: párhuzamosan beérkező gamma fotonokat engedi csak be, így tudunk detektálni pontosan.
- 7 perc (statikus képhez). Lehet dinamikus kép: mondjuk 20 perc alatt nézni lehet, hogy egy vesénél mi történik.

#### **PET:**

- nincs kollimátor, körbe van kristálydetektor, gyűrűdetektor (16-20 detektor), egy szív méretű szervet lát egyszerre. 5-6 képből a koponya alaptól a combközépig készül kép.

**Hibrid eszközök:** Általánosan mi a nukleáris medicina előnye? Funkció ábrázolása első sorban (szöveti, szervi, molekuláris). Mi a bajunk? Anatómiai részletek, morfológiai adatokat nem túl jól látjuk. „1+1 = 3” – egymás diagnosztikai képességét növelik. CT-vel ötvözve a SPECT és PET érzékenysége és specificitása javul. Magának a CT-nek is javul a specificitása javul (daganat – nem daganat megkülönböztetése). Gyorsabb vizsgálat, kihasználható a CT indikációja is.

- **PET-CT:** A PET és felbontóképesség is elmarad a CT-től (< 1mm) és MR-től (<1mm). SPECT (8 mm), PET (4 mm). Sugárterhelés is nagy. A hátrányok kiküszöbölésére a hibrid berendezések alkalmasok. PET-et ma már nem gyártanak, mellé tesznek egy CT-t, mert az megmondja a kóros folyamatot, hogy hol van pontosan. Ez a PET-CT.
- **SPECT-CT:** A korszerű SPECT ma már SPECT-CT. A CT-re azért van szükség, hogy lokalizáljuk az anatómiai képletet, másrészt a sugárzás gyengülésének korrekciójára is használjuk, a pozitron emisszió gyengül.
  - o **lokalizálás:** onkológia (pajzsmirigyrák)
  - o **attenuáció korrekció + kvantitatív vizsgálat:** kardiológia
- **PET-MR:** Az MR előnye a lágyrészek kiváló kontrasztja (sokkal jobb, mint a CT-nek) és hogy nincs sugárterhelés, mivel az MR nem bocsát ki ionizáló sugárzást. A beteg sugárterhelésének csökkentése a fő cél. Ideggyógyászatban, limfómás betegnél. Olyan betegnél kell, ahol a CT-re és MR-re együtt szükség van.

(Félvezetők: jobb felbontás, érzékenyebb, pontosabb)

#### Világ első izotóp használata diagnosztikára:

- 1949. pajzsmirigy, a jó 40-50%-ban a pajzsmirigybe jut, ennél pontosabb nincs a diagnosztikában.

#### **PET diagnosztika:**

- drága, de a F18 az egyetlen, amivel megjelölhető a glükóz, a daganatok pedig fokozott glükózt használnak, onkológia, FDG (fluorral jelölt glükóz), 1/3 részben megváltoztatja a terápiát (kiderül, hogy műtét után még mindig van tumor).
- A PET diagnosztika nagy része fluorral megy, ennek nagy része FDG.

Optikai vizsgálatok: fő hátrány, hogy a fény nem jön ki a testből.

[Diagnózis menete ábra.]