

Historie a současnost nukleární medicíny

MUDr. Eva Hoffmannová, CSc.

Odd. nukleární medicíny Kolín

Konference FBMI ČVUT, Kladno, 8.12.2023

Nukleární medicína je obor využívající k diagnostice a terapii otevřené zářiče

- **Funkční charakter metod NM**

senzitivní měření biologických procesů v živém těle (detekujeme nano- až pikomolární koncentrace radiofarmaka v tkáni)

hodnocení funkce tkání/orgánů v závislosti na druhu podaného radiofarmaka

vysoká senzitivita na úkor specificity

- **Zobrazení struktur je až sekundární a v porovnání s CT nedokonalé**

Vzájemná provázanost jednotlivých částí oboru

Vývoj radiofarmak



Vývoj techniky

- pokroky v technických možnostech syntézy nových ligandů a jejich značení
- pokroky v molekulární biologii a patofyziologii přinesly požadavky na diagnostiku patol. jevů na subcelulární úrovni (např. využití značených peptidů, monoklonálních protilátek aj.)

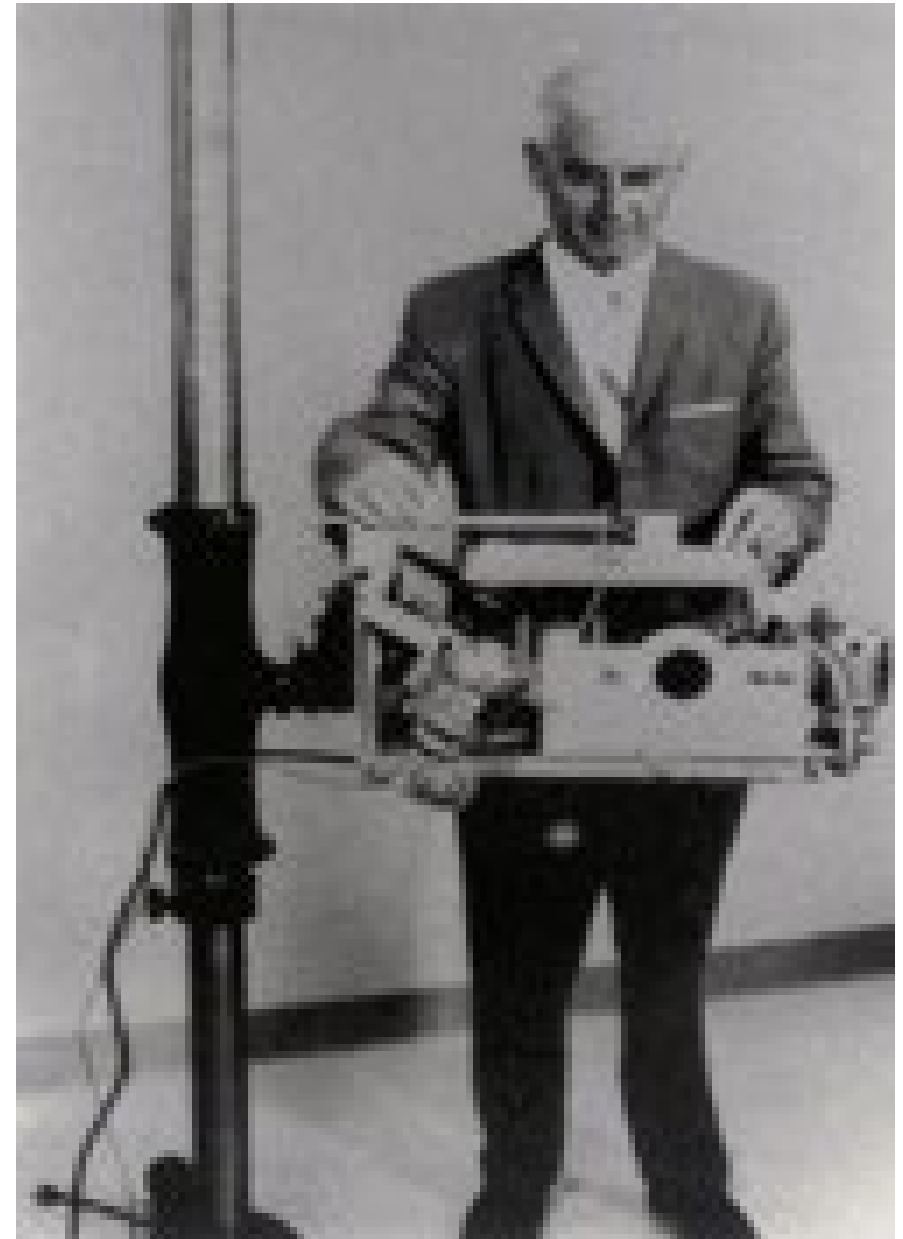
- vývoj stále dokonalejších přístrojů
- od detekce po zpracování informace postupně až po dnešní hybridní systémy

Mezníky v historii NM - radiofarmaka

- 1896 H. Becquerel: objev přirozené radioaktivity
- 1913 G. von Hevesy: zakladatel radioindikátorového principu
- 30. léta:
 - konstrukce cyklotronu (E.O. Lawrence)
 - výroba ^{99m}Tc ozařováním ^{99}Mo (Chadwick, Segre, Perrie) 1936
 - poprvé využít ^{131}I k léčbě nemocí štítné žlázy
- Od 60.-70. let vývoj řady sloučenin značených ^{99m}Tc a vývoj pozitronových zářičů

Mezníky v historii NM - přístroje

- 1928 Geiger-Millerovy detektory
- 1944-48 konstrukce a využití natriumjodidového krystalu a fotonásobičů
- 1951 pohybový scintigraf (B.Cassen)
první využití u štítné žlázy





- **1957 Hal Anger poprvé představuje svou gamakameru na kongresu v Ženevě**
- Komerční výroba pro lékařské účely byla realizována firmou Nuclear Chicago až od r. 1964 po zvládnutí technologie výroby scintilátorů o velkém průměru (29cm) a fotonásobičů (původně 7-9, postupně až 69).
- 60.léta- pokusy Angera o detekci koincidence (/18Fluor, NaI krystal)

Začátky nukleární medicíny u nás

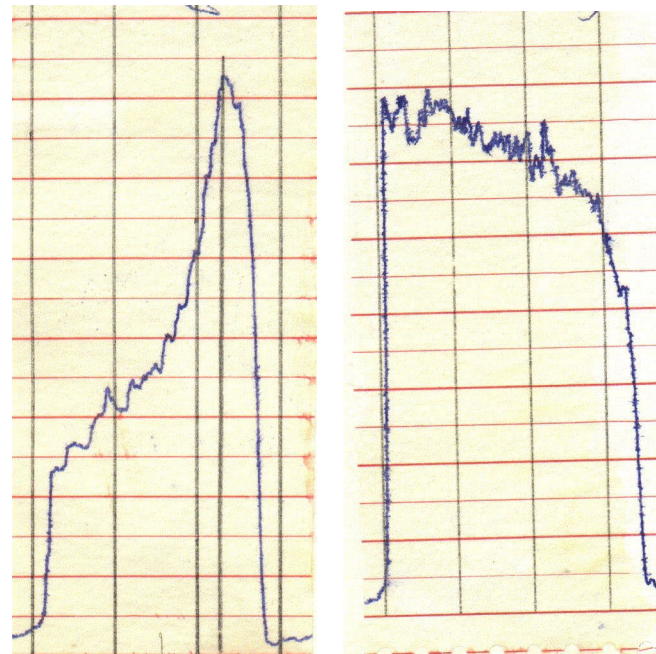
- spojeny s radiobiologií a později s radiační hygienou
- v době studené války představa o zajištění dozimetrické služby a lůžkových zařízení pro nemoc z ozáření
- klinické aplikace nejdříve v thyreologii - od r. 1951 (doc. Karel Šilink), dg a léčba ^{131}I -jódem, vznik detašovaného lůžkového oddělení v Motole
- přístroje vyvinuté u nás - VÚJPT v Přemyšlení u Prahy (první sonda 1957), NaI krystaly
- první komerční jednohlavé kamery dovezeny v letech 1973-5 (Nuclear Chicago, Picker, Siemens), již předtím pokusy o vlastní konstrukci (ÚNM, IKEM)

Metody nukleární medicíny

nezobrazovací
zobrazovací

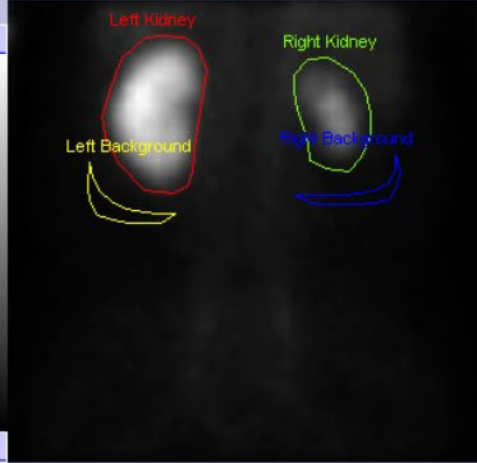
- **Nezobrazovací funkční metody**

- Křivky snímané nad orgány - dynamické děje, např. výpočet parametrů funkce ledvin, jater, štítné žlázy, srdce



Renal [Composite] 11/9/2023

%
100



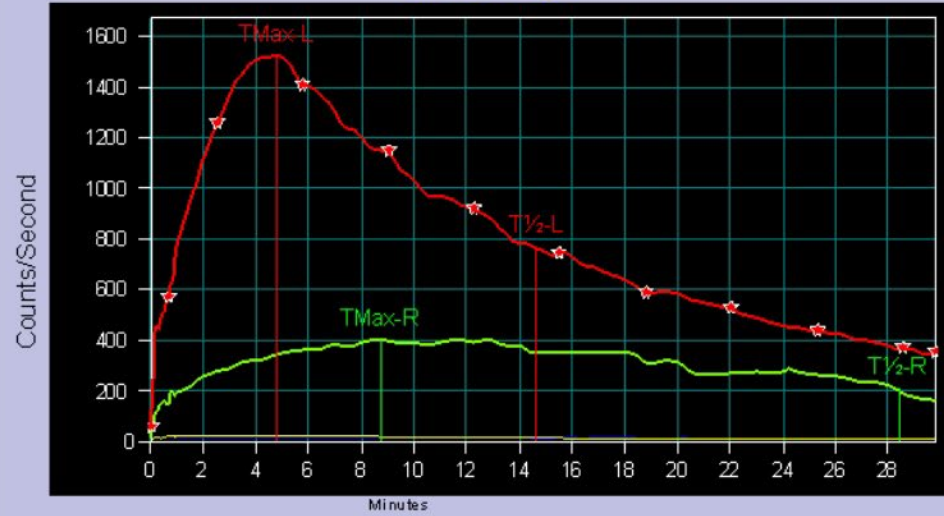
0

99m Technetium

0.0 MBq (0.00 mCi) MAG3

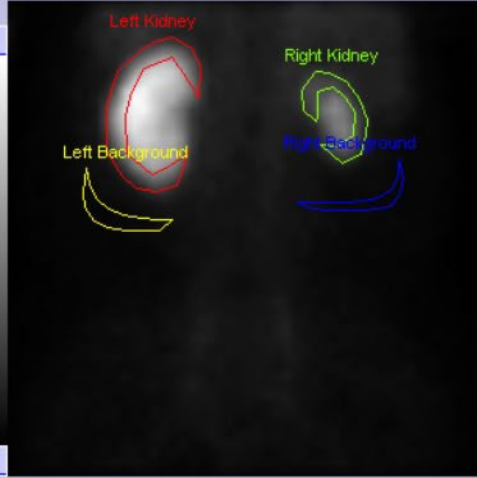


Kidney



Renal [Composite] 11/9/2023

%
100



0



Cortical

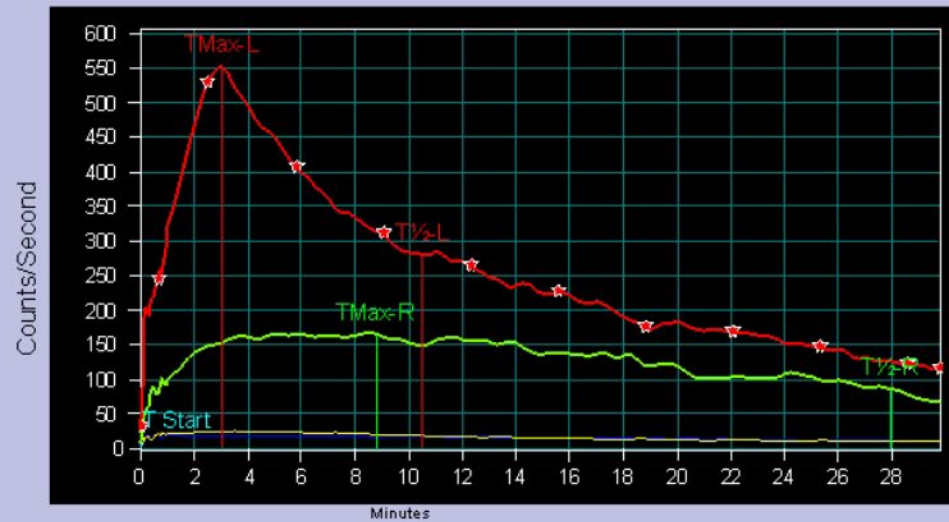


Table of Result Summary

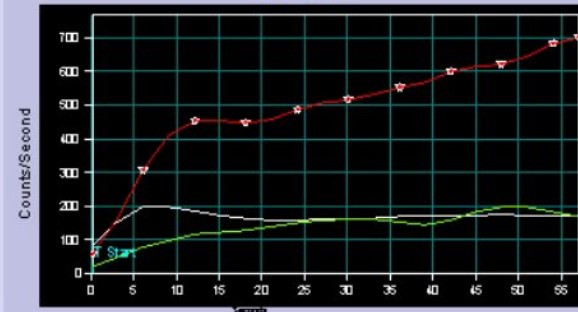
Parameters	Left	Right	Total
Split Function (%)	80.5	19.5	
Kidney Counts (cpm)	195355	47190	242545
Kidney Depth (cm)	8.385	8.466	
Uptake (%)	16.7	4.044	20.8
ERPF MAG3 (ml/min)	173.0	41.8	214.8
Normalized ERPF MAG3 (ml/min)	155.1	37.5	192.5
ERPF OIH (ml/min)	213.5	51.6	265.0
Normalized ERPF OIH (ml/min)	191.3	46.2	237.6
ERPF MAG3 / 320 (%)			67.1
ERPF OIH / 500 (%)			53.0
Time of Max (min)	4.751	8.752	
Time of 1/2 Max (min)	14.6	28.3	
Time from Max to 1/2 Max (min)	9.849	19.6	

Table of Patient Parameters

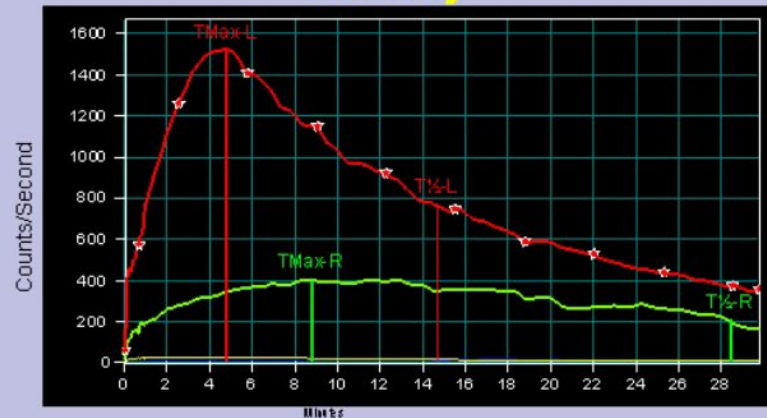
Parameters	Values
Renal Protocol	lto h ERPF (MAG3)
Kidney Depth Method	lto h
Patient Name	
Patient ID	
Sex	
Age	43
Height	168.0 cm
Weight	85.0 kg
Body Surface Area	1.93 m ²
Reference BSA	1.73 m ²
Split Uptake Interval (min)	1.0 - 2.0
Radiopharmaceutical	240.0 MBq 99m Technetium MAG3
Presyringe Counts (Kopm)	1281
Postsyringe Counts (Kopm)	114
Net Injected Counts (Kopm)	1167
Method	Adult
Hematocrit	0.00



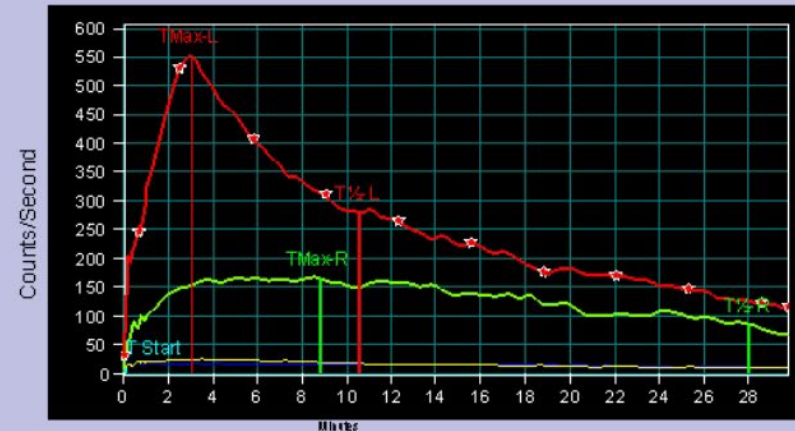
Flow



Kidney



Cortical



Pokrač.- nezobrazovací metody

- **Měření biologických vzorků**

- Rezorpční testy (např. vit. B 12, nyní nově žlučových kyselin)
- Objemy krve
- Přežívání erytrocytů



In vitro testy - radioimunoanalýza

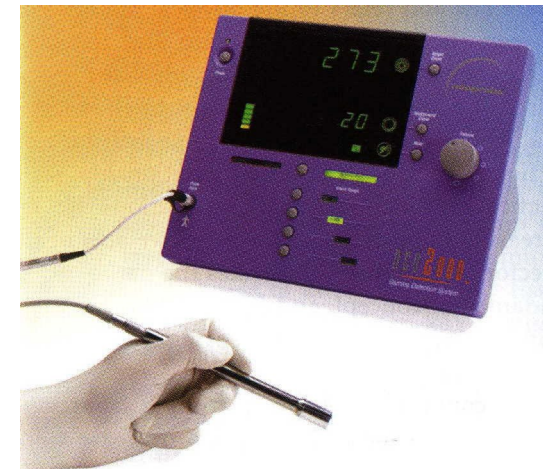
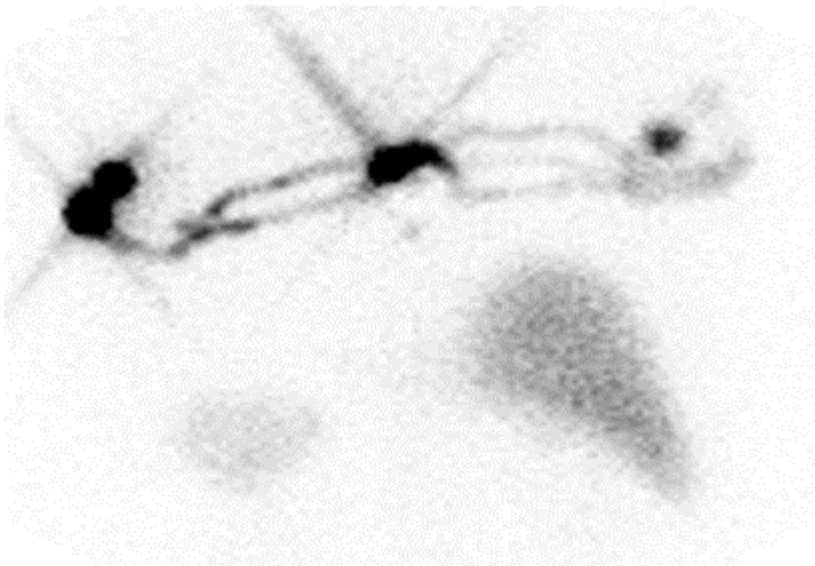
Značení ligandů radionuklidy (nejčastěji ^{125}I), v 80. létech již měření v automatizovaných vícedetektorových systémech (stanovení hladiny hormonů, nádorových markerů, léčiv apod). Dnes již převaha značení neradioaktivními metodami a plná automatizace.

Speciální metody

Peroperačně navigovaná chirurgie

Nejčastěji detekce tzv. sentinelové uzliny (jde o spádovou lymfografii tumoru)

- Nejčastěji karcinom prsu, melanom, ale i jiné (např. gynekologické, urologické).

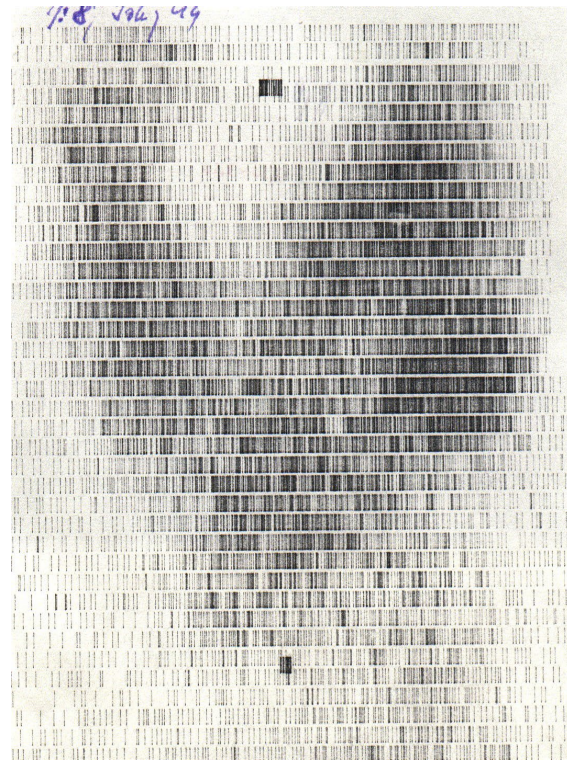
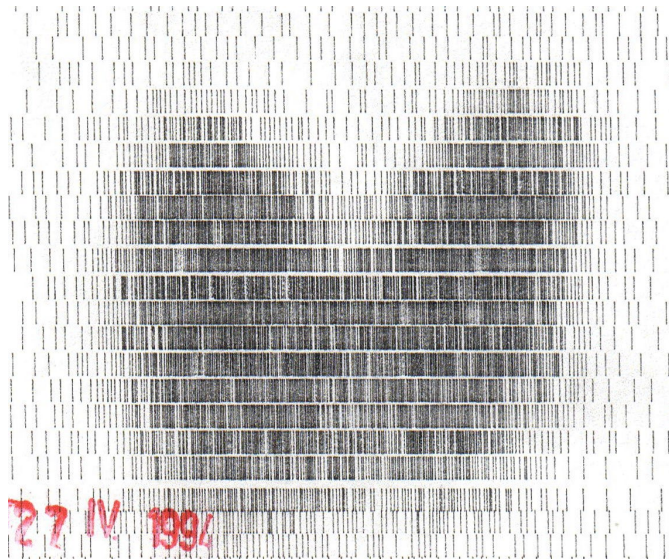


Zpět k počátkům zobrazovacích metod- scintigrafie

Scintigraf (gamagraf)

meandrovitý pohyb detektoru nad orgánem

vyřukávání čárek, redukce – registrování rozdílů četnosti 20%



Scintilační kamera (gamakamera)

I dnešní klasické kamery vycházejí z Angerova typu

70. léta - planární jednohlavé, scintigrafie statická a dynamická



Picker



Nuclear Chicago

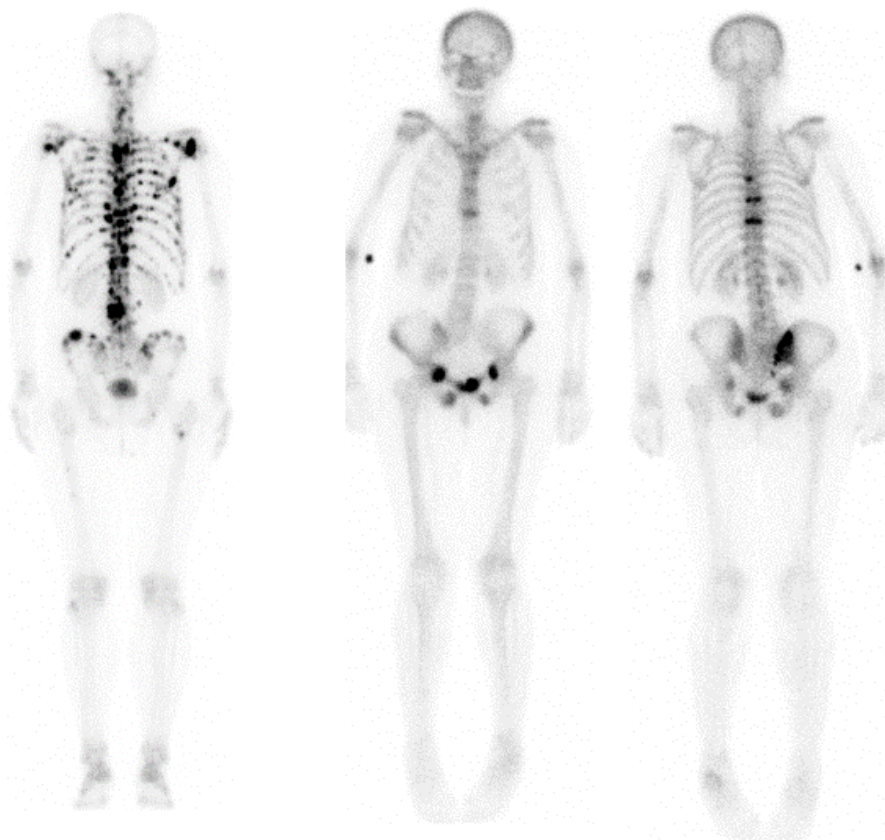


Gamakamery 2 hlavé, celotělové, SPECT

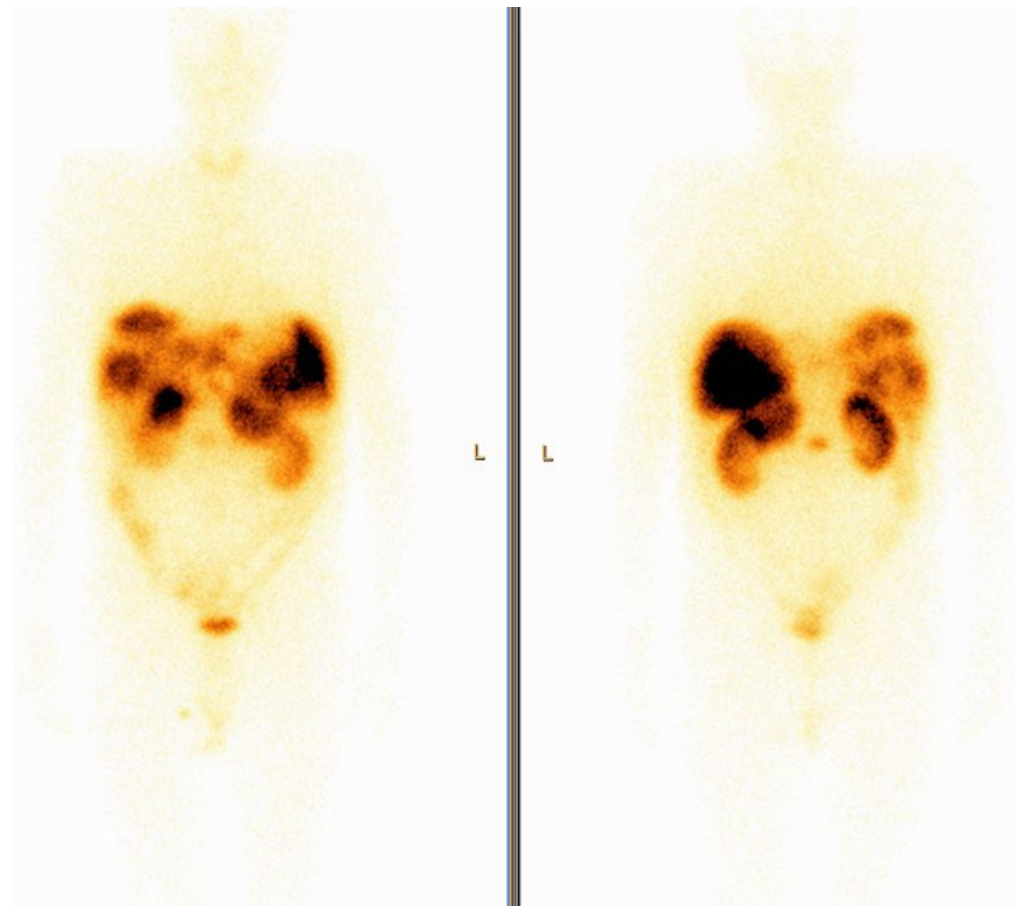


Celotělová scintigrafie

- skelet



- somatostatinové receptory



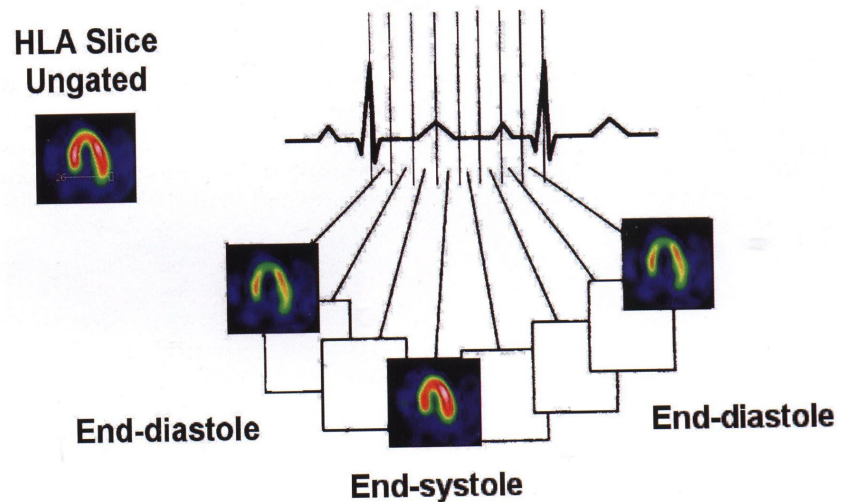
SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

- Detektory se otáčejí kolem těla pacienta buď kontinuálně, nebo po krocích
- Po rekonstrukci dat získáme řezy ve 3 rovinách a 3D zobrazení

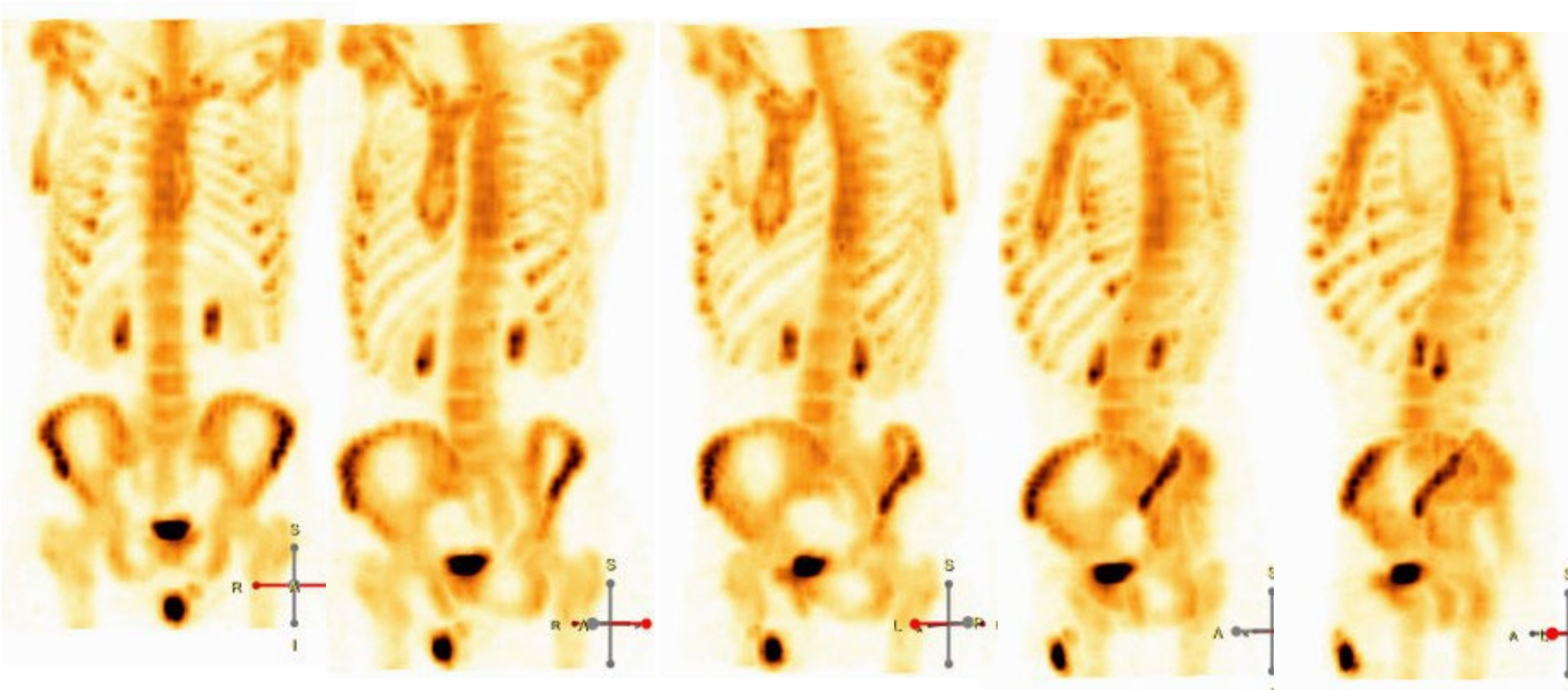
Výhody: detailnější zobrazení, odstranění sumace, prostorová představa

U kardiologických studií se používá „gatování“, takže získáme

kromě perfuze myokardu i informace o mechanické činnosti levé komory srdeční



SPECT trupu - skelet



Hybridní systémy:

využití výhod jedné modality
a kompenzace nevýhod druhou modalitou

Senzitivita scintigrafie vychází z patofyziologické podstaty metody

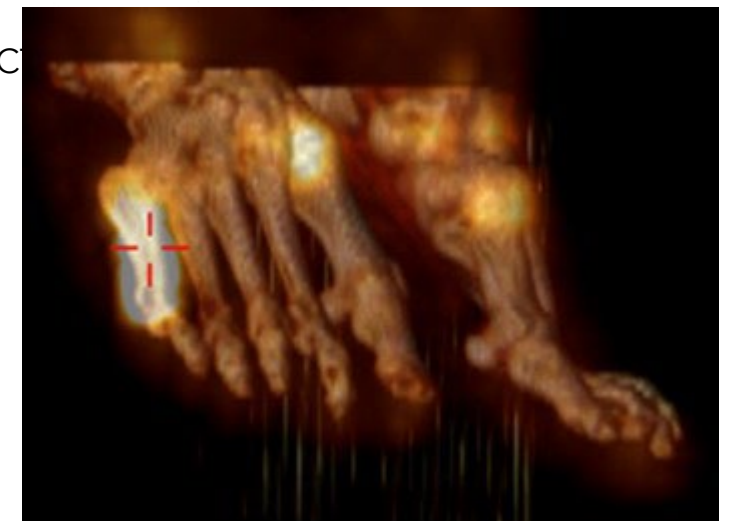
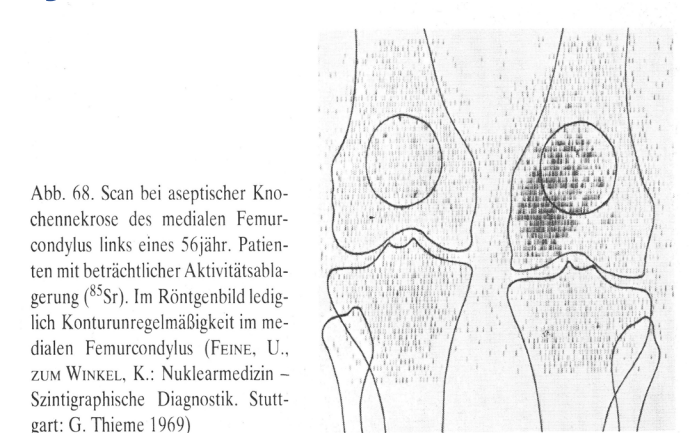
- bez radiofarmaka to nejde
- detekujeme nano- až pikomolární koncentrace radiofarmaka v tkáni
- funkční změny předcházejí změny strukturální – včasnost záchytu
- detekujeme jen živé tkáně s různou úrovní metabolické aktivity

CT obraz je dán rozdílnou absorpcí RTG svazku při průchodu tkáněmi

- kvalita zobrazení je primární (u CT je z rentgenky 100 000x vyšší hustota fotonů/cm² než u SPECT)
- podání rtg kontrastu zvýší specifitu nálezu
- zobrazujeme všechny tkáně, i neživé

Počátky CT: 1971 G. Hounsfield, A. McCormack

První pokusy s hybridními kamerami SPECT/CT 1990 (Hasengawa), výroba od r. 1997

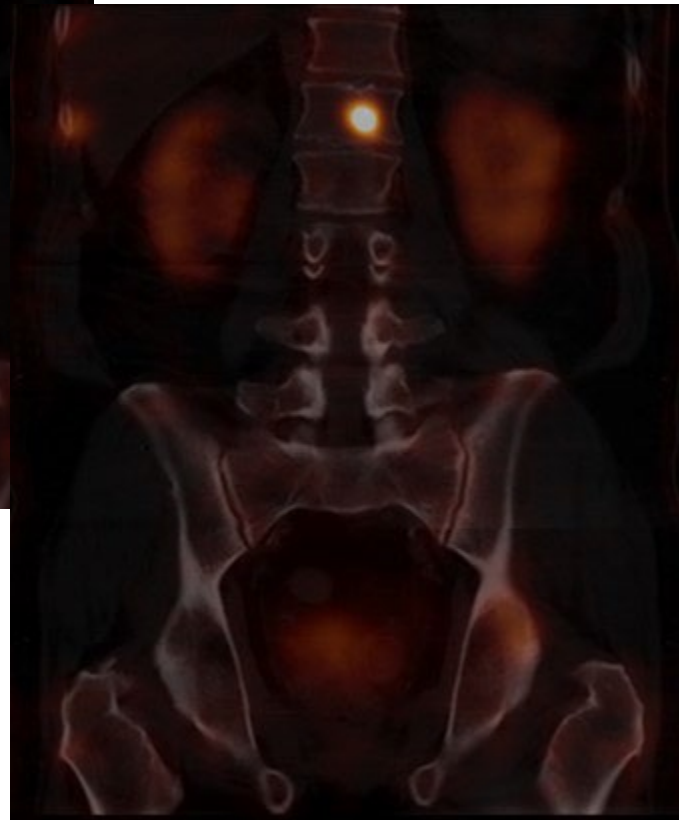
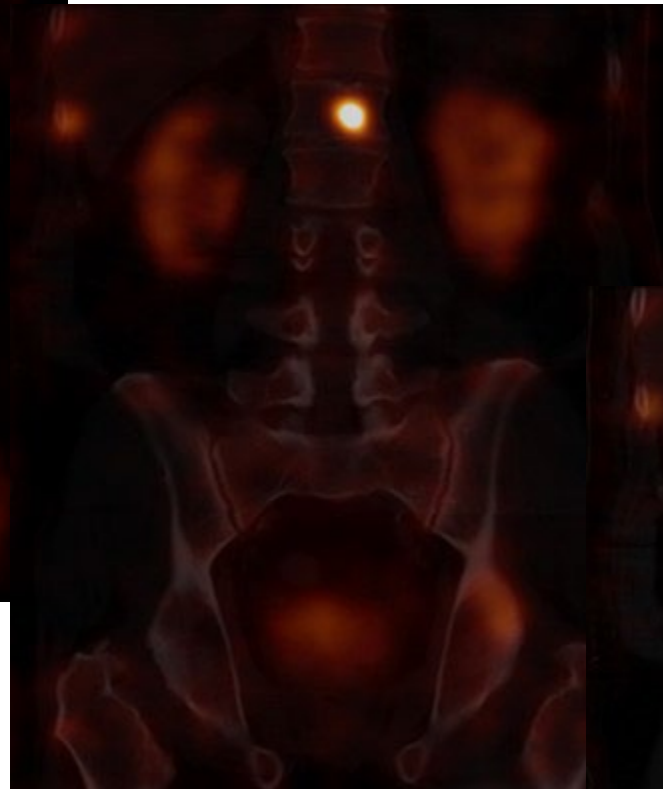
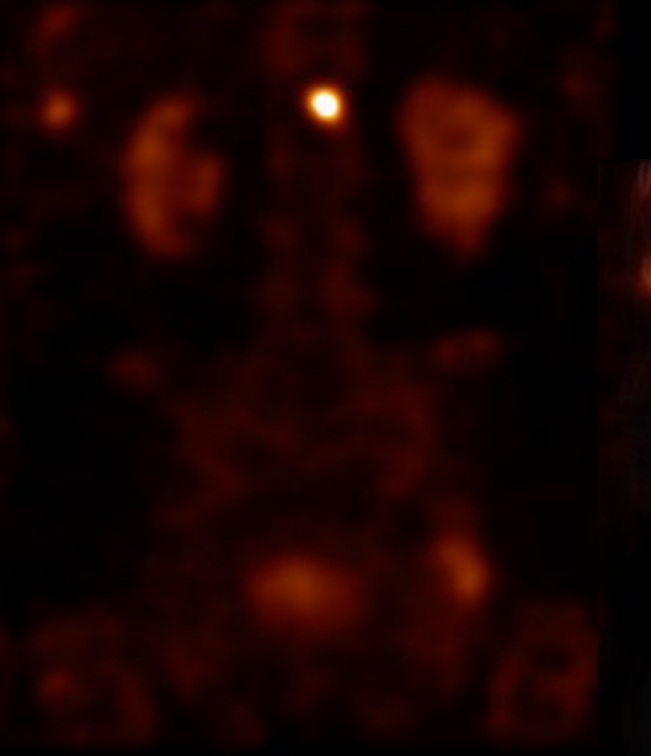








Schultess: Molecular Imaging

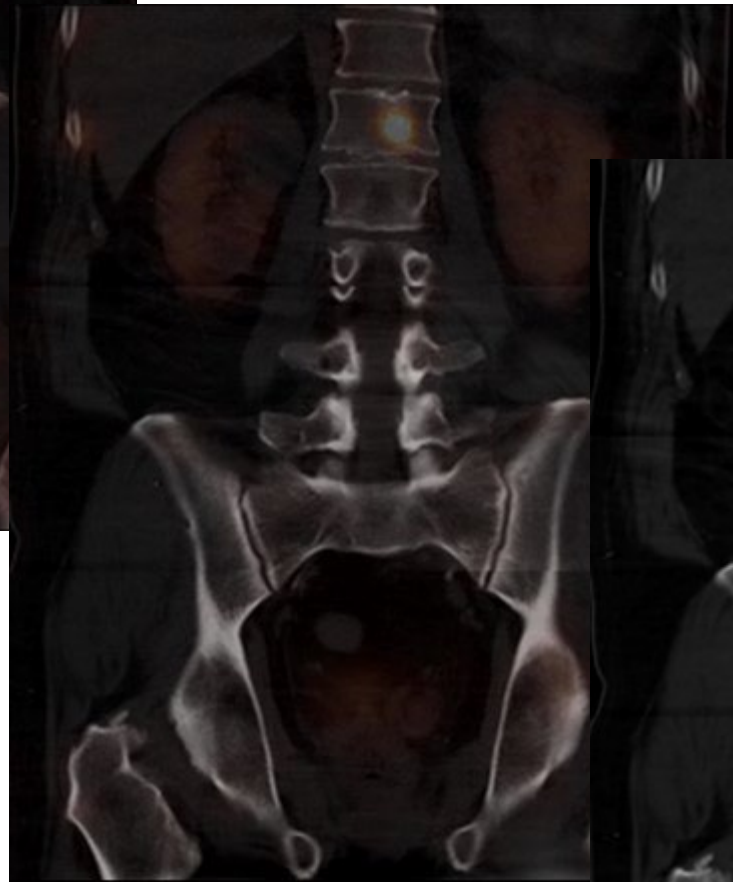
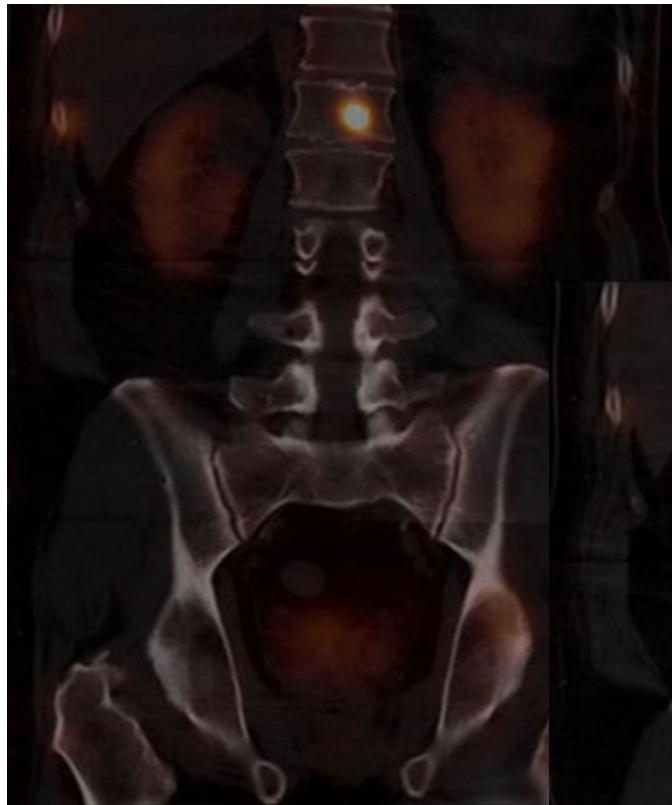


Fúze SPECT a CT obrazu

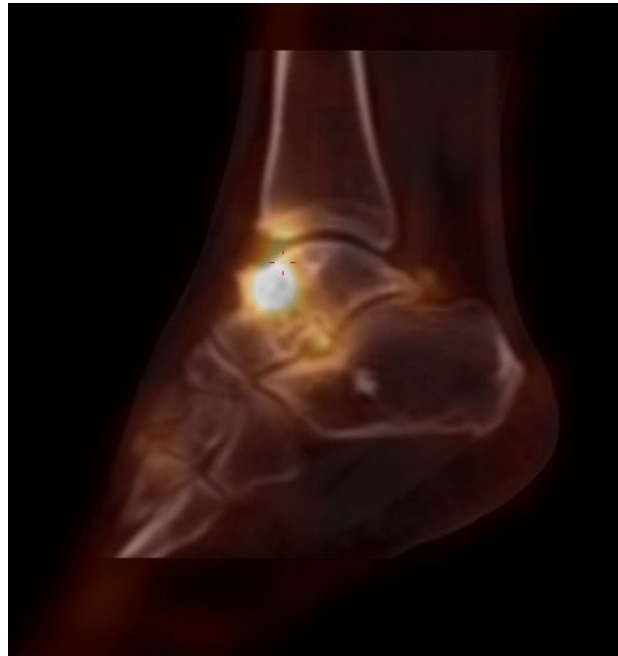
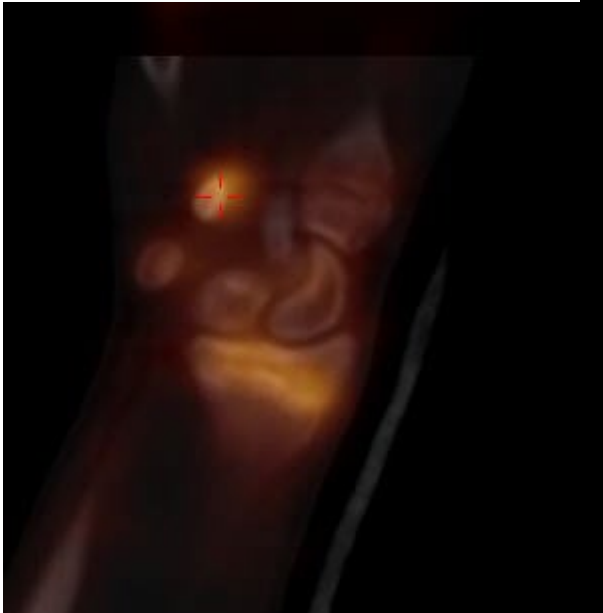
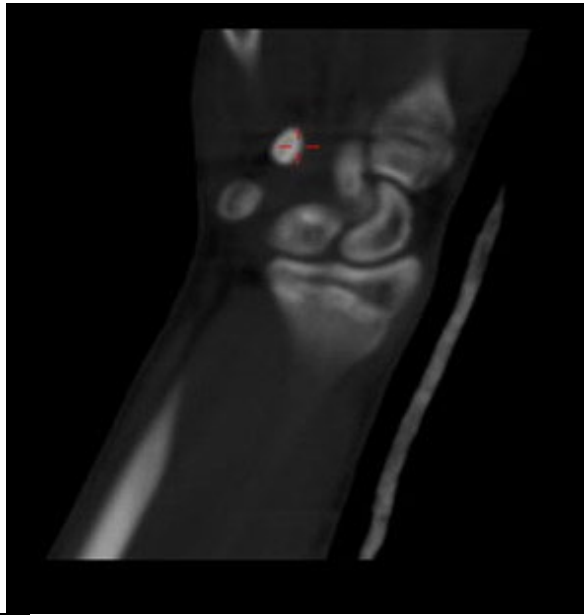
**Alfa blend
100% ... 0%**

**Každý snímek o
20% méně scinti
a více CT**

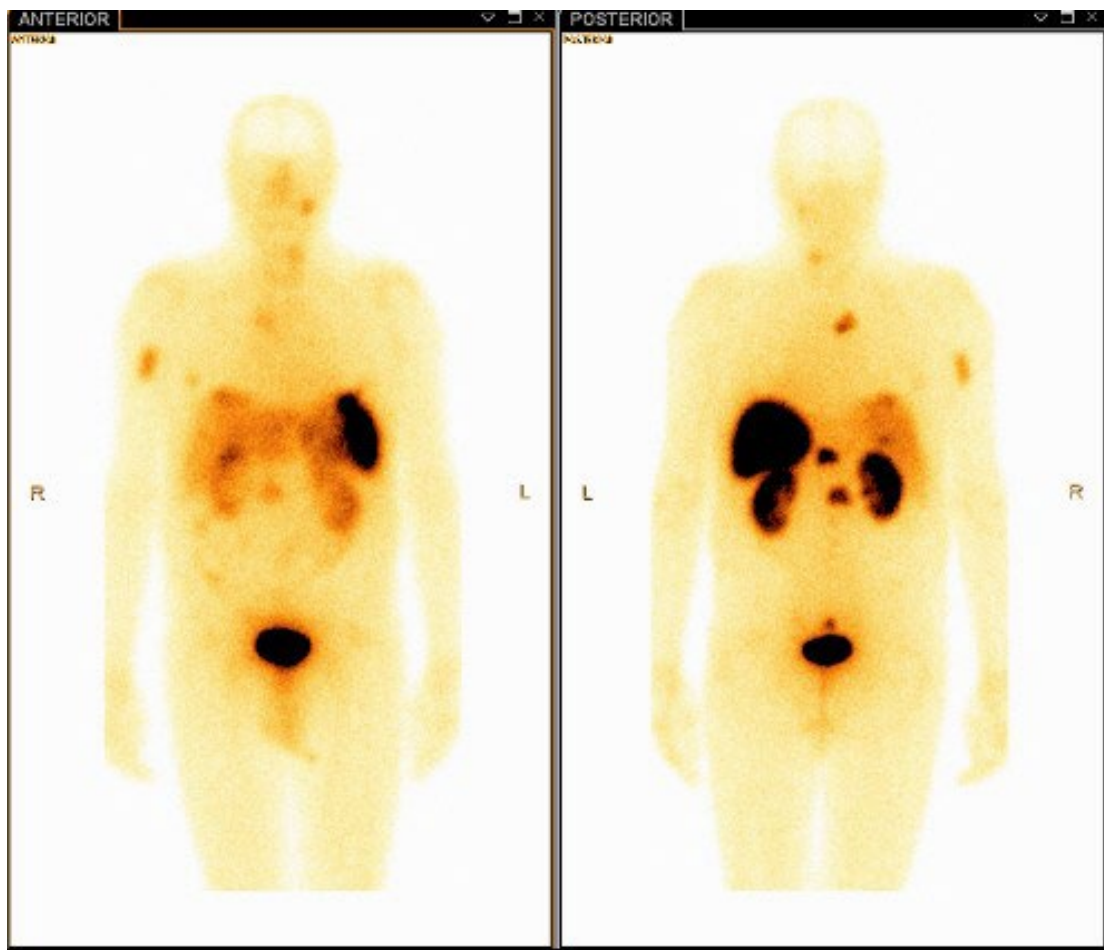
**Ložisko metabolické aktivity na
scintigrafii nemá (t.č.)
strukturální korelát na CT**



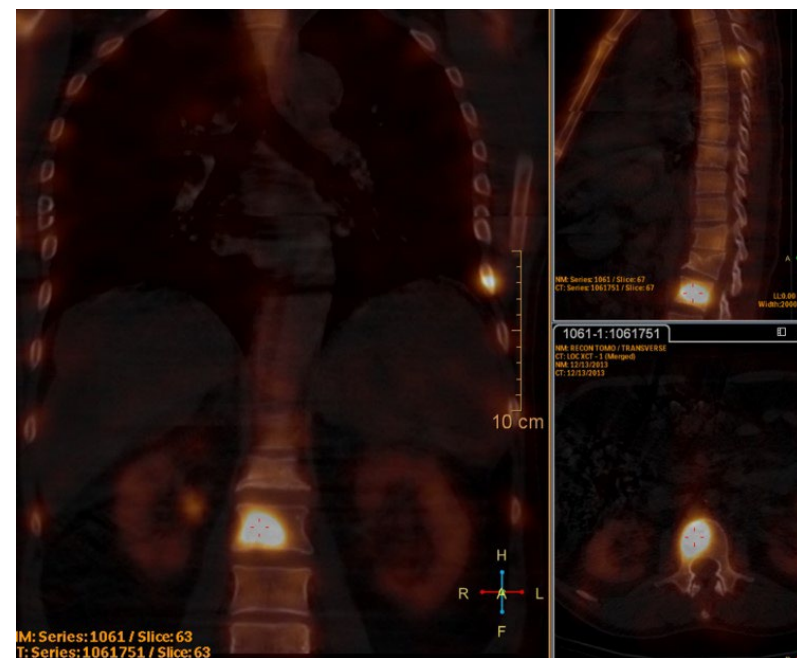
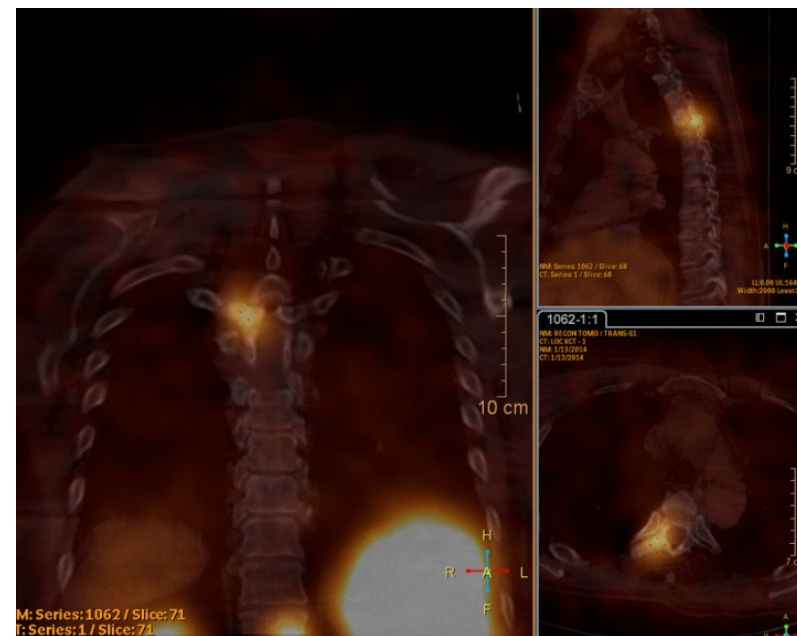
Alfa blend
100% ... 0%

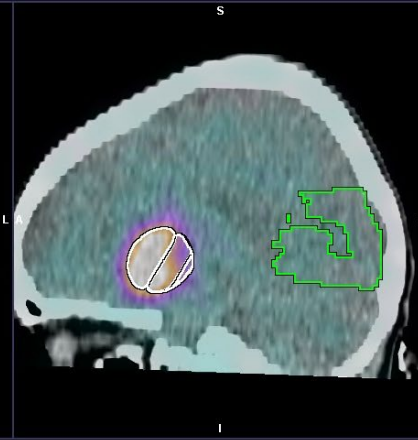
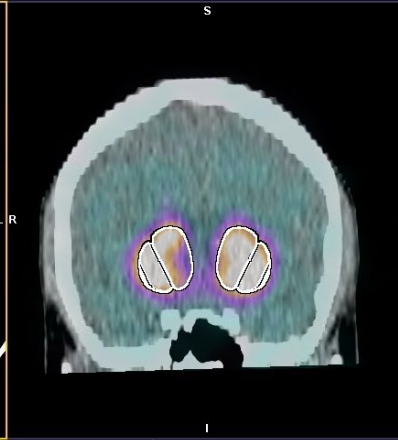
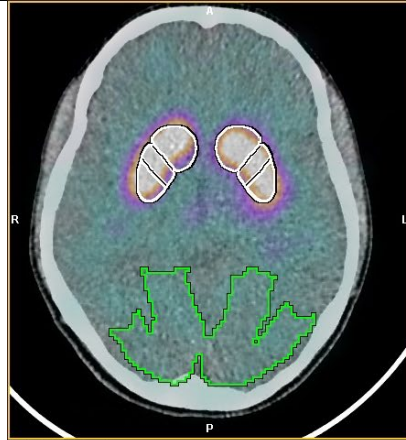
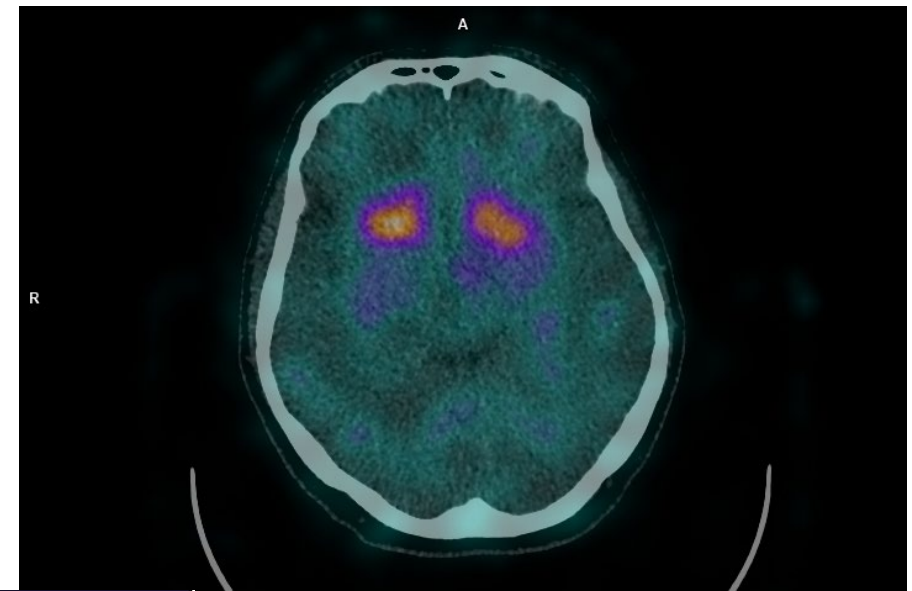
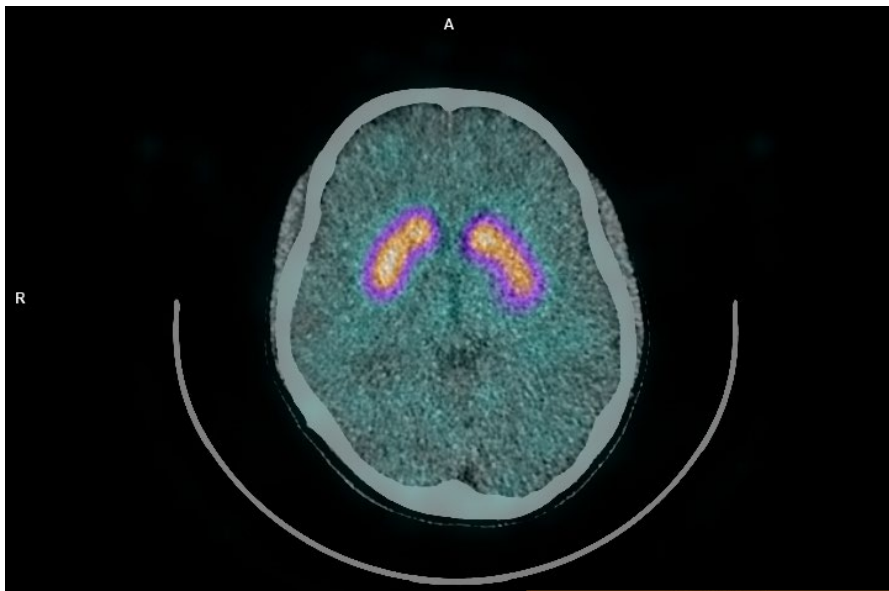


Flat panel, HR, řezy 0,33mm



Scintigrafie somatostatinových receptorů
111-In- pentetretid (Octreoscan)





Database: FPCIT1A: FPCIT LEHR Flash 3D (CTAC) (16 - 88 Patient: F, 28 Y

Normalization region: Occipital lobe Plotted values: Striatum

Ratio to Norm...	Patient Values		Reference Val... Mean ± 2 SE	Z - Score	
	Left	Right		Left	Right
Striatum	4.97	5.11	4.58 ± 0.80	+ 0.97	+ 1.33
Caudate	4.96	5.06	4.60 ± 0.83	+ 0.87	+ 1.12
Putamen	4.97	5.17	4.55 ± 0.80	+ 1.04	+ 1.55
Anterior Puta...	4.99	5.18	4.66 ± 0.86	+ 0.77	+ 1.23
Posterior Puta...	4.93	5.16	4.40 ± 0.80	+ 1.32	+ 1.90

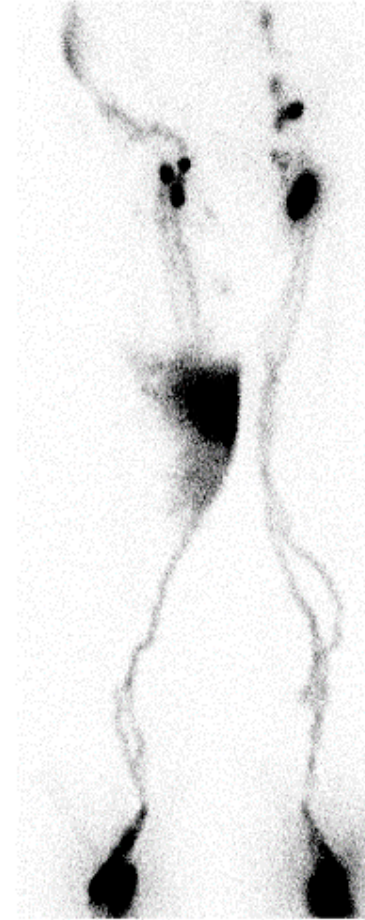
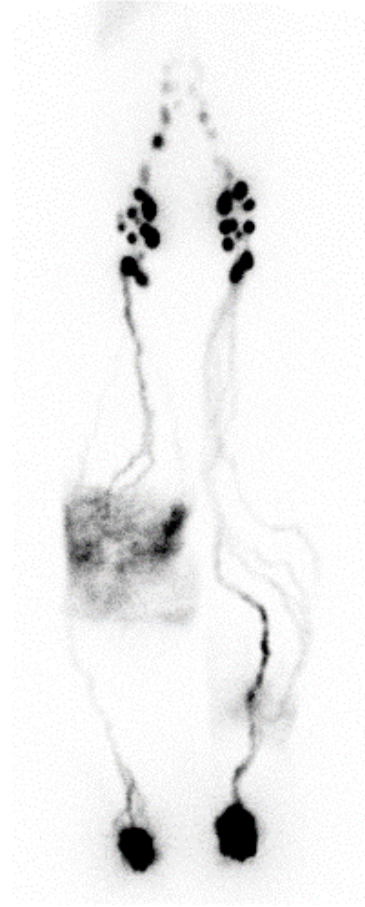
Asymmetry Measures	Patient Values	Reference Values	Z - Score
Striatum Asymmetry	2.82 %	3.03 ± 4.84 %	- 0.09
Caudate Asymmetry	2.06 %	3.57 ± 5.26 %	- 0.58
Putamen Asymmetry	4.05 %	3.69 ± 5.13 %	+ 0.14
Putamen (L) / Caudate ...	1.00	0.96 ± 0.10	+ 0.89
Putamen (R) / Caudate ...	1.02	0.96 ± 0.10	+ 1.23

Ratio and asymmetry calculated using mean of the brightest 75% of voxels in striatal regions.

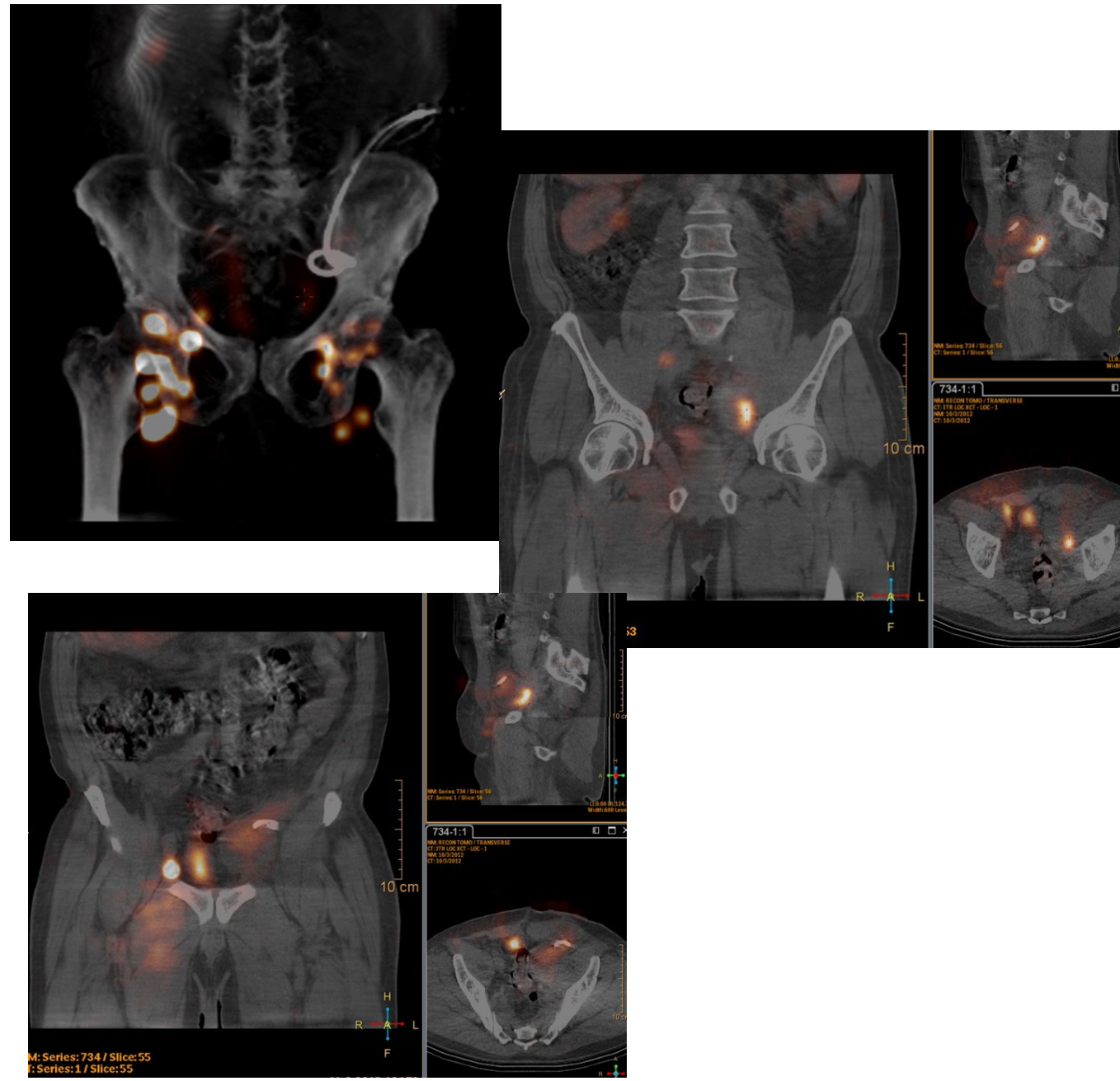
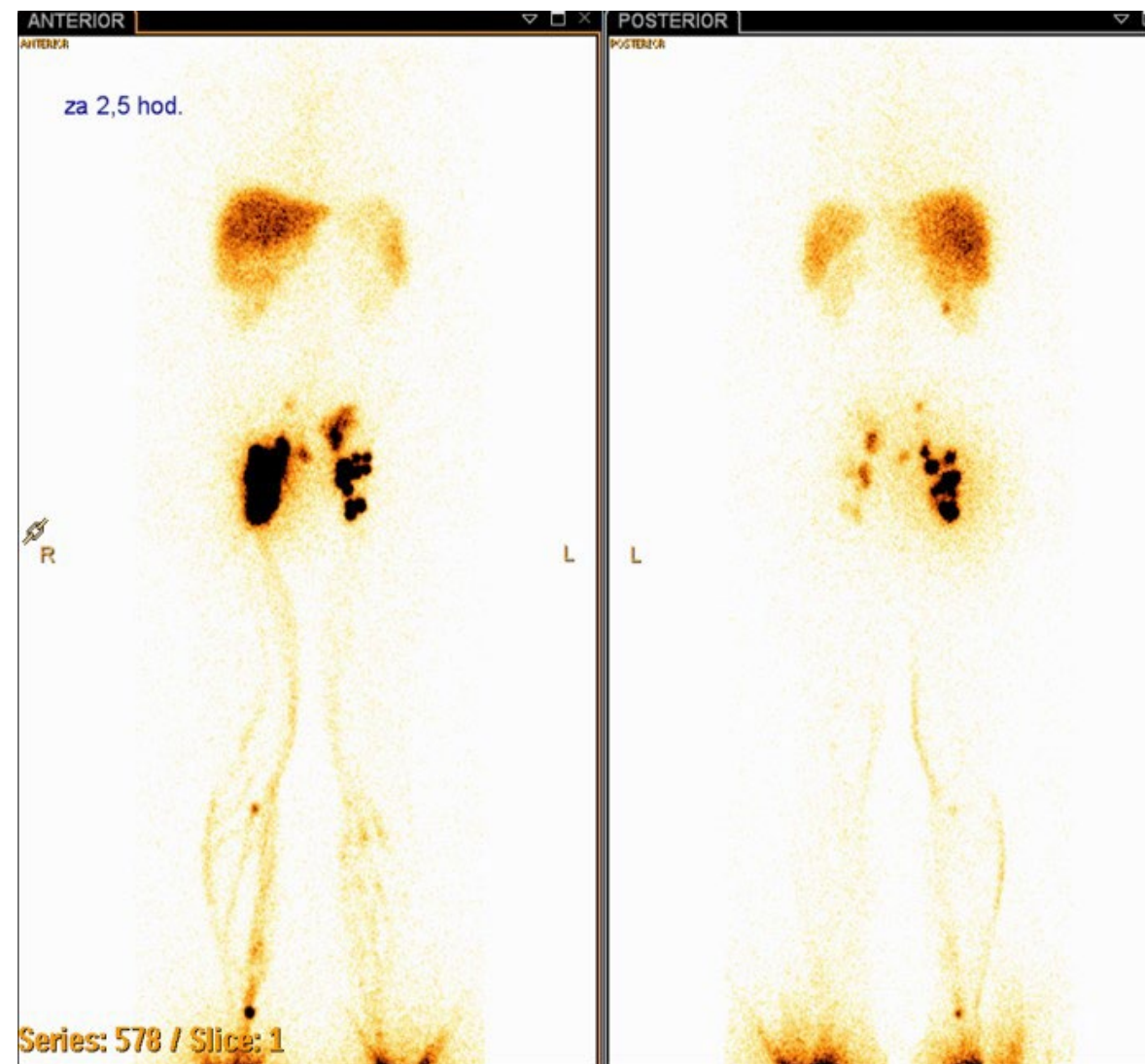
Scintigrafie
presynaptických
receptorů
DATSCAN
123-I



Lymfoscintigrafie



Normální



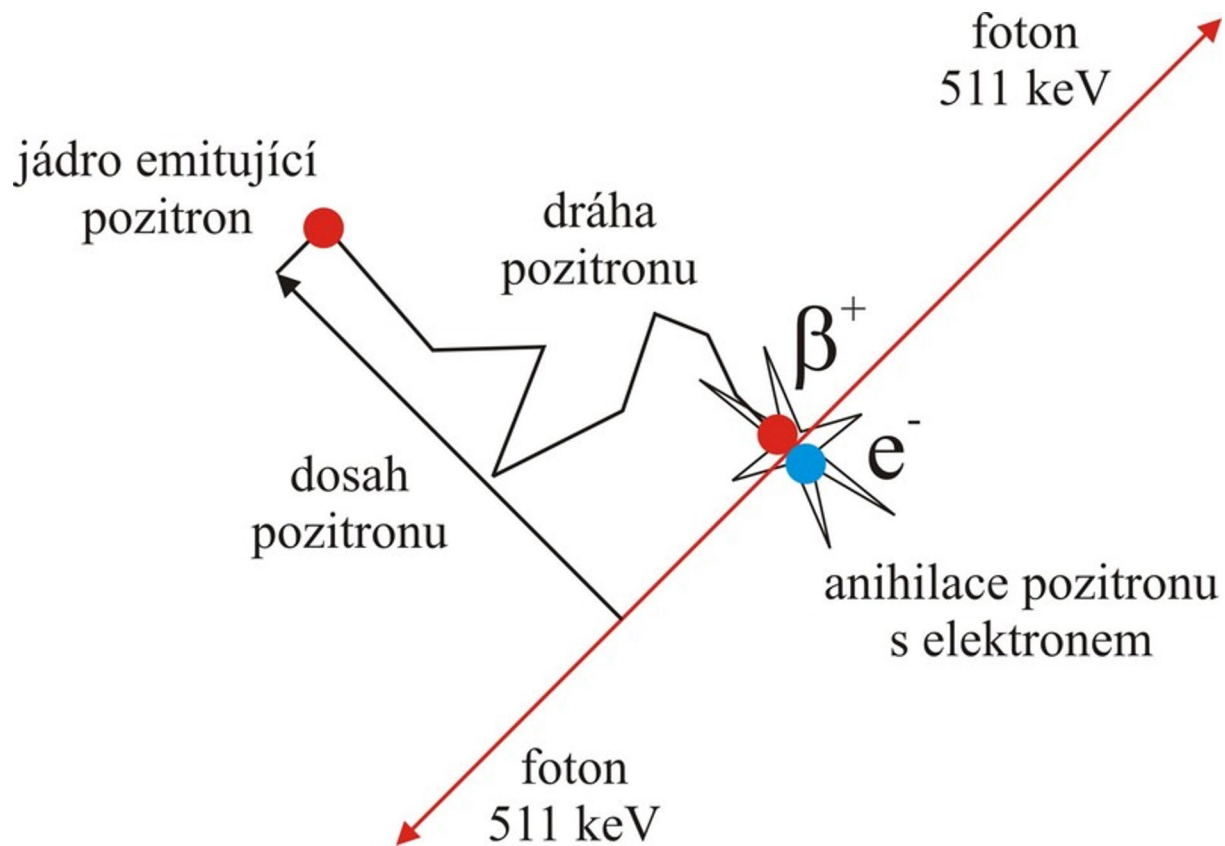
SPECT vs. PET

SPECT

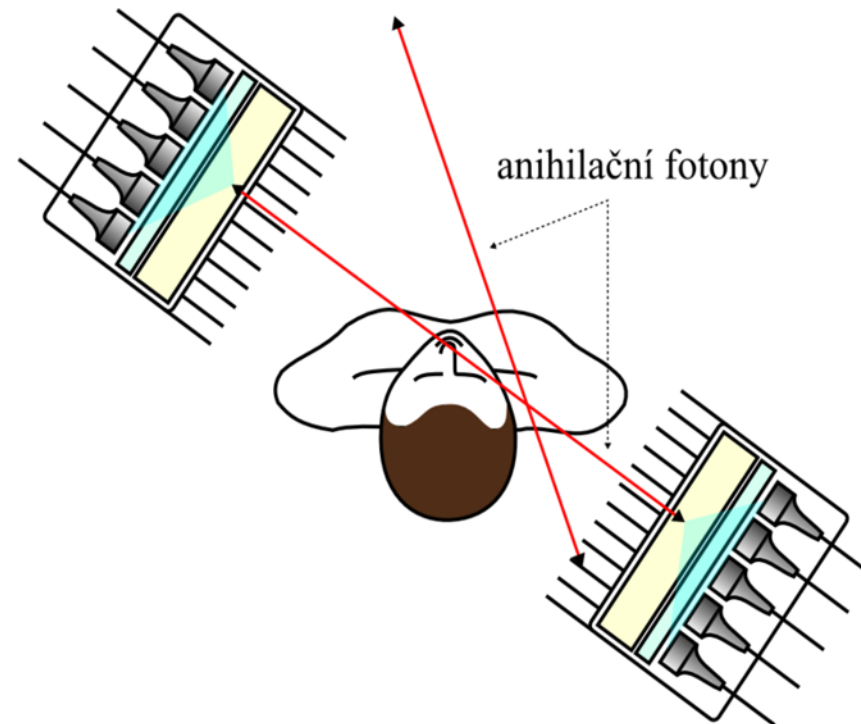
- Jednofotonová tomografie
- Pb kolimace
- Planární + tomo zobrazení
- Detektory /hlavy/ se otáčejí kolem pacienta
- Statický i dynamický režim snímání
- Radiofarmaka emitující gama záření

PET

- Dvoufotonová tomografie
- Elektronická koincidence
- Pouze tomo
- Prstenec detektorů v gantry registruje fotony ze všech projekcí současně
- Pouze statický
- Radiofarmaka pozitronová (beta+)



Detekujeme **anihilační záření** – nikoli pozitrony
 - time of flight (TOF)



Koincidenční detekce – registrace fotonů vzniklých

- ve stejné době
- v témže místě
- letících přesně v opačném směru od sebe

Historie PET

- Konec 60. let - Anger zkouší „tomografii“ a detekci anihilačního záření na scintilační kameře (^{18}F)
- 1975 - Ter Pogossian: první dedikovaný PET s BGO krystaly
- PET ... PET/CT ... PET/MR (2008)

U nás:

1999 první PET + cyklotron v PET centru Nemocnice

Na Homolce jako projekt IAEA

PET/MR - v republice 3x

2-[^{18}F] - fluoro-2-deoxy-D-glukóza - FDG

historicky první syntéza neaktivní FDG - 1968 prof. Pacák a Černý

označení ^{18}F : Ido 1978

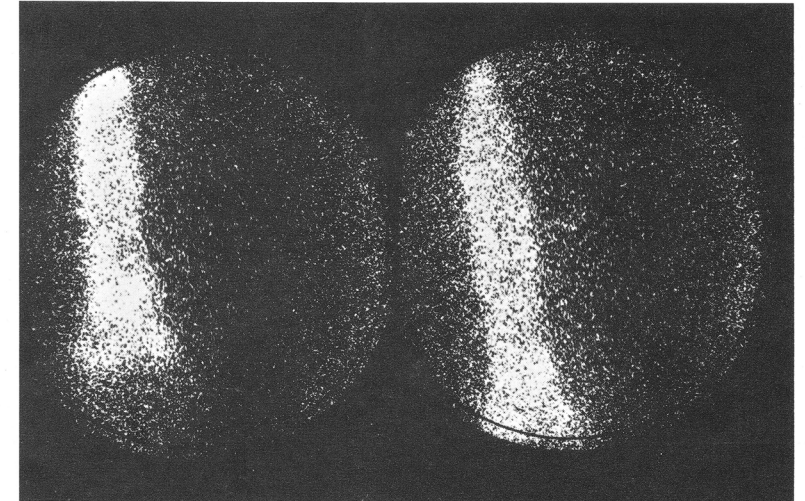


Abb. 70. Tomoszintigramme mit der Positronen-Szintillationskamera bei Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms im distalen Femurende nach $100 \mu\text{Ci } ^{18}\text{F}$. Bei geringer Verschiebung nach proximal ist das rechte Szintiphoto in einer 1,5 cm tieferen Schicht angefertigt. Die oberflächliche Schicht (links) offenbart unregelmäßige Aktivitätsablagerung im Femur, das tiefere Tomoszintigramm (rechts) läßt den als Längsspalt dargestellten Knochenmarkraum als Aussparung erkennen (FEINE, U., ZUM WINKEL, K.: Nuklearmedizin - Szintigraphische Diagnostik. Stuttgart: G. Thieme 1969)



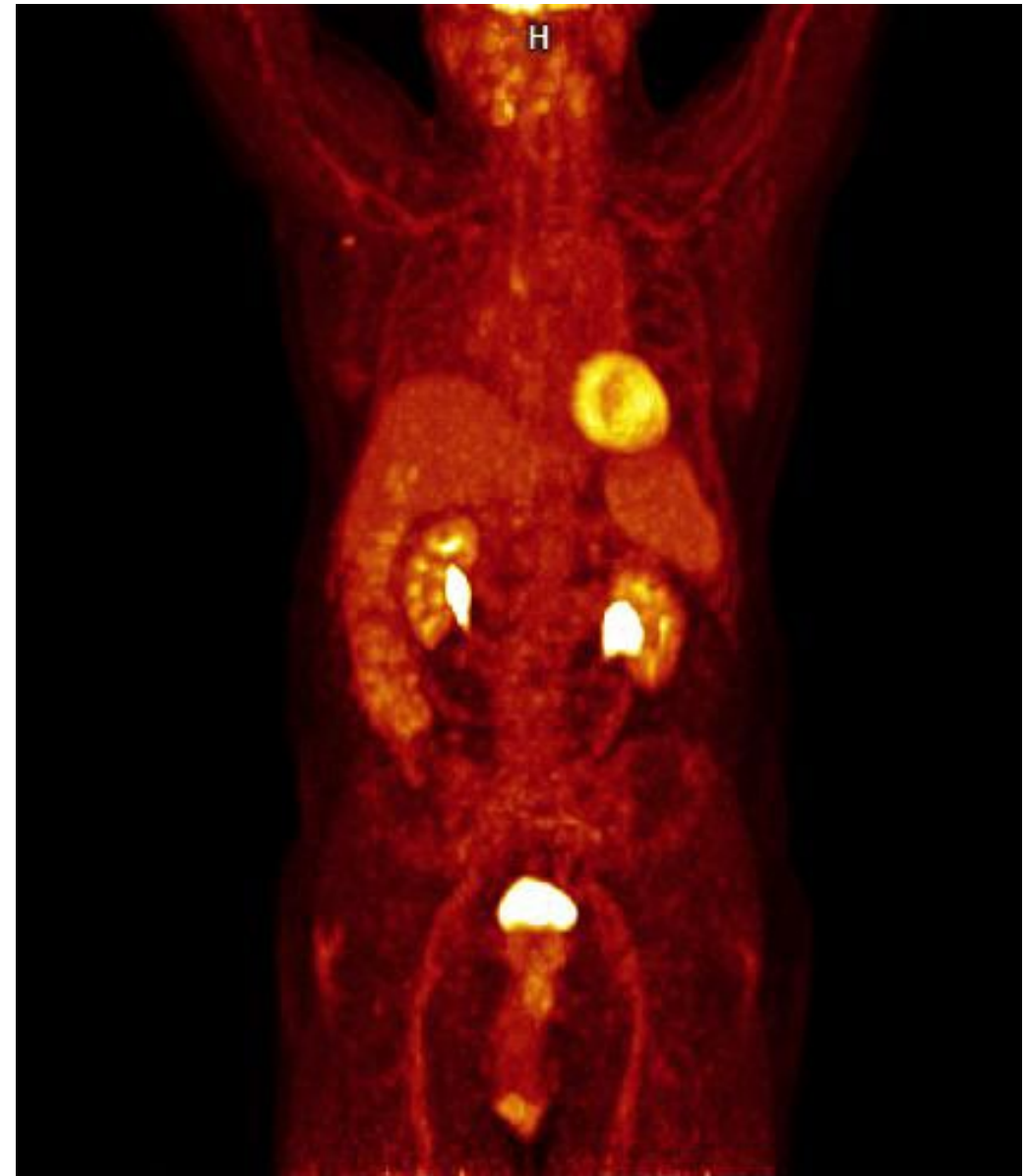
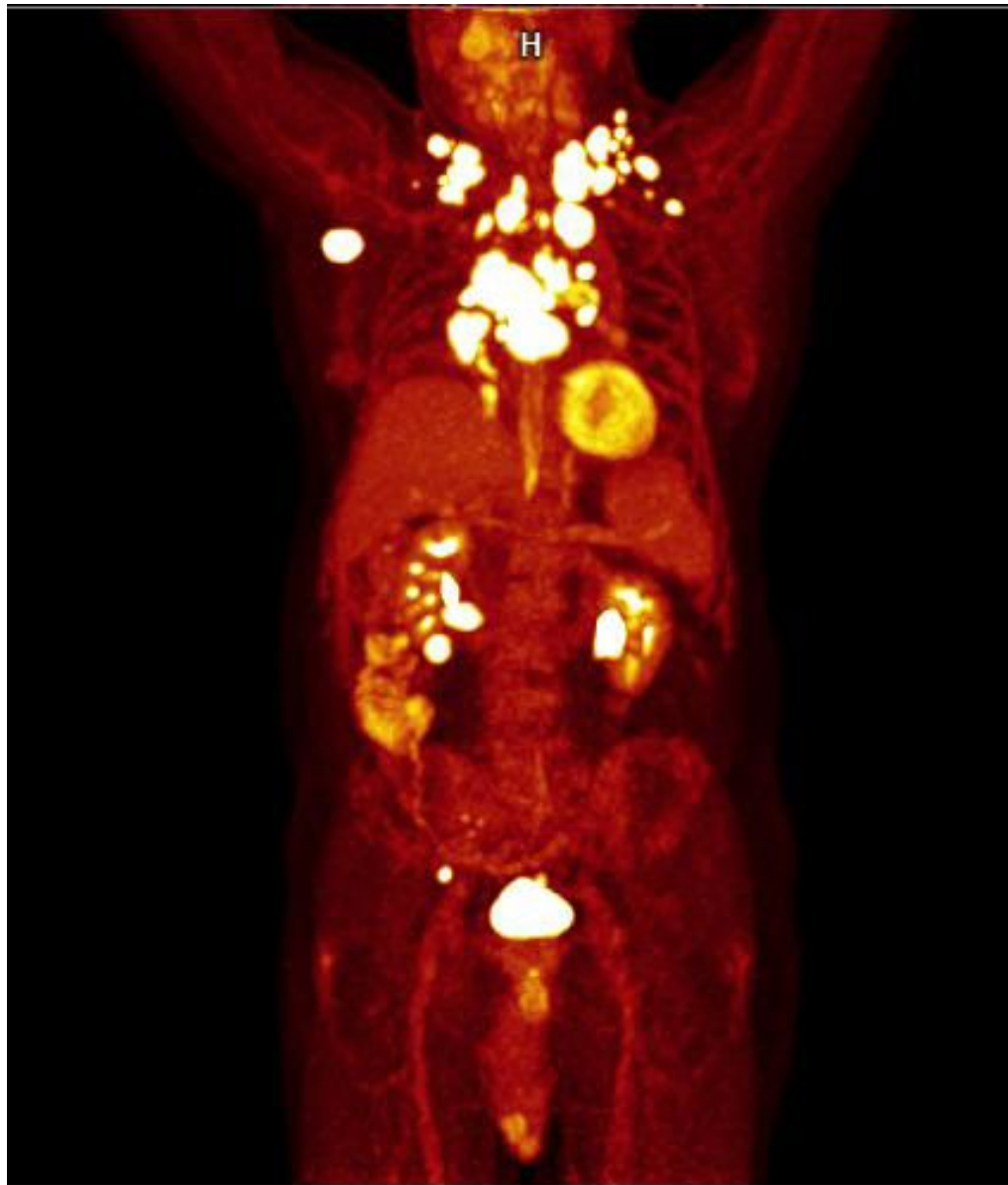
PET/MR



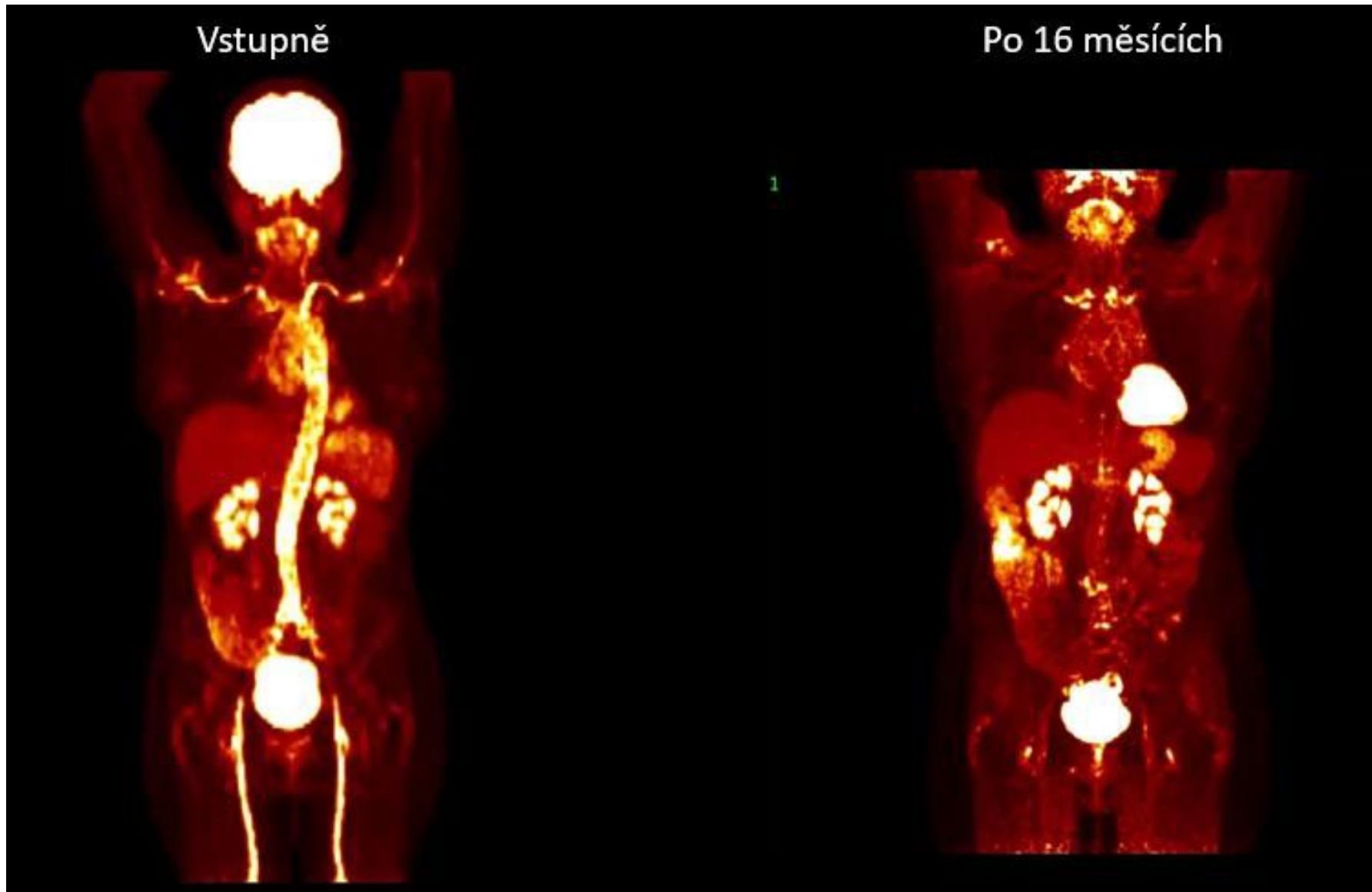
Radiofarmaka pro PET

- 18-F (skelet)
- 18-fluorodeoxyglukóza (místa zvýšeného metabolismu)
- Sloučeniny 18F: 18-FLT (fluorothymidin) – proliferace bb.
18-FCH (fluorocholin) – tvorba membrán
- 68Ga – generátor 68Ge/68Ga
68-Ga-DOTA deriváty
68-Ga-PSMA (prostatický specifický membránový antigen)

... a další

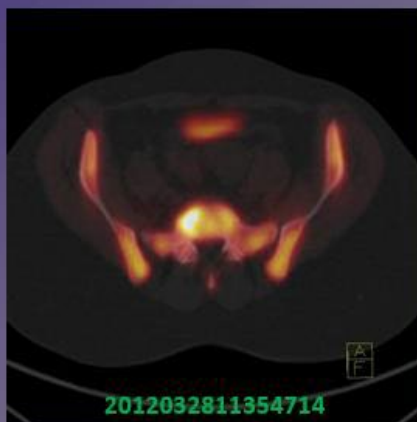
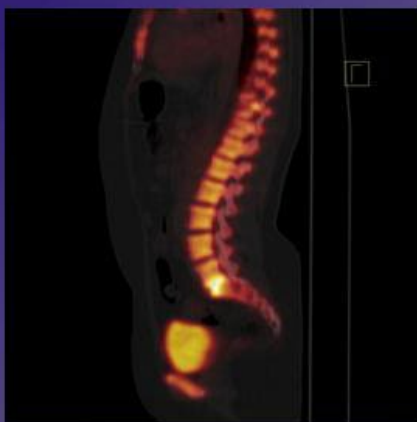
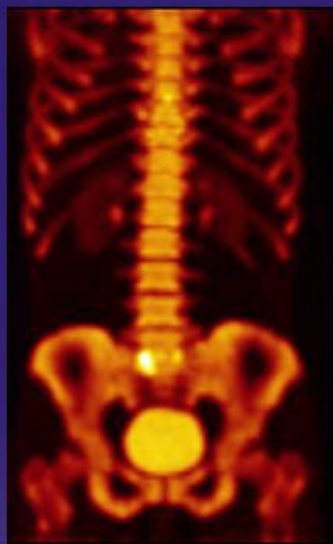
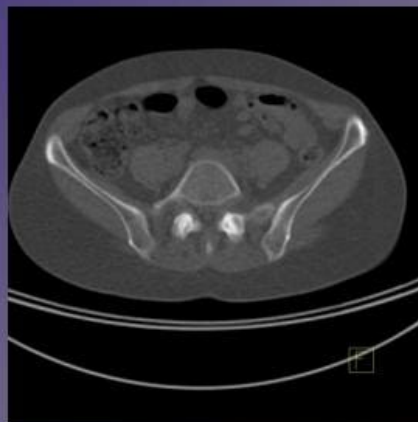
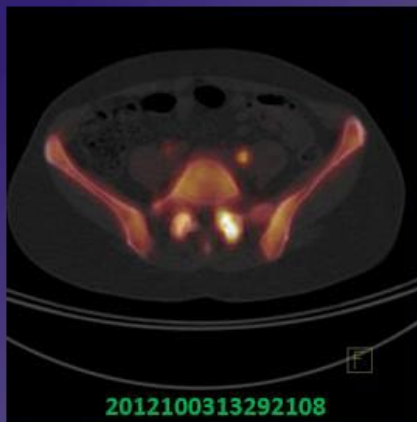
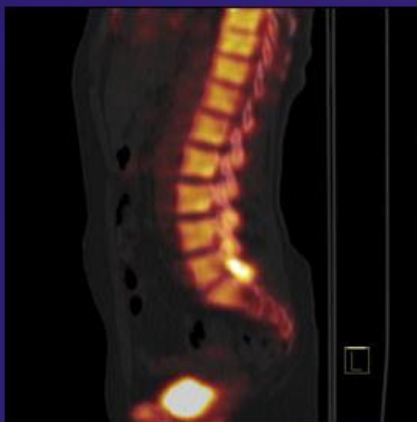


Karcinom plic (NSLCL) před a po biologické léčbě (18-FDG)
PET centrum NNH



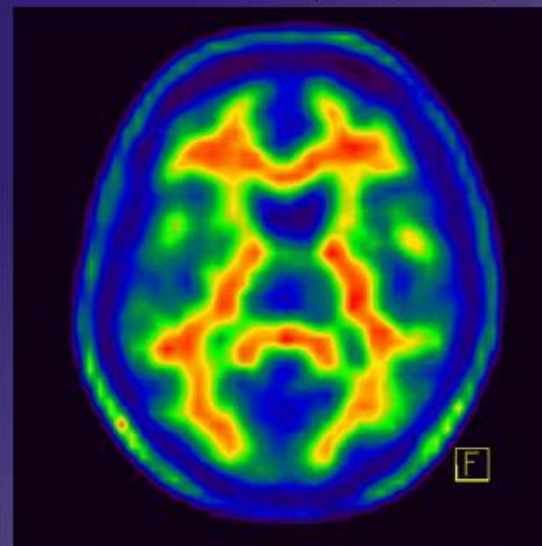
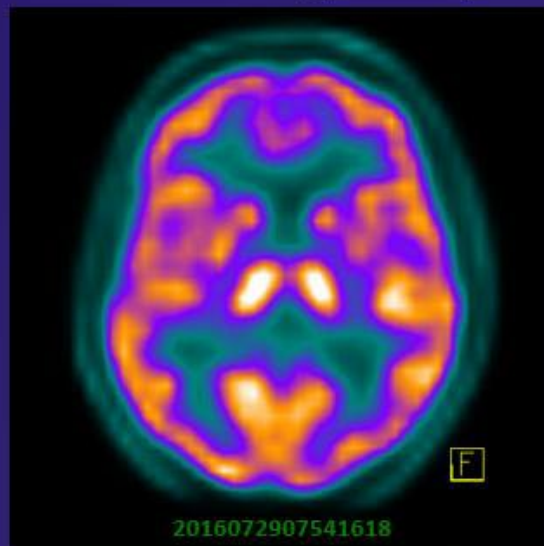
Vaskulitida před a po léčbě kortikoidy (18-FDG)
PET centrum NNH

NaF – neurochirurgie

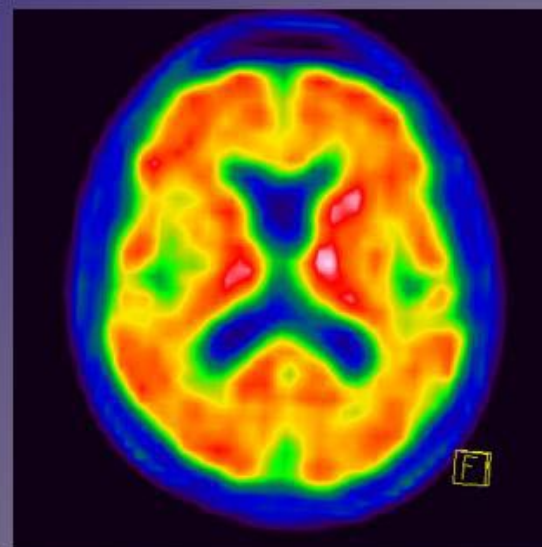
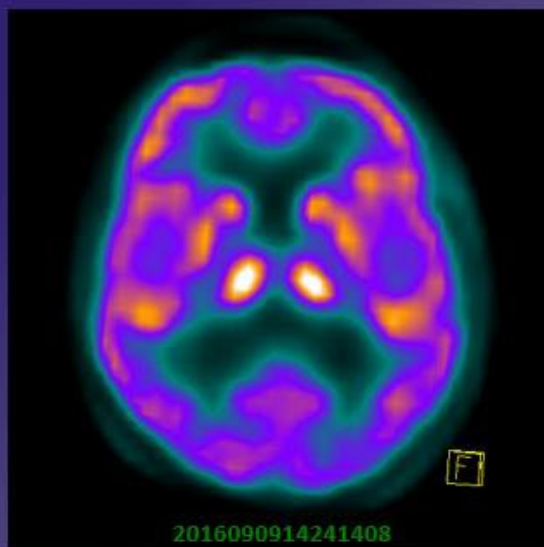


Časná fáze (perfuze)

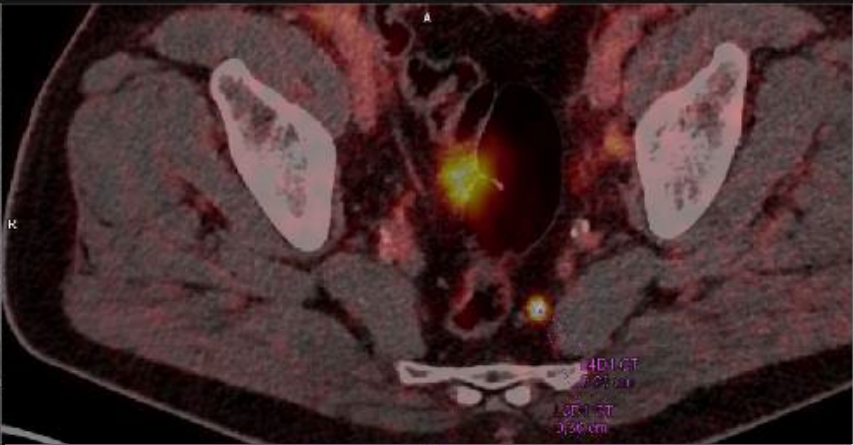
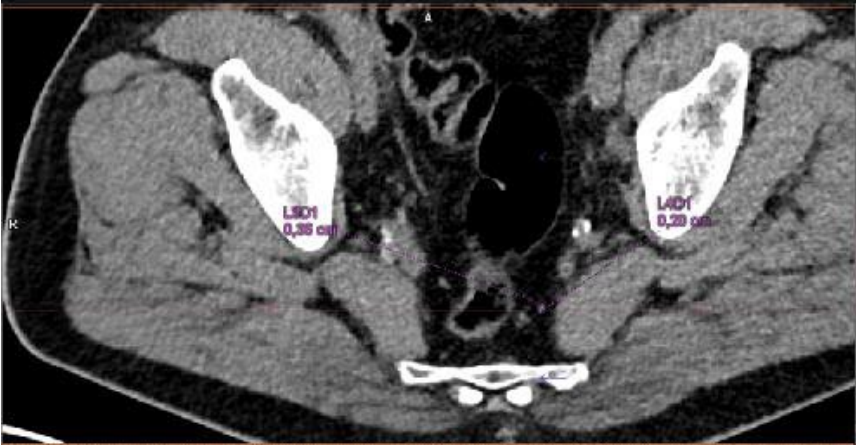
Pozdní fáze (amyloid)



Negativní nález

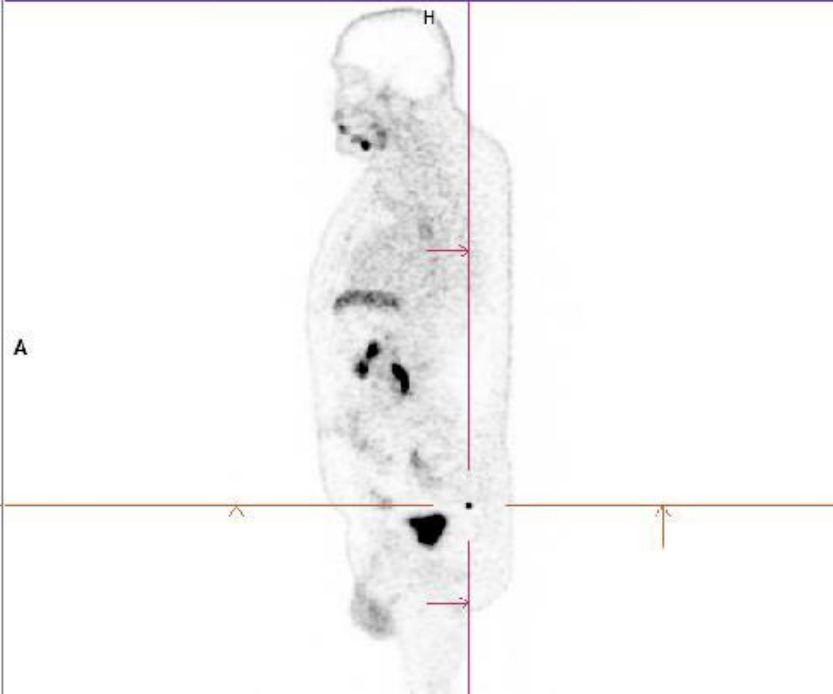
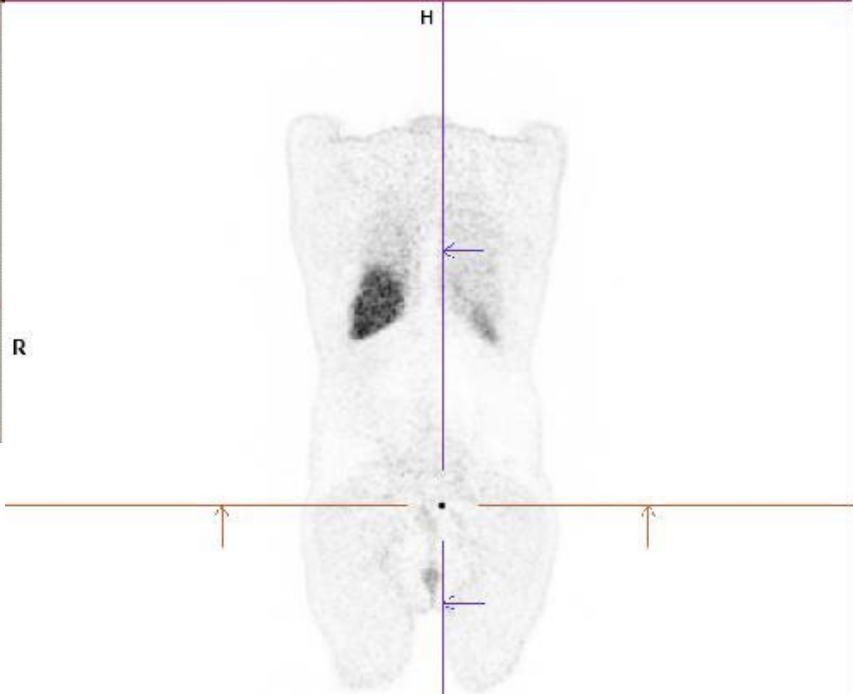
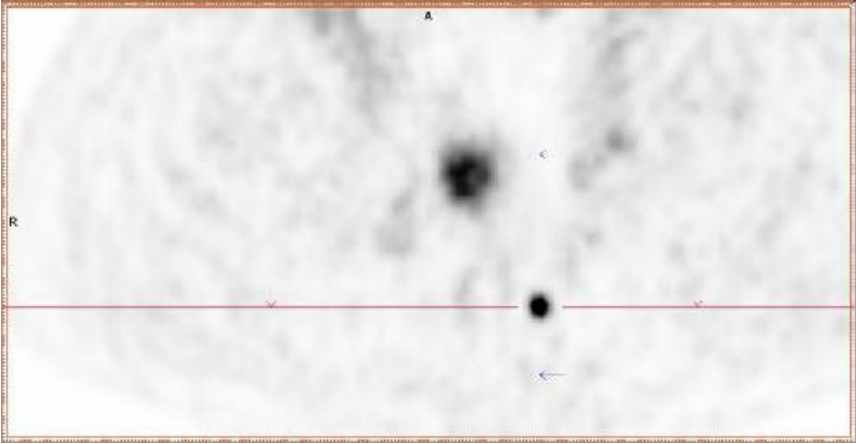


Pozitivní nález



68Ga-PSMA
Ca prostaty – 1000x vyšší
uptake než v normální tkáni
prostaty

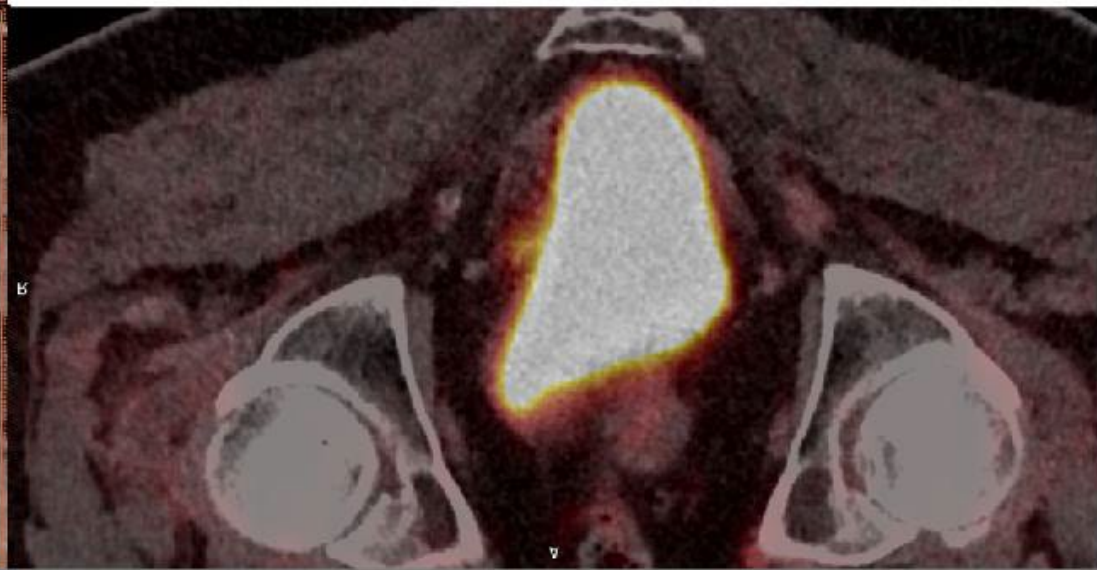
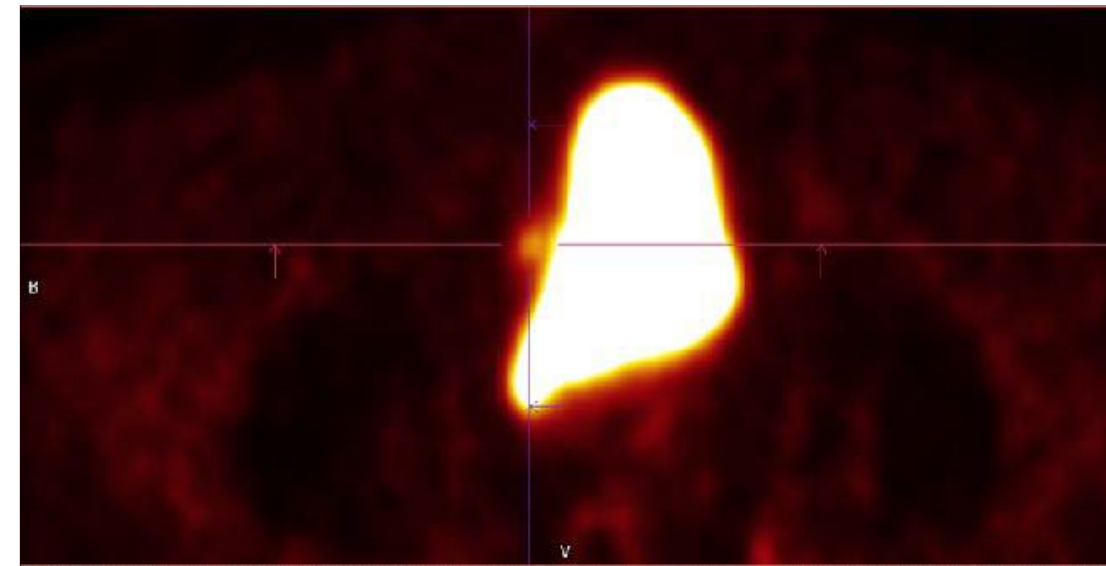
Meta v uzlině

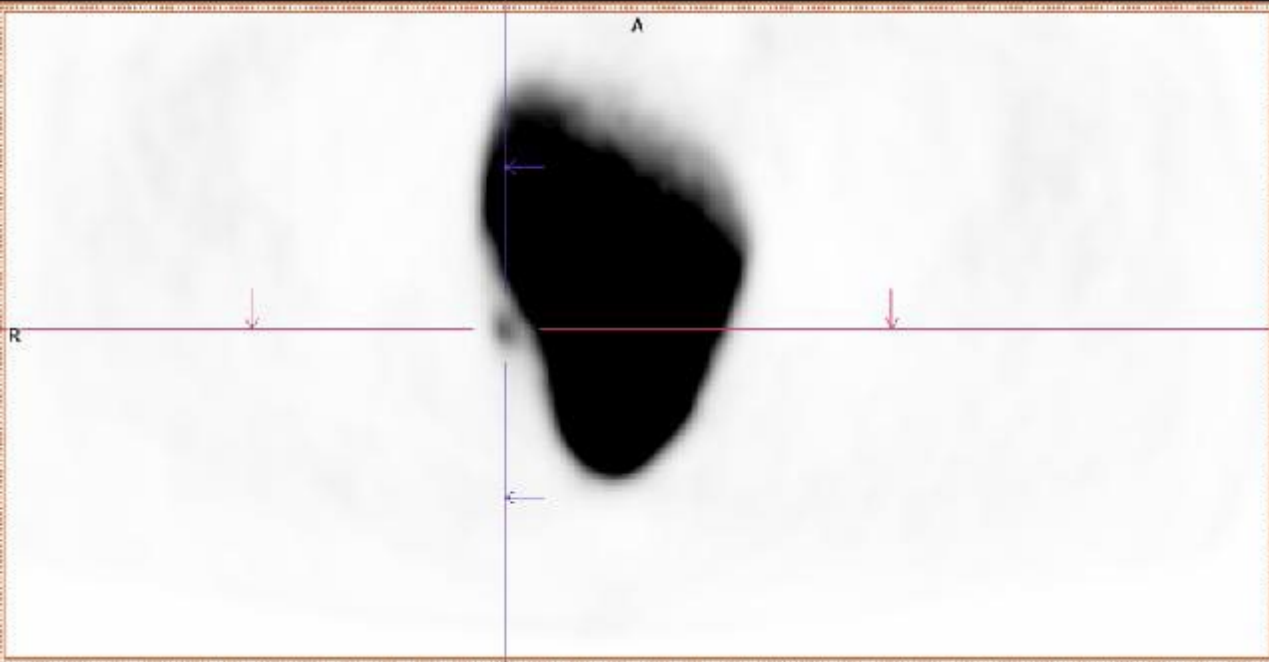
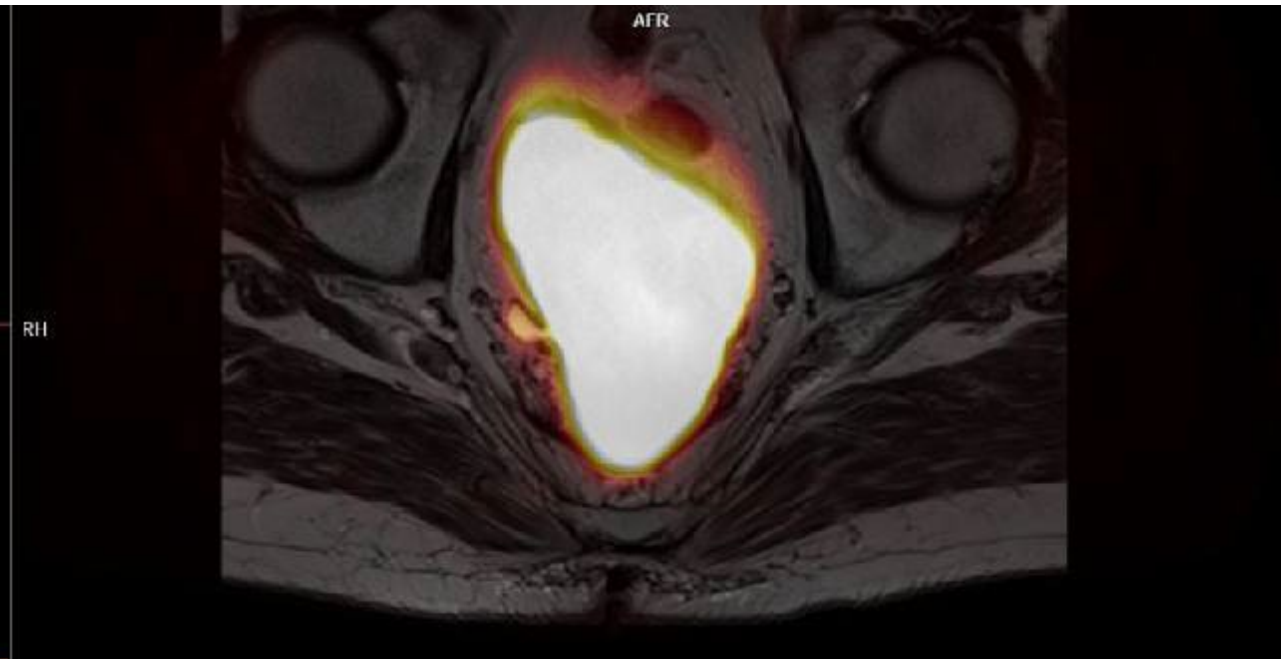
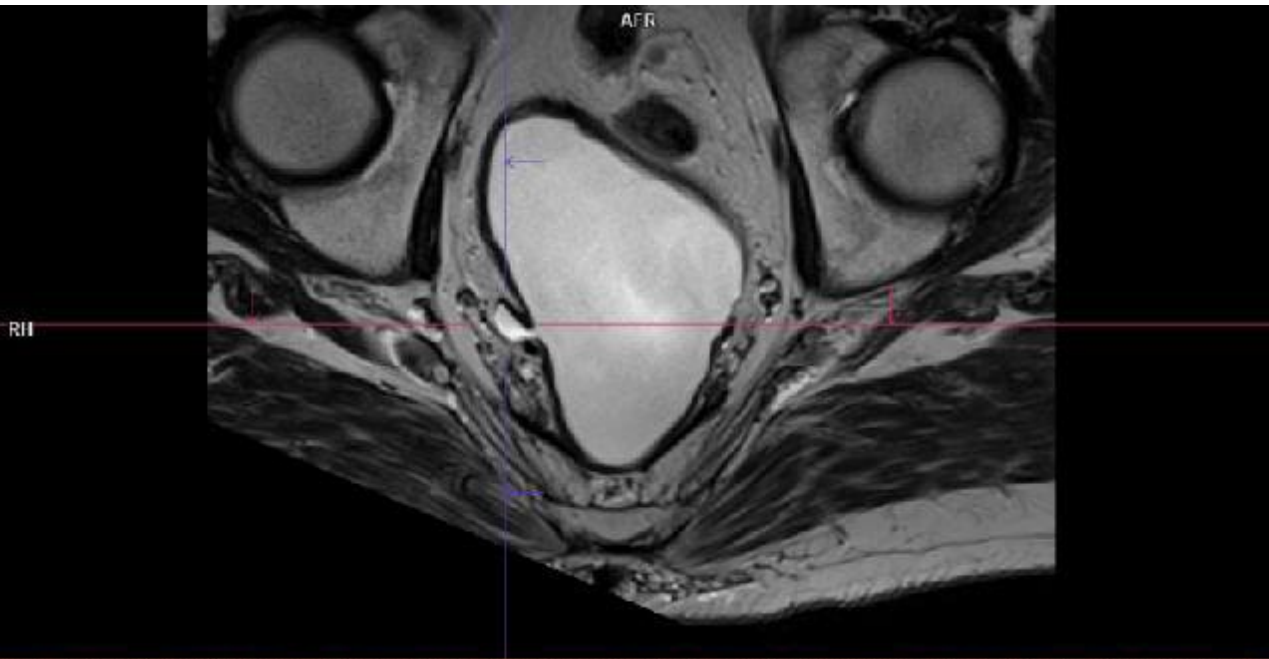


PET centrum NNH

PET/CT

PET centrum NNH





PET/MR

PET centrum NNH

Teranostika : diagnostika + terapie otevřenými zářiči

Nutný předpoklad: akumulace RF v cílové tkáni a retence v ní
minimální akumulace RF v normální tkáni

Po ověření diagnostickým RF (gama zářičem) následuje léčebná aplikace podobným RF, které je ale značeno beta nebo alfa zářičem - cílené ozáření přímo v patologické tkáni

Příklady:

Kostní metastázy : scinti 99mTc-HDP ... paliativní léčba 89-Sr, 151-Sm, 223Ra ...

Štítná žláza: 123-I léčba 131-I

Ca prostaty: 68-Ga-PSMA ...177-Lu-PSMA

Neuroendokrinní nádory: 68-Ga- DOTATOC ...177-Lu-DOTATATE



Děkuji
za pozornost