



ZASTOSOWANIE RADIONUKLIDÓW W MEDYCYNIE, CHEMII I BIOLOGII

dr Katarzyna Paćka
kskowera@chem.uw.edu.pl

Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski
Pracownia Elektrochemicznych Źródeł Energii

Czym są izotopy promieniotwórcze?

Izotopy promieniotwórcze nazywane inaczej radioizotopami (radionuklidami), to odmiany pierwiastków, których jądra atomów są niestabilne i ulegają przemianie promieniotwórczej.

W wyniku tej przemiany powstają inne jądra atomowe, emitowane są cząstki elementarne, a także uwalniana jest energia w postaci energii kinetycznej produktów przemiany oraz emitowane jest promieniowanie gamma.

Izotopy promieniotwórcze charakteryzuje czas połowicznego rozpadu to znaczy średni czas, po którym połowa jąderek danego pierwiastka (izotopu) ulegnie przemianie (rozpadowi). Radioizotopy wykazują aktywność promieniotwórczą.

Promieniowanie jonizujące

Szczególnym rodzajem promieniowania jest **promieniowanie jonizujące**, wywołuje ono w obojętnych atomach i cząsteczkach materii zmiany w ładunkach elektrycznych czyli **jonizację**. Promieniowanie jonizujące może mieć postać promieniowania korpuskularnego (cząstki α , β , neutrony) albo elektromagnetycznego (promieniowanie X, γ). Promieniowanie jonizujące nie oddziałuje na nasze zmysły.

Promieniowanie X i γ odznaczają się dużą przenikliwością i łatwo przenikają np. przez ludzkie ciało. Przed tym promieniowaniem chroni nas tylko cienka warstwa ołowiu, betonu lub wody.

Promieniowanie α jest znacznie mniej przenikliwe. Promieniowanie α , czyli cząstki helu (^4He) łatwo zatrzyma karta papieru lub drewno.

Promieniowanie β , czyli szybko poruszające się elektrony przenikają przez 1-2 cm warstw ludzkiego ciała lub wody, ale z łatwością zatrzymuje je płytka aluminium.

Promieniowanie neutronowe to strumień cząstek obojętnych o dużej przenikliwości, które pochodzą przede wszystkim z reaktorów. Osoba przed takim promieniowaniem stanowi woda, parafina, gruba warstwa ołowiu lub ciężkiego betonu.

Jednostki promieniowania

Wielkość	Definicja	Obecnie używane jednostki	Dawna jednostka
<i>Aktywność</i>	Liczba rozpadów na 1s	bekerel Bq	kiur Ci
<i>Dawka ekspozycyjna</i>	Jonizacja powietrza pod wpływem promieniowania X lub gamma	kulomb na kilogram C/kg	rentgen R
<i>Dawka pochłonięta</i>	Pochłanianie energii promieniowania jonizującego przez różne materiały np. powietrze, wodę, ciało ludzkie.	grej Gy	rad rd
<i>Równoważnik dawki</i>	Pochłanianie energii przez żywy organizm z uwzględnieniem skutków biologicznych, jakie wywołują różne rodzaje promieniowania jonizującego.	siwert Sv	rem

Okres połowicznego rozpadu

Miara tempa rozpadu jest *okres połowicznego rozpadu*, a więc czas po upływie którego połowa niestabilnych jąder w pewnej ilości materiału ulegnie rozpadowi. Okres połowicznego rozpadu jest charakterystyczny i niezmienny dla każdego nuklidu promieniotwórczego.

Czas połowicznego rozpadu dla różnych izotopów:

Polon-214	0,162 ms
Tlen-15	2 minuty
Radon-222	91 godzin
Jod-131	8 dni
Kobalt-60	5,3 roku
Stront-90	28 lat
Rad-226	1600 lat
Węgiel-14	5730 lat
Pluton-239	24110 lat
Potas-40	1,42 mld lat
Uran-238	4,5 mld lat

Metody terapeutyczne stosowane w medycynie

Radioterapia - napromieniowanie pacjenta przenikliwym promieniowaniem jonizującym: promieniowaniem X, elektronami lub cząstkami o wysokich energiach. Do metod radioterapii zalicza się :

- ❖ **teleradioterapii** - napromieniowanie wiązkami zewnętrznymi,
- ❖ **brahyterapii** - napromieniowanie przy pomocy źródeł lub układów źródłowo-wymieszanych na określony czas w jamach ciała pacjenta,
- ❖ **terapii radioizotopów** - podawanie radioizotopu, który wybiórczo odkłada się w objętości tarczowej.

Chirurgia - wycięcie chorej tkanki.

Chemioterapia - leczenie farmakologiczne.

Wszystkie metody z zastosowaniem promieniowania jonizującego ze względu na rodzaj użytych źródeł dzieli się na:

• wykorzystujące **otwarte** źródła promieniowania (**medycyna nuklearna**),

• wykorzystujące **zamknięte** źródła promieniowania (**radioterapia**).

Medycyna nuklearna i radioterapia

Medycyna nuklearna stanowi samodzielny gałąź medycyny i wg definicji WHO jest dziedziną obejmującą wszystkie metody diagnostyczne i lecznicze polegające na zastosowaniu związków chemicznych znakowanych izotopami promieniotwórczymi w formie otwartych ród promieniowania. Należą do nich: tomograf komputerowy, rezonans magnetyczny, USG, badania radioizotopowe [SPECT (*single photon emission computer tomography*)], radioimmunologia.

Radioterapia jest to dział medycyny zajmujący się leczniczym zastosowaniem promieniowania jonizującego przy użyciu zamykniętych ród promieniowania. Do niszczenia tkanek nowotworowych stosuje się **bombki kobaltowe lub aplikatory w postaci igieł zawierających izotop kobaltu-60 lub irydu-192 (brahyterapia).**

Do celów diagnostycznych wykorzystuje się promieniowanie γ , natomiast do celów terapeutycznych - promieniowanie β , ponieważ jest silnie adsorbowane przez tkanki.

Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutykiem nazywamy radioizotop lub związek chemiczny znakowany izotopem promieniotwórczym, który jest stosowany w celach diagnostycznych lub leczniczych.

Podanie dawki diagnostycznej radiofarmaceutyku nie prowadzi do zaburze czynnościowych badanego narządu (w przeciwieństwie do stosowanych obecnie kontrastów wykorzystywanych w innych technikach diagnostycznych).

Aby przybliżyć specyfik badań radioizotopowych, niejednokrotnie podaje się przykład badania radiologicznego kości oraz scyntygrafii kości.

Badanie radiologiczne kości opiera się na ocenie zjawiska fizycznego tj. stopnia pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez tkankę kostną, a zdjęcie radiologiczne przedstawia szczegóły anatomiczne. Zmiany chorobowe są widoczne na zdjęciu radiologicznym dopiero wtedy, gdy odwapnienie kości sięga 40%.

Radiofarmaceutyki

Metody radioizotopowe stosowane w medycynie zaliczane są do jednych z najbezpieczniejszych.

Choć ta dawka promieniowania jonizującego jest w większości wypadków zbliżona do dawki, na którą narażeni są pacjenci przy wykonywaniu klasycznych badań radiologicznych.

Wynikające z podania radiofarmaceutyków zdarzenia są tylko sporadyczne.

Wynikające po podaniu rodków kontrastowych, stosowanych w innych typach badań diagnostycznych, są znacznie większe.

Medycyna nuklearna jest unikatowym narzędziem badawczym w medycynie.

Właściwości charakteryzujące radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutyki powinny emitować promieniowanie .

W zastosowaniach diagnostycznych promieniowanie cząsteczkowe jest niepożądane ze względu na wysoki stopień pochłaniania go przez tkanki otaczające. W konsekwencji mała frakcja promieniowania dociera do detektora.

W badaniach diagnostycznych należy stosować radioizotopy o możliwie najniższej energii emitowanych fotonów. Ograniczeniem jest jednak wydajność aparatury pomiarowej -kamery. Najbardziej użyteczne jest promieniowanie o energii 100-250 keV.

Radiofarmaceutyki powinny charakteryzować się dostępnymi. Jest to jedno z istotnych ograniczeń w odniesieniu do ^{123}I czy ^{111}In . Radioizotopy te należą do tzw. radioizotopów cyklotronowych, których koszt produkcji jest stosunkowo wysoki.

Idealny znacznik powinien charakteryzować się odpowiednią aktywnością biologiczną. Niejednokrotnie procedura znakowania użytecznych teoretycznie związków chemicznych wiąże się z zanikiem ich aktywności biologicznej. Dotyczy to szczególnie związków białkowych i prób ich znakowania radioizotopami z grupy metali.

Właściwości charakteryzujące radiofarmaceutyki cd.

Ważnym czynnikiem w wyborze odpowiedniego znacznika radioizotopowego jest **specyficzność** jego z docelowymi tkankami.

Podstawowym elementem decydującym o zastosowaniu danego radiofarmaceutyku jest bezpieczeństwo chorego. **Radiofarmaceutyk nie może być toksyczny**. Stężenie radiofarmaceutyku nie może być bardzo duże.

Idealny **radiofarmaceutyk** powinien być emitentem **promieniowania** o energii zdolnej do zniszczenia okolicznych komórek. Energia powinna być wyższa od **1 MeV**. Stopień przenikalności przez tkanki miękkie powinien być tak dobrany, aby zniszczeniu ulegały tylko komórki położone najbliższym siedliskom radioizotopu.

Właściwości charakteryzujące radiofarmaceutyki cd.

Ważnym czynnikiem jest **czas połowicznego rozpadu** radiofarmaceutyku. Ponieważ niszczenie działanie promieniowania jonizującego jest stosunkowo szybkie, fizyczny czas półtrwania powinien wynosić **od kilku do kilkunastu dni**.

Radiofarmaceutyki podawane są doustnie, dożylnie, lub wziewnie, dlatego te muszą posiadać **wysoką czystość biologiczną i radiochemiczną**. Roztwór powinien być **izotoniczny, o pH zbliżonym do pH krwi (7,4)**.

Radioizotopów stosowanych w medycynie

Radioizotopy i radiofarmaceutyki stosowane w medycynie stosuje się różne kryteria. Podstawą klasyfikacji radioizotopów jest sposób ich uzyskiwania lub sposób ich gromadzenia się w tkankach docelowych. Radioizotopy stosowane w medycynie dzieli się na cztery grupy.

I grupa - radioizotopy pozytonowe :

Należą do nich ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O . Izotopy te mają krótki czas półtrwania. Z reguły służą do znakowania substancji organicznych naturalnie biorących udział w przemianach biochemicznych lub ich metabolizm zbliżony jest do tych przemian, które występują w żywym organizmie. Tymi izotopami znakuje się wiele związków biologicznie czynnych bardzo często stosowanych w technice PET np.: deoksyglukoza znakowana ^{18}F (^{18}FDG) stosowana jest do śledzenia przemian metabolicznych glukozy.

II grupa - radioizotopy cyklotronowe :

Należą do nich izotopy emitujące promieniowanie np.: ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , które są emiternami promieniowania γ . Czas połowicznego rozpadu tych znaczników jest znacznie dłuższy (kilku godzin do kilku dni). Radioizotopy te stosowane są w postaci roztworów soli (np. jodek sodu ^{123}I , cytrynian galu ^{67}Ga), które są gromadzone przez odpowiednie narządy. Radioizotopy te służą także do znakowania substancji białkowych.

Radioizotopów stosowanych w medycynie cd.

III grupa - radioizotopy uzyskiwane z generatorów:

Podstawowym radioizotopem jest ^{99m}Tc

IV grupa - radioizotopy produkowane w reaktorach:

Spośród nich główną rolę odgrywa ^{131}I

Podstawą zastosowania określonego radiofarmaceutyku jest znajomość jego właściwości farmakologicznych. Lekarz, interpretując obraz scyntygraficzny, musi wiedzieć szczególnie, jak funkcję obrazuje **scyntygram**.

Mechanizmy odpowiedzialne za gromadzenie radiofarmaceutyków w organizmie

Radiofarmaceutyki gromadzone w narządzie docelowym na zasadzie **aktywnego transportu** przez białka komórkowe. Wydajność mechanizmów odpowiedzialnych za aktywny transport substancji zależy od stanu energetycznego komórki np.:

^{123}I jest aktywnie transportowany przez komórki pęcherzykowe tarczycy dzięki tzw. mechanizmowi **pompy jodowej**. Mechanizm ten polega na wymianie jonów sodu z komórki na jony jodu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

^{201}Tl gromadzi się głównie w komórkach mięśnia sercowego w wyniku działania tzw. **pompy sodowo-potasowej**. Ta w przemianach biochemicznych jest odpowiednikiem potasu. Niedokrwienie, zaburzenia procesy oksydacyjne, prowadzi do zahamowania aktywności pompy i tym samym do zahamowania gromadzenia się talu w obrębie mięśnia.

Diagnostyka

Izotopy promieniotwórcze stosuje się do badań diagnostycznych *in vivo* oraz *in vitro*.

Diagnostyka *in vitro* obejmuje badania analityczne, wykonywane metodami radioimmunologicznymi.

Diagnostyka radioizotopowa *in vivo* pozwala na zobrazowanie funkcji różnych narządów, nie przedstawia jednak obrazu anatomicznego badanej struktury.

Większość badań nie wymaga żadnego przygotowania ze strony pacjenta.

Scyntygrafia

Obrazowa metoda diagnostyczna medycyny nuklearnej, polegająca na wprowadzeniu do organizmu farmaceutyków znakowanych radioizotopami, cyfrowej rejestracji ich rozpadu i graficznym przedstawieniu ich rozmieszczenia.

Farmaceutyki stosowane w ustalonych ilościach pełni rolę nośnika transportowego dla danego radioizotopu. Radioizotop emituje promieniowanie jonizujące (najczęściej γ), które dzięki wysokiej energii (optimum 100 - 450 keV) przenika z organizmu pacjenta na zewnątrz jego ciała. Mierzy się promieniowanie wysyłane przez badane tkanki, które wychwyty radioizotop a także szybko wydalania wskazywa z organizmu i rejestruje -kamerą. Zazwyczaj chore miejsca (np. nowotwory) mają większą zdolność wychwyty radioizotopu niż zdrowe. Stąd te gromadzą go znacznie więcej niż zdrowe tkanki, co uwidaczniane jest następnie na obrazie scyntygraficznym. Scyntygrafia umożliwia ocenę morfologiczną (położenie, wielkość, kształt, struktur) i funkcjonalną (przepływ, zdolność gromadzenia) narządu.

W badaniach wykorzystywane są zarówno radiofarmaceutyki nie wykazujące powinowactwa do komórek nowotworowych, wskazujące jednak na uszkodzenie czynności narządu, jak i radiofarmaceutyki wykazujące powinowactwo do komórek nowotworowych.

Izotopy promieniotwórcze najczęściej stosowane w diagnostyce obrazowej

Pierwiastek	Izotop	Czas półtrwania	Rodzaj promieniotwórczenia	Energia [keV]	Ważniejsze radiofarmaceutyki
Technet	^{99m} Tc	6 h	γ	140	nadtechnecjan, MIBI, DTPA, MDP, DMSA, HIDA, mikrosfery albuminowe
Tal	²⁰¹ Tl	3,06 d	γ	77	chlerek
Jod	¹³¹ I	8,05 d	β- / γ	364	jodek, MIBG
Jod	¹²³ I	13,2 h	γ	159	MIBG
Ind	¹¹¹ In	2,8 d	γ	173 247	oktreoid, przeciwciała antymiozynowe
Selen	⁷⁵ Se	120,4 d	γ	136 280	selenocholesterol (Scintadren)
Gal	⁶⁷ Ga	3,2 d	γ	93	cytrynian
Kobalt	⁵⁷ Co	271,3 d	γ	120	witamina B12
Fluor	¹⁸ F	110 min	β+ / γ	511	FDG
Tlen	¹⁵ O	2,0 min	β+ / γ	511	H ₂ O
Żelazo	⁵⁹ Fe	45 d	β- / γ	171 181	
Ksenon	¹³³ Xe	5,3 d	γ	81	

Właściwości radionuklidów w diagnostyce obrazowej

Aby radionuklid mógł być wprowadzony do organizmu ludzkiego, musi spełnia kilka warunków:

1. Łatwo wbudowywa się w badany organ (w tętno, nerki, tarczyca itp.),
2. Emitowane promieniowanie powinno mieć jak najmniejszą szkodliwość dla organizmu, a jednocześnie nie powinno być trudne w detekcji.

Wielkość dawek promieniowania zależy od diagnozowanego narządu:

Lp.	Diagnozowany narząd	Dawka promieniowania [MBq]
1	tarczyca	40-60
2	nerki	40-110
3	pełnica	80-150
4	linianki	40-110
5	w tętno	150-250

Właściwości technetu ^{99m}Tc

Krótki okres półtrwania technetu ^{99m}Tc wyklucza jego transport. Izotop ten musi być wytwarzany na miejscu u użytkownika w tzw. generatorach. Technet powstaje z rozpadu molibdenu, którego okres półtrwania jest znacznie większy i wynosi 87h.

W zależności od tego, jaki narząd ma być badany, dobiera się odpowiedni związek chemiczny znakowany izotopem promieniotwórczym, który jest najlepiej wchłaniany przez dany organ. Urządzenie wraz z sondą mierzącą natężenie promieniowania porusza się wzdłuż i wzdłuż badanego organu. Gdy promieniowanie przeniknie do kryształu scyntylatora sondy, przekazuje ona impuls do licznika lub komputera i w ten sposób powstaje mapa badanego obiektu, czyli scyntygram.

Radiofarmaceutyki technetowe

1. Makrocząsteczki znakowane ^{99m}Tc

Do tej grupy zalicza się czerwone i białe ciała krwi, białka, mikrosfery, koloidy. Technet jest tutaj tylko znacznikiem substancji i jego obecność nie wpływa na ich biodystrybucję, pozwala jedynie śledzić ich biologiczną drogę.

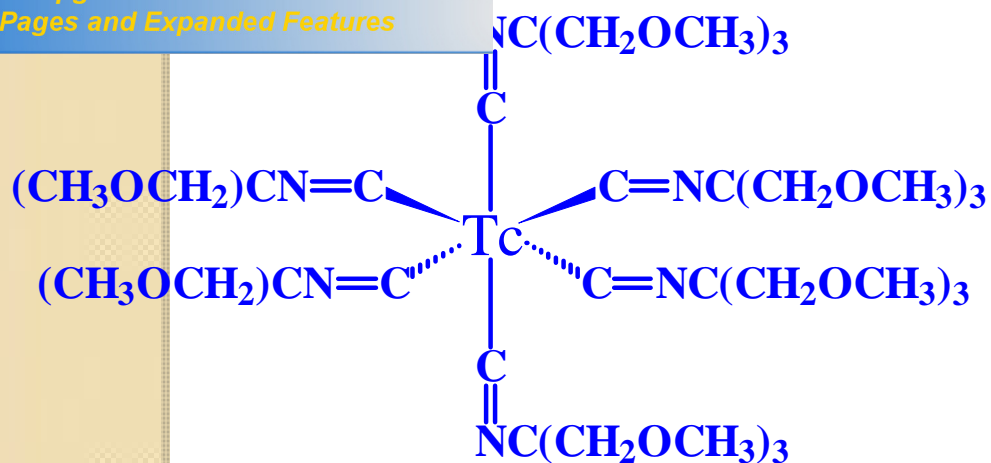
2. Kompleksy ^{99m}Tc

Do tej grupy należą klasyczne związki koordynacyjne technetu. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne tych kompleksów określone są przede wszystkim przez atom centralny technetu. Modyfikacje chemiczne kompleksów prowadzą bezpośrednio do zmiany ich aktywności biologicznej. Ta grupa radiofarmaceutyków technetowych ma dotychczas bardzo duże zastosowanie w medycynie nuklearnej.

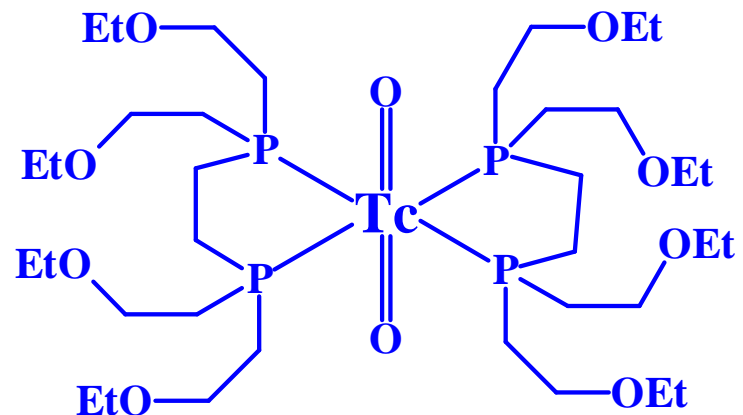
3. Kompleksy ^{99m}Tc z dwufunkcyjnymi ligandami

Ta grupa radiofarmaceutyków jest prezentowana przez biologicznie aktywne związki, które są chemicznie modyfikowane przez addycję chelatów radiometali. Synteza adduktu jest tak planowana, aby czynnik chelatujący wraz z radiometalem nie zmieniał pierwotnej biospecyficzności molekuli (np. powinowactwo do tkanek nowotworowych). Molekuła i jej znakowana pochodna powinny zachować tę samą biodystrybucję.

Obrazowanie serca



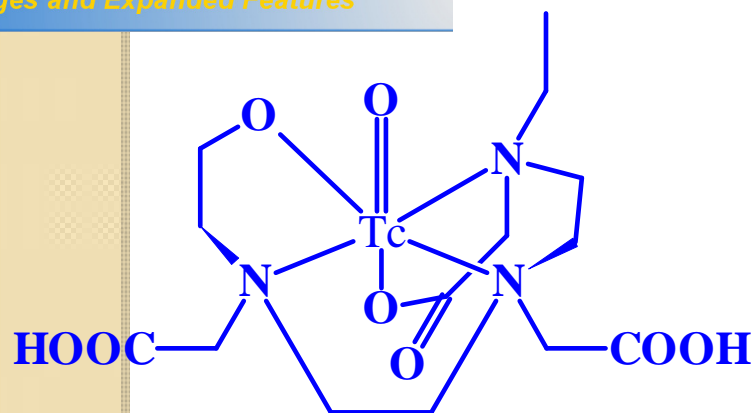
^{99m}Tc -heksakis-2-metoksyizobutyloizonitryl
(^{99m}Tc -MIBI)



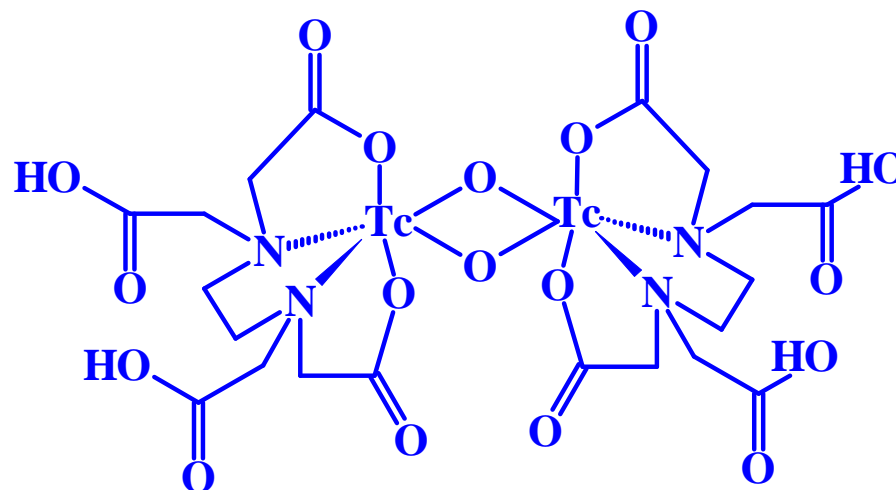
^{99m}Tc -*trans*-dioksobis(2-etoksyetylo)-fosfinoetan (Myoview)

Przy wyborze kationowych kompleksów ^{99m}Tc , które specyficznie gromadziłyby się w miotli sercowej bierze się pod uwagę takie parametry jak powinowactwo, symetria kompleksu, potencjał elektrochemiczny redukcji kationu i stopień wiązania kationu z białkami osocza.

Obrazowanie nerek



Kwas ^{99m}Tc -dietylenotriaminopentaoctowy
($^{99m}\text{Tc-DTPA}$)

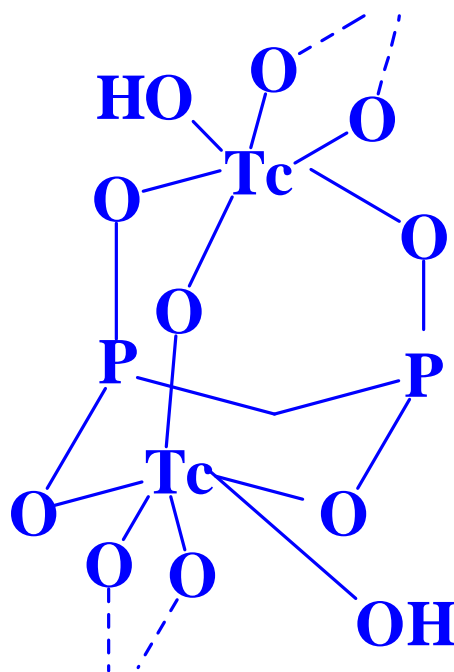


Kwas ^{99m}Tc -etylenodiaminotetraoctowy
($^{99m}\text{Tc-EDTA}$)

W kompleksach anionowych technet jest na **+3** i **+4** stopniu utlenienia. S to radiofarmaceutyki, które stosuje się do badania dynamicznej funkcji nerek. ^{99m}Tc -merkaptoacetylotriglicyna ($^{99m}\text{Tc-MAG}_3$) jest analogiem kwasu hipurowego znakowanego radionuklidem jodu.

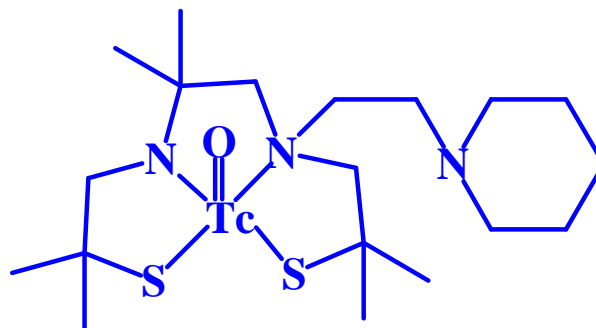
Obrazowanie szkieletu kostnego

Kompleksy technetu z ligandami **alkilofosfonowymi** stosowane s w diagnostycznym obrazowaniu **szkieletu kostnego**. Dokładne badania analityczne wskazuj , e kompleksy **technetu z ligandami alkilofosfonowymi** tworz struktury **polimeryczne** ze wzajemnie zastępującymi się jonami Tc(IV) i Sn(IV).



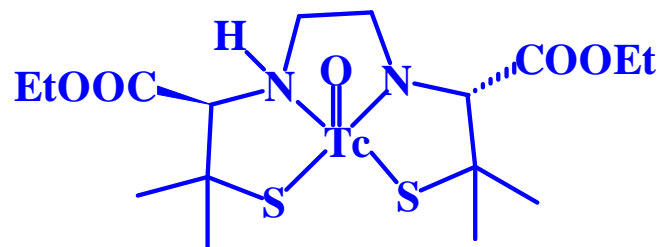
Kwas ^{99m}Tc -metylenodifosfonowy
(^{99m}Tc -MDP)

Obrazowanie mózgu



^{99m}Tc -syn-NEP-DAT (heksametylo-N-piperidyloetylo-DADT)

Kompleks jest zatrzymywany w mózgu przez kilkadziesiąt minut ($t_{1/2}$ retencji = 20 min).



^{99m}Tc -L,L-ECD (ester dietylowy N,N'-piperidyloetylenidyl-bis-cysteiny)

Kompleks jest zatrzymywany w mózgu przez kilkanaście godzin ($t_{1/2}$ retencji = 17h). Różnica retencji tych kompleksów zależy od czynników stereochemicznych.

Wzrostanie radionuklidów ^{67}Ga , ^{111}In oraz ^{201}Tl w diagnostyce medycznej

Właściwości ^{67}Ga , ^{111}In i ^{201}Tl

Nuklid	^{67}Ga	^{111}In	^{201}Tl
Energia fotonów (keV)	93, 188, 300	173, 247	69-80
$T_{1/2}$ (h)	78	67,4	73,1
Rozpad	$\text{EC} \rightarrow ^{67}\text{Zn}$	$\text{EC} \rightarrow ^{111}\text{Cd}$	$\text{EC} \rightarrow ^{201}\text{Hg}$
Metoda otrzymywania	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{67}\text{Ga}$	$^{112}\text{Cd}(\text{p},2\text{n})^{111}\text{In}$	$^{203}\text{Tl}(\text{p},3\text{n})^{201}\text{Pb}$ ↓ ^{201}Tl

EC- wychwyt elektronu (*Electron Capture*)

Powyższe radionuklidy otrzymuje się w cyklotronie w wyniku bombardowania odpowiednich tarcz szybkimi protonami.

Związki bioaktywne znakowane ^{111}In

Indyj tworzy trwałe chelat z kwasem dietylenotriaminopentaoctowym, **DTPA**, który służy do obrazowania **peptydów mózgowo-rdzeniowego**. Wbudowanie **chelatu $^{111}\text{In-DTPA}$ do peptydów** jest podstawową reakcją znakowania tym nuklidem.

ZWIĄZKI BIOAKTYWNE ZNAKOWANE ^{67}Ga

^{67}Ga -cytrynian - cytrynian galu jest słabym kompleksem. Akumuluje się w nowotworach tkanek miękkich oraz w ogniskach zapalnych. Uważa się, że **transferyna i jej receptory** na powierzchni komórek nowotworowych są odpowiedzialne za akumulację galu. Do ognisk zapalnych cytrynian galu jest prawdopodobnie dostarczany jako **kompleks z transferyną**, gdzie ulega następnie powtórnej transkompleksacji przez inne białka wiążące elazo.

ZWIĄZKI BIOAKTYWNE ZNAKOWANE ^{201}Tl

^{201}Tl -chlork - badania z użyciem ^{201}Tl dostarczają informacji o **przepływie krwi w mięniu sercowym**, o funkcjonowaniu segmentów serca po zawale serca. Jest to farmaceutyk stosowany do badań diagnostycznych **chorób wieńcowych**. Specyficzna akumulacja talu jest podobna do jonów potasu. Stwierdzono również **akumulację ^{201}Tl w nowotworach**.

Związki znakowane radionuklidami jodu

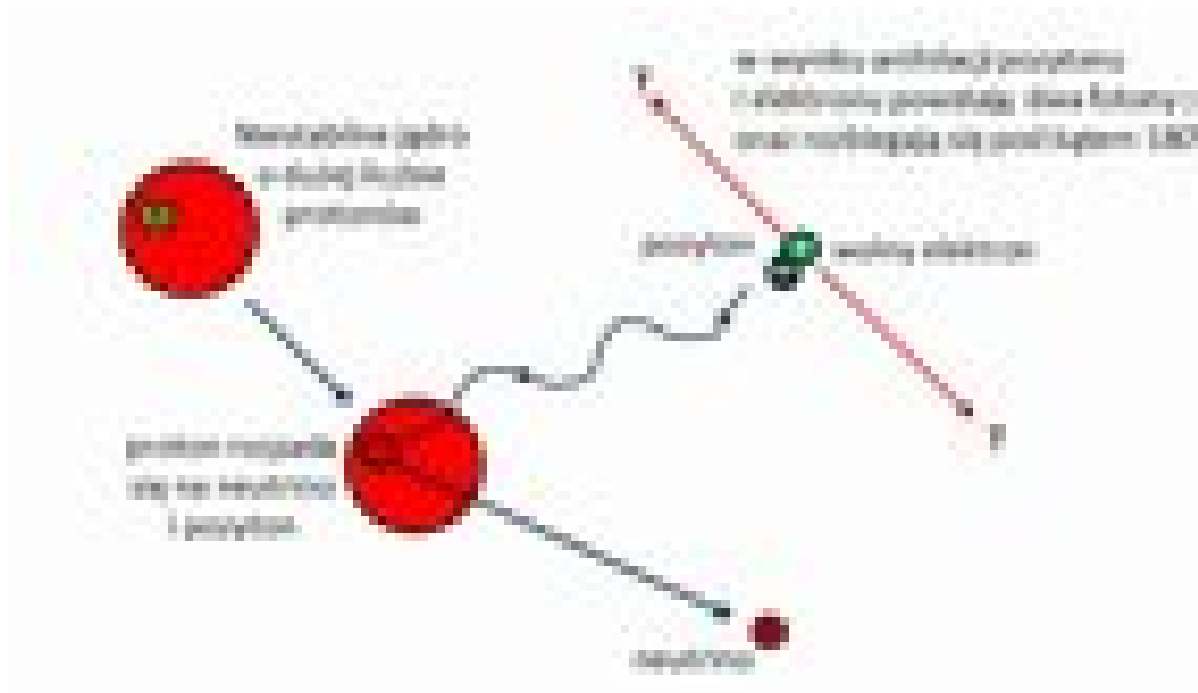
Jod jest najczęściej obcym pierwiastkiem w cz. steczce, którą znakuje, i może wpływać na jej właściwości. Znane są przypadki pogłębiania korzystnych dla diagnostyki właściwości biologicznych związku znakowanego radionuklidem jodu w porównaniu z nieznakowanym (np.: oddziaływanie z receptorem).

W procesach z diagnostycznym zastosowaniem radionuklidu jodu *in vitro* stosuje się ^{125}I , *in vivo* natomiast ^{123}I oraz ^{131}I .

Izotop	Występowanie w przyrodzie	$T_{1/2}$	Sposób rozpadu	Energia rozpadu [MeV]	Produkt rozpadu
^{123}I	syntetyczny	13,1 godz.	wychwył elektronu	1,23	^{123}Te
^{125}I	syntetyczny	59,9 dni	wychwył elektronu	0,178	^{125}Te
^{127}I	100%	izotop stabilny			
^{129}I	syntetyczny	$1,57 \times 10^7$ lat	-	0,194	^{129}Xe
^{131}I	syntetyczny	8 dni	-	0,971	^{131}Xe

PET

Pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography, PET) to technika obrazowania, w której (zamiast jak w tomografii komputerowej, zewnętrznego źródła promieniowania rentgenowskiego lub radioaktywnego) rejestruje się promieniowanie powstające podczas anihilacji pozytonów (anty-elektronów).



PET

ródem pozytonów jest podana pacjentowi substancja promieniotwórcza, ulegająca rozpadowi β^+ . Substancja ta zawiera izotopy promieniotwórcze o krótkim czasie połowicznego rozpadu, dzięki czemu w czasie promieniowania powstaje w trakcie badania, co ogranicza powstawanie uszkodzeń tkanek wywołanych promieniowaniem. Wiele si tak jest konieczności uruchomienia cyklotronu w pobliżu (krótki czas połowicznego rozpadu izotopów to także krótki maksymalny czas ich transportu) co znacząco podnosi koszty.

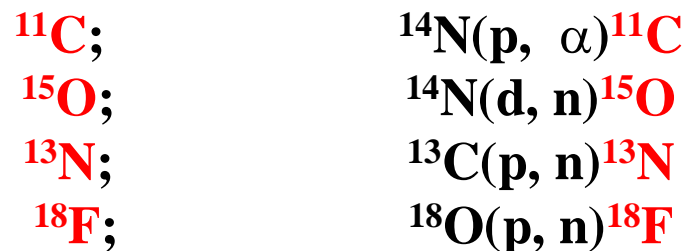
Obecnie praktycznie wszystkie dostępne skanery pozytonowej tomografii emisyjnej są urządzeniami hybrydowymi typu:

PET-CT, PET/CT – połączenie PET z wielorazowym tomografem komputerowym,

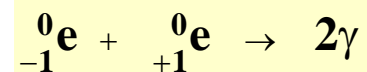
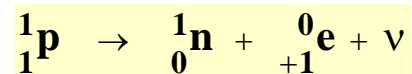
PET-MRI, PET/MRI – połączenie PET z rezonansem magnetycznym.

Krótko yciowe emitory +

Metody otrzymywania



Schemat rozpadu



Właściwości emiterów +

Izotop	$T_{1/2}$ (min)	Akt. w€ (Ci/mmol)	E_{\max} (MeV)	Zasięg w H_2O (mm)	Produkt rozpadu
^{11}C	20,4	$9,22 \cdot 10^6$	0,96	4,1	^{11}B
^{13}N	9,96	$1,87 \cdot 10^7$	1,19	5,4	^{13}C
^{15}O	2,1	$9,08 \cdot 10^7$	1,72	8,2	^{15}N
^{18}F	110	$1,71 \cdot 10^6$	0,635	2,4	^{18}O

Stosowanie PET w diagnostyce medycznej

1. Kardiologia

2. Neurologia

3. Onkologia

”stopie zaawansowania choroby,

”kontrola leczenia,

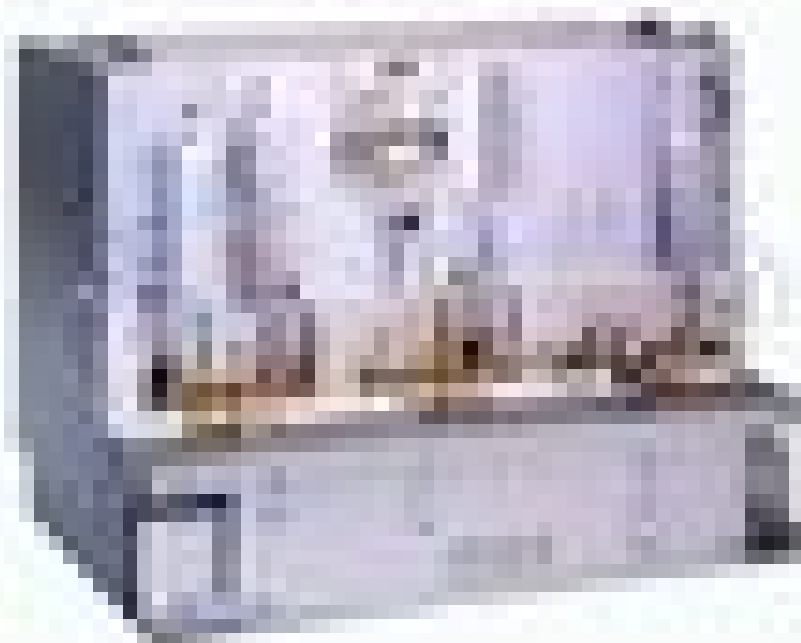
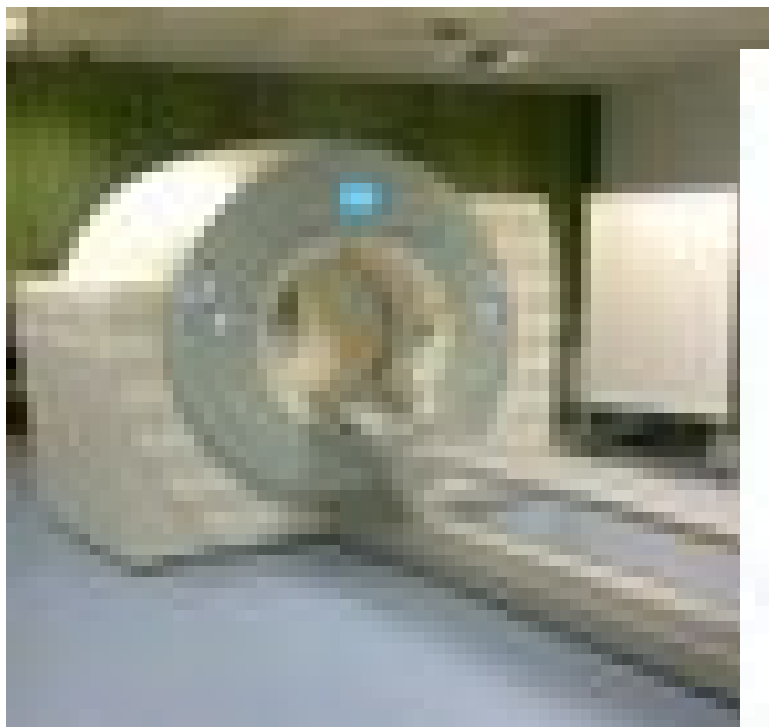
”ocena wznowienia procesu nowotworowego,

”ocena skuteczności podjętej terapii.

Szacuje się, że dzięki technice PET wykrywalność chorób nowotworowych we wczesnym stadium sięga 90% w porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi np. tomografia komputerowa czy USG.

budowa zintegrowanego systemu w PET

- ciężkich jonów (protony, deuterony) z systemem do wymiany na wietlanych tarcz do produkcji danego β -emitera np.: ^{11}C lub ^{18}F .
2. Zautomatyzowane moduły do syntezy, oczyszczania, sterylizacji i przygotowania próbki w formie gotowej do natychmiastowej iniekcji.
 3. Pomieszczenie szpitalne, gdzie dokonuje się końcowy etap PET, tj. iniekcja radiofarmaceutyku pacjentowi, skanowanie pacjenta i obróbka wyników.



Budowa skanera do bada PET

Skaner PET zbudowany jest ze zbioru detektorów promieniowania, powstających podczas anihilacji dwóch kwantów rozchodzących się pod kątem 180° . Detektory umieszczone (dookoła) aparatu. Emitery pozytonów produkowane są za pomocą kompaktowych cyklotronów. Detektory stosowane w systemach PET zbudowane są w formie pierścieni, które otaczają pacjenta. Ilość pierścieni wynosi od 6 do 32, a w każdym pierścieniu jest od 4000 do 25000 kryształów. Detektory mają wymiary rzędu milimetrów np.: 4 mm (szerokość) na 8 mm (wysokość) na 30 mm (grubość). Buduje się z nich matrycę, która zbudowana jest z 64 kryształów (8 razy 8). Sygnały z detektorów przekazywane są do komputera pozwalającego uzyskać obrazy 2-D i 3-D.



stawowe radiofarmaceutyki stosowane w PET

Izotop	T_{1/2} (min)	Farmaceutyk	Zastosowanie
¹⁸F	109,8	fluorodeoksyglukoza	onkologia neurologia kardiologia
¹⁸F	109,8	jon fluorkowy	onkologia
¹⁸F	109,8	cholina	onkologia
¹¹C	20,4	cholina	onkologia
¹¹C	20,4	metionina	onkologia
¹¹C	20,4	tymidyna	onkologia
¹¹C	20,4	octan	onkologia
⁶⁸Ga	67,6	somatostatyna	onkologia
¹⁵O	2,0	woda	neurologia
¹⁸F	109,8	DOPA	neurologia
⁸²Rb	1,27	rubid	kardiologia

Etapy wytwarzania radiofarmaceutyku

Tomografia pozytonowa (PET), podobnie jak scyntygrafia obrazuje rozkład promieniowania emitowanego z wnętrza ciała pacjenta. Promieniowanie to jest emitowane przez **znaczniki**, tj. nuklidy promieniotwórcze, wprowadzane do organizmu w odpowiedniej formie:

- ”przygotowanie substratów,
- ”otrzymanie znacznika (reakcja jądrowa),
- ”wydzielenie znacznika z tarczy,
- ”synteza związku znakowanego,
- ”preparatyka radiofarmaceutyku,
- ”sterylizacja finalna,
- ”kontrola jakości przed,
- ”wysyłka,
- ”kontrola jakości po.

Przykłady zastosowania PET

Pozytonowa emisyjna tomografia (PET) jest najbardziej zaawansowaną technologicznie metodą medycyny nuklearnej. Jest to najnowocześniejsza metoda diagnozowania wczesnych stanów nowotworowych oraz precyzyjnego lokalizowania ognisk patologicznych w organizmie, jak również monitorowania efektów terapii. PET służy do badania przepływu krwi przez określone narządy, metabolizmu niektórych substancji (tak jak tlen, glukoza, leków, itd.), oraz ekspresji niektórych receptorów. Umożliwia to badanie funkcji czynnościowych narządów, co wykorzystuje się zarówno w obserwacjach stanów fizjologii jak i patologii.

Badania mózgu

Badania fizjologii, wykorzystując ciśnienia miodynamiczną aktywność neuronalną, zużyciem energii i miejscowym przepływem krwi, dotyczą w szczególności określenia prawidłowego funkcjonowania mózgu (m.in. procesów spostrzegania, słuchania, myślenia i percepcji obrazów). Wykrywany przy pomocy PET wzrost lokalnego przepływu krwi nie jest duży (20-50%), dlatego te pomiary są oparte na porównywaniu przepływu krwi podczas wykonywania zadań umysłowych w stosunku do badań kontrolnych, czyli zachodzących w stanie spoczynku.

Zaburzenia ruchu

Metod PET stosuje się przy badaniu chorób neurologicznych związanych z zaburzeniami ruchu m.in. choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, choroba Wilsona. W przebiegu udaru mózgu może na wyróżnić zarówno uszkodzony obszar, jak również okolice oddalone od miejsca zawału w wyniku zniszczenia dróg nerwowych.

Psychiatria

W psychiatrii metoda PET pozwala na określenie biochemicznych zmian mózgu u pacjentów cierpiących na schizofrenię. Istnieje możliwość odróżnienia etiologii endo- od egzogennej w przebiegu stwierdzanej depresji.

Kardiologia

Lokalizację zawału miśnia sercowego można określić badając miejscowy przepływ krwi. Do oszacowania wydolności miśnia sercowego używa się nie tylko badania metabolizmu glukozy, lecz również promieniotwórczego amoniaku ze względu na główną rolę metabolizmu kwasów tłuszczowych w tym organie. Dane te są konieczne przed zakwalifikowaniem pacjenta do zabiegu kardiologicznego.

Onkologia

Największe znaczenie ma metoda PET w dziedzinie onkologii, gdzie wykorzystuje się fakt zależności metabolizmu glukozy od wielkości nowotworu. To pozwala odróżnić zmiany łagodne od złośliwej, określi stopień złośliwości nowotworu, stwierdzi przerzuty, odróżnić nawrót guza od zmiany resztkowej, martwicy lub blizny powstałej wskutek chemio- lub radioterapii. Istotne jest to, że dzięki badaniu PET można oszacować efektywność leczenia bez oczekiwania na redukcję wielkości guza. W chwili obecnej wykonywane są liczne badania nowotworów mózgu, pęcherza, piersi, szyi, a także innych. Badanie PET ma również istotne znaczenie w momencie znacznych trudności diagnostycznych - wykonanie wówczas badania całego ciała umożliwia umiejscowienie procesu nowotworowego i jego wielkości.

Onkologia cd.

Technika PET jest uznana za metodę w diagnostyce raka jelita grubego i odbytu. Jest użyteczna w określeniu wstępnego rozpoznania, stopnia zaawansowania choroby oraz rozpoznania wznowy procesu nowotworowego po leczeniu operacyjnym i radio/chemioterapii. Szczególną zaletą badania jest możliwość oceny stopnia zaawansowania schorzenia i wznowy. Badanie to pozwala na ocenę zmian przerzutowych do węzłów chłonnych, w tchawicy oraz przerzutów odległych. Członość metody (96%) jest na tyle wysoka, że badanie to jest traktowane jako najbardziej wartościowe w ocenie wznowy.

Również ważną rolę odgrywa PET w diagnostyce raka trzustki oraz nowotworu przełyku - diagnostyce wstępnej i określeniu stopnia zaawansowania choroby, a także w wielu innych...

Używanie związków biologicznie czynnych znakowanych izotopami krótkożyłymi

W literaturze opisano wiele metod syntezy związków znakowanych, użytecznych w technice PET. Do syntezy tych związków wykorzystuje się proste substraty takie, jak: ^{11}C -halogenki alkilowe, ^{11}C -alkohole, $^{11}\text{CO}_2$, ^{18}F -halogenki alkilowe i aryłowe oraz znakowane ^{18}F proste związki organiczne. Te substraty otrzymuje się przy pomocy zautomatyzowanej aparatury, która jest dostępna w sprzedaży. Z udziałem tych znakowanych, prostych substratów można otrzymać związek, po dany w technice PET, przez przyłączenie ich do szkieletu związku biologicznie czynnego na odpowiednim etapie syntezy.

Pierwszy etap cyklu syntetycznego rozpoczyna się w akceleratorze lekkich jonów, w którym w wyniku bombardowania tarczy protonami lub deutronami powstają radionuklidy użyteczne w technice PET.

Syntezy z udziałem radionuklidu ^{11}C

bardziej zło one. W wielu przypadkach istotną rolę odgrywa nie tylko czas, lecz także wysoka aktywność w próbce. Związki znakowane ^{11}C , stosowane do badań receptorowych, wymaga aktywności w próbce większej od 18,5 TBq/mmol (500 mCi/mmol).

Pierwszym etapem cyklu syntetycznego jest otrzymywanie radionuklidu ^{11}C . Jest on wytwarzany w akceleratorze w wyniku bombardowania protonami prostego nieorganicznego związku zawierającego azot:



Powstały nuklid ^{11}C jest utleniany do $^{11}\text{CO}_2$ i przemieszczany do modułu, gdzie następuje jego przekształcenie w prosty znakowany prekursor, który po przyłączeniu do szkieletu związku biologicznie czynnego utworzy radiofarmaceutyk, gotowy do natychmiastowej iniekcji.

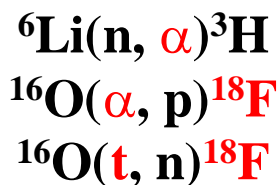
Prekursorami w znakowaniu ^{11}C są na ogół CO , CO_2 , HCN lub CH_3I . Jodek metylu z nuklidem ^{11}C jest najczęściej stosowany do metylowania grup funkcyjnych NH , OH , SH , demetylowanych farmaceutyków. Można by otrzymywać z $^{11}\text{CH}_4$, który reaguje z jodem w temperaturze 725°C .

Syntezy z udziałem radionuklidu ^{18}F

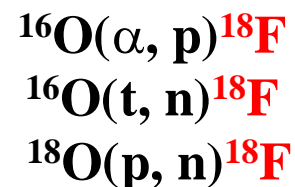
1. Otrzymywanie radioaktywnego fluoru z tarczy cyklotronu.



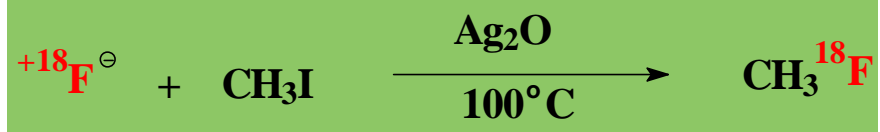
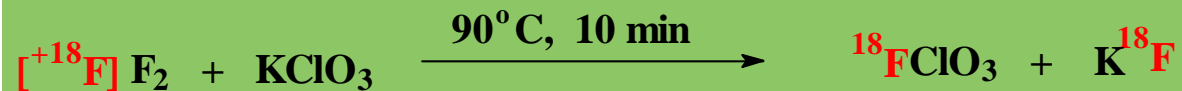
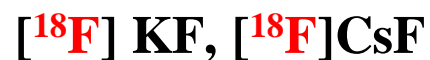
2. Po rednie otrzymywanie ^{18}F przez napromieniowanie $^6\text{Li}_2\text{C}^{16}\text{O}_3$ w strumieniu neutronów w reaktorze (3 h).



3. Napromieniowanie wody (H_2^{16}O lub H_2^{18}O) w cyklotronie.

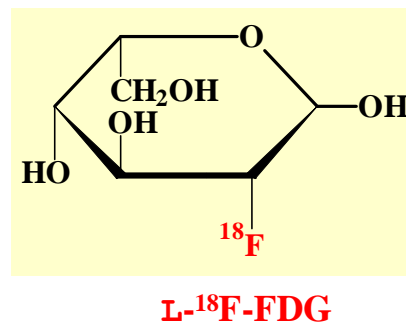
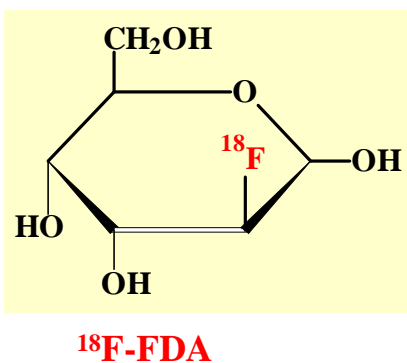
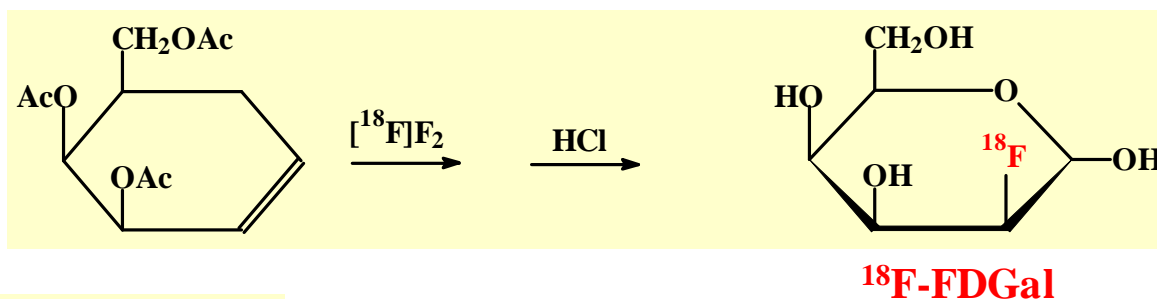


Czynniki fluorujące



Synteza [^{18}F]-deoksy-aldoheksoz

^{18}F -2-deoksy-2-fluoro-L-glukoza (^{18}F -FDG), ^{18}F -2-deoksy-2-fluoro-D-mannoza (^{18}F -FDM) s powszechnie stosowane w diagnostyce onkologicznej. Przez flouryzacj odpowiednich tri-*O*-acetyl aldoheksali otrzymano równie ^{18}F -FDGal, ^{18}F -FDA i L- ^{18}F -FDG.



Czas syntezy ó 120 min;
Wydajno radiochemiczna 10 ó 17%;
Aktywno w@ ciwa - 10-20 mCi/mg

Synteza [2-¹⁸F]-deoksy-D-glukozy (¹⁸F-FDG)

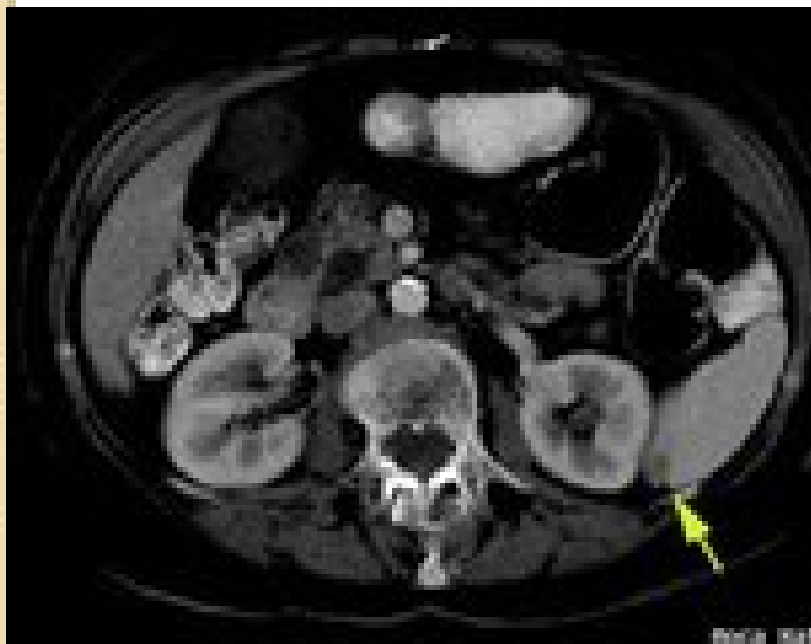
[2-¹⁸F]-deoksy-D-glukoza jest powszechnie stosowanym zwi zkiem znakowanym w technice PET. Dzia a ona *in vivo* wed ug mechanizmu deoksyglukozy.

Deoksyglukoza jest transportowana do mózgu, ulega fosforylacji, lecz nie ulega metabolicznej degradacji. Ta metaboliczna pu a pka pozwala ilo ciowo oceni lokalny metabolizm glukozy w okre lonych obszarach, w zdrowym i chorym mózgu. Mo na równie okre li metabolizm nowotworu.

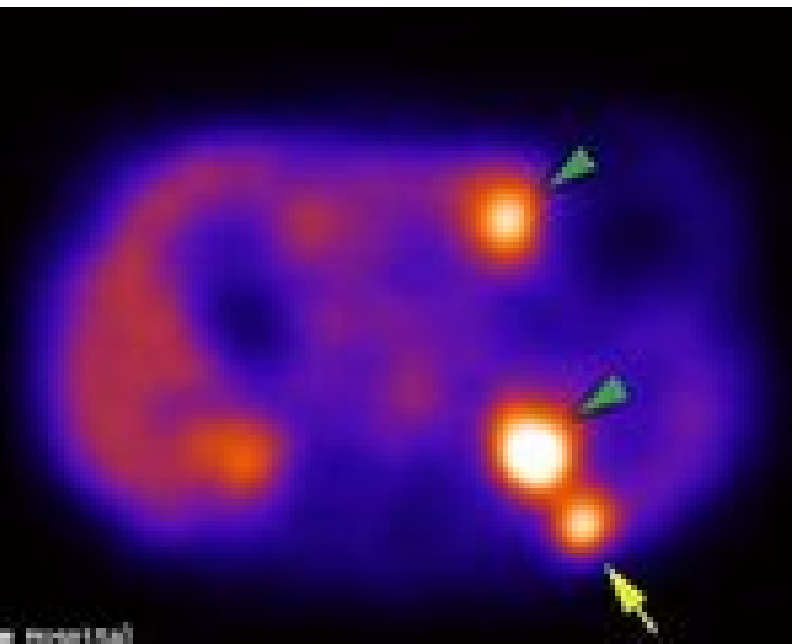
Synteza ¹⁸F-FDG przebiega w ci gu 40 min od napromienienia tarczy do preparatu w postaci sterylnego roztworu do iniekcji.

FDG diagnostyka nowotworów

Ze względu na szybki metabolizm komórki nowotworowe konsumują znacznie więcej glukozy niż zdrowe komórki.



CT



FDG - PET



Zalety techniki PET

Metoda PET jest najlepszym narzędziem obrazowania procesów metabolicznych w organizmie. Uwidacznia nawet minimalne zmiany stężenia danego związku chemicznego. Konkurencyjna do PET metoda diagnostyczna SPECT (*single photon emission computed tomography*) jest stukrotnie mniej czuła: PET wykrywa zmiany rzędu 10^{-11} mola, podczas gdy SPECT - 10^{-9} mola.

Metoda PET, szeroko stosowana w onkologii, znalazła również zastosowanie w innych dziedzinach i jest wykorzystywana m.in. do:

- ”oceny swoistych układów receptorowych,
- ”oceny przepływu krwi ($H_2^{15}O$),
- ”oceny stopnia niedokrwienia (^{18}F -misonidazol),
- ”bada immunoscyntygraficznych (przeciwciała monoklonalne),
- ”oceny stopnia proliferacji komórek (^{18}F -cholina),
- ”bada metabolizmu chemioterapeutyków (^{18}F -fluorouracyl).

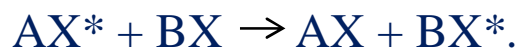
Zalety techniki PET cd.

1. Pozwala wykryć i zlokalizować zmiany nowotworowe we wczesnych etapach rozwoju choroby.
2. Pozwala podjąć prawidłowe decyzje odnośnie terapii.
3. Pozwala uniknąć wielu niepotrzebnych interwencji chirurgicznych, gdy zabieg jest niepotrzebny lub nieskuteczny.
4. Pozwala uniknąć pomyłek co do stwierdzenia, czy guz jest złośliwy, czy jest niegroźną zmianą w tkance.
5. Pozwala leczyć postać choroby w przypadku stosowania chemoterapii.
6. Pozwala wykryć wczesne stadium choroby Parkinsona i Alzheimerza.
7. Pozwala badać metabolizm wielu leków.

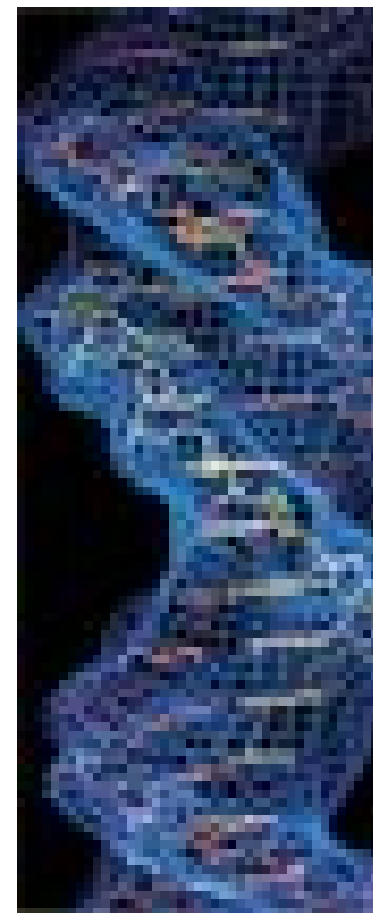
Bardzo szybko rozwijają się nowe, szybkie metody syntezy radiofarmaceutyków znakowanych emiterami pozytonów dla potrzeb techniki PET w neurologii, onkologii i kardiologii. Kluczowym kryterium w poszukiwaniu nowych, zautomatyzowanych procesów syntezy, oczyszczania, wydzielania i analizy pozostaje czas. Ten parametr powoduje, że metoda PET ma jedną wadę. Jej wykorzystanie ograniczone jest do ośrodków badawczych, które są w bezpośrednim kontakcie z cyklotronem.

Inne zastosowania radionuklidów

izotopami promieniotwórczymi jest bardzo ważnym narzędziem w rękach **chemików**, jest to możliwe na skutek tego, że izotopy radioaktywne mają identyczne właściwości ze swoimi trwałościami odpowiednikami. Radioizotopy przydają się podczas miareczkowania, badania np.. reakcji wymiany typu :



Pozwalają one również, znacznie dokładniej niż kiedyś badała **mechanizmy wieloetapowych reakcji chemicznych**, rozpuszczalność i trudno rozpuszczalnych oraz nadają się do mierzenia małych ilości par. Wielu przełomowych odkryć naukowych w drugiej połowie dwudziestego wieku dokonano dzięki wykorzystaniu promieniotwórczości m.in. odkryto funkcjonowanie genotypu, metabolizm komórek, fotosyntezę, mechanizm wysyłania chemicznych informacji wewnątrz organizmu.

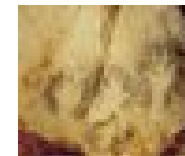


Spirala DNA

Fotosynteza



Datowanie ó zegar archeologiczny



Datowanie radiowęglowe to metoda badania wieku przedmiotów oparta na pomiarze proporcji między izotopem promieniotwórczym węgla ^{14}C a izotopami trwałymi ^{12}C i ^{13}C (**datowanie izotopowe**). Metoda dostępna w wielu laboratoriach, również w Polsce, opracowana została przez **Willarda Libby'ego** i jego współpracowników w 1949. Libby otrzymał za tę pracę Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w 1960 roku.

W górnych warstwach atmosfery pod wpływem **neutronów promieniowania kosmicznego** cały czas zachodzi proces przemiany ^{14}N w radioaktywny ^{14}C .

Wielki ten następuje równomiernie w **atmosferze** i pod postacią **dwutlenku węgla** wchodzi poprzez **fotosyntezę** do organicznego obiegu węgla w przyrodzie. Tak długo jak organizm żyje, wymienia materię z otoczeniem, tak długo proporcje węgla radioaktywnego do stabilnego w materii żywej są podobne jak w atmosferze. Sytuacja zmienia się jednak, gdy tylko organizm umrze, to wymiana przestaje zachodzić, a izotop ^{14}C z czasem ulega rozpadowi.

Ustalanie wieku badanego obiektu na podstawie procentowej zawartości danego izotopu w jego wnętrzu.

Badane materiały zawierają określone ilości izotopów naturalnych. Znajdując ich czas połowicznego rozpadu, oraz ich procentowy udział w atmosferze w danym okresie, jesteśmy w stanie określić wiek badanej substancji.

Zastosowanie radionuklidów w biologii

W biochemii stosuje się cząsteczki izotopów jako znaczniki.

Wbudowuje się je celowo do cząsteczek chemicznych, a następnie tak znakowane cząsteczki wprowadza się do organizmu, po czym dzięki detekcji emitowanego przez nie promieniowania gamma prowadzi się ich rozmieszczenie oraz obecność w różnych związkach po reálnych.

Umożliwia to badanie mechanizmów reakcji chemicznych oraz szlaków metabolicznych w organizmie. Najczęściej stosowanymi do tych celów izotopami są ^{14}C i ^{15}N . Ta sama metoda pozwala również na określenie roli i obiegu mikroelementów w organizmach.

W badaniach środowiska naturalnego wykorzystuje się izotopy promieniotwórcze poprzez dodawanie ich w określonych ilościach do emitowanych substancji. Dzięki temu można określić zasięg, rozprzestrzenienie i koncentrację odpadów od danego punktu emisyjnego.



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Dziękuję za uwagę