

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2014

Jakub Suchánek

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Molekulární zobrazení PET v onkologii

Jakub Suchánek

Bakalářská práce

2013

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jakub Suchánek**
Osobní číslo: **Z11110**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Molekulární zobrazení PET v onkologii**
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací a studium literatury.
2. Stanovení cílů a metod práce.
3. Konzultace s vedoucím práce.
4. Vypracování teoretické části.
5. Vypracování praktické části.
6. Závěrečná diskuze, zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 35 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:


1. KUPKA, K., KUBINYI, J., ŠÁMAL, M. a kol. Nukleární medicína. Praha: Nakladatelství P3K, 2007. ISBN 978-80-903584-9-2
2. Věstník č. 9/2011 národní radiologické standardy MZ ČR
3. BĚLOHLÁVEK O. a kol. Atlas pozitronové emisní tomografie. Praha: Lacomed, 2003. ISBN 80-902873-8-7
4. HUŠÁK, V. Radiační ochrana pro radiologické asistenty. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009, 138 s. ISBN 978-80-244-2350-0
5. MÍKOVÁ, V. Nukleární medicína: průřez vyšetřovacími metodami v oboru nukleární medicína. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-807-2625-338

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Jiří Kulíř
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012
Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2014


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. března 2014

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 9. 5. 2014

Jakub Suchánek

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat panu Ing. Jiřímu Kulířovi za přínosné rady a poznámky k mé bakalářské práci a také za jeho čas strávený při konzultacích.

ANOTACE

Bakalářská práce, nazvaná Molekulární zobrazení PET v onkologii, je složena z teoretické a praktické části. Teoretická část se zabývá fyzikálními pojmy, které jsou používány v nukleární medicíně, zobrazovacím metodám nukleární medicíny, molekulárnímu zobrazování a onkologii. Praktická část se zabývá tvorbou manuálu pro pacienty na vyšetření pozitronovou emisní tomografií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Emisní tomografie; molekulární zobrazení; onkologie; radiofarmakum

TITLE

Molecular imaging PET in oncology

ANOTATION

Bachelor thesis, titled molecular imaging PET in oncology, is composed of theoretical and practical part. Theoretical part engages in physical concepts used in nuclear medicine, imaging methods of nuclear medicine, molecular imaging and oncology. Practical part engages in creation of manual for patients on positron emission tomography examine.

KEYWORDS

Emission tomography, molecular imaging, oncology, radiopharmaceutical

Obsah

0	Úvod	11
I.	Teoretická část	13
1	Část obecná	13
1.1	Základní fyzikální pojmy	13
1.2	Veličiny a jednotky v radiační ochraně	15
1.3	Interakce ionizujícího záření s hmotou	16
1.4	Biologické účinky záření	17
1.4.1	Deterministické účinky	19
1.4.2	Stochastické účinky	19
1.5	Scintigrafie	19
2	Historie nukleární medicíny	21
3	Detekce ionizujícího záření	22
3.1	Ionizační detektor	22
3.2	Scintilační detektor	22
3.3	Přístroje pro měření in vitro	23
3.4	Přístroje pro měření in vivo	23
3.4.1	Přístroje pro nescintigrafická vyšetření	23
3.4.2	Přístroje pro planární scintigrafii	23
3.5	Kolimátory	24
3.6	Přístroje pro tomografickou scintigrafii	25
3.7	Kontrola kvality přístrojů	28
4	Radiofarmaka	29
4.1	Požadavky na radiofarmaka	29
4.2	Příprava radionuklidů	30
4.2.1	Radionuklidy připravované v cyklotronu	30
4.2.2	Radionuklidy připravované v jaderném reaktoru	31
4.2.3	Radionuklidové generátory	32
5	Molekulární zobrazení	34
5.1	Mikro-SPECT a mikro-PET	36

6	Onkologie	37
6.1	Obecná patologie nádorového růstu	37
6.2	Patogeneze zhoubných nádorů	38
6.3	Morfologická diagnostika nádorů	39
7	Onkologická diagnostika v nukleární medicíně	41
7.1	Zobrazení nádoru jako defektu funkční tkáně.....	41
7.2	Zobrazení pozitronovou emisní tomografií.....	41
7.3	Základní klinické aplikace PET a PET/CT v onkologii.....	42
7.4	Další radiofarmaka pro PET.....	44
7.5	Zobrazení karcinomu prostaty na molekulární úrovni	44
II.	Praktická část.....	46
8	Diskuze	47
9	Závěr.....	48
10	Použité zdroje	49
11	Přílohy.....	50

Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1 Schéma radioaktivní přeměny	13
Obr. 2: Typy kolimátorů	25
Obr. 3: Schéma cyklotronu	31
Obr. 4: Schéma jaderného reaktoru	32
Obr. 5: ^{18}F -Fluorocholin-PET/CT, karcinom prostaty akumulující radiofarmakum, pohled ze tří projekcí	45

0 Úvod

Tato bakalářská práce se zabývá molekulárním zobrazením v oboru nukleární medicíny. Je zaměřena na využívání této metody při diagnostice onkologických onemocnění, konkrétně na vyšetření karcinomu prostaty, který je v celosvětovém měřítku jeden z nejčastějších příčin morbidity a mortality ve vyšším a středním věku mužů. Molekulární zobrazení je velmi perspektivní a progresivní směr v tomto oboru a brzy se stane nedílnou součástí v diagnostice onkologických onemocnění a následném sledování účinků terapie.

Nejdůležitějšími zdroji pro vypracování této práce jsou učební text Nukleární medicína od autorů K. Kupky, J. Kubinyiho, M. Šámala a kol., dále je to učební text Nukleární medicína I. od M. Myslivečka, M. Kamínka, P. Korandy a V. Hušáka. Pro vypracování části zabývající se onkologií je to pak Obecná patologie nádorového růstu od autorů A. Rejtahara a B. Vojtěška. Pro samotný popis vyšetření karcinomu prostaty metodami molekulárního zobrazení jsem čerpal z článku zobrazení karcinomu prostaty na molekulární úrovni – naše zkušenosti, který byl publikován v časopise Česká radiologie č. 3 z roku 2012.

V praktické části jsem se zabýval vytvořením manuálu pro pacienty, kterým bylo indikováno vyšetření pozitronovou emisní tomografií.

Cíle práce

Cílem práce je seznámit čtenáře s vyšetřovacími metodami, které se používají v nukleární medicíně, dále s principem, na kterém fungují přístroje používané v tomto oboru. Na neposledním místě také popsat radiofarmaka a jejich přípravu, které se k tomuto zobrazování používají.

Hlavním cílem je pak čtenářům přiblížit co je molekulární zobrazení a k čemu ho lze v praxi využít.

Jako cíl praktické části jsem zvolil tvorbu manuálu pro pacienty s indikací vyšetření pozitronovou emisí tomografií, pro jejich seznámení s nadcházejícím vyšetřením a pro usnadnění práce personálu na odděleních nukleární medicíny, díky některým předem zodpovězeným otázkám, které jsou právě ve zmíněném manuálu.

I. Teoretická část

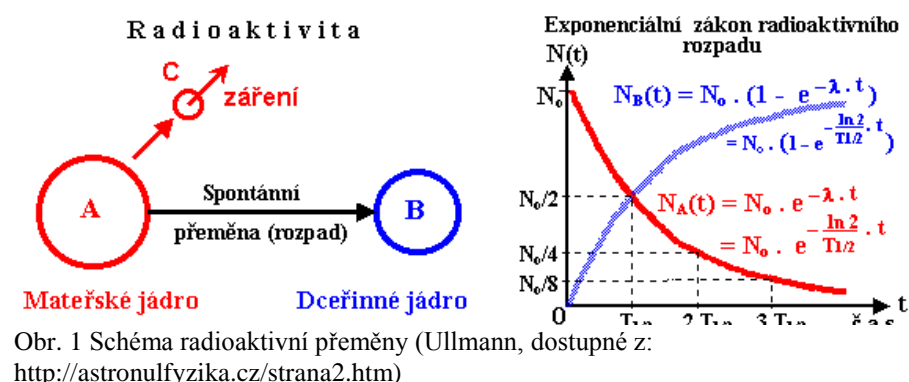
1 Část obecná

1.1 Základní fyzikální pojmy

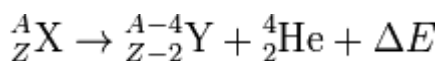
Atom, jakožto nejmenší částice hmoty se skládá z protonů - kladně nabitých částic, neutronů, které nenesou žádný elektrický náboj a záporně nabitých elektronů. Jádro atomu je tvořeno protony společně s neutrony (souhrnně nukleony) a je zde soustředěna většina hmotnosti (hmotnost protonu a neutronu je přibližně stejná, zatímco elektron je přibližně 2000krát lehčí). Obal atomu tvoří elektrony, které obíhají kolem jádra po definovaných drahách - slupkách, které se označují písmeny K,L,M,N. Dráhy a maximální počet elektronů ve slupce určuje kvantové číslo (n). Při dodání energie, která je vyšší než vazebná energie dané slupky (např. fotonem gama) může dojít k tzv. excitaci, kdy dojde k přemístění elektronu do vyšší energetické slupky. Může nastat i situace, kdy dodaná energie je natolik vysoká, že elektron opustí atom úplně, v tom případě mluvíme o ionizaci – atom se přemění na kladný ion a elektron. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Od počtu protonů v jádře atomu je odvozeno pořadí v Mendělejevově periodickém systému, zároveň počet protonů určuje chemický charakter a označuje se jako protonové číslo Z. Počet nukleonů v jádře, tzv. nukleové číslo je A. Jako **nuklid** označujeme soubor atomů se stejným protonovým i nukleovým číslem. **Izotopy** nazýváme atomy s jádry se stejným protonovým číslem a různým počtem neutronů. Pro nestabilní izotopy používám název **radionuklidy**. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

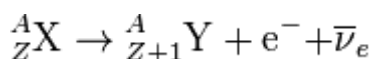
Radioaktivita, jeden z nejdůležitějších pojmů nejen v nukleární medicíně, je proces, při kterém dochází k samovolné přeměně určitého nuklidu na jádro nuklidu jiného za současné emise ionizujícího záření. Každý radionuklid má svůj charakteristický typ přeměny, poločas přeměny a energii záření. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



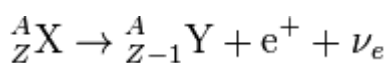
Při **přeměně α** dochází k emisi částic, tvořených 2 protony a 2 neutrony (jádro hélia). Vzniklý dceřiný nuklid se v periodickém systému posune o 2 místa doleva vzhledem k mateřskému radionuklidu. Dosah α částic v tkáni je navzdory poměrně vysoké energii (4-8 MeV) díky jejich vysoké hmotnosti jen okolo 0,03 mm. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



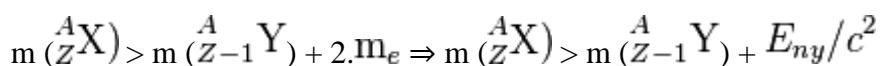
Při **přeměně β^-** dochází k emisi elektronu z jádra, kdy se neutron v jádře přemění na proton, elektron a antineutrino ($\bar{\nu}$). Elektron a antineutrino z jádra vyletí, proton zůstává v jádře a díky tomu se dceřiný nuklid posune v periodickém systému o jedno místo doprava. Střední dosah v tkáni se pohybuje od 1 do 4 mm. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



Přeměna β^+ . U této přeměny dochází k emisi antičástic k elektronům – kladně nabitým pozitronům. V jádře se proton změní na pozitron (kladně nabitý elektron) a neutrino (ν). Dceřiný nuklid se v periodickém systému, díky úbytku protonu, posune o jedno místo vlevo. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



Dalším typem přeměny je **elektronový záchyt**. U této přeměny je elektron z vnější slupky atomu zachycen jádrem v důsledku nadbytku protonů v jádře. Elektron se spojí s protonem a vznikne neutron. Vzniklé místo po elektronu vyplní elektron z vyšší slupky za současné emise X záření. Nově vzniklý nuklid se v periodické tabulce posune o jedno místo doleva. Nejčastěji je zachycen elektron ze slupky K, která je nejbližší jádru. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



Záření γ často vzniká spolu s přeměnou α nebo β , kdy je dceřiné jádro v excitovaném stavu. Jádro může přejít deexcitací jádra na nižší energetickou hladinu vyzářením fotonů γ . V tomto případě se nejedná o přeměnu prvku na prvek jiný, pouze přejde jádro do základního stavu. V přírodě se čisté γ zářiče nevyskytují, nalezneme pouze kombinované zářiče např. $\beta^- + \gamma$ (^{131}I , ^{133}Xe) nebo $\beta^- + \gamma$ (^{18}F , ^{15}O). Čisté γ zářiče můžeme ovšem vyrobit např. $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Každý nuklid má kromě své typické přeměny také svojí **aktivitu** a **poločas přeměny**. Aktivita je definována jako počet přeměn za jednotku času. Jednotkou této veličiny je 1 Becquerel (Bq), tedy 1 přeměna za 1 sekundu. V minulosti se používala jednotka 1 Curie, kdy 1 Ci odpovídala aktivitě 1g radia. Poločas přeměny ($T_{1/2}$) je doba, za kterou se přemění polovina jader atomu. V nukleární medicíně je také důležitá veličina **biologický poločas**, což je doba, za kterou organismus biologicky vyloučí polovina množství podaného radiofarmaka. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Každé záření má i svůj specifický způsob interakce s hmotou, kde jedním z faktorů je náboj emitované částice. Podle toho lze ionizující záření dělit do dvou skupin. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Přímo ionizující záření se týká částic s elektrickým nábojem, které přímo vyřázejí elektrony z atomů, tedy při interakci s hmotou dochází k ionizaci. Mezi tento druh záření patří α , β^+ , β^- a protonové záření. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

K **nepřímo ionizujícímu záření** dochází u částic bez náboje, kdy je energie nejprve předána částicím s nábojem a ty pak ionizují nebo excitují jádra hmoty. Projev molekulárních změn v podobě morfologických a funkčních změn prokazatelných na různé úrovni organizace biologického systému se objevuje v biologickém stadiu. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

1.2 Veličiny a jednotky v radiační ochraně

Absorbovaná dávka D charakterizuje množství energie E absorbované v látce o hmotnosti m . Jednotkou absorbované dávky je 1 Gy (Gray) – energie 1 joulu absorbované v 1 kg hmoty ($1\text{J} \cdot \text{kg}^{-1}$). Absorbovanou dávku nelze přímo měřit, ale stanovujeme ji na základě měření expozice nebo kermy ve vzduchu pomocí dozimetřů. (Dienstbier, 1989)

Ekvivalentní dávka H_T je součin absorbované dávky a **radiačního váhového faktoru** W_R , který je bezrozměrný a má pro každý typ záření svoji hodnotu, odpovídající jeho biologické účinnosti. Jednotkou ekvivalentní dávky je 1 Sv (sievert) – $1\text{J} \cdot \text{kg}^{-1}$. (Dienstbier, 1989)

Efektivní dávka E je dána součtem součinů ekvivalentních dávek v jednotlivých tkáních a orgánech a **tkáňových váhových faktorů** W_T . Tkáňový váhový faktor je pro každou tkáň jiný v závislosti na různé citlivosti jednotlivých tkání vůči ionizujícímu záření, např. 0,25 pro gonády, 0,12 pro červenou kostní dřeň nebo 0,03 pro povrch kostí. Součtem

hodnot jednotlivých váhových faktorů všech tkání a orgánů v těle dostaneme číslo 1, které je stejně jako radiační váhový faktor bezrozměrné. Jednotkou efektivní dávky je opět 1 Sv ($1\text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$). (Dienstbier, 1989)

1.3 Interakce ionizujícího záření s hmotou

Každý typ záření má specifický způsob interakce s hmotou. Podle náboje částice lze dělit záření na **přímo ionizující záření** a **nepřímo ionizující záření**. Mezi přímo ionizující záření patří záření α , β^- , β^+ , protonové záření a další. Toto záření je specifické tím, že nese elektrický náboj a při interakci s hmotou vyrážejí elektrony z obalu atomů a dojde tedy k ionizaci. Nepřímo ionizující záření žádný náboj nese, jeho částice nejdřív předají energii jiným částicím s nábojem a jejich prostřednictvím ionizují nebo excitují jádra hmoty. Patří sem záření γ , X záření, neutronové záření a další. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Interakce záření β^-

Při průletu elektronu hmotou nastává excitace nebo ionizace atomu a elektron je při této interakci vychýlen ze své dráhy. Energii elektronu a objemové hmotnosti prostředí odpovídá dosah elektronu. Když elektron prochází hmotou, může vznikat elektromagnetické záření, tzv. **brzdné záření**. V závislosti na energii elektronu a protonovém čísle prostředí vzniká odpovídající množství fotonů brzdného záření. Brzdné záření vzniká spíše u vyšších energií elektronů a má spojité spektrum. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Interakce záření β^+

Při ztrátě energie pozitronu dochází při kontaktu s elektronem k anihilaci obou částic, tedy k zániku obou částic. Obě částice se přemění na foton a vylétnou z místa anihilace v protilehlém směru pod úhlem 180° . Energie těchto fotonů je 511 keV. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Interakce záření γ

Největší podíl na ztrátě energie záření gama při průchodu hmotou má fotoefekt, Comptonův rozptyl a tvorba elektron-pozitronového páru. Jednotlivé interakce jsou závislé na energii záření a objemové hmotnosti prostředí. Obecně lze říct, že pro záření s nižší energií nastává nejčastěji fotoefekt, u záření s vyšší energií Comptonův rozptyl a u energie vyšší než 1 MeV se začíná objevovat tvorba elektron-pozitronových párů. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

O **fotoefektu** mluvíme v případě, kdy foton předá svojí veškerou energii elektronu hmotného prostředí. Energie tohoto elektronu je snížena o vazebnou energii elektronu na vnitřní slupce elektronového obalu. Elektron z vyšší slupky obsadí uvolněné místo na vnitřní slupce. Tento jev je doprovázen současnou emisí charakteristického záření nebo Augurova elektronu. V důsledku nízké energie emitovaného X záření nebo Augurova elektronu dojde k pravděpodobné absorpci v hmotném prostředí. Vzhledem k tomu, že tyto děje probíhají téměř současně lze říci, že foton předá celou svojí energii hmotnému prostředí. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Comptonův rozptyl probíhá, tak že primární foton předá pouze část své energie elektronu hmoty, vznikne nový sekundární foton gama, který nese zbytek energie primárního fotonu. Energie sekundárního fotonu gama se může postupně dále ztrácet, buď fotoefektem, nebo dalším comptonovým rozptylem, který se může opakovat až do chvíle, kdy již několikátý sekundární foton gama neopustí hmotné prostředí. Z toho vyplývá, že primární foton může předat hmotnému prostředí část, nebo celou svojí energii. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Tvorba **elektron-pozitronového páru** může nastat u záření gama s energií vyšší než 1 MeV zánikem fotonu v blízkosti jádra. Princip tohoto zániku je popsán výše. V klinické praxi jsou používány pouze radiofarmaka s energií do přibližně 500 keV, proto se s tímto jevem v praxi nesetkáme. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

1.4 Biologické účinky záření

V momentě, kdy prochází tkání fotony gama nebo rentgenové záření, může dojít ke třem různým interakcím v závislosti na energii procházejícího záření. V prvním případě může záření projít tkání bez jakékoliv interakce, tedy nedochází ani k rozptylu a ani k absorpci záření do tkáně. V případě druhém může dojít k tomu, že záření předá svojí veškerou energii elektronům v obale atomu, fotony jsou úplně zastaveny a plně vstřebány fotoefektem. Třetí možná interakce nastane v momentě, kdy při Comptonově rozptylu ztratí jen část energie a jsou částečně absorbovány. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Fotoefekt a Comptonův rozptyl vedou k absorpci energie záření ve tkáni, které je charakterizované absorbovanou dávkou. Absorpce energie ionizujícího záření probíhá v procesech ionizace nebo excitace atomů a molekul a jedná se o první stadium mechanismu účinku, tzv. fyzikální stadium. O **přímém účinku** mluvíme v momentě, kdy dojde k ionizaci

přímo v molekule DNA nebo jiné makromolekule. Při fyzikálně chemickém stadiu dochází k fyzikálně chemickým procesům, hlavně k disociaci molekul. Poškození molekul DNA nastává interakcí biologicky důležitých molekul s radikály H^{\cdot} a OH^{\cdot} , které vznikají při radiolýze vody v chemickém stadiu. Zde mluvíme o **nepřímém účinku**. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Průchodem jediné částice hustě ionizujícího záření jádra buňky může vzniknout základní porucha na úrovni buněčného jádra a to **úplný zlom dvojvlákna DNA**. Pro hustě ionizující záření je typická vysoká hodnota **lineární přenosu energie** (energie záření absorbované jednotkou dráhy částice). **Zlom jen jednoho vlákna DNA** je dílčí porucha, která může vzniknout při průchodu řídké ionizujícího záření, tedy záření s nízkou hodnotou lineárního přenosu energie. Pro záření s vysokým lineárním přenosem energie je přímý účinek dominantním procesem, pro záření s nízkým lineárním přenosem energie je pak charakteristický nepřímý účinek. Volné radikály, které vznikají při radiolýze vody jsou zdrojem nepřímých účinků. **Reprodukční smrt buňky**, tedy narušení buněčného dělení může být způsobeno hrubým poškozením molekuly DNA. Reprodukční smrt buňky se uplatňuje jako rozhodující mechanismus časných poškození z ozáření. Dalším typem poruchy DNA jsou změny v genetické informaci buňky. U tohoto typu poruchy dochází k mutacím, které se dělí na **genetické mutace**, které jsou zodpovědné za genetické účinky. Dalším typem mutací jsou **somatické mutace**, ty mají úzký vztah k maligním transformacím, které se uplatňují v procesu rakovinného bujení. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Reparační děje, tedy obnovné mechanismy mají za úkol odstranit část následků způsobených zářením. Reparace na molekulární úrovni zahrnuje enzymatické procesy, které opravují poškozené struktury DNA. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Radiosenzitivita je citlivost ke vzniku poškození ionizujícím zářením. Vysoká radiosenzitivita je specifická pro tkáně, které mají hodně rychle se dělících málo diferencovaných buněk. Patří mezi ně tkáně jako kostní dřev, samčí gonády nebo střevní epitel. Radiorezistentní jsou tkáně, které obsahují málo se dělících nebo nedělících se diferencovaných buněk. Mezi radiorezistentní tkáně patří např. nervové buňky nebo myokard. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

1.4.1 Deterministické účinky

Podle radiační ochrany se dělí účinky ionizujícího záření na deterministické a stochastické účinky. Mezi **deterministické účinky** patří např. akutní nemoc z ozáření, akutní lokalizované postižení, potlačení krvetvorby a další. Pro tyto účinky je charakteristický dávkový práh, který je každé tkáni jiný, s rostoucí dávkou je postižení závažnější, účinek záření vzniká v krátké době po ozáření, řádově dny až týdny. Mírné poškození se v počátku může reparovat v krátké době, ale vysoká dávka může způsobit progresivní poškození. V případě, že je dávka nižší než je dávka prahová, deterministické účinky nenastanou. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Akutní nemoc z ozáření je nemoc, která se rozvíjí po jednorázovém ozáření převážně části těla nebo celého těla buď vnějším ozářením, nebo vnitřní kontaminací, případně kombinací obou příčin. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

1.4.2 Stochastické účinky

Stochastické účinky jsou účinky pravděpodobnostní a neexistuje pro ně prahová dávka. Patří mezi ně vznik zhoubných nádorů a dědičné účinky. Pro stochastické účinky je charakteristické, že se zvyšující se dávkou ozáření vzrůstá pravděpodobnost vzniku postižení, četost postižení je úměrná zvýšené dávce, nikoliv závažnosti postižení. Je možné předpovědět vzestup účinků záření v ozářené populaci, ale v jednotlivých případech nedokážeme rozpoznat, jestli se jedná o následek ozáření, protože se nádory a genetické poškození nijak neliší od podobných poruch zdraví v populaci, která ozáření nebyla vystavena. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

1.5 Scintigrafie

Nukleární medicína je lékařský obor, který se zabývá diagnostikou a také terapií, a to pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které jsou aplikovány přímo do organismu. Při vyšetření na odděleních nukleární medicíny se využívá zobrazovací metoda, které se říká scintigrafie nebo také gamagrafie. Název scintigrafie je odvozen od scintilačního detektoru, který je základem ve scintilační kameře, která se používá k vytváření obrazu. Pro scintigrafii je typické zobrazování funkce na rozdíl od ostatních zobrazovacích metod využívaných v radiologii (např. RTG, CT atd.), které zobrazují fyzikální a fyzikálně-chemické charakteristiky tkání. Až na některé výjimky, jako některá kontrastní vyšetření nebo např. dopplerovské zobrazení rychlosti průtoku krve, zobrazují ostatní radiologické metody

především strukturu, uložení nebo velikost orgánů. Scintigrafie nám umožňuje pouze zobrazení funkce, tedy míru akumulace radiofarmaka v tkáni, která je závislá právě funkci dané tkáně. Díky tomu nám scintigrafie umožňuje zobrazit např. zánět, hypoxii, perfuzi apod., pouze tedy živou tkáň, nikoliv tkáň neživou. Distribuci radiofarmaka můžeme hodnotit po určité době od aplikace a to v případě statické scintigrafie, nebo v průběhu času, v tom případě mluvíme o dynamické scintigrafii. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

2 Historie nukleární medicíny

Již v roce 1913 byl objeven tzv. indikátorový nebo stopovací princip, na kterém jsou založeny metody nukleární medicíny. Tento objev náleží maďarskému chemiku György Hevesymu a za jeho objev a využití při studiu chemických reakcí a fyziologických dějů obdržel v roce 1943 Nobelovu cenu za chemii. Podstatou tohoto principu je, že se izotopy chovají stejně, tedy i radioaktivní izotopy reagují chemicky totožně jako izotopy stabilní. Díky pronikavému záření vznikajícímu při radioaktivní přeměně radionuklidů je možné sledovat sloučeniny, které obsahují radioaktivní prvek, a měřit jejich množství pomocí detektorů záření gama. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

První zmínky o využití radioaktivních indikátorů v medicíně jsou zhruba z třicátých a čtyřicátých let dvacátého století. Hevesy v té době prováděl biologické pokusy s ^{32}P , které byly inspirací pro lékaře pro massachusettské všeobecné nemocnice v Bostonu. Lékaři z této nemocnice experimentovali s radionuklidy jódu ^{128}I a ^{131}I a využívali je nejprve ke studiu fyziologie a později dokonce i pro diagnostiku onemocnění štítné žlázy. Druhá polovina čtyřicátých let přinesla objev detektoru, který umožňoval určit, zda hmatatelný uzel na štítné žláze akumuluje jód. První mapa rozložení akumulace ve štítné žláze, tedy první jodový sken, vznikl pohybem detektoru nad štítnou žlázou a následným zápisem výsledků měření na papír. Počátkem padesátých let byl tento poměrně primitivní detektor zdokonalen použitím scintilačního detektoru spolu s mnohaděrovým konvergentním kolimátorem. V následujících padesáti letech zažila přístrojová technika, radiofarmacie a scintigrafie veliký pokrok a díky tomu se rozšířila do všech klinických oborů. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Počátkem třetího tisíciletí se metody nukleární medicíny postupně mění díky využívání poznatků na molekulové úrovni. Nukleární medicína je nejlépe připravený obor medicíny pro přenesení znalostí molekulární biologie a genetiky do klinické praxe. Scintigrafickými metodami a za použití vhodných radiofarmak lze již vyšetřit funkce jediného typu metabolické nebo transportní cesty, reakce antigenu s protilátkou nebo enzymové či receptorové vazby. Moderní radiofarmaka dosahují stále častěji účinku na molekulární úrovni, což je využíváno nejen v terapii, ale i v diagnostice. Kvantitativní vyšetření progesteronových receptorů u rakoviny prostaty je jeden z příkladů využití dosahu účinky právě na molekulární úrovni a lze díky němu odhadnout účinek hormonální léčby. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

3 Detekce ionizujícího záření

K měření ionizujícího záření v nukleární medicíně jsou nejčastěji využívány **scintilační detektory**, dále pak **ionizační komory**, které jsou převážně používány k měření aktivity radiofarmak. Mimo jiné se také používá **Geiger-Müllerův počítač** pro měření dávkového příkonu a také **proporcionální detektory** k měření povrchové kontaminace. Vyjma scintilačního detektoru fungují všechny výše zmíněné detektory na principu ionizace plynu. (Dienstbier, 1989)

3.1 Ionizační detektor

Ionizační detektor funguje na principu ionizace plynu. V ionizační komoře jsou elektrody, na které je přivedeno stejnosměrné napětí, umístěné v plynové náplni. Díky působení ionizujícího záření vznikají v plynu kladné a záporné ionty, které se přibližují k elektrodám, a to elektrony k anodě a kladné ionty ke katodě. Detektor je zapojen v elektrickém obvodu, kde vzniká elektrický proud, který se následně měří. (Dienstbier, 1989)

3.2 Scintilační detektor

Scintilační detektor, který se používá k detekci fotonového záření je složen ze scintilačního krystalu, fotonásobiče a elektronické vyhodnocovací aparatury. Jako detekční látka ve scintilačních krystalech se obvykle používá thaliem aktivovaný jodid sodný NaI (Tl). Fotony gama interagují s tímto krystalem na základě vzniku fotoefektu a Comptonova rozptylu, kdy dochází k uvolňování elektronů, které způsobí excitaci u atomů krystalu. To je doprovázeno tzv. scintilací - záblesky viditelného světla, které dopadají na fotokatodu ve fotonásobiči za vzniku fotoelektronů. Po dopadu fotoelektronu na první dynodu dojde k emisi sekundárních elektronů, které dále interagují s dalšími dynodami ve fotonásobiči, což způsobí, že na anodu ve fotonásobiči dopadne až 10^6 elektronů a díky tomu vznikne dobře měřitelný elektrický impulz. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

„Součástí detekčního zařízení je zdroj vysokého napětí, který zajišťuje rozložení napětí mezi fotokatodu, jednotlivé dynody a anodu. Rozdíl napětí mezi dynodami urychluje elektrony na dostatečnou energii potřebnou k vyvolání sekundární emise elektronů.“ (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 36)

Elektrické impulzy se dále zpracovávají v elektronické části zařízení, kde se v zesilovači zesílí jejich amplituda a poté tyto impulzy postupují do amplitudového analyzátoru.

Zde se roztřídí podle výšky a využijí se ty, jejichž výška odpovídá zvolenému oknu, které je tvořeno dolní a horní diskriminační hladinou. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

3.3 Přístroje pro měření in vitro

Pro měření fotonového záření ve vzorcích tělesných tekutin se nejčastěji používá vrtaný válcový scintilační krystal, do něhož se vkládají vzorky. Přístroj také obsahuje vyhodnocovací aparaturu. Krystal a fotonásobič jsou umístěny v olověném stínění (studni). (Mysliveček, 2007)

Pro detekci záření beta se využívají kapalně scintilátory. Vzorek je vmíchán přímo do scintilátoru, protože beta záření není možné registrovat pevnými scintilátory. (Mysliveček, 2007)

3.4 Přístroje pro měření in vivo

3.4.1 Přístroje pro nescintigrafická vyšetření

Přístroj pro taková vyšetření se skládá z válcového scintilačního krystalu s fotonásobičem, olověného stínění a kolimátoru. Kolimátor zde slouží k odstínění fotonového záření mimo jeho zorné pole. Kolimovaný detektor se umísťuje tak, aby zorné pole bylo v oblasti nad vyšetřovaným orgánem. Aparaturu se dvěma detektory lze využít např. na funkční vyšetření ledvin, ovšem od této metody se upouští, jelikož lze toto vyšetření provádět na scintilační gamakameře, která má vyšší diagnostickou výtěžnost. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

3.4.2 Přístroje pro planární scintigrafii

K scintigrafickému vyšetření – zobrazování distribuce radiofarmaka v těle se používá scintilační kamera. Detektor kamery je složen ze scintilačního krystalu, světlovodiče, fotonásobičů a kolimátoru. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Scintilačním krystalem je thaliem aktivovaný jodid sodný NaI (Tl), který má nejčastěji tvar obdélníku. Velikost krystalu se pohybuje okolo 40-50 cm a tloušťka okolo 10mm. Ke krystalu je pomocí světlovodičů připojeno 60-65 fotonásobičů, které jsou uloženy nad krystalem. Světlovodiče usnadňují přestup světelných fotonů na fotokatodu fotonásobiče. V momentě, kdy foton gama způsobí v krystalu scintilaci, se světelné fotony rozšíří všemi směry. Do fotonásobiče, který je nejbližší místu scintilace v krystalu, se dostane nejvíce

světla, díky tomu vznikne na jeho výstupu impulz s větší amplitudou než je amplituda impulzů ze vzdálenějších fotonásobičů, kde na jejich fotokatody dopadne světla méně. Tyto výstupní impulzy jsou následně vyhodnoceny počítačem jako souřadnicové impulzy X a Y, které nám předávají informaci o místech, kde došlo k scintilaci v krystalu, a tedy i pozici na těle odkud byl foton vyzářen. Zároveň se impulzy ze všech fotonásobičů dostanou na tzv. sumační obvod, odkud vedou na amplitudový analyzátor s okénkem nastaveným na fotopík detekovaného nuklidu. Tyto impulzy jsou označovány Z a dávají nám informaci o samotném záblesku. Signály X, Y a Z vytváří výsledný obraz distribuce stop záblesků. (Myslivoček, 2007)

V minulosti byly pro záznam záblesků využívány mimo jiné i polaroidní kamery, ovšem dnes jsou pro jejich zpracování a záznam využívány počítače. Vzhledem k tomu, že počítač dokáže zpracovávat pouze digitální data, jsou elektronické aparatury kamery vybaveny analogově-digitálním převodníkem. Digitální obraz je ukládán do paměti počítače do matic rozdělených na čtverce – pixely. Nejčastěji používané matice jsou 64×64 (celkem 4096 pixelů), 128×128 (16 384 pixelů) a 256×256 (65 536 pixelů). (Myslivoček, 2007)

3.5 Kolimátory

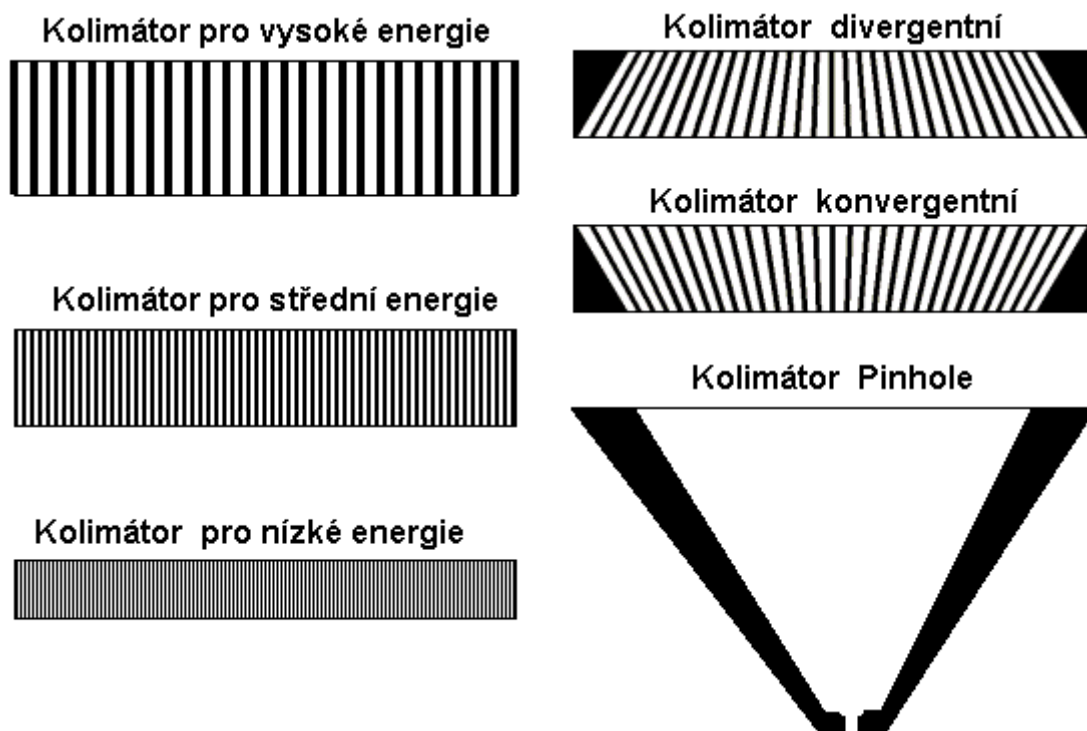
Kolimátory se používají u scintilačních kamer pro planární i tomografickou scintigrafii a jsou nejčastěji zhotoveny z olova. Existují různé typy podle konfigurace a počtu otvorů, podle energie záření aplikovaného radiofarmaka a podle citlivosti a rozlišovací schopnosti kolimátoru. V kameře jsou umístěny před krystalem a mají za úkol vymezený směr paprsků fotonů. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Nejčastěji je používán mnohootvorový kolimátor (hlavně typ HR s vysokým rozlišením) s tisíci až desítkami tisíci paralelními otvory, které jsou uspořádány, tak že jsou jejich osy rovnoběžné a jsou kolmé na čelo kolimátoru. Obraz je při použití tohoto kolimátoru stejně velký jako zobrazovaný objekt. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Kolimátor typu pinhole má pouze jeden otvor o průměru 3 až 5 mm a dává nám zvětšený a převrácený obraz. S rostoucí vzdáleností kolimátoru od objektu zvětšení klesá. Má velmi dobrou rozlišovací schopnost, pokud je zobrazovaný objekt v mále vzdálenosti. Využívá se při zobrazování malých částí v těle jako je např. štítná žláza, při vyšetření ledvin u dětí atd. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Kolimátor typu fan beam, který má sbíhající otvory (konvergentní kolimátor), je využíván pro zobrazování malých orgánů, jako je např. mozek. Tyto kolimátory umožňují zvětšení promítnutého obrazu. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Podle energie záření gama dělíme kolimátory do tří skupin. Kolimátory pro nízké energie, tedy pro energie nižší než 160 keV (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I), pro střední energie přibližně do 300 keV (^{67}Ga , ^{111}In) a pro vysoké energie, tedy více než 400 keV (^{131}I , ^{18}F). S čím vyšší energií pracujeme, tím tlustší musí být přepážky mezi jednotlivými otvory kolimátoru, který používáme, zároveň se snižuje i citlivost kolimátoru. Tloušťka přepážek se pohybuje okolo 0,2 – 0,3 mm pro nízké energie a 2 – 3 mm pro energie vysoké. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)



Obr. 2: Typy kolimátorů (Ullmann, dostupné z: <http://astronulfyzika.cz/strana2.htm>)

3.6 Přístroje pro tomografickou scintigrafii

Tomografií je v medicíně myšleno vyšetření, kdy chceme zobrazit pouze danou vrstvu tkáně ve zvolené rovině. U běžného vyšetření dojde k sumaci (vzájemnému překrývání tkání) zobrazovaného objektu, tím pádem ke zkreslení a snížení kontrastu. V nukleární medicíně se tomografické zobrazení označuje jako emisní tomografie. Na rozdíl od počítačové tomografie (CT) je v emisní tomografii záření emitováno ze zdroje. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Emisní tomografie rozlišujeme v nukleární medicíně na dva typy: 1. jednofotonová emisní výpočetní tomografie (single photon emission computed tomography, SPECT) a 2. pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography, PET). (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

U metody SPECT se využívá stejná detekční hlava jako u kamery pro planární scintigrafii. Pro vyšetření SPECT se nejčastěji využívají kolimátory s vysokým rozlišením. U tohoto typu vyšetření se kolem pacienta otáčejí jeden nebo více detektorů, které snímají emitované záření gama z pacienta. To lze buď krokově („step-and-shoot“) nebo méně často plynulým pohybem detektorů kolem pacienta. Pro snímání záření se volí obvykle 64 projekcí při celkovém pohybu detektorů o 360° nebo 32 projekcí při rotaci detektorů o 180°. Poté se ze všech projekcí, které jsou uloženy do matice, v počítači rekonstruuje trojrozměrný obraz distribuce radiofarmaka ve vyšetřované vrstvě, z toho lze získat obraz vyšetřované tomografické vrstvy. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pro rekonstrukci při tomografickém zobrazování se v současné době používají dvě metody: filtrovaná zpětná projekce a iterativní metoda. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

U filtrované zpětné projekce je informace z jednoho pixelu každé vrstvy přenesena do všech pixelů v přímce kolmé k rovině detektoru, tento obraz sice naznačí lokalizaci léze, ale v důsledku hvězdicového artefaktu je rozmazán a tak je třeba druhého kroku, kdy se pomocí obrazového filtru tento artefakt potlačí. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Iterativní metoda se zakládá na postupném přibližování obrazu vrstvy, který by se co nejvíce podobal nasnímaným projekcím z různých úhlů. V prvním kroku je jako nulová aproximace zvolen obraz, který byl získán při zpětné projekci a je podobný skutečnému obrazu získanému iterativní rekonstrukcí, dále jsou porovnány odhadnuté projekce tohoto obrazu s nasnímanými projekcemi z různých úhlů, díky čemuž získáme odchylky pro jednotlivé pixely. Na základě těchto rozdílů se opraví obsah pixelů, čímž vznikne 1. aproximace. Výše zmíněné kroky se cyklicky opakují a díky tomu vznikají další aproximace, které postupně upřesňují skutečnou distribuci radiofarmaka v daném řezu. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Velkou výhodou SPECT oproti planární scintigrafii je mnohem vyšší kontrast obrazu a díky tomu možnost zobrazení struktur, které by jinak na planárním snímku nebyly detekovatelné vůbec nebo by byly detekovatelné jen velmi obtížně. Vzhledem k sumačnímu

charakteru planárních snímků jsou zobrazeny všechny vrstvy tkáně obsahující radiofarmakum v jedné vrstvě, zatímco u tomografického zobrazování nejsou uvažovány tkáně nad lézí i pod ní. Tím podstatně vzroste kontrast ve srovnání s planárním zobrazením. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Hybridní systém SPECT/CT je zdokonalením metody SPECT, kde v jednom přístroji nalezneme mimo kamery pro SPECT také vícedetektorový počítačový tomograf (CT). Fúze těchto dvou metod umožňuje pořízení záznamu funkčního i anatomického obrazu jedním systémem a to těsně po sobě, a aniž bychom museli měnit polohu pacienta. CT přístroj spojený s gamakamerou může pracovat ve dvou režimech: v tzv. nízkodávkovém režimu, kdy nám umožní získat orientační zobrazení tkání, nebo v plnohodnotném diagnostickém režimu, kdy nám nabízí podrobné zobrazení anatomických struktur jako běžné CT. Ovšem tento režim pro pacienta znamená obdržení vyšší efektivní dávky. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pozitronová emisní tomografie (PET) využívá koincidenční detekce záření gama o energii 511 keV emitovaných při přeměně pozitronových zářičů. Data získaná při detekci anihilačních fotonů jsou v počítači matematicky rekonstruovány do trojrozměrného obrazu distribuce sloučenin obsažených v molekule pozitronového zářiče. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Koincidenční obvod detektoru má tu vlastnost, že registruje pouze impulzy, které přišly na jeho vstup ve stejnou chvíli. Pokud v prostoru mezi detektory dojde k anihilaci pozitronu s elektronem, vyletí z místa anihilace dva fotony o energii 511 keV pod úhlem 180°. Jelikož oba fotony dopadnou na detektory současně, objeví se na výstupu koincidenčního obvodu impulz a ten je registrován. Pokud dojde k anihilaci mimo prostor možné detekce koincidencí, není tato událost zaznamenána. Detektory zde nejsou opatřeny olověnými kolimátory, ale je záření kolimováno elektronicky, proto nabízí PET vyšší citlivost než SPECT. Elektronická kolimace zde funguje pomocí již zmíněného koincidenčního obvodu, u něhož je nastaveno časové okénko, které umožňuje registraci správných koincidencí a díky ním je pak vytvářen obraz distribuce. Šíře časového okénka se u moderních přístrojů pohybuje kolem 4,5 μ s. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pozitronový tomograf je složen až z desítek tisíc detektorů, které jsou uspořádány do prstenců, které obklopují pacienta. Tyto prstence s detektory jsou statické, tedy se kolem pacienta neotáčejí. Prostorové rozlišení PET závisí na několika faktorech. Jedním z nich je dosah pozitronu v tkáni než dojde k jeho anihilaci s elektronem. Např. u ^{18}F urazí emitovaný

pozitron v tkáni 0,9mm. Velkou měrou se na odchylce podílí velikost detektoru v prstenci a hloubka interakce fotonu s krystalem. Velikou výhodou PET oproti SPECT je jeho vysoká citlivost, ta je přibližně stokrát vyšší. Mimo jiné je také lepší prostorové rozlišení, které se u PET pohybuje okolo 5 – 6 mm, zatímco s SPECT je to 10 a více mm. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Hybridní systém PET/CT umožňuje současnou akvizici dat z obou modalit, kdy PET nabízí získání dat funkčních a CT dat anatomických a to během jednoho vyšetření. Spojení obrazu z PET, jehož relativní prostorové rozlišení se pohybuje od 5 do 6 mm a CT, které má rozlišení významně lepší (1 - 2 mm), umožňuje přesnou lokalizaci a interpretaci tkání. Ovšem u vyšetření hybridním systémem PET/CT vzrůstá i efektivní dávka, kterou pacient obdrží oproti samotnému vyšetření PET. Tato celková efektivní dávka se pohybuje od 16 do 25 mSv. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

3.7 Kontrola kvality přístrojů

K zajištění kvality vyšetření na oddělení nukleární medicíny je vyžadováno testování, které ověří správnost detekčních parametrů stanovených výrobcem. Tato měření se provádí jako součást **programu zabezpečení jakosti**, jež musí odpovídat požadavkům Státního úřadu pro jadernou bezpečnost, které jsou uvedeny ve vyhlášce č. 307/2002 Sb., ve znění pozdějších předpisů a se standardními operačními postupy zveřejněnými Ministerstvem zdravotnictví ČR. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

4 Radiofarmaka

Radiofarmaka jsou léčivé přípravky obsahující jeden nebo více radionuklidů, které slouží buď pro diagnostiku, nebo terapii v nukleární medicíně. Při manipulaci s takovými přípravky je třeba myslet na to, že se jedná o zdroj ionizujícího záření a podle toho s nimi tedy zacházet. Zajímavostí u radiofarmak je skutečnost, že vlivem radioaktivní přeměny klesá exponenciálně s časem množství radionuklidu, který daná látka obsahuje. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Většinou se radiofarmaka podávají intravenózně, ale lze je také inhalovat, podávat perorálně, v želatinových tobolkách, případně lokálně. Pro parenterální použití jsou nejčastěji vyráběny pravé roztoky, koloidní disperze a suspenze. Pro perorální podání se nejčastěji vyskytují roztoky nebo tuhé látky (želatinové tobolky). K inhalaci slouží radioaktivní plyny, nebo dispergované značené koloidní roztoky. Radiofarmaka obsahující radionuklidy s delším poločasem přeměny (dny, týdny) jsou vyráběny hromadně, zatímco radiofarmaka s nuklidy s krátkým poločasem přeměny (hodiny, minuty, sekundy) lze vyrábět přímo na odděleních nukleární medicíny. (Lazníček, Komárek, 1998)

4.1 Požadavky na radiofarmaka

Jedním ze základních požadavků kladených na diagnostická radiofarmaka je, aby pokud je to možné emitovaly čisté záření gama o energii 100 – 300 keV (kvůli účinné detekci scintilačním detektorem) a zároveň, aby nedocházelo k doprovodnému korpuskulárnímu záření. Použitý radionuklid musí mít také fyzikální poločas přeměny přiměřený délce vyšetření a jeho produktem by měl být prakticky stabilní nuklid. (Lazníček, Komárek, 1998)

Na rozdíl od diagnostických radiofarmak musí terapeutická radiofarmak obsahovat nuklidy emitující β^- nebo případně i α záření. Poločas přeměny použitých radionuklidů by neměl být ani moc dlouhý a ani moc krátký, abychom se vyhnuli případné nutnosti aplikaci častěji opakovat. (Lazníček, Komárek, 1998)

Radiofarmaka se dávkují podle množství aplikované aktivity. Mimo aktivity se u radiofarmak setkáváme s dalšími veličiny jako je **měrná aktivita**, což je aktivita radionuklidu vztahovaná na hmotnost použitého prvku. Jednotkou měrné aktivity je Bq/g. Další používanou

veličinou je **objemová aktivita**. Zde se jedná o aktivitu radionuklidu vztaženou na objem roztoku, kde je daný nuklid přítomen. Její jednotkou je Bq/ml. (Lazníček, Komárek, 1998)

Dalším z kladených požadavků je **radionuklidová čistota**. Tato veličina charakterizuje poměr aktivity radionuklidu a celkové aktivity radiofarmaka. Tento poměr je vyjádřen v procentech a pro jednotlivá radiofarmaka je stanoven v platných lékopisech nebo v dokumentaci výrobce. (Lazníček, Komárek, 1998)

Radiochemická čistota vyjadřuje poměr, který je vyjádřen v procentech, mezi aktivitou radionuklidu v dané chemické formě a jeho celkovou aktivitou v hotovém přípravku. Pro většinu radiofarmak značených ^{99m}Tc musí být tento poměr minimálně 95%. Požadované hodnoty jsou opět uvedeny v platném lékopise a v dokumentaci výrobce. (Lazníček, Komárek, 1998)

Tak jak je tomu i u ostatních léčiv, je u radiofarmak sledována **chemická čistota**. Chemická čistota je poměr hmotnosti dané látky a celkové hmotnosti obsažených látek bez látek pomocných nebo rozpouštědel a je vyjádřen v procentech. (Lazníček, Komárek, 1998)

4.2 Příprava radionuklidů

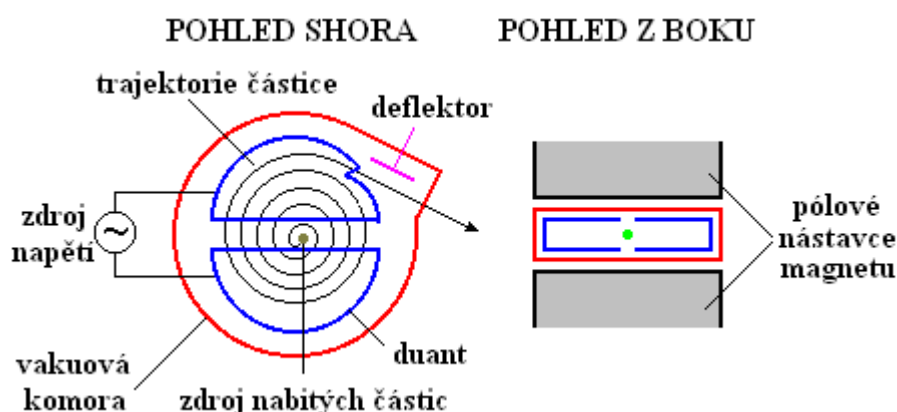
Pro potřeby nukleární medicíny jsou radionuklidy vytvářeny uměle a to buď v cyklotronu, nebo v jaderném reaktoru. Pro přípravu radionuklidů je třeba vhodně zvolit jadernou reakci, kdy ze stabilních prvků použitých jako terčový materiál vzniká požadovaný radionuklid, mimo jiné lze také využít i produkty štěpení těžších atomových jader. Jako sekundární, ale přesto velmi významný zdroj radionuklidů jsou tzv. radionuklidové generátory, kde samovolnou přeměnou vznikají z mateřského prvku, který byl připraven v cyklotronu nebo v jaderném reaktoru, prvky dceřiné vhodné pro použití v nukleární medicíně. (Lazníček, Komárek, 1998)

4.2.1 Radionuklidy připravované v cyklotronu

Cyklotron je přístroj, který nám umožňuje urychlení kladně nabitých částic na energii dostatečnou k vyvolání jaderné reakce interakcí s jádry terče. V cyklotronu jsou umístěny dvě elektrody, tzv. duanty, na které je umístěn vysokofrekvenční oscilátor. Tento celý aparát je

umístěn ve vakuové komoře v konstantním magnetickém poli. V momentě, kdy jsou uvolněny ionty ze zdroje, který je umístěn mezi elektrodami, se tyto ionty pohybují směrem k záporné elektrodě a vlivem magnetického pole se stáčíjí do půlkruhu. V tu chvíli dojde k přepólování elektrod, ionty jsou opět urychleny a díky jejich vyšší energii vlétnou do dutiny s větším poloměrem v druhém duantu. Tento děj se cyklicky opakuje až do chvíle, kdy ionty získají dostatečnou energii k vyvolání jaderné reakce. Následně jsou ionty nasměrovány ven z komory pomocí vychylovací elektrody a dopadnou na terč, kde interagují s jeho jádrem a vyvolají požadovanou jadernou reakci. Nosná konstrukce terče bývá nejčastěji z mědi, na kterou je připojen terčový materiál. Terč je také nutné chladit, protože se hodně zahřívá v důsledku brzdění dopadajících iontů. (Lazníček, Komárek, 1998)

Některé radioizotopy s krátkým poločasem přeměny lze vyrábět v menších lékařských cyklotronech přímo na oddělení. Cyklotrony na výrobu ostatních radioizotopů jsou poměrně drahé a vyskytují se jen v několika jaderných centrech. (Lazníček, Komárek, 1998)



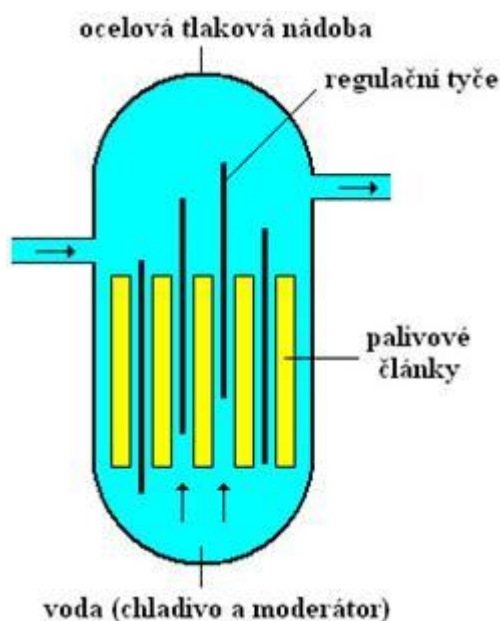
Obr. 3: Schéma cyklotronu (Reichl, Všetická, 2007, dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron>)

4.2.2 Radionuklidy připravované v jaderném reaktoru

Štěpením ^{235}U nebo ^{239}Pu v jaderném reaktoru se primárně vyrábí energie, ale tato štěpná reakce lze využít i jako zdroj neutronů sloužících k přípravě některých radionuklidů. Jaderné palivo ve formě tyčí je uloženo v moderátoru, kterým může být voda nebo grafit. Během štěpné reakce zachytí jádro uranu nebo plutonia neutron a poté se rozštěpí na dvě středně těžké části za současné emise 2 - 3 neutronů a zároveň se uvolní veliké množství energie. Emitované neutrony jsou zpomalovány moderátorem. Dále jsou v reaktoru uloženy regulační tyče pro usměrnění chodu reaktoru a navíc jsou schopné ho i úplně zastavit. Reaktor

musí být obklopen ochranou zónou pro zeslabení záření, protože uvnitř reaktoru dochází ke vzniku velkého množství gama záření a neutronů. (Lazníček, Komárek, 1998)

K ozáření do reaktoru se dají vkládat látky, v pevném, kapalném i plynném stavu a to v uzavřených pouzdrech, které minimálně pohlcují neutrony a zároveň je mechanicky i radiačně odolné. Vzorky k ozáření a uložené v těchto pouzdrech se vkládají do hliníkových schránek a v těch jsou poté zasunuty do reaktoru. Výhodou reaktorů je vysoký výtěžek. Nevýhodou je, že vzniklý izotop terčového prvku nelze oddělit od většího množství stabilních atomů terčového materiálu, kvůli čemu má vzniklý radionuklid nízkou měrnou aktivitu. V některých případech se nově vzniklý radionuklid samovolně přeměňuje na další radionuklid. (Lazníček, Komárek, 1998)



Obr. 4: Schéma jaderného reaktoru (Reichl, Všeticka, dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/821-jaderny-reaktor>)

4.2.3 Radionuklidové generátory

Generátory slouží k produkci radionuklidů s krátkým poločasem přeměny, které jsou vhodnější pro vyšetření díky tomu, že způsobují minimální radiační zátěž a umožňují kvalitní zobrazení. Princip generátoru je založen na dvojici radioaktivních prvků, kdy se mateřský radionuklid mění přeměnou β^- nebo elektronovým záchytem na radionuklid dceřinný, který má krátký poločas přeměny. Díky odlišnosti chemických vlastností mateřského a dceřinného radionuklidu je vhodnou technikou možné tyto prvky od sebe oddělit a tak může generátor opakovaně sloužit k získávání dceřinného radionuklidu. (Lazníček, Komárek, 1998)

V generátoru je uložena nejčastěji skleněná kolona s adsorbentem (např. oxid hlinitý), na který je navázán mateřský radionuklid, z toho vzniká radioaktivní přeměnou dceřinný radionuklid, který je v momentě dosažení radioaktivní rovnováhy možné vymýt z kolony vhodně zvoleným elučním činidlem. Doba, po kterou lze získávat dceřinný radionuklid je závislá na poločasu přeměny mateřského radionuklidu. (Lazníček, Komárek, 1998)

Nejdůležitější generátor užívaný v nukleární medicíně je molybden-techneciový generátor ($^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$) a to proto, že v dnešní době je přibližně 90% radiofarmak značených právě $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Mezi další významné generátory patří například $^{81}\text{Rb} - ^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$, $^{113}\text{Sn} - ^{113\text{m}}\text{In}$ atd. (Lazníček, Komárek, 1998)

5 Molekulární zobrazení

V lékařské diagnostice jsou tři základní směry zobrazovacích metod – anatomické, funkční a fyziologické. V posledních letech, ale dochází k postupné integraci těchto metod. Nukleární medicína stála téměř vždy v čele vývoje a ověřovaly se zde nové principy diagnostických metod, které byly později převzaty a zdokonaleny ostatními diagnostickými metodami. Z největší části se jednalo o využití výpočetní techniky a její využití k pořízení a záznamu obrazu, dále používání výpočetní tomografie v klinické praxi a využití kombinace anatomického a funkčního zobrazení a také techniky hybridních přístrojů SPECT a PET/CT. Díky těmto metodám docházelo a stále ještě dochází k neustále větší integraci zobrazovacích metod a dnes vrcholí vývojem molekulárního zobrazení, kde jsou využity základní metody nukleární metody pro aplikaci scintigrafických, radiodiagnostických a optických zobrazovacích metod. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Momentálně je molekulární zobrazení předmětem biomedicínských studií. Tato technologie nám umožní neinvazivní zobrazení, identifikaci a kvantifikaci v živých organismech a to celulární nebo subcelulární úrovni. Molekulární zobrazení umožní odhalit podstatu onemocnění, tedy abnormality na molekulární úrovni, míru stupně projevu specifických genu a proteinů a to jakým způsobem se mění v průběhu času nebo po terapii, díky čemuž se liší od klasické radiodiagnostiky, která dokáže zobrazit pouze patologii na makroskopické úrovni. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

„Prvním, nejdůležitějším a nejobtížnějším krokem při vývoji určitého typu molekulárního zobrazení je definice cílové struktury, která má být zobrazena (cíl, "target"). Předpokladem je znalost molekulárních mechanismů určitého onemocnění a nalezení genů a proteinů, jejichž exprese je u něj patologicky zvýšena nebo snížena. Tato část výzkumu patří do oblasti genomiky a proteomiky.“
(kupka, šámal strana 58)

Organizací a strukturou genomu (soubor molekul DNA, případně RNA) na molekulární úrovni se zabývá výše zmíněná **genomika**. Proteomika se věnuje studiu proteomu (souboru proteinů), jeho interakcí a funkčním vztahům kódovaných genomem. Až na některé výjimky nejsou onemocnění, která jsou podmíněna interakcí genetických předpokladů a faktorů zevního prostředí, způsobena pouze mutací jediného genu, nebo v důsledku nedostatku jednoho typu bílkoviny, ale změnou mnoha genů nebo bílkovin.

Vhodnou cílovou strukturou jsou pouze geny a proteiny, které stojí za vznikem onemocnění, nikoliv ty, které vznikly až v důsledku onemocnění. Taková cílová struktura je vhodná nejen pro molekulární zobrazení, ale zároveň pro terapii. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

V momentě, kdy máme vytipovanou cílovou strukturu je na řadě další krok a to zvolit zobrazovací techniku. Téměř vždy je tento krok založen na aplikaci indikátoru, který umožní zviditelnění pro detekci díky jeho fyzikální a chemické vlastnosti. Molekula indikátoru se skládá ze 2 částí, které mají odlišnou funkci: Signalling a targeting. Jedna z částí má za úkol dosáhnout cílové struktury a na místě se na ni navázat, tady tedy mluvíme o targetingu. K signallingu slouží druhá část molekuly, tedy k signalizaci polohy vazebné části molekuly. Tato signalizace může být na principu fluorescence, emise záření gama, absorpci RTG záření, odrazem ultrazvukových vln, nebo ji lze zprostředkovat magnetickou rezonancí paramagnetických iontů. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Použitý indikátor je nutné dopravit k předem zvolené cílové struktuře a zároveň zajistit jeho navázání a reakci, díky čemuž dojde k lokálnímu nahromadění potřebného množství indikátoru k jeho detekci. Kontrast na snímku může být vytvářen například díky vazbě indikátoru na receptory, které jsou specifické pro jistý typ buněk, indikátor může být také zachycen v buňkách po změně molekuly, která byla vyvolána enzymatickou reakcí, dále reakcí antigenu s protilátkou nebo reakcí transportního proteinu se substrátem. V některých případech je signalizace, která kontrast vytváří, spuštěna až v momentě, kdy došlo k vazbě a reakci indikátoru s cílovou strukturou, díky tomu je eliminováno pozadí, jelikož nenavázané molekuly nesignalizují. Takovýto typ signalizace je v současnosti převážně využíván při zobrazování magnetickou rezonancí a při optickém zobrazení. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pro molekulární je za potřebí nejen vhodný indikátor, ale stejně tak je třeba zvolit vhodnou techniku pro detekci. Na takovou techniku jsou kladené požadavky jako vysoká citlivost, kvantitativní přesnost a rozlišovací schopnost prostoru a času. Pro studium molekulárního zobrazení humánních onemocnění na malých laboratorních zvířatech byla vyvinuta speciální řada výkonných zobrazovacích přístrojů – mikro-SPECT, mikro-PET, mikro-MR, mikro-CT, mikro-UZ a speciální optické přístroje. Mimo jiné vznikly i kombinace jednotlivých modalit, které slouží k ověřování nových diagnostických metod, které budou později použity v klinické praxi. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

5.1 Mikro-SPECT a mikro-PET

Mikro-SPECT a mikro-PET nabízí mimořádně vysokou citlivost a zároveň možnost kvantifikaci množství radionuklidu v cílové struktuře ve tkáni. Díky dostupnosti radioizotopů biologicky důležitých prvků, hlavně uhlíku, která umožňují značení látek přímou substitucí a díky tomu jsou označené látky bez změny jejich biochemických vlastností. Radioindikátory, tedy analogy se záměrně změněnou chemickou strukturou slouží ke studiu transportních mechanismů nebo k zachycení daného indikátoru v buňkách s různými cílovými strukturami. Tyto indikátory lze pak rovnou přenést do klinické praxe. Mezi nevýhody emisní tomografie patří nízké prostorové a časové rozlišení, zároveň vzniká radiační zátěž kvůli použití ionizujícího záření, dále obtížné potlačení pozadí a zbytková přítomnost indikátoru v cirkulaci a vylučovacím ústrojí a v neposlední řadě nespecifická vazba použitého indikátoru. Na druhou stranu umožňují moderní přístroje pro tuto metodu rozlišení řádově desítek mikrometrů a objemové rozlišení 1 krychlový milimetr. Významné zvýšení citlivosti a prostorové rozlišení radionuklidových metod lze očekávat s aplikací nových rekonstrukčních metod. U zkoumání laboratorních zvířat je samozřejmě prostorové rozlišení oproti klinické praxi vzhledem k jejich malým rozměrům, kde dochází k minimální absorpci a rozptylu záření ve tkáni. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

6 Onkologie

6.1 Obecná patologie nádorového růstu

„ Nádor je geneticky podmíněný abnormální přírůstek buněčné tkáňové hmoty klonálního charakteru. Jeho růst není v koordinaci s růstem okolních tkání a rovnovážným stavem organismu. Nádorová proliferace přetrvává i po odstranění základního etiologického momentu.“ (Rejthar, Vojtěšek, s. 16)

Nepřavé nádory, neboli pseudotumory, se makroskopicky jeví jako nádorový růst, ovšem při mikroskopickém pohledu jsou zcela odlišné. Patří mezi ně např. cysty, edémem nebo zánětem vyvolaná zduření, ukládání patologického materiálu atd. **Pravé nádory** obsahují nádorově změněný parenchym a nezměněné stroma sloužící k výživě parenchymu a zároveň také slouží jako kostra pro parenchymové buňky. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Podle šíření a vztahu k okolní tkáni se pravé nádory dělí na benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné). U nádorů benigních dochází pouze k jejich expanzi, která se projevuje pouze tlakem, nikoliv k výraznějším poruchám okolních struktur. Benigní nádory rostou obvykle pomalu a jsou zřetelně ohraničené, což většinou umožňuje i snadnou odstranitelnost chirurgickou cestou. Ovšem mohou i tak negativně působit na organismus ať už svojí lokalizací nebo endokrinní aktivitou atd. Oproti benigním nádorům rostou nádory maligní agresivně vůči okolní tkáni a můžou metastazovat, tedy šířit se do okolních tkání. Při metastazování jsou vytvářeny dceřiná ložiska, která jsou vzdálená od primárního tumoru. Maligní nádory nejsou jasně ohraničené a proto je těžší je odstranit. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Metastazování je umožněno schopností invazivního růstu malignity, tedy schopností narušovat okolní zdravou tkáň. Proces metastáze je nejčastěji dělen na fáze, které jdou po sobě. První fáze je uvolnění nádorových buněk z primárního ložiska a to vlivem povrchových faktorů nebo třeba zvýšením intratumorózního tlaku. Další fází je transport buněk v preformovaných dutinách lymfatickými nebo krevními cestami. Na peritoneu, pleuře, perikardu, v likvorových a kloubních prostorech, na sliznicích dutých orgánů a v dalších dutinách vznikají **Implantační metastázy**. Lymfatickými cévami se do regionálních uzlin šíří **Lymfogenní metastázy**. Metastázy se mohou dále šířit a postihnout další uzliny i po odstranění postižených uzlin. Vzniku **Hematogenních metastáz** předchází nejdříve prostup nádorových buněk do krevních cév. V cévách vytvářejí shluky, jsou obaleny fibrinem a trombocyty a tak vytvářejí emboly. V momentě, kdy se uvolní, jsou emboly transportovány na nové místo a následuje **fáze etablování – nidace**. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

6.2 Patogeneze zhoubných nádorů

Maligní transformace buňky a vznik definitivního nádoru závisí na změnách genotypu a fenotypu. Jedná se o dlouhodobý a stupňovitý děj. Nádorový zvrát buňky, tedy trvalé a nezvratné změny genotypu buňky nebo skupiny buněk, tzv. mutace probíhá v **Indukční fázi**. Tento děj probíhá na díky působení onkogenních faktorů – iniciátorů. Velmi často dochází k opravě chyby nebo buňka sama spontánně zanikne. Vlivem účinku promočního faktoru neboli promotoru, dochází v indukční fázi k významné proliferaci. Promotor může být například kancerogenní látka nebo onkogenní virus apod. Celá indukční fáze trvá 15 – 30 let. Následuje postupná selekce atypických buněk ve **fázi blastoma in situ**, ty ale ještě nejsou schopny invazivního růstu a ani netvoří metastáze. Tato fáze trvá 5 – 10 let. Dále následuje infiltrační růst a rozsev metastáz. Jedná se o **fázi progresu**, která ovšem nenastává u všech malignit a trvá asi 1 – 8 let. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Oproti zdravé tkáni, kde dochází k vyrovnanému zániku a vzniku nových buněk, u patogeneze růstu zhoubných nádorů produkuje postižená tkáň nové buňky nehledě na buňky odumírající nebo buňky vyřazené z růstu. Dynamiku růstu ovlivňuje hlavně pozměněná délka buněčného cyklu buňky neboli změna intervalu mezi mitózami (generačního času). Velikost nádoru proto závisí na proliferační aktivitě a delším přežívání buněk. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

V prvním odstavci již bylo zmíněno, že karcinogenezi ovlivňuje hned několik faktorů. Ty mají společný rys – mutace, které proběhly v protoonkogenech, což jsou geny, které jsou zodpovědné za buněčnou proliferaci, a antionkogenech, známé též jako tumor supresorové geny, které svými produkty regulují buněčné dělení, a dále změny v genech, které reparují DNA a ovládají programovou smrt buňky. Kancerogeny ze zevního prostředí, které jsou schopné vyvolat mutace dělíme do tří skupin na chemické kancerogeny, fyzikální kancerogenní noxy a biologické kancerogenní faktory. Kamenouhelný dehet, aromatické aminy v syntetických barvivech, cigaretový dehet, mastné kyseliny v potravě, některé kovy, jako např. chrom, nikl nebo kobalt, dále arzen, azbest, insekticidy, fungicidy atd. řadíme mezi faktory chemické. Ionizující záření je jedna z nejznámějších složek kancerogeneze na fyzikálním podkladu. Každá tkáň vykazuje jinou citlivost, mezi citlivější patří např. lymfatická tkáň, štítná žláza, oční čočka, mužské gonády a kmenové buňky, mezi tkáně vykazující nižší citlivost patří např. kosti, svaly a centrální nervový systém. V neposlední řadě je prokazatelný fyzikální faktor ultrafialové záření při vzniku nádorů kůže. Mezi biologické

kancerogenní faktory patří RNA a DNA onkogenní viry, jako např. EBV viry, HPV viry atd. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

6.3 Morfologická diagnostika nádorů

Další možné dělení nádorů je podle jejich tkáňového původu. Díky histogenezi můžeme nádory rozdělit na skupiny odpovídající jejich podobné biologické charakteristice, např. podle způsobu růstu, metastazování apod. Histologický typ je určen **typingem**, který je dále důležitý pro zvolení vhodné léčebné strategie. Pro rozlišení rozsahu nádorového postižení je používán tzv. **staging**. Pro odhad schopnosti invaze růstu se používá **grading**. Souhrnně se toto dělení označuje jako „**klinická klasifikace nádorů**“. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Pro klasifikaci stagingu je nejběžněji využívána tzv. **TNM klasifikace**. Písmeno **T** v názvu zastupuje slovo tumor a popisuje velikost nádoru a místní šíření nádoru. Pro popis velikosti a míry šíření je používána škála od T1 do T4. T0 znamená, že nádor nebyl prokázán a TX se používá pro nehodnotitelný nádor. **N** v názvu zastupuje výraz node, neboli uzlina. Symbol **N** označuje míru postižení uzlin a jeho hodnoty se pohybují v rozmezí od N1 do N3. Podobně jako u hodnocení velikosti je v škále i N0 a NX. Symbol **M**, tedy metastasis, slouží k hodnocení přítomnosti metastáz. Pokud je v těle nalezena metastáze je hodnota M1, v případě nepřítomnosti je pak M0. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Určení stupně malignity, neboli grading, slouží jako nástroj pro zhodnocení invazivního, růstového a metastatického potenciálu. Zhoubné nádory se dělí na nádory s nízkým, středním nebo vysokým stupněm malignity. Stupeň malignity odpovídá proliferační aktivitě nádorové tkáně a dále na stupni diferenciaci. Úroveň diferenciaci je histologická zralost nádorové tkáně, nebo stupeň odlišnosti od mateřské tkáně. Nejpoužívanější klasifikace míry gradingu je **Brodersův systém**. Ten charakterizuje poměr mezi diferenciovanými a nediferenciovanými buňkami v daném histologickém nálezu. Tento systém využívá stupnici **Grade 1,2,3,4**, která vyjadřuje jednotlivé stupně diferenciaci: grade 1 znamená dobře diferenciovaný nádor, grade 2 je středně diferenciovaný nádor, grade 3 je nádor málo diferenciovaný a nakonec grade 4 je pro nádory nediferencované. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

Názvosloví pro nádory je odvozeno z latinského nebo řeckého názvu tkáně, ze které vychází daný nádor. Ke kořenu názvu se pak přidá přípona – **om**, s ohledem na biologické vlastnosti. Kupříkladu pro maligní nádor, který vychází z pojivové tkáně se používá název sarkom, pro benigní nádor vycházející z vazivové tkáně je to pak fibrom. Maligní nádor z vazivové tkáně je fibrosarkom. Maligní nádor ze žláзовého epitelu se nazývá

adenokarcinom, zde se jedná sloučeninu výrazu pro maligní nádor epitelu – karcinom a názvu adenom, který se používá pro benigní nádor žláзовého epitelu. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

7 Onkologická diagnostika v nukleární medicíně

Onkologická diagnostika s použitím radionuklidů patří k nejčastějším vyšetřením na oddělení nukleární medicíny. Metody nukleární medicíny hrají obecně velkou roli v diagnostice nádorů, jejich stadiu a zároveň umožňují sledování průběhu léčby. Tyto metody umožňují hlavně zobrazení funkčního stavu tkání a také zobrazení životaschopných nádorových buněk. Využití hybridních systémů SPECT/CT a PET/CT nám umožní vyřešit problém lokalizace patologických lézí, který vzniká u většiny radionuklidových metod, protože je při jejich využití obtížné přiřadit danou lézi k anatomické struktuře. Tento problém je odstraněn díky možné fúzi morfologických a funkčních obrazů. K tomuto účelu už máme velké množství dostupných radiofarmak. Ty nám umožňují zobrazit primární i sekundární nádorové postižení díky schopnosti akumulovat, jak ve zdravé, tak i patologicky postižené tkáni. Také nám umožňují zobrazovat patologické změny krevního zásobení nebo metabolické aktivity v lézích. (Rejthar, Vojtěšek, 2002)

7.1 Zobrazení nádoru jako defektu funkční tkáně

Pro tuto metodu diagnostiky jsou využívány radiofarmaka, která se fyziologicky vychytávají pouze ve zdravé tkáni. Díky této vlastnosti se nádorová tkáň zobrazuje jako tzv. fotogenické ložisko, tedy místo se sníženou nebo nulovou akumulací radiofarmaka. Většinou ovšem nelze rozlišit, zda je zobrazený defekt maligní nebo benigní povahy. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

7.2 Zobrazení pozitronovou emisní tomografií

Pozitronovou emisní tomografií lze po intravenózní aplikaci vhodně zvoleného radiofarmaka obsahujícího pozitronový zářič lokalizovat primární maligní nádory, včetně jejich metastáz a jejich životaschopnost před, během a po léčbě. Metody PET nám umožňují zobrazení distribuce metabolismu glukózy, proteinů a aminokyselin apod. Nejčastěji používaný radionuklid ke značení je ^{18}F , dále jsou to radioizotopy biogenních prvků ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ovšem lze použít ještě některé další. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Celosvětově se dnes nejčastěji v onkologii pro PET používá radiofarmakum ^{18}F -fluorodeoxyglukóza, zkráceně FDG. Po nitrožilní aplikaci je FDG přeneseno z krve do buněk stejně tak, jako glukóza. V tkáni zůstane zachycena a postupně se hromadí v závislosti na spotřebě glukózy dané tkáně. Většina maligních nádorů je specifická zvýšenou glykolýzou, proto je FDG vynikajícím radiofarmakem pro diagnostiku nádorů. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Za pomoci FDG nám PET umožňuje diferenciální diagnostiku maligních a benigních tkání, předléčebný staging, dále nám umožňuje sledovat průběh i výsledky léčby, zavčas odhalit recidivu i průkaz maligních nádorů u pacientů, kde předchozí vyšetřovací metody vykázaly negativní nález. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

7.3 Základní klinické aplikace PET a PET/CT v onkologii

Pro diagnostiku nádorů mozku není FDG zcela vhodné kvůli jeho vysoké akumulaci v šedé kůře mozkové, vhodnější jsou značené aminokyseliny jako je např. ^{18}F – ethylthiozin (FET). Pro diagnostiku nádorů mozků se spíše využívá zobrazení magnetickou rezonancí a PET zde slouží pro specifikaci nálezu z magnetické rezonance nebo také slouží na cílení stereotaktické biopsie nebo ozáření. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pro detekci nádorů ORL má PET zásadní význam díky vysoké akumulaci FDG u nádorů v této oblasti. Proto je vhodné využití PET/CT pro jejich staging a průkaz recidivy. Pro diagnostiku nádorů plic, zvláště u solitárního plicního uzlu je vysoká citlivost i specifita a to asi 95%. U tohoto vyšetření bylo prvně využito FDG v klinické praxi. V diagnostice bronchogenního karcinomu dokáže FDG-PET odhalit část postižených regionálních uzlin a u více než 20% nemocných vzdálené metastázy. V některých případech FDG-PET/CT pomůže i při zkoumání efektu léčby či průkazu recidivy onemocnění. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pro nádory zažívacího traktu má FDG-PET/CT význam pro staging karcinomu jícnu a žaludku, agresivnější formy hepatocelulárního karcinomu spolu s jeho metastázami. Také lze pomocí FDG poměrně snadno zobrazit metastázy ostatních nádorů v játrech a to od velikosti 15mm. Problém může nastat v odlišení možného nádoru pankreatu od zánětu, ovšem v případě, kdy můžeme vyloučit akutní pankreatitidu, pak zvýšená akumulace FDG svědčí o nádoru. Pro diagnostiku kolorektálního karcinomu je jako hlavní diagnostická metoda využívána kolonoskopie. FDG-PET/CT je, ale velmi vhodná metoda pro odhalení vzdálených metastáz nebo při průkazu recidivy. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

FDG-PET není vhodná metoda pro diagnostiku primárních nádoru uropoetického traktu kvůli fyziologickému vylučování FDG močí, ale PET lze využít pro průkaz recidivy onemocnění uropoetického traktu nebo při diagnostice vzdálených metastáz. Podobně je na tom i u karcinomu ovarií a uteru a mammy. FDG-PET není také dostatečně citlivé pro vyloučení postižení axiálních uzlin. FDG-PET není ani zcela vhodnou metodou pro diagnostiku karcinomu prostaty v důsledku nízké akumulace FDG v diferencovaných karcinomech prostaty. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Zvláště u dětských nádorů pojivových tkání s vysokým stupněm malignity je FDG-PET/CT vhodnou volbou pro posouzení efektu účinku chemoterapie a k průkazu zbytkové choroby díky velmi intenzivní akumulaci FDG. Pro nádory pojivových tkání s nízkým stupněm malignity není tato metoda zcela vhodná, protože velmi často neakumulují FDG. Pro diagnostiku liposarkomů je pak zcela nevhodná. Naopak u diagnostiky gastrointestinálních stromálních nádorů má metoda FDG-PET velký význam. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Radioizotopy jódu se spolu s FDG při vyšetření karcinomu štítné žlázy doplňují. Diferencované karcinomy štítné žlázy akumulují dobře radioaktivní jód, ale FDG už daleko méně. Přesně naopak je tomu u nediferencovaných forem karcinomu štítné žlázy. Vyšetření FDG-PET/CT je vhodná diagnostická volba při zvýšené hladině hormonů s negativním jódovým skenem. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Pro neuroendokrinní karcinomy není FDG vhodné, protože nevykazují zvýšenou akumulaci. Pro tyto nádory je vhodnější použití značeného dopaminu, DOPA, nebo metabolicky inaktivních derivátů somatostatinu. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Díky vysoké spotřebě glukózy u Hodgkinovy nemoci i non-hodgkinovských lymfomů je FDG-PET/CT velmi významný v plánování léčby. U počátečního stagingu vede ke změně způsobu léčby až u 15% nemocných. Následná kontrola touto metodou po léčbě chemoterapií dokáže určit, zda je zvolená léčba účinná. Tato metoda také umožňuje objev případné recidivy v rámci restagingu. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Melanoblastom významně akumuluje FDG a vyšetření PET/CT s jeho aplikací je vhodné ke zjištění vzdálených metastáz s vysokým rizikem generalizace. FDG-PET/CT lze využít i k diagnostice dalších nádorů a použít v dalších klinických situacích, ale je třeba myslet na to, že tato metoda dokáže přítomnost nádoru pouze potvrdit, nikoliv vyloučit. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

7.4 Další radiofarmaka pro PET

¹¹C-metionin se využívá k zobrazování některých nádorů, k studiu změn bílkovin a změn v průběhu léčby. Jedná se o značenou aminokyselinu, která se včlení do nádoru u se zvýšenou syntézou bílkovin. Akumulace radiofarmaka odpovídá proliferační aktivitě nádoru a pomáhá určit grading nádoru. V onkologické diagnostice jsou využívány i další značené aminokyseliny: ¹¹C-tyrosin, ¹⁸F-tyrosin, ¹⁸F-dihydroxyfenylalanin a další. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

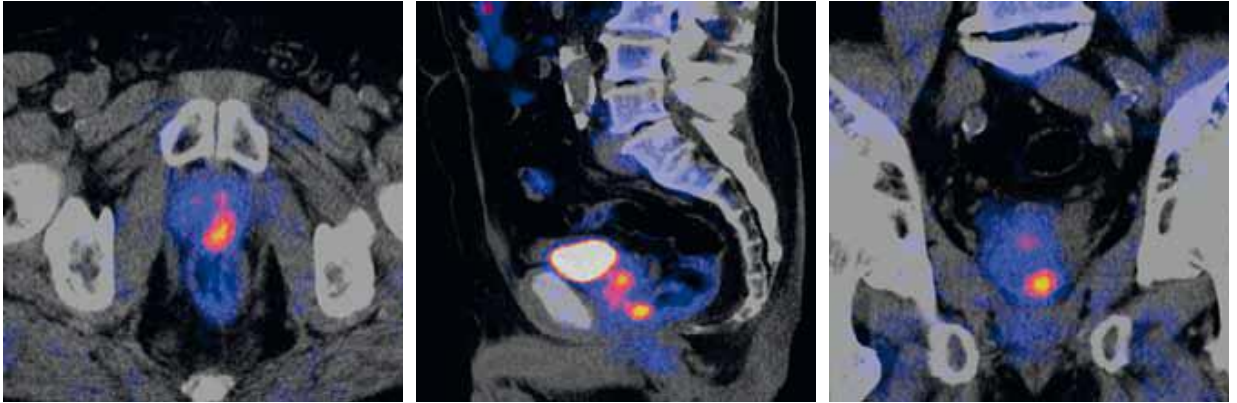
¹¹C-cholin, ¹⁸F-cholin umožňují zobrazit proliferační aktivitu na podkladu zvýšené aktivity cholinokinázy. V případě zvýšené akumulace nám radiofarmakum vypovídá o rychlosti buněčné duplikace. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

Mezi další používaná radiofarmaka jsou pak používány např. **¹¹C-tymidin, ¹⁸F-tymidin, ¹⁸F-estradiol, ¹⁸F-fluorid a ¹⁸F-fluoromisonidazol**. (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007)

7.5 Zobrazení karcinomu prostaty na molekulární úrovni

V celosvětovém měřítku je karcinom prostaty jedna z nejčastějších příčin morbidita a mortality ve vyšším a středním věku mužů. Mezi největší problémy v diagnostice karcinomu prostaty je jeho samotné odhalení a také rozlišení mezi nádory s vyšší agresivitou a nádory s perspektivou malé nebo žádné progresy. Neopomenutelné jsou také problémy s plánováním léčby a dále kontroly efektu léčby. Zobrazování tkáně prostaty s použitím zobrazovacích postupů, které se používají u jiných nádorů zde není zcela snadné a selhávají zde i metody jako kontrastní vyšetření CT, běžné zobrazení magnetickou rezonancí i FDG-PET/CT. V praxi se u nemocných karcinomem prostaty pro průkaz, staging a restaging využívá magnetická rezonance a také zobrazení PET/CT s použitím ¹⁸F-fluorocholinu a ¹⁸F-natriumfluoridu. Zde se vychází ze zkušeností s využitím postupů molekulárního zobrazení. Vyšetření s ¹⁸F-fluorocholinem se provádí po aplikaci radiofarmaka s aktivitou 2MBq/kg. Následný sken se provádí asi 10 – 90 minut po aplikaci kvůli rychlému ustálení distribuce. Při použití techniky PET/CT se provede nízkovoltážní bezkontrastní vyšetření CT trupu v celkovém rozsahu od báze lební až po horní třetinu steh. Po CT vyšetření následuje vyšetření PET v šesti až osmi polích v závislosti na délce trupu vyšetřovaného. Akvizice dat z každého pole je po 3 minutách a celkový sken pak trvá asi 30 minut. Celkové zhodnocení vyšetření je pak z hodnocení fúzí PET a CT obrazů. Na obrazech se hodnotí metabolická

aktivita se zaměřením na samotnou tkáň prostaty a akumulaci radiofarmaka v uzlinách a ve skeletu. Mezi hlavní indikace k vyšetření patří staging nádorů s vysokým Gleasonovým skorém – stupně diferenciacie u karcinomu prostaty, před radikální prostatektomií. Dále se hodnotí např. restaging onemocnění. (Česká radiologie, č.3, ročník 66, 2012)



Obr. 5: ^{18}F -Fluorocholin-PET/CT, karcinom prostaty akumulující radiofarmakum, pohled ze tří projekcí.

Vyšetření s použitím ^{18}F -natriumfluoridu se provádí s aplikovanou aktivitou 150 MBq. PET záznam se provádí přibližně 30 až 180 minut po aplikaci vzhledem k rychlé ustálené distribuci radiofarmaka, která poměrně dlouho setrvává. S použitím metody PET/CT začíná nejdříve nízkodávkové CT nativní vyšetření trupu ve stejném rozsahu jako při aplikaci ^{18}F -fluorocholinu. Následuje vyšetření PET ve stejném režimu jako ve výše zmíněném vyšetření. Hodnotí se fúze obrazů obou modalit, kdy se hodnotí metabolické aktivity zvláště se zaměřením na tkáň kostí. Mezi nejčastější indikace k tomuto vyšetření je hodnocení osteoplastické aktivity u postižení skeletu při cílené léčbě kostních metastáz. (Česká radiologie, č.3, ročník 66, 2012)

II. Praktická část

Praktickou část jsem se rozhodl vypracovat formou manuálu pro pacienty v podobě letáku, který by měl sloužit jako edukační materiál před vyšetřením PET/CT. Obsahuje základní pokyny, popis a postup vyšetření. Vysvětluje pacientům, proč vyšetření podstupují, jaký je jeho diagnostický přínos, jaké látky jím budou aplikovány a jak přibližně fungují. Upozorňuje pacienty na možné nežádoucí účinky podaných radiofarmak a kontrastních látek. Dále vysvětluje, jak by se pacienti měli chovat po podání radiofarmaka nebo v případě nástupu vedlejších účinků po odchodu z oddělení. Leták je doplněn fotografií samotného přístroje, na kterém je vyšetření prováděno. Jeho celkový přínos očekávám jako zvýšení informovanosti pacientů, kteří podstupují vyšetření PET/CT, a tím usnadnění práce radiologických asistentů, díky předem zodpovězeným možným otázkám, které jsou právě v manuálu vysvětleny. Leták je uveden jako příloha č.1 (přední strana) a č.2 (zadní strana).

8 Diskuze

Cílem teoretické části práce bylo seznámit čtenáře s vyšetřovacími metodami v nukleární medicíně a možnostmi využití molekulárního zobrazení v diagnostice onkologických onemocnění. Tato možnost byla popsána na konkrétním vyšetření při postižení karcinomem prostaty. V blízké budoucnosti by mohla tato metoda spatřit světlo světa v běžné klinické praxi. Díky využití této metody by teoreticky bylo možné, při včasné diagnóze a následném zahájení terapie, snížit mortalitu nemocných karcinomem prostaty. Obor nukleární medicína je nadále velmi progresivní, jak v diagnostice, tak v terapii. Přístroje zde používané jsou stále zdokonalovány a tím jsou i kladeny větší nároky na jejich obsluhu, proto se také posunuje i vzdělání radiologických asistentů od maturitních oborů po studium na vysoké škole, zakončené bakalářským titulem. Radiologický asistent je nepostradatelnou součástí zdravotnického personálu na odděleních nukleární medicíny při provádění vyšetření a vzhledem k tomu, že pracuje s drahou technikou, jsou na něj kladeny odpovídající požadavky.

Jako hlavní přínos praktické části práce, která obnášela tvorbu manuálu pro pacienty podstupující vyšetření PET/CT, беру zvýšení informovanosti pacientů. Do dnešní doby není obor nukleární medicíny jako svébytného lékařského oboru moc znám, a často je zaměňován s klasickou rentgenovou diagnostikou, proto беру rozšíření znalostí pacientů jako poměrně důležité.

V onkologické diagnostice má nukleární medicína opodstatněně dominantní místo a věřím tomu, že tomu tak bude i nadále díky neustále novým poznatkům, které jsou postupně aplikovány do klinické praxe.

9 Závěr

V teoretické části jsou popsány základní fyzikální pojmy, na nichž staví principy vyšetřovacích metod nukleární medicíny. Dále jsou v práci uvedené jednotky, které se užívají v radiační ochraně, interakce jednotlivých druhů záření a jaké má ionizující záření biologické účinky. V hrubých rysech je nastíněn obor nukleární medicíny, jeho základní vyšetřovací metody a historie.

V dalších kapitolách seznamuje práce čtenáře s možnostmi detekce ionizujícího záření a principem jednotlivých přístrojů k tomu určených, včetně přístrojů využívaných pro samotnou diagnostiku jako je scintilační gama kamera. Jsou zde zmíněna i radiofarmaka, požadavky na ně kladené a jejich příprava. Práce se také zmiňuje o obecné onkologii a možnostech diagnostiky onkologických onemocnění metodami nukleární medicíny. Stěžejní kapitola se věnuje molekulárnímu zobrazení v diagnostice karcinomu prostaty.

Praktická část obsahuje vytvořený manuál pro pacienty, kteří podstupují vyšetření pozitronovou emisní tomografií a má za úkol zvýšit informovanost pacientů před tímto vyšetřením, a tím usnadnit práci radiologických laborantů a lékařů na pracovištích nukleární medicíny.

Celkově by práce mohla sloužit pro seznámení veřejnosti s některými metodami nukleární medicíny a zároveň jako studijní pomůcka pro studenty a rozšíření jejich znalostí v tomto oboru.

10 Použitá literatura

1. KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Praha:P3K, 2007, 185 s. ISBN 978-809-0358-492
2. LÁZNÍČEK, Milan a Pavel KOMÁREK. *Základy radiofarmacie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1998, 106 s. ISBN 80-718-4781-X
3. MYSLIVEČEK, Miroslav. *Nukleární medicína I*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, 131 s. Skriptum (Univerzita Palackého). ISBN 978-802-4417-233
4. REJTHAR, Aleš a Bořivoj VOJTĚŠEK. *Obecná patologie nádorového růstu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, 206 s. ISBN 80-247-0238-X
5. DIENSTBIER, Zdeněk. *Diagnostika metodami nukleární medicíny*. 1. vyd. Praha : Avicenum, 1989. 385 s.
6. *Česká radiologie: časopis Radiologické společnosti*. Praha 5: Galén, 2012, roč. 66, č. 3. ISSN 1210-7883. Dostupné z: <http://www.cesradiol.cz/detail.php?stat=380>

Zdroje obrázků:

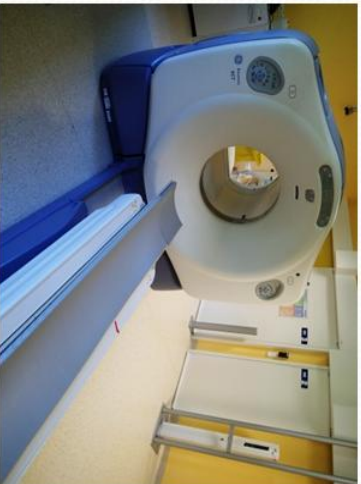
7. REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encyklopedie fyziky* [online]. c2006-2013 [cit. 2013-04-28]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron>
8. REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encyklopedie fyziky* [online]. c2006-2013 [cit. 2013-04-28]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/821-jaderny-reaktor>
9. ULLMANN, Vojtěch. *AstroNuklFyzika* [online]. [cit. 2013-04-28]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/strana2.htm>

11 Přílohy

Příloha č.1: přední strana letáku

Příloha č.2: zadní strana letáku

Vyšetření PET/CT Co by Vás mohlo zajímat.



Co je to PET/CT?

PET/CT je kombinace diagnostických vyšetření - pozitronové emisní tomografie (PET) a výpočetní tomografie (CT)

V čem vyšetření spočívá?

Pro vyšetření metodou PET Vám bude nitrožilně aplikováno radiofarmakum (lék označený malým množstvím radioaktivní látky), to se bude vychytávat ve Vašem těle a umožní posoudit funkční stav Vašich orgánů, podle něhož lze určit případné postižení. Vyšetření CT pak doplní anatomický obraz vašeho těla.

Jak bude vyšetření probíhat?

Nejprve Vám injekčně do žíly vpravíme radioaktivní látku a případně i kontrastní látku. U některých vyšetření se před vyšetřením ještě podává kontrastní látka k pití. Poté se provádí samotné snímání a tvorba obrazu.

Během vyšetření ležíte na lůžku na zádech, na kterém budete projíždět tunelem, který je součástí přístroje (viz obrázek na přední straně).

Jak dlouho vyšetření trvá?

Po nitrožilní aplikaci radioaktivní látky je třeba ji nechat vychytat v orgánech. Doba, po kterou se látka vychytává se pohybuje přibližně mezi 60 - 90 minutami. Potom pokračuje samotný sken, který se v závislosti na prováděných snímaních pohybuje od 10 do 45 minut .

Je potřeba se na vyšetření nějak připravit?

Pro převážnou část vyšetření je podmnínkou 6 hodinové lačnění před vyšetřením. Přesné informace obdržíte při objednání k vyšetření.

Je také dobré se na 3 dny před vyšetřením vyhnout fyzické námaze. Léky, které běžně užíváte není třeba vysadit, výjimkou jsou diabetici, kteří budou o správném postupu informováni na oddělení.

Je toto vyšetření zcela bezpečné?

Při podání radioaktivní látky nebo při popíjení kontrastní látky jsou komplikace velmi vzácné. Po nitrožilní aplikaci jodové kontrastní látky můžou vzácně vzniknout i závažnější alergické reakce. Proto je třeba před vyšetřením informovat personál o svých alergiích a předchozích zkušenostech s vyšetřením za podání kontrastní látky. Dávka ionizujícího záření, kterou obdržíte je nízká, téměř srovnatelná s běžným rentgenovým vyšetřením.

Jak se chovat po vyšetření?

V prvních 24 hodinách po vyšetření doporučujeme zvýšený přísun tekutin a časté močení, protože se radioaktivní látka, která Vám byla aplikována vylučuje močí, zbytek této látky se do druhého dne rozpadne. Je také vhodné se po tuto dobu vyhnout bližšímu kontaktu s dětmi a těhotnými ženami. Mimo to není nutné omezení běžného způsobu života.

Personál našeho oddělení Vám sdělí další potřebné informace a pokyny a ochotně zodpoví Vaše dotazy.